

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЛАГКУЕВА ИРИНА ДЖАБРАИЛОВНА

**МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО**

3.1.25. Лучевая диагностика

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научные консультанты:
академик РАН, д.м.н., профессор
Солодкий Владимир Алексеевич**

**доктор медицинских наук
Черниченко Наталия Васильевна**

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОЧАГОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКИХ. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Гистологические варианты опухолей легких.....	16
1.2. Молекулярно-генетический ландшафт немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).....	17
1.3. КТ скрининг рака легкого	19
1.3.1. Существующие алгоритмы диагностики при выявлении очагового образования легкого в РФ и других странах	22
1.3.2. Компьютерная томография в диагностике очаговых образований легких... <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">30</td>	30
1.3.3. Ассоциация гистологического подтипа рака легкого и визуализации на КТ	31
1.3.4. Йодные карты	33
1.3.5. Динамическая КТ	33
1.4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)	34
1.5. КТ-перфузия	37
1.6. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в диагностике очаговых образований легких	39
1.6.1. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением (МРТ ДКУ).....	40
1.7. Искусственный интеллект (ИИ) в диагностике очаговых образований легких	41
1.7.1. Радиомика и радиогеномика	42
1.7.2. Ассоциация между захватом опухолью ФДГ и мутационным статусом EGFR	46
1.8. Бронхоскопия в диагностике очаговых образований легких	47
1.9. Трансторакальная биопсия.....	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
2.1. Характеристика пациентов.....	62
2.2. Дизайн исследования	70
2.3. Компьютерная томография	74
2.4. Методика перфузионной ндКТ	75
2.5. Методика предварительной КТ-навигации	75

2.6. Методика бронхоскопического исследования	76
2.7. Методика бронхоскопического исследования под радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим контролем.....	79
2.8. Методика бронхоскопического исследования под сочетанным радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим и рентгенконтролем	81
2.9. Методика бронхоскопического исследования под контролем КТ в режиме флюороскопии (SmartView Rx).....	84
2.10. Цитологический метод исследования	88
2.11 Осложнения и технические трудности при выполнении трансбронхиальной биопсии под различными навигационными методами	92
ГЛАВА 3. ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ КТ-НАВИГАЦИЯ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОГО РЕНТГЕНО-БРОНХОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ (результат собственных исследований).	95
3.1. Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких.....	95
3.2 Результативность трансбронхиальных биопсий с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких.....	101
3.3 Клинический пример №3.3.1.....	117
ГЛАВА 4. ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ (рЭБУС) В КОМБИНАЦИИ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КТ-НАВИГАЦИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ (результат собственных исследований).	121
4.1 Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких.....	121
4.2 Результативность трансбронхиальных биопсий под радиальной эндобронхиальной ультрасонографией с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких	125
4.3 Клинический пример №4.3.1.....	138
ГЛАВА 5. ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ (рЭБУС) В КОМБИНАЦИИ С РЕНТГЕНКОНТРОЛЕМ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КТ-НАВИГАЦИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ (результат собственных исследований).	143
5.1 Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких.....	143
5.2 Результативность трансбронхиальных биопсий под радиальной эндобронхиальной ультрасонографией и рентгеноскопией с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких.....	147

5.3 Клинический пример №5.3.1.....	161
ГЛАВА 6. ТРАНСБРОНХИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПОД КТ КОНТРОЛЕМ В РЕЖИМЕ ФЛЮОРОСКОПИИ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КТ-НАВИГАЦИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ. ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОДОЗНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ БИОПСИИ СОЛИДНЫХ ОЧАГОВ ПОД КТ КОНТРОЛЕМ В РЕЖИМЕ ФЛЮОРОСКОПИИ (результат собственных исследований).....	166
6.1 Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких.....	166
6.2 Результативность трансбронхиальных биопсий под КТ контролем в режиме флюороскопии с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких.....	170
6.3 Клинический пример №6.3.1.....	189
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	195
ВЫВОДЫ	209
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	211
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	212
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	251
ПРИЛОЖЕНИЕ А. АЛГОРИТМ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ	251
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМ СИСТЕМЫ LUNG-RADS.	252

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААГ – атипическая аденоматозная гиперплазия;
- ВРКТ – высокого разрешения компьютерная томография;
- ИАСД – интеллектуальные автоматизированные системы диагностики;
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование;
- ИИ – искусственный интеллект;
- ИТК – ингибитор тирозинкиназы;
- ИЦХ - иммуноцитохимическое исследование;
- КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография;
- КТ – компьютерная томография;
- КТн – компьютерно-томографическая навигация;
- КТф – компьютерная томография в режиме флюороскопии;
- КУ – контрастное усиление
- нДПКТ – низкодозная перфузионная компьютерная томография
- НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого;
- НЭО – нейроэндокринные опухоли;
- ОГК – органы грудной клетки;
- ОКТ – оптическая когерентная томография;
- ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией;
- РЛ – рак легкого;
- РФП – радиофармацевтический препарат;
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
- ТББЛ –трансбронхиальная биопсия легких;
- ТБ – трансторакальная аспирационная биопсия;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ФДГ – фтордезоксиглюкоза;
- ЧУЦ – часы условного циферблата;
- ЭОП – электронно-оптического преобразователя;
- AFB – autofluorescence bronchoscopy – аутофлуоресцентная бронхоскопия;

BF – blood flow – скорость кровотока;

BV – blood volume – общий объем крови;

EBUS – endobronchial ultrasound – ультразвуковая навигация с радиальным эндоскопическим ультразвуком (R-EBUS);

ENB – electromagnetic navigation bronchoscopy – электромагнитная навигация;

HU – hounsfield unit – денситометрическая шкала единиц Хаунсфилда;

MinIP – minimum intensity projection – проекция минимальной интенсивности;

MIP – maximum intensity projection – проекция максимальной интенсивности;

NBI – narrow band imaging – узкоспектральная эндоскопия;

OR – odds ratio – отношение шансов;

ROI – region of interest – область интереса;

SRT – stereotactic radiation therapy – стереотаксическая лучевая терапия;

SUV – standardized uptake value – стандартизированная единица поглощения;

VATS-video-assisted thoracic surgery – видеоассистированная торакоскопическая хирургия;

VTR – volume rendering technique – техника объемного преобразования;

WLB – white light bronchoscopy – бронхоскопия в белом цвете;

PS – permeability surface – проницаемость сосудистой стенки.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Проблема дифференциальной диагностики очаговых образований легких в Российской Федерации (РФ) и в мире на сегодняшний день сохраняет свою актуальность [92]. Активное применение компьютерной томографии в рутинной практике способствовало увеличению выявляемости очагов в легких. Основной вопрос, который встает перед специалистами при обнаружении у пациента очага в легком – является ли этот очаг злокачественной опухолью [194].

Рак легкого – грозное заболевание, сочетающее в себе различные гистологические и молекулярные типы, по-прежнему является основной причиной смертности среди онкологических заболеваний в мире [1, 176]. Для лечения рака легкого используются хирургический метод, лучевая терапия и химиотерапия в различных режимах и комбинациях [89, 203]. Революционные изменения в иммунотерапии открывают новые возможности в лечении рака легкого. Однако, несмотря на применение всех современных методов лечения, пятилетняя выживаемость больных раком легкого остается низкой и, в зависимости от гистологического типа, не превышает 15 % [101, 134].

Низкая эффективность лечения рака легкого объясняется, прежде всего, несвоевременной диагностикой патологии – большинство пациентов со злокачественными опухолями легких на момент постановки диагноза имеют III–IV стадию заболевания [229].

Скрининговые исследования с использованием низкодозной КТ продемонстрировали возможность раннего выявления рака лёгкого и улучшение выживаемости пациентов, прошедших скрининг [221].

Разработаны лучевые методы, критерии для неинвазивной диагностики, а также алгоритмы, определяющие тактику ведения пациента в зависимости от результата диагностики. Тем не менее, в ряде случаев однозначно исключить злокачественный характер очага в легком не представляется возможным [257, 309]. В отношении очаговых изменений в легких правомерно высказывание как о схожести рентгенологической картины при разных заболеваниях, так и о ее

различиях при одних и тех же патологических состояниях, что безусловно требует верификации [109, 278, 289].

Бронхоскопия занимает важное место в обследовании больных с патологией легких. По принятому в РФ алгоритму обследования всем пациентам на первом этапе инвазивной диагностики показана бронхоскопия с биопсией. На сегодняшний день метод является единственным физиологичным и позволяет через естественные анатомические пути получить материал из ткани легкого для последующего изучения с минимальным риском развития осложнений в сравнении с более агрессивными хирургическими методами [204].

По данным ряда исследователей результативность бронхоскопии при размерах очагов в легком до 30 мм и различной их локализации остается низкой, что потенцирует поиск путей оптимизации диагностики. Прежде всего в плане повышения чувствительности и точности методов неинвазивной лучевой визуализации и малоинвазивных методов получения материала из зоны интереса [104].

Результативность верификации процесса при бронхоскопии зависит от ряда факторов. Получение материала из очага в легком при бронхоскопии для последующего цитологического или морфологического исследования связано с верно выстроенным путем введения биопсийных инструментов. Одним из вариантов решения данного вопроса является навигация трансбронхиальной биопсии по данным компьютерной томографии [18]. Метод позволяет предварительно определить оптимальную трассу до зоны интереса при планировании исследования. Однако, даже в этом случае, присутствует вероятность отрицательного результата биопсии, связанного, в частности, со строением бронхиального дерева. Применение навигационных технологий в режиме реального времени, таких как: рЭБУС, рентгеноскопия, КТ в режиме флюороскопии позволяют оценить корректность положения биопсийных инструментов относительно очага в процессе выполнения исследования [69, 124, 283].

Получение диагноза с применением малоинвазивных методов чрезвычайно актуально для пожилых людей, пациентов с выраженными эмфизематозными изменениями в легких, с отягощенным коморбидным фоном, так как позволяют избежать трансторакальную аспирационную биопсию и видеоторакоскопию – вмешательства сопряжены с риском пневмоторакса и кровотечения [148, 220, 281]. Диагностика злокачественного процесса при маленьких размерах очагов у пациентов старше 75 лет с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, у которых ввиду тяжести сопутствующей патологии риск осложнений операции слишком высок, позволяет проводить радикальную лучевую терапию с малым объемом поля облучения, минимальной травматизацией окружающих тканей. Не более трети пациентов этого возраста могут быть оперированы [66, 165, 234].

С учетом объема органа, сложного анатомического строения, различных вариаций локализации, размеров, структуры, соотношения очагов с бронхами вопрос выбора оптимальной комбинации методов является крайне актуальным. Немаловажное значение имеет и финансовая часть проблемы, так как вышеперечисленные исследования реализуются с применением высокотехнологичного, дорогостоящего оборудования, представленного не во всех лечебных учреждениях, а также сроков постановки окончательного диагноза.

Все вышеперечисленное делает необходимым детальное изучение возможностей лучевых, эндоскопических, гибридных методов в дифференциальной диагностике очаговых образований легких и, в первую очередь, в выявлении раннего рака легкого, проблемой, которая является не только медицинской, но и социальной, с учетом неуклонного роста числа больных с впервые выявленным недугом.

Цель исследования

Улучшить результаты ранней диагностики периферического рака легкого на основе разработки и внедрения нового алгоритма использования современных навигационных лучевых, эндоскопических и комбинированных методов.

Задачи исследования

1. Внедрить методику КТ-навигации для повышения результативности трансбронхиальной биопсии при периферических новообразованиях в легких менее 3 см в максимальном измерении (далее малых размеров).
2. Разработать и апробировать методику трансбронхиальной биопсии после предварительной КТ-навигации под контролем КТ в режиме флюороскопии у пациентов с очаговыми образованиями в легких малых размеров. Определить показания к ее применению.
3. Изучить возможности низкодозной перфузионной КТ для повышения эффективности КТ-навигации и результативности трансбронхиальной биопсии солидных очагов в легких, выполняемой под контролем КТ в режиме флюороскопии.
4. Провести анализ результативности бронхобиопсий у пациентов с очаговыми (менее 3 см) образованиями в легких после предварительной КТ-навигации, КТ-навигации выполненной под дополнительным контролем рЭБУС, при сочетании рЭБУС и рентгеноскопического контроля, под контролем КТ в режиме флюороскопии по сравнению с результативностью трансбронхиальных биопсий выполненных без лучевой навигации.
5. На основании результатов цитологического, иммуноцитологического и гистологического исследований биопсийного материала провести сравнительный анализ чувствительности и точности трансбронхиальной биопсии при различных вариантах лучевой навигации у пациентов с периферическим раком легких.
6. Разработать научно обоснованный алгоритм получения диагностически значимого материала при трансбронхиальной биопсии для морфологической верификации диагноза у больных с подозрением на периферический рак легкого при размерах образования до 3 см.

Научная новизна исследования

1. Впервые на большом клиническом материале оценена диагностическая эффективность современных лучевых и эндоскопических методов диагностики

очаговых образований легких размером менее 3 см. Проведен анализ возможностей каждого метода лучевой навигации при трансбронхиальной биопсии по результатам показателей их чувствительности и точности.

2. Впервые в отечественной практике апробирована и внедрена методика трансбронхиальной биопсии под контролем КТ-флюороскопии. Определены показания к ее применению, изучены ее возможности и доказаны преимущества в ранней диагностике периферического рака легкого.

3. Разработаны показания к применению гибридных лучевых методов навигации для получения при бронхобиопсии репрезентативного материала для морфологической верификации диагноза.

4. Разработаны комплексные мультимодальные методы ранней диагностики рака легкого, включающие обязательное проведение предварительной КТ-навигации, в последующем выполнение бронхобиопсии в условиях рЭБУС, рЭБУС и рентгеноскопического контроля, КТ-контроля в режиме флюороскопии, оценена результативность бронхобиопсии.

5. Впервые предложен новый алгоритм комплексной лучевой и эндоскопической диагностики рака легкого, основанный на использовании гибридных методик лучевой навигации для повышения результативности бронхобиопсии.

Практическая значимость

Проведение предварительной КТ-навигации и использование комбинированных лучевых и эндоскопических навигационных методик повышает информативность бронхобиопсии в дифференциальной диагностике периферических образований легких, в том числе в выявлении рака легкого I стадии.

Определены диагностические возможности сочетанных навигационных рентгенологических, эндосонографических методов в определении нозологии периферических образований легких малых размеров.

Рекомендовано использование алгоритма применения различных лучевых и эндовизуальных методик и их комбинаций у больных с периферическими образованиями в легких менее 3 см различной локализации и плотности с целью получения репрезентативного биопсийного материала и сокращения сроков установления диагноза.

Положения, выносимые на защиту

1. При планировании бронхобиопсии у пациентов с периферическими образованиями в легких размерами менее 3 см в диаметре проведение предварительной КТ-навигации с построением маршрута проведения биопсийных инструментов при бронхоскопии является обязательным условием для получения информативного биопсийного материала.

2. Сочетание предварительной КТ-навигации и разработанной методики КТ-флюороскопии в процессе бронхобиопсии позволяет получать диагностически значимый материал при малых очаговых образованиях в легких, в том числе при образованиях менее 1 см в диаметре и при наличии симптома «матового стекла».

3. Сочетанное применение предварительной КТ-навигации и методов эндовизуальной и лучевой навигации (рЭБУС, Rg-скопия, КТ-флюороскопия) обеспечивает высокий уровень морфологической верификации очаговых образований легких малого размера.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на конгрессе «Российского Общества Рентгенологов и Радиологов 2018г», XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 2023г, на XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 2024г, конгрессе Радиология – 2025г (2 доклада), XXXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 2025г.

Результаты диссертационного исследования доложены на совместном заседании научно-практической конференции и совета по аprobации докторских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 30.10.2025г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования используются в работе методического аккредитационно-симуляционного учебного центра МЗ РФ на базе РНЦРР, кафедре онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко РУДН и кафедре рентгенорадиологии ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова, при проведении тематических лекций, при прохождении курсов профессиональной переподготовки врачей-рентгенологов, врачей-эндоскопистов, врачей-онкологов.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки цели и задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором впервые в России разработана и внедрена методика выполнения бронхобиопсии в условиях КТ-флюороскопии, проведен анализ КТ-исследований органов грудной клетки, ндПКТ, выполнена предварительная компьютерно-томографическая навигация. Автор лично принимал участие при выполнении бронхоскопии с бронхобиопсиями под рЭБУС навигацией, рентген-навигацией и КТ-флюороскопией в режиме реального времени в исследуемой группе пациентов. Автором проведен ретроспективный анализ данных пациентов контрольной группы, сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного, рентгенологического, компьютерно-томографического, инструментального, эндоскопического и эндосонографического материалов и сформулировано научное обоснование комплексного решения проблемы дифференциальной диагностики периферических образований легких малых размеров.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликованы 12 научных работ, в том числе: 12 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих

рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из которых 6 индексированы в международной системе SCOPUS. Имеется заявка на патент № 2025116881

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 254 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 4 клинических наблюдений, списка использованной литературы, содержащего 31 отечественных и 290 зарубежных источников, 2 приложений. Работа иллюстрирована 29 рисунками, 31 графиком и 81 таблицей.

ГЛАВА 1. ОЧАГОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКИХ. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Очаговое образование легких – это округлое или близкое к окружной форме новообразование диаметром до 3 см, не ассоциированное с ателектазом, лимфаденопатией средостения или плевральным выпотом, с возможной кальцификацией или кавитацией [92]. Очаги более 3 см выделяют как «патологические массы». Их классифицируют на солидные, несолидные (по типу «матового стекла») и частично солидные (субсолидные). Солидные встречаются чаще, однако субсолидные потенциально более злокачественны. При обнаружении очага в легких в первую очередь перед специалистом встает вопрос о вероятности злокачественности этого новообразования. Риск злокачественности повышается в соответствии со следующей тенденцией: узлы менее 5 мм – менее 1 %, 5–9 мм – 2–6 %, 8–20 мм – 18 %, более 20 мм – более 50 % [194]. До 51 % курильщиков старше 50 лет имеют по данным компьютерной томографии (КТ) очаговые изменения в легких. Этиология этих очагов может быть совершенно различной, представлена в таблице 1.1

Таблица 1.1 – Этиология и нозология легочных очагов.

Этиология	Нозология
Неопластическая	Рак легкого, метастазы, карциноид
Доброкачественная	Гамартома, артериовенозная мальформация
Инфекционная	Гранулема, окружная пневмония, абсцесс, септическая эмболия
Неинфекционная	Амилоидома, субплевральный/внутрилегочный лимфатический узел, ревматоидный узелок, грануллематоз вегенера, фокальный фиброз, инфаркт
Врожденная аномалия	Секвестрация, бронхогенная киста, бронхиальная атрезия с мukoидным уплотнением

Выявление очаговых образований легких может быть пассивным (случайная находка при выполнении КТ грудной клетки без непосредственной цели их выявления) и активным (скрининг).

1.1 Гистологические варианты опухолей легких

Последней классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), определяющей критерии установки гистологического и молекулярно-генетического анализа опухолей легких, является 5 издание от 2021г [1].

1. Папилломы;
2. Аденомы (в т.ч. новая нозология: бронхиолярная аденома/реснитчатая мукоидулярная папиллярная опухоль);
3. Прекурсоры аденокарцином (атипичная аденоматозная гиперплазия, аденокарцинома *in situ*: немуцинозная, муцинозная);
4. Аденокарциномы (со стелющимся типом роста (*lepidic*), ацинарная, папиллярная, микропапиллярная, солидная, инвазивная муцинозная, смешанная инвазивная муцинозная и немуцинозная, коллоидная, фетальная, кишечного типа).
5. Прекурсоры плоскоклеточных карцином (плоскоклеточная карцинома *in situ*);
6. Плоскоклеточные карциномы (ороговевающий, неороговевающий, базалоидный, в т.ч. лимфоэпителиальная карцинома);

В новой классификации 2021г степень дифференцировки плоскоклеточного рака снова не нашла применения, как и ранее в 2015г. Деление этих опухолей на ороговевающие, неороговевающие и базалоидные не имеет прогностического значения и не отражает степени злокачественности.

7. Крупноклеточная карцинома;
8. Аденосквамозная карцинома;
9. Саркоматоидные карциномы;
10. Другие эпителиальные опухоли, включающие NUT-карциному и торакальную недифференцированную опухоль с дефицитом SMARCA4. Последняя — опухоль высокой степени злокачественности с эпителиальным или рабдоидным фенотипом, обычно поражающая легкое с вовлечением плевры и тканей грудной клетки, средостения у молодых людей (средний возраст: 48 лет), чаще мужчин, с выраженной ассоциацией с курением [233]. В случае выявления

опухоли с подобной гистологической картиной авторы советуют проводить дифференциальную диагностику с лимфопролиферативными заболеваниями, NUT-карциномой, герминоклеточными опухолями, нейроэндокринными карциномами, меланомой и разными типами низкодифференцированных сарком. Следует учитывать, что мутация в гене SMARCA4 иногда (до 5 % случаев) выявляется в немелкоклеточных карциномах легких; в этих случаях необходимо ориентироваться на морфологические данные: наличие характерных признаков железистой или плоскоклеточной дифференцировки (в том числе, при иммуногистохимическом исследовании). Эта же мутация может быть обнаружена в ткани легочных метастазов с первичным очагом в других органах (например, матка, почка, желудок, поджелудочная железа), поэтому необходимо учитывать всю клиническую картину [188].

11. Опухоли по типу опухолей слюнных желез (мукоэпидермоидная карцинома, аденоцитозный рак, эпителиально-миоэпителиальная карцинома, плеоморфная аденома, гиалинизирующая светлоклеточная карцинома).

12. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) легких (типичный и атипичный карциноиды, нейроэндокринная опухоль/карциноид с высокой митотической активностью, крупно- и мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы).

1.2. Молекулярно-генетический ландшафт немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

Революционным изменением в терапии НМРЛ стало выявление молекулярно-генетических мишеней и разработка таргетных препаратов, специально нацеленных на определенную мишень. Так в 2009г появились первые результаты рандомизированного исследования IPASS, продемонстрировавшего преимущества терапии ингибитором тирозинкиназы (ИТК) EGFR гефитинибом у пациентов с прогрессирующим НМРЛ при наличии мутации EGFR по сравнению со стандартной химиотерапией на основе препаратов платины [100, 176]. В 2007г исследование Soda с соавт. показало, что инверсия плеча хромосомы 2р ассоциирована с образованием гена слияния EML4-ALK. Эта ситуация имеет

место до 7 % случаев НМРЛ и отвечает за чувствительность к препарату кризотиниб [249]. Дальнейшее бурное развитие этого направления и сопутствующее появление соответствующих фармпрепаратов привело к включению определения ряда молекулярно-генетических изменений ткани опухоли в обязательный список процедур для диагностики НМРЛ (в основном аденокарцином). На сегодняшний день российские рекомендации для онкологов включают следующее:

«При выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических и ИГХ исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций вне зависимости от стадии: «обязательный объем тестирования» [мутации гена EGFR (18–21 экзоны), транслокации ALK (в том числе, методом ИГХ), транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E] и «возможный объем тестирования» [транслокации RET, мутации c-MET, амплификация c-MET, мутации 20 экзона HER2, амплификации HER2, мутации KRAS и транслокации NTRK, вставки (инсерции) в 20 экзоне гена EGFR] могут быть полезны не только для определения тактики лечения в рамках стандартов, но и для включения пациента в клинические исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, что может обеспечить значимую выгоду для пациента в сравнении со стандартным лечением. Молекулярно-генетическое и ИГХ исследования могут быть оправдано и при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа или в случаях плоскоклеточного рака у некурящих молодых больных (<50 лет). С учетом гетерогенности опухолей и появления новых мутаций целесообразны повторные биопсии с целью изменения лечебной тактики. При необходимости возможно использовать высокопроизводительное секвенирование (NGS) как метод молекулярного профилирования рака легкого для тестирования биомаркеров с учетом текущей доступности лекарственных препаратов «направленного действия». С целью оптимизации использования NGS кандидатами для данного вида исследования следует считать пациентов с

распространенным неплоскоклеточным НМРЛ при наличии показаний к проведению лекарственного лечения» [129].

Еще одним молекулярным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, является экспрессия PDL1. Она определяет чувствительность опухоли к относительно новому классу противоопухолевых средств CHECK-POINT ингибиторам (иммунотерапии). Зачастую исследования показывают умеренную эффективность иммунотерапии даже при отсутствии экспрессии PDL1. Однако более высокая экспрессия, как правило, определяет и более высокую эффективность [199, 230, 231].

1.3. КТ скрининг рака легкого

Рак легких является лидирующей причиной онкологической смертности по всему миру. На его долю приходится 18 % всех летальных исходов [134]. Это больше, чем смертность в результате рака молочной железы, шейки матки, ободочной и прямой кишки вместе взятых. Только 15 % пациентов живы в течение 5 лет после установки диагноза рака легкого. Такие неудовлетворительные результаты связаны с тем, что у 70 % пациентов на момент выявления опухоли уже имеется местнораспространенный процесс или отдаленные метастазы [101, 229]. А основной причиной рака легкого является курение. С курением сигарет связано от 87 до 91 % рака лёгкого у мужчин и от 57 до 86 % рака лёгкого у женщин [57, 122]. Среди курящих мужчин пожизненный риск развития рака лёгкого составляет 17.2 %, среди курящих женщин — 11.6 %. Этот риск значительно ниже у некурящих: 1.3 % у мужчин и 1.4 % у женщин [157, 237]. И хотя уровень курящих среди населения снижается как в европейских странах, так и в России, их доля все еще достаточно велика. Так, в России в 2016г по данным «Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака» (GATS) табак потребляло 40 % взрослого населения [2, 5, 19, 208]. В 2018г ВОЗ давала этот показатель как 28.3 % (40.9 % для мужчин, 15.7 % для женщин). А в 2019г Росстат озвучил цифру 24.2 %. В 2022г ВЦИОМ также давал эти же сведения на уровне 33 % [115, 128]. Все это ставит вопрос о борьбе с табако-ассоциированными заболеваниями перед органами

здравоохранения и, в частности, о раннем выявлении образований, подозрительных на рак лёгких.

За последние 12 лет увеличилась выявляемость опухолей легких в РФ, у мужчин на 65 %, у женщин на 29 %. При этом пандемия коронавирусной инфекции сыграла тут двоякую роль. С одной стороны, с учетом локдаунов, перепрофилирования медицинских организаций для борьбы с инфекцией снизилась посещаемость пациентами клиник с профилактической и скрининговой целью. Поэтому Минздрав РФ сообщает, что за 2021г выявлено меньше случаев рака легкого, чем было ожидаемо. Соответственно, те больные, которые не «дошли» в 2021г, придут позже и с более запущенными стадиями заболеваний. С другой стороны, выполнение КТ легких при подозрении на коронавирусную инфекцию позволило на 2 % увеличить выявляемость рака легкого 1–2 стадии. А также выявляемость мелких периферических образований в целом [184].

После внедрения в широкую практику компьютерной томографии (КТ) предпринимались многие попытки изучить применение низкодозной компьютерной томографии (нДКТ) органов грудной клетки для скрининга рака легкого, среди которых наиболее известны рандомизированные исследования DLST (Danish Lung Cancer Screening Trial), MILD (Multicentric Italian Lung Detection), ITALUNG, DANTE, LUSI, NLST (National Lung Screening Trial) [139, 159, 186, 190, 191, 201, 206, 222].

На сегодняшний день исследование NLST позволило достоверно установить, что скрининг рака легких с использованием КТ с низкой дозой облучения приводит к снижению смертности от рака легких на 20 %, а исследование MILD доказало снижение смертности от рака легкого до 39 % в 10-летнем периоде [221]. Низкодозная компьютерная томография является единственной технологией скрининга, позволяющей добиться снижения смертности от РЛ [137, 262]. Американская ассоциация торакальной хирургии рекомендует ежегодный скрининг в возрастной группе от 50 до 79 лет у пациентов со стажем курения 20 лет и дополнительными сопутствующими заболеваниями,

которые повышают общий риск развития рака на 5 % в течение ближайших 5 лет [147].

В РФ группы высокого риска развития рака легкого, у которых возможно проведение скрининговых программ с использованием нДКТ, определяются так [4]:

1. Курящие более 30 лет, в том числе бросившие курение менее 15 лет назад;
2. Лица, имеющие постоянный контакт с асбестом, бериллием, винилхлоридом, дизельными выхлопами, кадмием, кремнием, мышьяком, никелем, тальком, тетрахлоробензопарафиоксином, ураном, хлорметиловыми эфирями;
3. Лица, работающие в условиях постоянной высокой концентрации пыли;
4. Лица, живущие или работающие в условиях повышенной концентрации радона (4 пикокюри на литр и более);
5. Семейный анамнез рака легкого;
6. ХОБЛ 3–4 стадии;

В 2017г в Москве был реализован пилотный проект «Низкодозная компьютерная томография грудной клетки как скрининговый метод диагностики рака легкого и других заболеваний органов грудной клетки» [15]. За первый год проекта у маршрутизованных к онкологу 196 лиц с очагами 4-й категории по LungRADS установлены следующие результаты:

- злокачественное новообразование легкого — 84 (42.9 %);
- доброкачественное новообразование легкого — 31 (15.8 %);
- иные исходы (воспалительные и дегенеративно-дистрофические процессы в легких, внутрилегочных лимфатических узлах, отказ пациента от углубленного исследования) — 81 (41.3 %).

Детальная информация о структуре выявленной онкологической патологии представлена в таблице 1.1.1.

Среди пациентов, у которых впоследствии морфологически подтвержден рак легкого (84 человека), на I стадии рак обнаружен и верифицирован у 28.1 % пациентов, на II – у 12.2 %, на III – 22 %, на IV – 28 %. Вместе с тем, по

официальным данным, в 2016г (перед стартом проекта) на I-II стадиях активно выявлялись 28.5 % ЗНО легких, на III стадии – 22.4 %, на IV – 49.1 %.

Таблица 1.1.1 – Распределение пациентов с верифицированными новообразованиями легких за первый год пилотного проекта скрининга рака легкого в Москве.

Новообразования	Абсолютные	% от всех скринированных (4762)
Злокачественные I стадия	23	0.48
Злокачественные II стадия	10	0.21
Злокачественные III стадия	18	0.38
Злокачественные IV стадия	31	0.65
Стадия не установлена	2	0.04
Всего злокачественных	84	1.76
Доброкачественные	31	0.65

Таким образом, благодаря внедрению НДКТ-скрининга в Москве существенно возросла активная выявляемость ЗНО легкого на ранних (I-II) стадиях.

1.3.1. Существующие алгоритмы диагностики при выявлении очагового образования легкого в РФ и других странах

1. Методические рекомендации по скринингу рака легкого, Гомболевский В. А и соавторы [4]. Алгоритм при выявлении образования легких представлен в таблице 1.1.2.

Таблица 1.1.2 – Алгоритм при выявлении образований в легких.

1-я группа	Нет риска. Нет симптомов
2-я группа	Нет риска. Есть неспецифические симптомы
3-я группа	Нет риска. Есть специфические симптомы
4-я группа	Есть риск. Нет симптомов
5-я группа	Есть риск. Есть неспецифические симптомы
6-я группа	Есть риск. Есть специфические симптомы

Группы 1 и 2 следуют в дальнейшем по Алгоритму 1. Группы 3, 4, 5 и 6 – Алгоритму 2.

Таблица 1.1.3 – Алгоритм 1.

Размер очага (среднее между максимальным и минимальным размером)	Действие
≤4 мм	Наблюдение не требуется.
4–6 мм	Наблюдение через 12 месяцев; если очаг не меняется, наблюдение не требуется.
6–8 мм	Первое исследование через 6–12 месяцев, затем через 18–24 месяцев, если нет динамики.
>8 мм	Наблюдение через 3, 9, и 24 месяца, динамическая КТ, ПЭТ/КТ, биопсия.

Таблица 1.1.4 – Алгоритм 2.

Размер очага (среднее между максимальным и минимальным размером)	Действие
≤4 мм	Наблюдение через 12 месяцев, при отсутствии динамики дальнейшее наблюдение не требуется.*
4–6 мм	Наблюдение через 6–12 месяцев, далее через 18–24 месяца, если очаг не меняется, наблюдение не требуется.
6–8 мм	Наблюдение через 3–6 месяцев, затем через 9–12 месяцев, затем через 24 месяца; если нет динамики, дальнейшее наблюдение не требуется.
>8 мм	Наблюдение через 3, 9, и 24 месяца, динамическая КТ, ПЭТ/КТ, биопсия.

* Очаги по типу «матового стекла» и частично солидные очаги могут потребовать более длительного времени наблюдения.

Таким образом, по результатам компьютерной томографии для оптимизации рисков возникновения осложнений при верификации в медицинских организациях второго этапа, участвующих в скрининге рака авторы рекомендуют использовать дополнительные алгоритмы:

— при наличии очагов и образований прикорневой локализации, подозрительных на злокачественные, рекомендуется действовать согласно критериям Lung-RADS и выполнять позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ);

— при наличии очагов и образований, сужающих просвет бронхов до 3-го порядка, рекомендуется проведение бронхоскопии с биопсией и последующей морфологической верификацией;

— при наличии очагов и образований, локализованных в периферических отделах легких, рекомендовано первым этапом выполнить биопсию под контролем КТ;

— при наличии очагов и образований, локализованных в субплевральных отделах легких, рекомендовано первым этапом выполнить чрескожную игольную биопсию под контролем УЗИ [3].

2. Система Lung-RADS 1.1

Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS) – система, разработанная Американским радиологическим обществом (American College of Radiology, ACR) для описания, обработки и стандартизации данных при низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки, используемой для скрининга рака легкого. Эта система – инструмент для обеспечения качества скрининга рака легкого, стандартизации и интерпретации данных низкодозной компьютерной томографии и облегчения мониторинга результатов в различных медицинских учреждениях. Последней версией является 1.1 от 2019 г.

Согласно тактике Lung-RADS, рекомендуемой для скрининга рака легкого, очаговые находки в легочной паренхиме разделяют на отрицательные (Lung-RADS 1), доброкачественные (Lung-RADS 2), вероятно доброкачественные (Lung-RADS 3), подозрительные (Lung-RADS 4а и 4б) [250]. В случае обнаружения подозрительных находок в легких требуется дополнительная диагностика или гистологическая верификация. При категории Lung-RADS – 4а необходимо выполнение ультра-нДКТ через 3 месяца, а при категории Lung-RADS – 4б

требуется выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки с или без контрастирования, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и/или биопсии в зависимости от вероятности малигнизации и сопутствующих заболеваний. ПЭТ/КТ можно использовать при обнаружении солидного компонента со средними линейными размерами ≥ 8 мм как при категории Lung-RADS 4a, так и 4b, алгоритм системы Lung-RADS представлен в приложении А [179, 187].

Важные примечания по использованию Lung RADS:

1. Отсутствие признаков рака при скрининге не говорит о его отсутствии вообще;
2. Размер: узелки должны быть измерены в легочном окне, измеряется наибольший и наименьший длинник, значения округляются до одного знака после запятой, в описании указывается средней арифметическое значение диаметра, округленное до одного знака после запятой;
3. Категория, при наличии нескольких узелков, присваивается по узелку с большей категорией;
4. Выделить доминантные узелки, с определением их категории;
5. Рост: увеличением размера считается увеличение на 1.5 мм и $> (>2 \text{ мм}^3)$;
6. Модификатор S может быть добавлен к 0–4 категориям;
7. Пациентам с диагнозом рак легких выполняются дальнейшие исследования (в том числе дополнительные методы визуализации, такие, как ПЭТ/КТ) с целью стадирования рака легких, но это уже не скрининг;
8. 1 и 2 категории носят в скрининге негативный характер, категории 3 и 4 – позитивный;
9. Ведение категории 4B: Категория 4B: основывается на вероятности злокачественности процесса по ряду данных о пациенте (факторы риска возникновения злокачественных новообразований):
 - Табакокурение, в том числе пассивное;

- Вдыхание паров радона – радиоактивного газа, выделяющегося из грунта и строительных материалов;
- Семейный анамнез;
- Контакт с асбестом;
- Контакт с тяжёлыми металлами, такими, как хром, кадмий или мышьяк;
- Хронические заболевания легких;
- Туберкулез;
- Ионизирующее излучение;
- Выхлопные газы;
- Пары краски;

10. Категория 4Х: появление узелков, высокоподозрительных на малигнизацию, включает в себя появление спикул, увеличение в размерах узелков по типу матового стекла в 2 и $>$ раза в течении 1 года, увеличение регионарных лимфатических узлов и т.д;

11. Солидные узелки с ровными границами, овальными, вытянутыми или треугольными контурами с максимальным диаметром менее 10 мм или 524 mm^3 (перифиссуральные узелки) должны быть отнесены к категории 2;

12. Пациенты с 3 и 4А категорией узелков, которые остаются неизменными по КТ данным, должны быть переведены во 2 категорию с проведением скрининга с интервалом в 12 месяцев;

13. Для скрининга должна выполняться низкодозовая КТ (LDCT) грудной полости.

3. Рекомендации Флейшнеровского сообщества по анализу случайно выявленных легочных очагов.

Общество Флейшнера – международное многопрофильное медицинское общество по торакальной радиологии, занимающееся диагностикой и лечением заболеваний грудной клетки. Последние рекомендации по тактике ведения солидных, субсолидных и по типу «матового стекла» были разработаны в 2017г. Они представлены в таблице 1.1.5 и 1.1.6, приложении А [16, 88, 121].

Таблица 1.1.5 – Рекомендации Флейшнеровского сообщества по анализу случайно выявленных легочных очагов солидного типа.

Тип очага	Количество очагов	Риск *	Размер, мм		
			<6	6–8	> 8
Солидные	Одиночные	Низкий	Не требует динамического наблюдения	КТ-контроль через 6–12 мес., при необходимости: следующее КТ-исследование через 18–24 мес.	КТ, ПЭТ/КТ или функциональная биопсия через 3 мес.
		Высокий	Контрольное КТ-исследование через 12 мес.	КТ-контроль через 6–12 и 18–24 мес.	КТ, ПЭТ/КТ или функциональная биопсия через 3 мес.
	Множественные	Низкий	Не требует динамического наблюдения	КТ-контроль через 6–12 мес., при необходимости: следующее КТ-исследование через 18–24 мес.	КТ через 3–6 мес., при необходимости: КТ через 18–24 мес.
		Высокий	Контрольное КТ-исследование через 12 мес.	КТ-контроль через 3–6 мес. и 8–12 мес.	КТ через 3–6 мес., при необходимости: КТ через 18–24 мес.

Сроки выполнения контрольного исследования органов грудной клетки при выявлении очагов в легких зависят от размеров, структуры (солидная, субсолидная и очаги по типу «матового стекла»), а также от количества. Эти параметры в сочетании с другими факторами определяют риск злокачественности изменений.

Таблица 1.1.6 – Рекомендации Флейшнеровского сообщества по анализу случайно выявленных легочных очагов субсолидного типа и типа «матового стекла».

Тип очага	Количество очагов	Размер, мм	
		<6	> 6
Субсолидные	Одиночные	Не требует динамического наблюдения	Контрольное КТ-исследование через 6–12 мес., чтобы подтвердить персистирующий характер узелка, последующие контрольные исследования ежегодно до 5 лет.
	Множественные	КТ-исследование через 3–6 мес., при отсутствии динамики через 2 и 4 года	КТ-исследование через 3–6 мес., с последующим выбором наиболее подозрительного узелка и выбором тактики ведения, исходя из его морфологии
По типу «матового стекла»	Одиночные	Не требуют динамического наблюдения	Контрольное КТ-исследование через 6–12 мес., чтобы подтвердить персистирующий характер узелка, последующие контрольные исследования через 3 и 5 лет
	Множественные	КТ-исследование через 3–6 мес., при отсутствии динамики: через 2 и 4 года	КТ-исследование через 3–6 мес., с последующим выбором наиболее подозрительного узелка и выбором тактики ведения, исходя из его морфологии

*Низкий риск (<5 %):

- молодой возраст;
- умеренное курение;
- отсутствие семейного анамнеза рака легкого;
- маленькие размеры узелка;
- ровные контуры узелка;

— локализация не в верхней доле;

Умеренный риск (5–65 %):

— сочетание критериев из группы низкой и группы высокой вероятности злокачественности;

Высокий риск (>65 %):

— пожилой возраст;

— заядлое курение;

— наличие рака в анамнезе;

— крупные размеры;

— неровные контуры;

— локализация в верхней доле;

4. Тактика ведения очагов в легких британского торакального общества.

Очаги со средними линейными размерами ≥ 8 мм следует оценивать при помощи калькулятора Brock на предмет рисков [50, 52]. Данный калькулятор вероятностный и включает в себя следующие параметры: 1) размер очага; 2) количество очагов; 3) тип очага; 4) локализация очага; 5) наличие спикул у очага; 5) возраст; 6) пол; 7) семейный анамнез на рак легкого; 8) наличие эмфиземы. При наличии рисков более 10 % согласно калькулятору Brock обследуемый направляется на ПЭТ/КТ. По данным ПЭТ/КТ очаг в легком оценивается на предмет метаболизма, а дальнейшая тактика зависит от рисков, рассчитанных при помощи вероятностного калькулятора Herder, который включает в себя следующие параметры: 1) возраст; 2) курение; 3) наличие экстрапракального рака; 4) размер узла; 5) локализация; 6) наличие спикул в очаге; 7) активность фтордезоксиглюкозы (ФДГ) в очаге.

— При вероятности рисков менее, чем 10 %, пациенту рекомендовано КТ через 3 месяца для оценки роста узла.

— При вероятности от 10 % до 70 % необходимо выполнить биопсию данного очага.

— При вероятности более 70 % рекомендуется выполнить резекцию, нехирургическое лечение с или без предшествующей биопсии.

Накопление ФдГ в легочном очаге расценивается в сравнении с пулом средостения, соответственно калькулятор Herder различает по вероятности очаги без фиксации ФдГ, очаги со слабой фиксацией ФдГ (поглощение меньше или равно медиастинальному пулу крови), очаги с фиксацией ФдГ (поглощение больше медиастинального пула крови) и очаги с выраженной фиксацией ФдГ (поглощение значительно больше медиастинального пула крови). Данный подход является инновационным, так как ранее активность в очаге считалась патологической при SUV (standardized uptake value) более 2.5, что способствовало большему количеству ложноположительных результатов [107, 266].

1.3.2. Компьютерная томография в диагностике очаговых образований легких

Компьютерная томография является «золотым стандартом» исследования очаговых образований легких [257]. Ее роль особенно возросла после введения в практику контрастных средств, которые повышают качество изображений и дают более полный спектр информации [63, 293]. Тем не менее, все еще не до конца решен вопрос дифференциальной диагностики округлых образований, ключевым вопросом в отношении которых является вопрос о злокачественности процесса. Выявляемость небольших очаговых образований легких ввиду широкого применения КТ увеличилась. Алгоритмы, представленные выше и ориентирующиеся только на размер с структуру очага, предлагают динамическое наблюдение для ряда пациентов. Однако, при наличии онкологического процесса наблюдение и затягивание начала лечения ведет к росту стадии заболевания на момент окончательной диагностики и, соответственно, ухудшения выживаемости больных [309]. Помимо роста образования есть ряд морфологическим признаков, больше характерных для злокачественного процесса. Например, такая характеристика очагового образования, как «лучистый венец», который чаще всего проявляется у злокачественных новообразований, в 21 % случаев у них же

отсутствует [289]. Также, например, у 50 % гамартом отсутствуют характерные для них признаки: кальцификация по типу попкорна и/или наличие жировых включений. А у гранулематозных заболеваний примерно в таком же проценте случаев отсутствует характерная для них диффузная, центральная и ламинарная кальцификация [109, 127, 261, 301]. Обызвествление и ровные контуры также не являются гарантами доброкачественности очага. В 30 % случаев наблюдается обызвествление типичных и атипичных карциноидов легких [278, 288, 313]. Так же очаги с кальцинатами, при условии анамнеза первичной опухоли костей у пациента, должны настораживать в отношении метастатического поражения легких [140, 152, 276].

Роль КТ возрастает при малых размерах и «неудобном» для бронхоскопии и трансторакальной пункции расположении образования (в области лопатки, рядом с крупными сосудами, наддиафрагмальных отделах легких [22, 29]).

1.3.3. Ассоциация гистологического подтипа рака легкого и визуализации на КТ

Атипическая аденоатозная гиперплазия (ААГ): всегда в виде «матового стекла», овальной или округлой формы, чаще менее 5 мм в диаметре, редко более 10 мм. Могут быть одиночными, но чаще множественные и билатеральные [53, 143].

Аденокарцинома *in situ*: чаще «матовое стекло» от 5 мм до 30 мм. Тем не менее, иногда частично-солидные и солидные очаги при гистологическом исследовании оказываются аденокарциномой *in situ*. В этом случае за солидный компонент отвечает альвеолярный коллапс, фиброз и муцинозные паттерны. Чаще, чем ААГ образует пузырьковые паттерны [56, 70].

Минимально инвазивная аденокарцинома: «матовое стекло» или частично-солидный узел, при этом солидный компонент чаще менее 5 мм [70, 133].

Инвазивная аденокарцинома: может быть как в виде «матового стекла», так и солидного и частично солидного узла. Первый вариант встречается реже. В случае частично солидного образования важен размер солидной части. Так

солидный компонент от 3 до 5 мм говорит скорее об исключении диагноза, а более 9 мм дает практически 100 % вероятности инвазивной аденокарциномы. Помимо размера солидного компонента как такового, имеет значение соотношение его с размером несолидной части.

Возможно наличие точечных кальцификатов внутри опухоли и толстых редких спикул длиной 6–8 мм [286].

Инвазивная муцинозная аденокарцинома: представлена различным спектром структур (мультифокальные одно- и двусторонние уплотнения, узлы по типу «матового стекла», солидной и частично-солидной структуры с бронхогенным распространением) [259, 292].

Четко дифференцировать инвазивную и неинвазивную аденокарциному при наличии очага «матового стекла» невозможно [143].

Развитие визуальной картины аденокарцином во времени:

Существует три варианта развития событий при наблюдении за аденокарциномой несолидного и частично солидного типа со временем.

1. Увеличение размера несолидной части.
2. Уменьшение размера несолидной части и появление солидной.
3. Стабильный размер очага, однако изменение его от «матового стекла» до частично солидного.

Время удвоения объема для аденокарцином обычно больше (от 813 ± 375 дней до 457 ± 260 дней при несолидных и субсолидных соответственно), чем для солидных злокачественных очагов в целом (30–400 дней) [118].

Плоскоклеточный рак: солидный узел пятнистой структуры, контуры чёткие с неравномерной бугристостью, часто с наличием внутриопухоловой деструкции, проявляющейся в виде центрально расположенных очагов пониженной плотности (ранние проявления), либо образованием толсто- и тонкостенных воздушных полостей, имеющих бугристый, неровный внутренний контур (поздние проявления). Тонкие, частые, мелкие, короткие спикулы длиной до 5–6 мм или их отсутствие [292].

1.3.4. Йодные карты

Йодные карты призваны улучшить визуализацию малозаметных поражений при рутинных многофазных обследованиях.

Благодаря технологии йодных карт можно получить полноцветную карту кровотока для любой фазы контрастирования. Эти карты значительно улучшают видимость артефактов и могут быть добавлены к любому стандартному многофазному протоколу сканирования с контрастированием. Система извлекает участки накопления контраста и ранжирует их по степени накопления, выдавая в результате цветовую карту. В том числе возможно автоматическое заключение системы о характере интересующей области, предоставляемое врачу.

Эти карты успешно применяются для дифференциальной диагностики кистозных и солидных образований, гипо- и гиперваскуляризованных очагов, оценки терапевтического эффекта и ишемии органа [55, 164].

1.3.5. Динамическая КТ

Положительная роль оценки кровоснабжения очагового образования в легких в дифференциальном диагнозе злокачественных и доброкачественных новообразований легких показана во многих исследованиях [83, 99, 103]. Плотность объекта исследования в нативном варианте не имеет диагностического значения в отличие от уровня накопления контрастного вещества, что, в свою очередь, отражает развитие собственной сосудистой сети образования. Злокачественные образования обычно повышают свою плотность в контрастной фазе. Тогда как плотность таких субстанций как гной, казеоз, экссудат не меняется [23]. Динамическая КТ выполняется в виде серии томографических срезов через патологическое образование, которые выполняются исходно, во время введения контрастного вещества и через 1, 2, 3 и 4 мин. после него. Для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов определяется «порог усиления» – числовое значение коэффициента ослабления, превышение которого позволяет предположить наличие злокачественной опухоли. Повышение плотности более чем на 25 НУ и быстрое уменьшение ее на 5–30 НУ при

использовании МСКТ типично для злокачественных новообразований. Доброкачественные очаги отличаются повышением плотности менее чем на 25 HU (в ряде случаев плотность повышается более чем на 25 HU, однако затем наблюдается ее быстрое снижение более чем на 30 HU или отсутствие снижения плотности вообще) [102]. Если выбрать порог усиления в 25 HU и диапазон снижения плотности 5–30 HU, то чувствительность, специфичность и общая точность методики в отношении злокачественных опухолей составят 81–94, 90–93 и 85–92 % соответственно [138, 260, 277]. По данным Силантьевой и соавторов, для злокачественного процесса характерна величина максимального накопления от 51 до 60 ед. HU и достижение этого «пика» в течение первых 2 мин. Для доброкачественных очагов характерны: отсутствие накопления КВ (гамартомы); накопление по типу «ободка» (туберкулемы); «пик» накопления от 0 до 10 ед. HU (гамартомы, пневмосклероз); «пик» накопления более 61 ед. HU (воспаление). Чувствительность и точность метода составили 85 и 92 % соответственно. Тем не менее авторы отмечают, что, несмотря на то, что «пик» накопления >61 ед. HU более характерен для доброкачественных очагов, этот симптом может встречаться и при злокачественных образованиях, а время достижения «пика», наступающее до 2 мин. после введения КВ, чаще наблюдающееся при злокачественных образованиях, может быть и при доброкачественных процессах [17].

1.4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)

Методом, дополняющим данные КТ, является ПЭТ и ПЭТ/КТ. Он основан на избирательном накоплении тканями радиофармпрепарата, выраженным в стандартизованных единицах поглощения (SUV). Чем выше SUV, тем выше риск злокачественности, так как злокачественно трансформированные клетки более метаболически активны и имеют более высокий уровень экспрессии белка-транспортера глюкозы. Тем не менее, специфичность ПЭТ остается неудовлетворительной. Многие доброкачественные новообразования могут быть

метаболически активны. Например: воспалительные и инфекционные процессы, гранулематозные очаги могут имитировать злокачественность, если ориентироваться только на степень поглощения фтордезоксиглюкозы [144, 194, 218]. И наоборот, ПЭТ может давать ложноотрицательные результаты ввиду небольших размеров, низкой степени злокачественности и гипергликемии [268].

Таким образом, при высокой чувствительности ПЭТ обладает невысокой специфичностью (98 % и 57 % соответственно) [71, 111, 274]. Ряд авторов высказываются за дополнение ПЭТ другими методами визуализации [21, 64]. Проблемой также является отсутствие строгих критериев количественного накопления ФДГ в образованиях и тканях, особенность ее выведения и метаболизма некоторых опухолей. Так, среди некоторых видов опухолей до половины их могут не накапливать фтордезоксиглюкозу. Например: рак почки, герминогенные опухоли, рак предстательной железы, аденокарцинома легкого *in situ* [43, 302]. Есть информация по динамическому изменению SUV во времени. Так, увеличение SUV более, чем на 10 % в отсроченную фазу, говорит скорее о злокачественности процесса. В то время как доброкачественные опухоли снижают индекс накопления в эту фазу [295, 320]. Одни авторы выступают за проведение исследования накопления ФДГ в две фазы у всех пациентов. Другие – за использование двухфазного метода только в диагностически сложных случаях [77]. Толстанова М.С. рекомендует для повышения результативности ПЭТ оценивать степень накопления РФП с учетом размера патологического очага. Этот метод, по мнению автора, дает возможность повысить чувствительность с 75.5 % до 82.8 % и специфичность с 80.4 % до 100% [20]. При размерах очага менее 6–7 мм отмечаются ложноотрицательные результаты [177].

Совмещение ПЭТ с КТ (ПЭТ/КТ) позволяет повысить чувствительность и специфичность исследования. Отмечено превосходство ПЭТ/КТ (чувствительность 90.1 %, специфичность 96.2 %, точность 95%) по сравнению с КТ (чувствительность – 72.1 %, специфичность – 90.3 %, точность – 87.3 %) в диагностике периферического рака легкого [13]. Еще одним недостатком ПЭТ/КТ является высокая стоимость исследования.

В случае наличия у пациента анамнеза злокачественной опухоли и очагового образования в легких возможно предполагать метастатическое поражение. Для некоторых опухолей существуют специфичные радиофармпрепараты, позволяющие получать более точную информацию по сравнению с наиболее часто используемой фтордезоксиглюкозой [42, 189].

Так, введены в практику следующие радиофармпрепараты:

- 18F-ПСМА, 68GaPSMA, 11C-холин – для рака предстательной железы;
- 18F-ФЭТ – для опухолей головного и спинного мозга;
- 68Ga-DOTA-TATE, 68Ga-DOTATOC, DOTA-NOC, 18F-фтор DOPA – для нейроэндокринных опухолей;
- 18F-Флюороэстрadiол и 18F натрия флюорид (NaF) – для рака молочной железы;
- 11C-Метионин, тирозин, меченный фтором (18F-Тирозин – FET) – для опухолей головного мозга;
- 18FNa – для злокачественных новообразований костей;
- 124I-сG250-иммуноглобулин – для светлоклеточного рак почки;

Таким образом, несмотря на то что ПЭТ/КТ – это метод, который, казалось бы, ближе всего к истине в отношении злокачественных очагов в сравнении с другими методами лучевой диагностики, он не лишен недостатков-дает ложноотрицательные результаты при очагах размерами до 1.0 см, не позволяет дифференцировать злокачественные процессы и очаговые пневмонии. Метод является неэффективным при очагах по типу «матового стекла», даже если это аденокарцинома – наиболее частый гистологический подтип немелкоклеточного рака легкого. Также неэффективен в отношении метастазов железистого рака экстракраниальной локализации, если они представлены «матовым стеклом» до тех пор, пока в них не появится солидный компонент, если он вообще появится.

1.5. КТ-перфузия

Одной из современных методик, основанных на КТ, является перфузионная КТ [78]. Она призвана оценить степень перфузии (т.е. кровотока) и степень ангиогенеза в формировании легкого, что отражает общий уровень метаболизма для дифференциальной диагностики доброкачественных, злокачественных и воспалительных процессов [65, 132, 321].

Методика перфузионной КТ состоит из 3 этапов:

1. Нативная фаза.
2. Многократное сканирование интересующей области после болясного введения контрастного вещества.
3. Постпроцессинговая обработка полученной информации. Метки ROI устанавливают на интересующее новообразование (№2) и аорту (№1).

Качественный анализ позволяет построить параметрические цветовые карты, что позволяет визуально сориентироваться в скорости потока крови и объеме кровотока интересующей области легкого. Количественный анализ позволяет строить кривые плотность/время в зонах ROI1 и ROI2, сравнивать высоту пиков в образовании и аорте и другие показатели кривых. Далее расчет параметров перфузии производится с помощью специализированных математических программ – Патлока, Фика [207].

Кинетическая модель Патлока путем оценки содержания крови во внутрисосудистом и внесосудистом пространстве позволяет замерить объем крови внутри микрососудов и проницаемость капилляров [166, 197].

Модель Фика не разделяет внутрисосудистые и внесосудистые пространства, и перфузия рассчитывается либо из максимального наклона кривой концентрации времени в тканях, либо из высоты ее пика, нормированной на функцию ввода артерий [196, 198]. В настоящее время среди специалистов нет единого регламента использования методики перфузионной КТ ввиду наличия нескольких протоколов перфузионного сканирования и постпроцессинговой обработки. Так, например, дискуссионная точка выбора ROI в интересующем новообразовании. Некоторые

опухоли имеют разную васкуляризацию внутри самого очага. Так васкуляризация метастазов колоректального рака падает от центра к периферии. Измерения с наименьшей изменчивостью показателей BV (объема крови) и пика контрастного усиления (PEI) в очаге были получены, когда ROI охватывала всю опухоль. Некоторые исследователи предлагают оконтуривать всю опухоль для получения более объективных данных, а не произвольно выбирать точку ROI [181, 280, 315]. Также дискуссионен минимальный размер очага, при котором данная методика эффективна. Ряд ученых предлагают ориентироваться не на размер, а на степень васкуляризации [185, 193, 290]. Признаками злокачественности, выявляемыми с помощью перфузионной КТ, являются:

1. Более высокие показатели объема крови;
2. Более высокая скорость кровотока;
3. Более высокая проницаемость сосудистой стенки;

Эти показатели согласуются с теорией ангиогенеза опухолей и экспрессией сосудистого фактора роста эндотелия сосудов VEGFR [182, 247, 317].

По итогу постпроцессинговой обработки получается Индекс Перфузии PI (PI= пульмональный поток PF / (пульмональный поток PF + бронхиальный поток BF), который является полезным биомаркером в определении природы выявленных изменений [307].

КТ перфузия в некоторых случаях позволяет прогнозировать степень злокачественности опухоли и гистотип рака легкого (плоскоклеточный, мелкоклеточный, аденокарцинома), что позволяет отнести эту методику к элементу радиогеномики.

В литературе есть работы по успешному использованию КТ перфузии в диагностике субсолидных образований легких («матовое стекло») и по корреляции ПЭТ/КТ и перфузионной КТ. Некоторые авторы считают, что перфузионная КТ имеет преимущество перед ПЭТ/КТ [178, 209, 210].

1.6. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в диагностике очаговых образований легких

МРТ в диагностике очаговых образований легких имеет вспомогательное значение при отсутствии четкого диагноза в результате КТ как «золотого стандарта» диагностики в этой области [6, 171, 285]. МРТ в диагностике патологии легких находит свое место при «плюс-патологии», то есть наличии опухолей, инфильтратов, ателектазов, слизи, выпота. Чувствительность метода при очаговых образованиях легких менее 4 мм находится в интервале от 80 % до 90 %, при очагах более 8 мм она достигает 100% [90, 223].

При МРТ с взвешенными по Т2 изображениями (Т2ВИ) очаговые образования легких проявляются как гиперинтенсивный сигнал на фоне гипоинтенсивной ткани легкого. В Т1ВИ по степени накопления очагом парамагнетика можно судить о его генезе. МР аппараты мощностью магнитного поля 3Т являются более эффективными в выявлении и дифференциальной диагностике образований легких. Низкопольные аппараты (0,2–0,5Т) обладают меньшей чувствительностью [9, 240].

Ограничением метода МРТ является размер очаговых образований легких. С высокой точностью визуализируются очаги более 15 мм в диаметре. Очаги от 6 мм до 15 мм визуализируются с меньшей точностью, а возможности визуализации очагов менее 6 мм ограничены.

МРТ может использоваться в дифференциальной диагностике периферического рака легкого с туберкуломой или возникновения рака на фоне туберкуломы (когда отсутствуют определяемые на КТ кальцинаты, но преобладают участки пониженной плотности, которые представляют собой казеозный некроз, зона патологических изменений имеет гипоинтенсивный сигнал), хондрогамартомой (которая не содержит жир и кальцинаты, кольцевидное накопление парамагнетика в артериальную фазу, с последующим однородным контрастированием образования в отсроченную фазу), паразитарной инфекцией (наличие фиброзных изменений, жидкостного содержимого, перегородчатых структур: эхинококк, альвеококк, цистицеркоз; отсутствие патологии бронхов в

зоне поражения, отсутствие или незначительное накопление парамагнетика в зоне патологических изменений при ДКУ: парагонимоз, шистосоматоз, склерозирующими гемангиомами (максимальный пик накопления в опухоли через две минуты после введения парамагнетика) [9, 10, 33, 68, 153, 299].

1.6.1. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением (МРТ ДКУ)

Одним из последних достижений в области МРТ технологий стало применение динамического контрастного усиления (ДКУ) с парамагнетиком. Количественная оценка его накопления во времени и построения кривых может отражать генез патологических образований. Так быстрое пикообразное накопление парамагнетика с последующим быстрым сбросом или плато характерно для злокачественных процессов. А более слабое накопление парамагнетика и медленное вымывание его говорит больше о доброкачественной природе (гамартомы, туберкуломы, грануломы) [91, 172, 270, 275].

Чувствительность, специфичность и точность МРТ-ДКУ для легочных образований составляют соответственно 76–100 %, 70–100 %, и 80–95 % [60, 218].

Дополнительную информацию может также дать коэффициент диффузии (КД) при диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) – гиперинтенсивность исследуемой зоны интереса также указывает на злокачественность изменений. Результаты ДВИ имеют высокую прогностическую ценность в уточнении злокачественного характера процесса [54, 269].

ДВИ на основе КД-значения менее $1.1\text{--}1.4 \times 10 \text{ мм}^2/\text{с}$ определяет чувствительность и специфичность метода для злокачественности процесса 70–83 % и 74–97 %; менее 1.135 – соответственно 83 %, 90 %; при показателе 1.0 и равной или больше, чем у спинного мозга грудного отдела позвоночника интенсивности МР-сигнала, параметры чувствительности специфичности и точности составляли соответственно 89 %, 61 %, 80 % [173].

Таким образом, перфузионная КТ и МРТ в т.ч. с динамическим контрастным усилением в некоторых случаях являются существенным дополнением к

стандартной КТ с контрастированием в дифференциальной диагностике очаговых образований лёгких. Эти данные могут быть основой для принятия решения о динамическом наблюдении или направлении пациента на дальнейшую инвазивную диагностику.

1.7. Искусственный интеллект (ИИ) в диагностике очаговых образований легких

ИИ – направление информационных технологий, которое связано с разработкой систем, моделирующих функции человеческого интеллекта: способность к обучению, логическим заключениям, выводам и принятию решения. Одной из его основных частей является машинное обучение (МО) [25, 26, 27]. Попытки внедрения автоматизированных систем в рентгенологию начали предприниматься в середине 50 годов 20 века [76]. Современный ИИ функционирует следующим образом: сначала он пытается выделить и обобщить закономерности, проанализировав множество снимков с раком легкого. Далее он выстраивает такие модели и алгоритмы, которые позволяют делать выводы из новых данных [14]. Наиболее перспективны системы ИИ с машинным обучением. При этом сохраняется важность роли эксперта, врача лучевой диагностики, который выступает в качестве «учителя» для ИИ. Одной из ключевых задач в МО является отбор признаков, определение паттернов, от которых зависит принадлежность изучаемого объекта к тому или иному классу. Эта задача объединяет врача-рентгенолога и разработчика ИИ в понятии «радиомика».

В настоящее время одной из частей ИИ в медицине являются интеллектуальные автоматизированные системы диагностики (ИАСД). Они призваны улучшить обработку данных лучевых исследований.

В литературе есть ряд публикаций, показывающих превосходство ИАСД над человеком. Так, например, в исследовании Н.А. Haenssle и соавт. на основе работы сверхточных нейронных сетей правильный диагноз меланомы был установлен дерматоскопически в 95 % случаев у ИСАД и в 86.6 % у 58 профессиональных дерматологов [112].

В литературе есть работы, показывающие определенную эффективность ИАСД при скрининге рака легкого. Так M. Liang и соавт. (2016г), Ozdemir O., Russell R.L., Berlin A.A. (2019г), а также Trajanovski S., Mavroeidis D., Swisher C.L. (2018г) оценили информативность ИАСД и получили положительные результаты. В одном из этих исследований ИАСД рекомендовалась для второго мнения [169, 219, 264].

На сегодняшний день нет юридическо-правовых инструментов, разрешающих использование ИАСД в автономном режиме. Пока ИАСД – «помощник» врача-диагноста для принятия решения в трудной ситуации [112].

1.7.1. Радиомика и радиогеномика

Радиомика – методика, направленная на получение дополнительной информации об опухоли путем оценки множественных признаков медицинских изображений.

Радиогеномика – технология, позволяющая сопоставить генотип опухоли и ее фенотипическую визуализацию.

Обе этих методики работают с использованием компьютерных алгоритмов. Это быстро развивающиеся технологии, которые преобразуют цифровые изображения в количественные данные с целью поиска биомаркеров визуализации, последние затем будут использованы в клинической практике. Биомаркером визуализации в данном случае называется полученная определенным методом цифровой визуализации характеристика, которая служит индикатором нормальных и патологических процессов в организме. Причем временные изменения тоже могут быть учтены и приняты во внимание. По сути, радиомика представляет собой big data (оценку сразу множества признаков и установление взаимосвязи между ними).

Современным взглядом на патогенез злокачественных опухолей является гипотеза нестабильности генома. Нестабильность в свою очередь приводит к его выходу из-под влияния обычных регуляторов на молекулярном уровне и повышенному уровню пролиферации злокачественно трансформированной

клетки. Генетическая нестабильность может определяться как мутациями на уровне ДНК, так и эпигенетическими нарушениями, которые в свою очередь оказывают влияние на экспрессию генов, регулируют деятельность определенных участков ДНК. Поиск таких нарушений и мутаций является одним из основных направлений развития науки в области онкологии. Уже обнаруженные генотипические поломки и особенности опухоли позволяют более успешно строить тактику лечения злокачественных новообразований, а также планировать профилактические мероприятия для тех пациентов, которые имеют предрасположенность к развитию того или иного вида рака.

Молекулярная картина каждого образования является результатом биопсии. Биопсия инвазивна, несет в себе соответствующие риски вмешательства. А также полученный материал не представляет всю гетерогенность опухоли, т.к. получен лишь из одного участка образования. В то же время общизвестным является факт изначальной гетерогенности злокачественной первичной опухоли и отдаленных метастазов, а также изменчивость злокачественно трансформированных клеток во времени и в результате лечения [287].

Эти недостатки биопсии вызвали попытки поиска неинвазивных или малоинвазивных технологий оценки генетического пейзажа, которые обеспечивали бы более точный диагноз, подбор терапии и прогноз.

Более 90 % онкологических пациентов обследуются в настоящее время с использованием стандартных методов лучевой диагностики и учетом простых морфологических признаков: форма, размер, контуры образования. Что не является его полной фенотипической характеристикой. А также высока субъективность оценки диагноза.

Радиогеномика может учитывать корреляцию визуального фенотипа опухоли как с определенными генами, так и с целыми паттернами (например, OncotypeDx в случае рака молочной железы). В настоящее время проводится ряд исследований, показывающих значительную корреляцию молекулярных маркеров и фенотипа, визуализированных посредством КТ или МРТ, рака молочной железы, легкого и предстательной железы [73, 96, 282, 296, 311, 316].

Подобные исследования основаны на гипотезе, что изменения в экспрессии генов ведут к перестройке структуры опухоли.

Радиомика и радиогеномика в теории может помочь увидеть изменчивость опухоли в процессе лечения, выход из-под влияния терапии определенных субклонов, характеризующихся определенной молекулярной структурой.

Еще одна из областей задач радиогеномики и радиомики - это предикция чувствительности новообразования к лучевой терапии, а также прогнозирование лучевых реакций организма [31, 49, 202].

Радиомика и радиогеномика «молодые» технологии. Однако, на сегодняшний день уже есть определенные результаты. Существуют несколько довольно хорошо работающих радиосигнатур, основанных на машинном обучении, которые прогнозируют статус мутации генов EGFR и KRAS в опухоли [162, 200, 282, 311].

Выявлена взаимосвязь между люминальным А и В подтипами рака молочной железы и изображениями по методике оценки динамики усиления МРТ. Оценка в этих случаях производилась как вручную врачом, так и с использованием полуавтоматических компьютерных алгоритмов [106, 192].

Ученые Южной Кореи использовали радиомику для установления возможности безинвазивного определения экспрессии PDL1 в очагах при распространенном раке легкого. Метод основан на мультивариантном логистическом регрессионном анализе как клинико-патологических данных, так и визуализационных [141].

Исследователи из Китая с помощью радиомики дифференцировали метастатически измененные внутригрудные лимфоузлы от неспецифической лимфаденопатии [114].

R.Stoyanova et al. в 2016г предложили методику радиомического анализа данных МРТ при раке предстательной железы для более точного локализования опухоли в железе с целью навигации при биопсии и планировании лучевой терапии [255].

Радиомический анализ также использовался при гепатоцеллюлярной карциноме, почечно-клеточном раке и глиобластоме [32, 72, 116].

Что касается опухолей внутригрудной локализации, то основным вопросом для радиомики на первом этапе является дифференциальный диагноз рака легкого (чаще всего adenокарциномы, расположенной периферийно) и образований другой этиологии.

Радиомика предлагается также как технология оценки риска рецидива и выживаемости пациентов после полного удаления опухоли [142]. В отличие от несвязанных между собой шкал оценки изображений и молекулярных характеристик опухоли, радиогеномика дает возможность отслеживать связи между разными источниками информации как в пространственном, так и временном измерении. Так, радиогенетические ассоциативные карты показывают корреляцию функций радиомики, генетики и клинических данных в виде визуальных граф, позволяющих видеть сложные взаимосвязи [156].

Эти карты призваны улучшить понимание опухолевой биологии, лежащей в основе визуализационного фенотипа, и дать новые возможности неинвазивной идентификации молекулярных маркеров для планирования терапевтических опций. В этом случае также перспективно подключать опции машинного обучения для анализа всего объема данных [96, 161, 162].

Радиомический анализ происходит в несколько этапов:

1. Получение цифровой визуализационной информации изображения (в онкологии чаще всего используется УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТКТ);
2. Выделение интересующих областей (разбивка информации на сегменты), здесь важна роль врача-рентгенолога, который должен выбрать значимые признаки для принятия решения, которые могут быть выражены количественно;
3. Обработка полученных признаков (с использованием программного обеспечения);
4. 3D-визуализация или создание модели (возможно с учетом характеристик, полученных из других источников, например, анатомического заключения,

клинической картины и т.п.); которая в свою очередь может прогнозировать результат для возможной оценки выживаемости.

В случае рака легкого в литературе есть сообщения о возможности идентификации мутации EGFR в опухоли методом радиогеномики, в том числе с использованием ПЭТ/КТ [30, 59, 167].

Таким образом, согласно современной гипотезе, радиомика и радиогеномика могут стать методом «виртуальной биопсии» для оценки гетерогенности опухоли в пространственном и временном планах для прогнозирования ответа опухоли на терапию, выживаемость пациентов, а также методами решающими другие стоящие перед онкологами проблемы.

Радиомика и радиогеномика доказали свой потенциал несмотря на то, что они еще не интегрированы в повседневную клиническую практику. Данный подход к диагностике и лечению рака легкого все еще находится на ранних стадиях развития, и многие проблемы, связанные с диагностикой и определением природы небольших образований легких (до 30 мм), требуют разработки, проведения дополнительных научных и практических изысканий. Необходимы дальнейшие исследования в этой быстро развивающейся области, чтобы интегрировать радиомику и радиогеномику в процесс принятия клинических решений по данной проблеме. Эти новые перспективы могут глубоко изменить парадигму клинической практики в ближайшем будущем, отведя заметную роль визуализации в лечении сложных, генетически гетерогенных заболеваний как онкологического, так и неонкологического характера.

1.7.2. Ассоциация между захватом опухолью ФДГ и мутационным статусом EGFR

Результаты проведенных исследований по выявлению взаимосвязи между данными ПЭТ/КТ с ФДГ и мутационным статусом EGFR противоречивы.

Tak Shi A et al. определили, что мутация скорее коррелирует с низким SUV, чем с высоким [243]. Mak et al. подтвердили эту гипотезу, показав, что высокий уровень захвата ФДГ крайне редко ассоциирован с наличием мутации EGFR [183].

Hong IK al. показали, что небольшой метаболический опухолевый объем коррелирует со статусом мутированного EGFR [126]. Другие исследователи получили противоположные результаты. Так Ko et al. связывают высокий SUV и мутацию EGFR [151]. Дальнейшие метаанализы, посвященные этой теме, показали отсутствие прогностической значимости ПЭТ/КТ относительно предикции мутации EGFR [82, 110].

1.8. Бронхоскопия в диагностике очаговых образований легких

Бронхоскопия играет ограниченную роль в диагностике очаговых образований легких небольшого размера. По данным литературы результативность (т.е. возможность получения ткани опухоли для последующего гистологического или цитологического исследования) для центральных и периферических образований составляет от 20 % до 86 % [204]. Для образований 2 см и менее этот показатель не выше 34 % [104]. В последние годы возможности эндоскопического исследования бронхиального дерева расширяются. Субъективность восприятия картины дополняется рядом вспомогательных аппаратных технологий: бронхоскопия с высоким разрешением изображения, аутофлуоресцентная (autofluorescence bronchoscopy – AFB), узкоспектральная эндоскопия (narrow band imaging – NBI), локальная флуоресцентная спектроскопия, регистрация индекса гемоглобина в тканях [108, 205].

Ригидная бронхоскопия

Не находит применения в исследовании мелких периферических образований легких. Ее удел – вмешательства на крупных бронхах, в т.ч. выполнение хирургических операций, коррекция стенозов, остановка кровотечений, извлечение инородных тел и т.п.

Бронхоскопия в белом свете (WLB)

Бронхоскопия в белом свете (white light bronchoscopy – WLB) – стандартная методика, которая, в свою очередь, может являться базисом для применения дополнительных аппаратных методик [258].

Аутофлуоресцентная бронхоскопия (AFB)

Основана на естественной флуоресценции эндогенных веществ – флуорофоров. Аутофлуоресценция тканей может меняться при изменении архитектоники тканей, васкуляризации, изменении концентрации и глубины залегания естественных флуофоров. Эти явления приводят к изменению интенсивности и спектра флуоресцентного свечения, что, в свою очередь, проявляется в патологической окраске измененных участков бронхиального дерева по сравнению с нормальными.

Эту методику отличает высокая чувствительность, но низкая специфичность [85, 119].

Узкоспектральная бронхоскопия (NBI)

Основана на использовании специальных оптических фильтров, которые изменяют длину волны выходящего из эндоцопа пучка света (в основном до 415 и 540 нм). Это изменяет цвет и контрастность получаемого изображения и позволяет оценить особенности сосудистого рисунка, который, в свою очередь, имеет определенные характеристики при воспалительных процессах, доброкачественных и злокачественных новообразованиях. Эта методика имеет одинаковую чувствительность с вышеупомянутой аутофлуоресцентной бронхоскопией, но специфичность ее выше [46, 245].

K. Shibuya. с соавторами определили 4 типа патологического сосудистого рисунка «извитые сосуды»; «точечные сосуды»; «спиралевидные» и «закрученные» сосуды. Исследователи показали высокую чувствительность и специфичность данного метода в сочетании с бронхоскопией в белом свете, а также показали корреляцию степени злокачественности новообразования и диаметра сосудов слизистой оболочки [318].

Ondrejka с соавт. выделяли 2 типа сосудистого рисунка: нормальный и патологический [215]. A Zaric и соавт. – 3 типа [310]. Все это говорит об отсутствии на сегодняшний день стандартизации оценки изменений бронхиального дерева по этой методике. Однако высокая специфичность и чувствительность делают ее перспективной для дальнейшего исследования.

Увеличительная бронхоскопия

Позволяет увеличить изображение поверхности слизистой оболочки бронха в 100–110 раз и оценить микрососудистую сеть. Эндоцопист выбирает участок интереса, к которому близко подводится дистальная часть эндоцопа. Специалист имеет возможность оценить структуру сосудистой сети и диаметр ее сосудов [155, 244].

Оптическая когерентная томография (ОКТ)

Метод оптической когерентной томографии основан на оценке отраженной световой волны от тканей слизистой оболочки бронхов. При фокусировании луча света частоты, близкой к инфракрасному облучению, происходит частичное рассеивание и отражение от внутренних подлежащих структур [105, 319]. Метод ОКТ позволяет отличить нормальные ткани от гиперплазии, метаплазии и рак *in situ*. Дальнейшее совершенствование этого метода позволяет оценивать кровоток [160, 225, 300].

Системы навигации, используемые при проведении бронхоскопии

- ENB – электромагнитная навигация;
- Радиологические методики: рентгенэндоцопия, КТ-флюороскопия;
- КТ с коническим лучом;
- EBUS – ультразвуковая навигация с радиальным эндоцопическим ультразвуком (R-EBUS);
- Виртуальная бронхоскопия.

Рентгенэндоцопия

Методика комбинации традиционной бронхоскопии и рентгенологического контроля положения проводника бронхоскопа в процессе выполнения процедуры. После введения проводника с щипцами или цитологической щеткой производится прицельная рентгенограмма для оценки положения проводника эндоцопа относительно проекции новообразования. При необходимости положение эндоцопа меняется и все повторяется до тех пор, пока образование не будет достигнуто.

Бронхоскопия, совмещенная с ультразвуковым исследованием (EBUS)

С 2000-х годов в арсенале диагностов начали появляться ультразвуковые эндосякопы, оснащенные УЗ-датчиком, способным получать картину как пристеночного образования бронха, так и отдельных периферических расположенных узлов. Процедура получила название эндосякопическое ультразвуковое обследование легких (endobronchial ultrasound - EBUS). Согласно ряду исследований, она увеличивает процент верификации периферических новообразований легкого. Смысл методики заключается во введении в бронх проводника с УЗ-зондом. После визуализации опухоли бронхоскоп и проводник фиксируются, датчик извлекается, вводятся биопсийные щипцы и производится забор материала [131,175].

Тем не менее, результативность этой методики весьма различна. По данным разных авторов она колеблется от 30 % до 87 %. Влияние оказывает размер и локализация образования в легком, положение по отношению к сканирующему УЗ зонду, а также положение ультразвукового зонда в патологическом очаге. Идеальным вариантом является расположение зонда в центре новообразования. В этом случае биопсийные щипцы со всех сторон окружены тканью опухоли. При таком расположении зонда процент верификации процесса составляет от 67 % до 87 % [238,297].

При расположении щипцов на границе образования и здоровой ткани результативность снижается до 30 % - 42 % [97, 174, 263].

Значительная часть работ в этой области посвящена комбинации EBUS с различными видами бронхоскопической навигации, что улучшает диагностическую ценность процедуры и сокращает время исследования [130, 175, 168]. Часть авторов полагает целесообразным дополнить EBUS не только навигацией, но и трансбронхиальной биопсией [51, 291].

Бронхоскопия с трансбронхиальной игловой биопсией (TBNA)

Результативность трансбронхиальной игловой биопсии превышает методику щипцовой биопсии, составляя 60 % и 45 % соответственно [168, 265].

Тем не менее, на данный момент доказательная база не является достаточной, чтобы однозначно рекомендовать трансбронхиальную пункцию как приоритет перед щипцовой биопсией при периферических образованиях легких. Данные исследований противоречивы, состав пациентов неоднороден, рандомизированных данных пока нет [74, 256].

Chao et al. исследовали комбинацию EBUS и трансбронхиальной биопсии. Согласно их результатам, TBNA значительно улучшает диагностические возможности методики (результативность 78 % против биопсии без TBNA – 61 %) [61].

В другом исследовании TBNA в комбинации с EBUS добавляла 9.5 % результативности по сравнению с щипцовой биопсией. При этом TBNA проведена только у 16 % пациентов. Это говорит о наличии ограничений по ее использованию в клинической практике [216].

В 2014г данные об успешном применении EBUS в комбинации с трансбронхиальной криобиопсией опубликовал Schuhmann M. et al. [241]. Steinfort D.P. et al. опубликовали результаты сравнения EBUS и трансбронхиальной биопсии с чрезкожной биопсией периферического новообразования. Диагностическая точность методов была сопоставима, но осложнения наблюдались чаще при трансторакальной биопсии [251, 253, 254, 252].

Для увеличения результативности бронхоскопии в диагностике очаговых образований легких в настоящее время применяется виртуальная бронхоскопия с электромагнитной навигацией, используются тонкие и ультратонкие бронхоскопы для того, чтобы подойти к опухоли как можно ближе и по возможности визуализировать ее, а также для подтверждения наличия мишени для биопсии перед забором материала под радиальным эндоскопическим ультразвуком (R-EBUS), КТ, КТ с коническим рентгеновским пучком и комбинацией рентгеновских и ультразвуковых методов. Недавний метаанализ показал чувствительность методики R-EBUS 72 % [195, 238].

Другой метаанализ показал равную чувствительность методик R-EBUS и бронхоскопии под электромагнитной навигацией: 72.4 % и 76.4 %, соответственно [195].

Использование тонких и ультратонких эндоскопов

Впервые тонкий эндоскоп (в этом случае это был детский 3.5 мм) был использован в 1985г Prakash для взрослых пациентов с периферическими новообразованиями. Тонкие эндоскопы позволяют проникать в более мелкие бронхи. Oki et al. сообщают о том, что с помощью 3.5 мм эндоскопа им удалось пройти на 2 порядка бронхов дальше по сравнению с обычным эндоскопом, а также о том, что 14 % новообразований легких в их исследовании могли быть визуализованы только с использованием тонкого эндоскопа [212]. Обратной стороной медали является то, что диаметр рабочего канала тонкого эндоскопа не превышает 1.2 мм, что ограничивает объем получаемого материала. Ультратонкий эндоскоп в настоящее время может быть дополнительно оснащен навигационными устройствами [44, 80, 213]. EBUS, КТ-флюороскопией и КТ с коническим лучом, что улучшает результативность процедуры и позволяет сократить время, затрачиваемое на проведение исследования [34, 145, 146, 211, 314]. Следующая генерация ультратонких эндоскопов имела канал диаметром 1.7 мм. Было проведено рандомизированное исследование по сравнению диагностической результативности ультратонкого 3-миллиметрового бронхоскопа без проводника и 4-миллиметрового тонкого бронхоскопа с проводником. Оба метода использовали в качестве вспомогательной технологии виртуальную бронхоскопию, R-EBUS и флюороскопическую навигацию. Результативность была гораздо выше при использовании ультратонкого бронхоскопа (70.1 % и 58.7 %, $p = 0,0027$) [214].

Виртуальная бронхоскопия

Оценить состояние и проходимость бронхов только по аксиальной проекции, полученной в результате КТ, невозможно, поскольку они располагаются не только в плоскости сканирования. Тем не менее, наличие или отсутствие просвета бронха, его взаимоотношение с прилежащими структурами и образованиями является критически важной информацией для планирования методов инвазивной

диагностики. Современные аппараты КТ обладают расширенными возможностями ретроспективной и постпроцессинговой обработки изображений. Смыслом простпроцессинговой обработки, в основном, является объединение множества аксиальных срезов в единый объем и построением объемных изображений в различных плоскостях [18].

«Виртуальная бронхоскопия» представляет собой программу для оценки состояния трахеобронхальной системы. Может быть исследован просвет бронхов диаметром до 2 мм. Эта возможность создается с помощью программ 3D-реконструкции и объемного рендеринга. Интересующие полости после обработки отображаются в виде объемного представления в перспективе, что дает ощущение «полета» через исследуемую область. Полученная информация важна для эндоскописта перед планированием бронхоскопии для более точного наведения, для оценки стеноза трахеи и бронхов, наличия в их просвете патологической ткани, а также для оценки результатов пластических операций и перед установкой стентов. В большинстве случаев виртуальная бронхоскопия позволяет не хуже обычной инвазивной бронхоскопии оценить состояние бронхиального дерева, локализацию и степень сужения просвета. Но, помимо этого, дает возможность увидеть состояние дистальной части этого участка после стеноза [104].

Виртуальная бронхоскопия может оказаться неэффективной для выяснения причин стеноза при подслизистом характере роста и поверхностно-распространяющихся опухолях. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность виртуальной бронхоскопии составляет 82 %, а специфичность 100 % [7, 8, 11, 12].

Finkelstein с соавторами установили, что при обструкции опухолью бронха чувствительность виртуальной бронхоскопии составляет 100 %, однако, она немного меньше при эндобронхиальном поражении – 90 %, и существенно меньше при подслизистом росте – 16 %. Общая чувствительность и специфичность оказалась такой же, как и в вышеупомянутом исследовании ФГБУ РНЦРР – 83 % и 100 % соответственно [95]. При этом уменьшение толщины среза до 1.25 мм играет существенную роль в улучшении визуализации внутрипросветных опухолей [94].

В ряде работ указывается роль виртуальной бронхоскопии в оценке распространения опухоли главного бронха на трахею.

Преимуществом виртуальной бронхоскопии перед обычной проявляется в том, что с помощью нее можно «осмотреть» области вне обструкции и мелкие дыхательные пути, которые недоступны для проведения бронхоскопа.

Asano с соавторами (Asano et al., 2002г) и Shinagawa с соавторами (Shinagawa et al., 2004г) использовали виртуальную и обычную бронхоскопию в реальном времени для визуализации образований менее 2 см в диаметре. Результативность составила 60 % и 65.4 % для образований 1 см и 2 см соответственно [36, 38, 246].

В 2008г Asano et al. провели рандомизированное мультицентровое исследование. 199 пациентов с периферическими образованиями средним размером 18 мм были рандомизированы с группу с проведением виртуальной бронхоскопии бронхоскопом 4.0 мм и без нее. Бронхоскоп имеет также EBUS и флуоресцентную навигацию. Диагностическая результативность виртуальной бронхоскопии оказалась выше (80 % и 67 % соответственно). Общее время проведения исследования было значительно короче в группе виртуальной бронхоскопии [37,40].

В 2013г Asano et al. использовал бронхоскоп 2.8 мм. В исследование вошли 350 пациентов с размером периферического узла менее 30 мм. Также были две группы с виртуальной бронхоскопией и без нее. Исследователи не получили разницы между двумя группами, за исключением расположения узла в правой верхней доле, невидимых на рентгенограмме и расположенных в периферической трети легкого. Среди этих пациентов роль виртуальной бронхоскопии оказалась весомой [39].

Xu et al. провели небольшое рандомизированное исследование. Были сформированы 2 группы наблюдения для пациентов с образованиями менее 2 см: только с EBUS навигацией и EBUS+виртуальная бронхоскопия. Последняя группа показала лучшие результаты (80 % и 54 % соответственно) [294].

Cuk с соавторами диагностировали метастатическое поражение бронхов различного порядка без использования оптической бронхоскопии [75].

Тем не менее, не все исследователи так однозначны в положительной оценке результативности виртуальной бронхоскопии. Ряд исследований не показывает преимуществ этой методики. Однако отмечает существенное сокращение времени, затрачиваемое на манипуляцию [45, 80, 158].

В последние годы для увеличения точности информации и сокращения количества артефактов, получаемых в результате виртуальной бронхоскопии, стал использоваться комплексный подход с использованием мультипланарных реконструкций, методик MinIP и MIP просмотра изображений, 3D-реконструкций [7, 8, 11, 12, 154, 213].

MIP-программа позволяет анализировать очаговые образования в легких, строение сосудистого русла легких. Главное преимущество MIP – возможность визуализации и объемного представления очагов в легких, минимальные размеры которых достигают 3 мм, а также их взаимосвязь с сосудистыми структурами. Применение MinIP ориентировано на визуализацию просвета бронха и имеет наибольшее значение при исследовании патологического процесса легких с вовлечением бронха. С применением MinIP-обработки стала возможной непрерывная визуализация просвета бронхов более высокого порядка, при этом полностью исключается легочный компонент. MinIP отчетливо отображает бронхи, окруженные структурами мягкотканной плотности (в средостении и уплотненном легком) [18].

Общим недостатком программ вычисления интенсивности является невозможность оценки изменений внутри просвета трубчатых структур, в частности тромбов в сосудах при использовании MIP или патологических образований в бронхах при построении MinIP. Другим недостатком является суперпозиция анатомических структур, что затрудняет интерпретацию изображения. Для устранения этого недостатка производят предварительное редактирование аксиальных срезов, исключая из преобразования те структуры, которые могут накладываться на изучаемый объект [24].

Polverosi с соавторами заключают, что виртуальная бронхоскопия, помимо оценки состояния трахеобронхиальной системы, обеспечивает «дорожную карту»

для последующей конвенциональной бронхоскопии, позволяет эндоскописту лучше ориентироваться в области выбора места для трансбронхиальной биопсии [226].

В ФГБУ РНЦРР также одной из целей виртуальной бронхоскопии является «навигация» для проведения в дальнейшем оптической эндоскопии с биопсией.

Робот-ассоциированная бронхоскопия

Исследование с применением робот-ассоциированной бронхоскопии с R-EBUS позволило лоцировать образование в 96 % случаев. Однако результативность получения непосредственно материала колебалась от 70 % до 80.6 % [62].

Авторы исследования не объясняют такую разницу между успешным лоцированием опухоли с помощью эндобронхиальной эндосонографии и гораздо более низкой результативностью получения патологического образца. Зато этот вопрос подробно рассматривают авторы другого исследования (Fukada и др). Они использовали ультратонкий бронхоскоп с физиологическим раствором расширяли мелкие бронхиолы для лучшего обзора и определяли, была ли опухоль стенозирующей или нет, был ли выход образования в просвет бронхиолы или эпителий оказался неизмененным. Результативность браш-биопсии или смывов, естественно, зависела от наличия изменения эпителия и была гораздо ниже в бронхиолах без прорастания эпителия. Большинство таких образований с низкой результативностью биопсии оказались adenокарциномами [98].

Также есть исследования по использованию гибких игл для биопсии в составе техники робот-ассоциированной бронхоскопии. Выгода от таких игл оказалась около 9 % (97 % для гибких игл и 88 % для обычных) [93].

Альтернативой вышеизложенному является трансбронхиальная биопсия, когда игла проводится через легочную ткань к узловому образованию [123, 117].

Этот способ может обеспечить более легкое «попадание» в очаговое образование, однако, и риск осложнений существенно выше.

Бронхоскопия под КТ-контролем

Появление в руках бронхологов-эндоскопистов опции бронхоскопии под КТ контролем в режиме реального времени (КТ-флюороскопия, конусно-лучевая

компьютерная томография (КЛКТ) стало одним из важнейших достижений интервенционной пульмонологии за последнее десятилетие.

КТ-флюороскопия состоит из КТ-сканнера с функцией быстрой реконструкции изображений (в режиме реального времени), что обеспечивает получение изображения прямо в процессе бронхоскопии в том же кабинете и помогает врачу с определением положения бронхоскопа и направлением биопсийных инструментов.

КЛКТ обеспечивает соединение коронарной, сагиттальной и аксиальной проекций и результирует в 3D картину, практически аналогичную спиральной компьютерной томографии. В результате врач имеет возможность интрапроцедурной коррекции положения бронхоскопа и биопсийных инструментов, что позволяет с большей долей вероятности достигнуть периферического очага легких и получить материал для дальнейшей диагностики.

Также опция КЛКТ позволяет выявлять ателектаз, который ограничивает визуализацию мишени. Эта методика может быть объединена с другими современными методами бронхоскопии (ультратонкие бронхоскопы, РЭБУС), что может также позитивно сказаться на результативности исследования [124, 273, 283].

Существуют и портативные, и стационарные системы для КЛКТ [58, 79, 84, 125, 225, 303, 312].

К преимуществам КЛКТ относятся высокое разрешение, меньшая лучевая нагрузка, чем при обычной КТ, компактность и мобильность аппаратуры.

Из недостатков метода КТ навигации следует отметить лучевую нагрузку на врача и пациента, а также увеличение времени процедуры по сравнению с обычной бронхоскопией [242].

Расширенная флюороскопия (Augmented fluoroscopy) – новая методика, которая совмещает КТ снимки, полученные перед процедурой или в процессе процедуры методом КЛКТ, с рентгеноскопическим контролем в режиме реального времени. Она может быть встроенной опцией в программном обеспечении аппарата для КЛКТ или быть приобретена отдельно [69, 224, 227].

КЛКТ обеспечивает возможность рентгеноскопического наблюдения в трехмерном режиме в реальном времени. Благодаря автофокусировке, расширенная флюороскопия может динамически локализовать небольшие очаги и компенсировать дыхательные движения во время процедуры.

Исследование КТ-флюороскопии как вспомогательной технологии для инвазивной диагностики периферических новообразований легких началось еще в конце 20 века. Однако до сих пор она остается редко применимой в реальной клинической практике.

Исследователи из США в 2000г показали, что результативность этой методики 67 % (8 из 12 пациентов) [283].

В 2002г в попытке улучшить результаты инвазивной диагностики небольших (менее 2 см) периферических новообразований легких ученые из Японии использовали КТ-флюороскопию в режиме реального времени в комбинации с ультратонким фибрископом. Всего включено было 23 пациента, диаметр ультратонкого бронхоскопа составлял 2.8 мм. Общая результативность методики составила 78.3 % (81.8 % – отдельно для рака легкого, 66.7 % – для метастазов из других органов в легкие, 77.8 % – для воспалительных процессов) [36].

В 2005г японскими исследователями произведено сравнение чувствительности бронхоскопии в режиме реального времени под флюороскопией и под мультирезовой КТ. Чувствительность метода оказалась выше при использовании КТ: 62.2 % и 52.6 %, соответственно. При этом преимущество КТ-навигационной бронхоскопии наблюдалось при любых размерах новообразований, но различие было значительнее для образований диаметром менее 15 мм [267].

Hautmann et al. в 2010г также сообщают о результативности методики трансбронхиальной биопсии под низкодозным КТ-наведением в 73 %. В исследование включено 15 пациентов. У 4 пациентов щипцы смогли достигнуть только периферии образования, у 1 – не смогли достигнуть вообще, несмотря на несколько попыток. У 3 пациентов результат был ложнонегативный [120].

В 2018г Michael A Pritchett et al. также провели исследование КЛКТ как навигационного приема при бронхоскопии на 75 пациентах. Общая

результативность метода оказалась высокой: 83.7 %. Мультивариантный анализ в этом исследовании не показал зависимости результативности от размера и локализации периферического образования в легких, наличия дренирующего бронха [227].

Исследование AIRWAZE, проведенное с декабря 2018 по октябрь 2019гг., использовало установку Airwaze для КЛКТ и расширенной флюороскопии. В исследование включено 58 очаговых образований легких от 7 до 48 мм в диаметре. Результативность процедуры оказалась 87.9 %. Серьезных нежелательных явлений (пневмоторакс, кровотечение, дыхательная недостаточность) авторы не наблюдали. В результате сделан вывод о высокой эффективности трехмерной навигационной биопсии в диагностике периферических очаговых новообразований легких [228].

C.K. Lin и соавт. ретроспективно проанализировали диагностические результаты эндовизуальных процедур, проведенных с КЛКТ и расширенной бронхоскопией и сравнили их с результатами, проведенными без расширенной бронхоскопии. Как и ожидалось, в группе совмещения этих методик диагностическая эффективность была значительно выше, особенно при небольших поражениях (68.8 % против 0 %, $p = 0,026$ для поражений размером менее 10 мм, и 77.5 % против 46.4 %, $p = 0,016$, соответственно, для поражений размером от 10 до 20 мм) [87].

Исследователи из Бельгии сравнивали результативность бронхоскопии с электромагнитной навигацией в классическом варианте или в гибридном варианте с КЛКТ. Включались пациенты с периферическим новообразованием легких до 30 мм. В обеих группах использовались следующие варианты навигации: электромагнитная навигация, флюороскопия и эндобронхиальное УЗИ. Результативность диагностики в исследуемой группе оказалась значительно выше, чем в контрольной (80 % против 42 %) ($p < 0,05$) [47].

Тем не менее, не все исследования показали преимущества использования КТ-флюороскопии над конвенциональными методиками бронхоскопии. Ost D et al

получили одинаковые данные в сравниваемых группах традиционной бронхоскопии и бронхоскопии с КТ-флюороскопией [217].

Требуется дальнейшее изучение данного варианта навигации для определения показаний к ее применению, исследованию результативности и целесообразности.

1.9. Трансторакальная биопсия

Под трансторакальной биопсией подразумевается любой вид биопсии, выполняемой через грудную стенку. Существуют игловые и открытые биопсии. Среди игловых различают:

1. Аспирационные – результатом является цитологический материал, используются тонкие (0.9 мм – 1.2 мм диаметром) и сверхтонкие (диаметр менее 0.6 мм) иглы (Beer, Chiba, Rotex, Franzen, Turner, House, Lee, Oslo, Westcott) длиной 90–150 мм

2. Пункционные (трепанационные) – результатом является гистологический материал, применяются толстые иглы-троакары (иглы Мангини, Хойзера и т.д.).

Результативность трансторакальной биопсии составляет 70–100 % по данным разных авторов [15, 41, 48, 86, 239, 305].

Внедрение иммуноцитохимических методов существенно повысило эффективность оценки получаемых в результате трансторакальной пункции аспираторов [272, 304]. Результативность также зависит от размера пунктируемого образования и от опыта хирурга и цитолога.

Трансторакальная пункция, в зависимости от расположения узла, может осуществляться под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП), компьютерного томографа (КТ) [149, 150, 235]. Результативность трансторакальных пункций периферических образований под контролем компьютерной томографии существенно выше, чем под ЭОП, и составляет 61–85 % для ЭОП и 95 % для КТ соответственно [306]. При этом метод с использованием КТ позволяет снизить риск повреждения сосудов, бронхов, пищевода и нарушения герметичности грудной полости [236]. Использование КТ с функцией

флюороскопии позволяет совмещать плюсы флюороскопии в реальном времени для контроля за положением иглы или дренажа и преимущества КТ [248]. Также в последние годы стала доступна методика роботической навигации.

К недостаткам КТ-навигационного метода относится лучевая нагрузка на пациента и врача, более высокая стоимость, малая мобильность пациента в процессе пункции, риск осложнений.

Для пункции образований, прилежащих к грудной стенке, можно использовать ультразвуковой контроль [163, 180, 232].

К преимуществам УЗ-метода относится отсутствие лучевой нагрузки и высокая разрешающая способность. К недостаткам – трудность визуализации центрально расположенных образований, отсутствие возможности иногда точно разграничить жидкостное образование от гомогенных фиброзных уплотнений.

Также в литературе описан метод МР-навигации для трансторакальных пункций. Достоинством этого способа является отсутствие лучевой нагрузки на пациента и врача. К недостаткам – необходимость использования открытого контура МРТ, высокая стоимость и продолжительность процедуры [298].

Осложнениями трансторакальной пункции являются: травматический пневмоторакс, кровохарканье и легочное кровотечение, плеврит, воздушная эмболия, диссеминация и имплантация опухолевых клеток по ходу раневого канала [113, 271].

Как показал проведенный анализ литературы, определение природы очаговых образований легких малых размеров остается актуальной задачей лучевой диагностики, онкологии. Несмотря на широкий спектр лучевых и нелучевых методов диагностики в большинстве случаев приходится проводить динамический мониторинг пациентов для уточнения злокачественной или доброкачественной природы изменений, что ухудшает результаты радикального лечения рака легкого. Отсутствуют работы по комплексной оценке эффективности бронхиобиопсии с лучевыми методами диагностики с целью улучшения диагностики, определения природы малых образований легких, проведения дифференциальной диагностики, для более эффективного лечения с меньшим количеством побочных эффектов и повышения экономической эффективности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов

В рамках выполнения диссертационного исследования в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ в период с 2015 до 2025гг. обследовано 693 пациента с очаговыми изменениями в легких с подозрением на злокачественный процесс, максимальным размером до 3 см. В исследуемую группу вошло 346 пациентов, проходивших обследование в период с 2019 до 2025гг. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на проведение исследования. В качестве группы сравнения использованы данные 347 пациентов, проходивших обследование и лечение в период с 2015 до 2019гг. Группа контроля подобрана с сопоставимыми данными (возраст и пол пациентов, размер, форма, контуры, структура, отношение к бронху, долевая, зональная локализация очагов).

Данные по сопоставлению групп в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемой и контрольной группах

Возраст	Исследуемая группа (n=346)		Контрольная группа (n=347)		p-value
	м	ж	м	ж	
18-44	29 (8.4 %)	16 (4.62 %)	21 (6.05 %)	18 (5.18 %)	0,661
45-59	63 (18.2 %)	52 (15.02 %)	65 (18.73 %)	48 (13.83 %)	0,236
60-74	86 (24.85 %)	67 (19.36 %)	91 (26.25 %)	63 (18.16 %)	0,452
Старше 75 лет	21(6.06 %)	12(3.49 %)	24(6.91 %)	17(4.9 %)	0,574
Итого	199 (57.51 %)	147 (42.49 %)	201 (57.93 %)	146 (42.07 %)	

В обеих группах преобладают пациенты пожилого возраста от 60 до 74 лет (24.85 % мужчин, 19.36 % женщин в исследуемой группе против 26.25 % мужчин, 18.16 % женщин в контрольной группе). Реже всего очаги выявлялись у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (13.02 % в исследуемой группе против 11.23 % в контрольной группе). Среди всех возрастных групп мужчин больше, чем женщин (57.51 % в исследуемой группе мужчин против 57.93 % в контрольной группе и 42.49 % в исследуемой группе женщин против 42.07 % в контрольной группе).

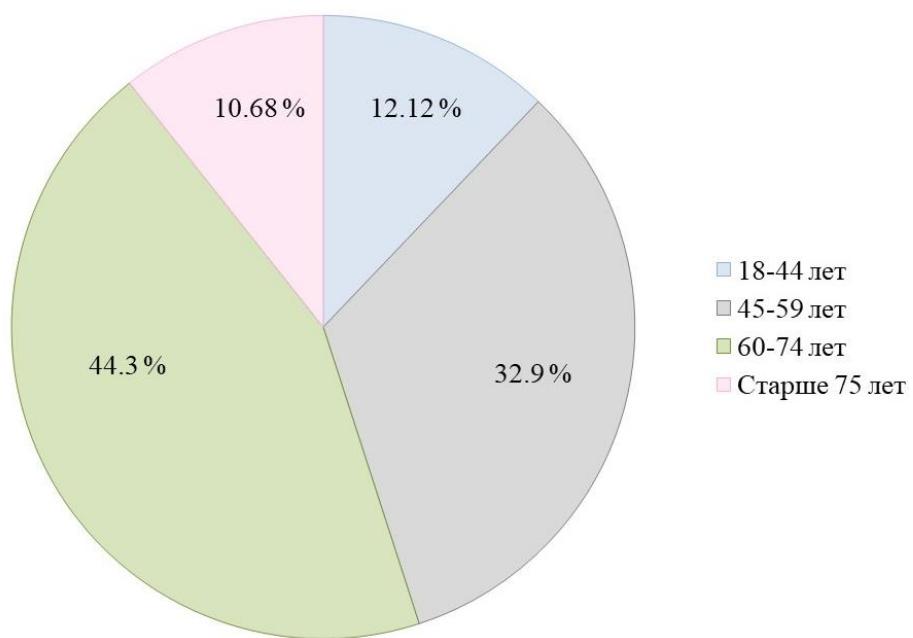


График 2.1.1 – Распределение пациентов из исследуемой и контрольной групп по возрасту

Периферические очаги в легких чаще всего выявлялись как случайная находка (наблюдение после пролеченного онкологического заболевания, выявленное при профилактической флюорографии и подтвержденное по данным КТ, выявленное при выполнении КТ по м/ж по поводу коронавирусной инфекции и т.п.).

После проведения первичного КТ сканирования установлен предположительный диагноз, выставленный врачом-рентгенологом на основании анализа специфических признаков очагового образования.

41 (11.84 %) пациент из исследуемой группы имели в анамнезе радикально пролеченное онкологическое заболевание экстракардинальной локализации (рак молочной железы – 6 случаев, рак щитовидной железы – 3 случая, рак желудка – 4 случая, рак толстой кишки, в том числе прямой – 7 случаев, рак поджелудочной железы – 2 случая, урогенитальный рак – 10 случаев, остеосаркома – 3 случая, саркома мягких тканей – 3 случая, меланома кожи – 3 случая), и очаг в легком трактовался как возможное прогрессирование первичного внелегочного злокачественного процесса. Выяснение происхождения очага в этом случае (вторая метахронная первичная опухоль легкого или прогрессирование известного ранее злокачественного заболевания) имеет критически важное значение для врачей–

онкологов, планирующих терапевтическую стратегию для подобных пациентов. У 1 (0.3 %) пациента в анамнезе был мелкоклеточный рак легкого. 304 (87.86 %) пациента из исследуемой группы не имели онкологического заболевания. У 12 (3.5 %) пациентов наблюдалось 2 очага, требующих морфологической верификации. У остальных 334 (96.5 %) пациентов очаги в легких были единичными.

У 64 (18.5 %) пациентов из контрольной группы в анамнезе онкологическое заболевание. 283 (81.5 %) пациента не имели онкоанамнеза.

Пациентам выполнена КТ органов грудной клетки без или с внутривенным контрастным усилением в «Российском научном центре рентгенорадиологии» МЗ РФ по стандартному протоколу. По данным КТ органов грудной клетки очаги были выявлены в верхних, средних и нижних долях легких. В центральной, средней и периферической зонах правого и левого легкого. Одной из задач нашего исследования явилось улучшение диагностики рака легкого I стадии, поэтому максимальные размеры очагов, включенных в исследование, не превышали 3 см, измерение проводилось в легочном окне. Очаги были с визуализацией и без визуализации «приводящего» бронха. Исследовались очаги субсолидной, солидной структуры и по типу «матового стекла». Форма очагов была различной: округлой, овальной, вытянутой, неправильной. Контуры: четкие и ровные, бугристые, с тяжами в окружающую паренхиму и к плевре. Степень выраженности перифокальных изменений разнилась, у некоторых пациентов изменения в окружающей легочной ткани вовсе отсутствовали. Важным дополнением является то, что в нашей работе не учитывались мелкие очаги в виде типичных внутрилегочных лимфатических узлов (характерная субплевральная локализация и макроструктура), поствоспалительных гранулем, доброкачественный характер которых у нас не вызывал сомнения и дальнейшее их изучение, однозначно, на наш взгляд, не имело никакого клинического значения. Также те очаги, которые на протяжении длительного периода наблюдения оставались без динамики. Подобные изменения выявлялись параллельно с очагами, которые стали объектом нашего изучения и встречались у большей части пациентов. Данные по сопоставлению групп в зависимости от долевой, зональной локации, контуров, формы, структуры,

размеров очагов, а также от наличия/отсутствия визуализации «приводящего» бронха представлены в таблицах 2.1.2–2.1.9.

Таблица 2.1.2 – Распределение очагов по долям легких

Локализация	Исследуемая группа (n=346)	Контрольная группа (n=347)	p-value
Правое легкое	186 (53.76 %)	190 (54.75 %)	0,851
Верхняя доля	106 (30.64 %)	105 (30.25 %)	0,980
Средняя доля	16 (4.62 %)	17 (4.9 %)	1,000
Нижняя доля	64 (18.5 %)	68 (19.6 %)	0,786
Левое легкое	160 (46.24 %)	157 (45.25 %)	0,851
Верхняя доля	92 (26.59 %)	89 (25.65 %)	0,854
Нижняя доля	68 (19.65 %)	68 (19.6 %)	1,000
Итого	346	347	

Таблица 2.1.3 – Распределение очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=346)	Контрольная группа (n=347)	p-value
Центральная	85 (24.57 %)	86 (24.79 %)	1,000
Средняя	120 (34.68 %)	114 (32.85 %)	0,851
Периферическая	141 (40.75 %)	147 (42.36 %)	0,842
Итого	346	347	

Таблица 2.1.4 – Распределение очагов по форме

Форма очага	Исследуемая группа (n=346)	Контрольная группа (n=347)	p-value
Округлая	199 (57.51 %)	194 (55.90 %)	0,771
Овальная	74 (21.4 %)	74 (21.35 %)	1,000
Неправильная	67 (19.36 %)	72 (20.74 %)	0,673
Вытянутая	6 (1.73 %)	7 (2.01 %)	0,786
Итого	346	347	

При анализе распределения очагов по долям легких отмечено, что наиболее часто и в исследуемой, и в контрольной группах очаги выявлялись в верхних долях, затем в нижних и реже всего в средних. Чаще поражалось правое легкое. Отмечено количественное преобладание очагов в периферической зоне в обеих группах (40.75 % против 42.36 %).

Таблица 2.1.5 – Распределение очагов по контурам

Характеристика контура	Исследуемая группа (n=346)	Контрольная группа (n=347)	p-value
Ровные	81 (23.41 %)	78 (22.48 %)	0,791
Бугристые	141 (40.76 %)	132 (38.04 %)	0,532
Лучистые	107 (30.92 %)	121 (34.87 %)	0,338
Неровные	17 (4.91 %)	16 (4.61 %)	0,860
Итого	346	347	

Таблица 2.1.6 – Дополнительные включения в очагах и перифокальные изменения

Характеристика	Исследуемая группа (n=75/346)	Контрольная группа (n=71/347)	p-value
Кальцинаты	4 (1.16 %)	4 (1.15 %)	0,443
Кавитация/псевдокавитация	4 (1.16 %)	4 (1.15 %)	0,794
Жировая плотность	5 (1.44 %)	3 (0.86 %)	0,198
Тяжистость	33 (9.54 %)	32 (9.22 %)	0,363
Ретикулярные изменения	13 (3.75 %)	13 (3.75 %)	0,573
Сателлитные очаги	2 (0.58 %)	2 (0.58 %)	0,144
Эмфизема	14 (4.04 %)	13 (3.75 %)	1,000
Итого	75(21.67 %)/346	71(20.46 %)/347	

Дополнительные включения в очагах выявлены в 75 (21.67 %) случаях в исследуемой группе, в 71 (20.46 %) в контрольной. Кальцинаты в очагах являлись редкой находкой, выявлены в 4 (1.16 %) случаях в исследуемой группе. Из них метастазы остеосаркомы в легких – 2 (0.58 %) случая, гамартома – 1 (0.29 %), карциноид 1 (0.29 %) случай. В 3 (0.86 %) случаях при наличии кальцинатов в очагах у пациентов в контрольной группе диагностирована гамартома легкого, в 1 (0.29 %) карциноид.

Жировые включения выявлены в 5 (1.44 %) случаях у пациентов из исследуемой группы, из них 4 (1.16 %) – гамартома, в 1 (0.29 %) случае диагностирован метастатический очаг липосаркомы мягких тканей.

Наличие кальцинатов в структуре очагов в легких является патогномоничным признаком, позволяющим уменьшить дифференциально диагностический ряд до

карциноида (наряду с интенсивным характером накопления контрастного препарата) и гамартомы. Для гамартом также характерно наличие участков жировой плотности. Однако, по результатам нашей работы, установлено, что большая часть карциноидов и гамартом не содержала кальцинатов и жировых включений, напротив, имела относительно гомогенную мягкотканную структуру.

В 2 (0.58 %) случаях из 4 (1.16 %) в исследуемой группе участки кавитации/псевдокавитации выявлены при adenокарциноме легкого, в 1 (0.29 %) метастазе в легком рака тела матки, в 1 (0.29 %) очаге гранулематозного воспаления. В 3 (0.87 %) случаях из 4 (1.15 %) в контрольной группе участки кавитации/псевдокавитации выявлены при гранулематозном воспалении, в 1 (0.28 %) при adenокарциноме легкого.

Тяжистость выявлена в 33 (9.54 %) случаях из исследуемой группы, в 32 (9.22 %) из контрольной. У 27 (7.8 %) пациентов в исследуемой группе диагностирован рак легкого, у 2 (0.58 %) метастатические очаги, у 4 (1.16 %) воспалительные процессы. В 24 (6.91 %) из 32 (9.22 %) случаях в контрольной группе подтвержден рак легкого, у 5 (1.4 %) метастатические очаги и у 3 (0.9 %) воспаление. Чаще всего тяжистость очагов регистрировалась при adenокарциноме легкого, а также при метастазах железистого рака экстраторакальной локализации.

Ретикулярные изменения (13 (3.75 %) против 13 (3.75 %)) с одинаковой частотой встречались при злокачественных образованиях легких и при воспалительном процессе как в исследуемой, так и в контрольной группах.

В 2 случаях из 2 (0.58 %) у пациентов из исследуемой группы сателлитные очаги диагностированы при воспалительном процессе. Аналогичная картина наблюдалась у пациентов из контрольной группы (2 из 2 (0.58 %)).

Эмфизематозные изменения чаще выявлялись среди лиц мужского пола как в исследуемой, так и в контрольной группах (9 (64.3 %) против 10 (76.9 %)). У женщин в 5 (35.7 %) против 3 (23.1 %) случаев. У 12 (85.7 %) из 14 пациентов из исследуемой группы с сопутствующей эмфиземой подтвержден рак легкого по результатам морфологического исследования биопсийного материала очага. В 2 (14.3 %) случаях эмфизема была сопутствующей воспалению патологией.

Таблица 2.1.7 – Распределение очагов по структуре

Структура	Исследуемая группа (n=346)	Контрольная группа (n=347)	p-value
Солидная	260 (75.15 %)	260 (74.93 %)	1,000
Субсолидная	47 (13.58 %)	45 (12.97 %)	0,896
«Матовое стекло»	39 (11.27 %)	42 (12.10 %)	0,726
Итого	346	347	

Очаги солидной структуры в обеих группах выявлялись наиболее часто (75.15 % против 74.93 % в контрольной группе). Реже субсолидные и очаги по типу «матового стекла» (13.58 % против 12.97 %) и (11.27 % против 12.10 %) соответственно. В то же время, за большей частью очагов по типу «матового стекла», при дальнейшем исследовании биопсийного материала, полученного при бронхоскопии, скрывалась adenокарцинома.

Таблица 2.1.8 – Взаимоотношения очагов с бронхами

Параметр	Исследуемая группа (n=346)	Контрольная группа (n=347)	p-value
Бронх визуализирован	207 (59.83 %)	203 (58.50 %)	0,726
Бронх не визуализирован	139 (40.17 %)	144 (41.50 %)	0,726
Итого	346	347	

Чаще всего «приводящие» бронхи визуализировались при раке легкого, карциноидах и воспалительных процессах. Реже при метастатическом поражении легких. В ряде случаев при периферической локализации очагов «приводящие» бронхи не визуализировались по данным КТн, однако во время выполнения бронхоскопии под КТф контролем биопсийные инструменты все же достигали зоны интереса. Визуализационные ограничения связаны с мелким калибром бронхов в периферической зоне. Данное обстоятельство объясняет положительный исход процедуры с точки зрения получения материала в условиях отсутствия визуализации «приводящего» бронха.

Наиболее часто в обеих группах встречались очаги размерами 1-3 см, составили (77.17 % против 74.35 %). Частота встречаемости очагов размерами ≤ 1 см составила (22.83 % против 25.65 %).

Таблица 2.1.9 – Распределение очагов по размеру

Размер очага	Исследуемая группа (n=346)	Контрольная группа (n=347)	p-value
≤ 1 см	79 (22.83 %)	89 (25.65 %)	0,418
1–3 см	267 (77.17 %)	258 (74.35 %)	
Итого	346	347	

Критерии включения:

1. Единичные очаговые изменения в легких, максимальным размером до 3 см, но не более 2 ед., не соответствующие по данным КТ поствоспалительным очагам, типичным внутрилегочным лимфоузлам (доброкачественный характер которых не вызывает сомнения);
2. Способность пациента перенести процедуру бронхоскопии с бронхобиопсией с учетом результатов клинических, лабораторных и функциональных показателей;
3. Согласие пациента выполнить бронхоскопию с эндобронхиальной ультрасонографией в условиях рентгенологического контроля, подтвержденное письменно на соответствующем бланке.
4. Отсутствие противопоказаний к введению контрастных йодсодержащих препаратов;

Критерии исключения:

1. Наличие у пациента множественных очагов в легких, в том числе мелкоочаговой диссеминации;
2. Отказ пациента выполнить бронхологическое исследование под эндобронхиальной ультрасонографией, под рентген или КТ-контролем, оформленный документально;

3. Наличие противопоказаний к бронхоскопии с биопсией в связи с выраженнойостью дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, непереносимость местных анестетиков и препаратов для внутривенной анестезии;
4. Беременность и период грудного вскармливания.

2.2. Дизайн исследования

Для оценки эффективности бронхоскопии (БС) с различными видами трансбронхиальных биопсий (ТББ) с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических очаговых образований легких в период с 2019 до 2025гг. 96 пациентам выполнено комбинированное исследование (КТн+БС+ТББ). В качестве группы сравнения использованы данные 95 пациентов, проходивших обследование в период с 2015 до 2019гг., которым проводилась БС с ТББ без предварительной КТ-навигации. 51 (53.1 %) пациент из исследуемой группы, у которых установить диагноз после КТн+БС+ТББ не удалось, направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентген- или КТ-контролем, видеоассистированную торакоскопическую резекцию.

Для оценки эффективности бронхоскопии с различными видами трансбронхиальных биопсий с предварительной КТ-навигацией под радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим контролем (рЭБУС) в диагностике периферических очаговых образований легких 89 пациентам выполнено комбинированное исследование (КТн+БС+ТББ+рЭБУС). В качестве группы сравнения использованы данные 90 пациентов, проходивших обследование (БС с ТББ) в период с 2015 до 2019гг., которым проводилась БС с ТББ без дополнительных методик. 33 (37.1 %) пациента из исследуемой группы, у которых диагноз установить после КТн+БС+ТББ+рЭБУС не удалось, направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентген- или КТ-контролем, видеоассистированную торакоскопическую резекцию.

Для оценки эффективности бронхоскопии с различными видами трансбронхиальных биопсий с предварительной КТ-навигацией под сочетанным радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим (рЭБУС) и

рентгенконтролем (Rg) в диагностике периферических очаговых образований легких 77 пациентам выполнено комбинированное исследование (КТн+БС+ТББ+рЭБУС+Rg). В качестве группы сравнения использованы данные 77 пациентов, проходивших обследование (БС с ТББ) в период с 2015 до 2019 гг., которым проводилась БС с ТББ без дополнительных методик. 23 (29.9 %) пациента из исследуемой группы, у которых установить диагноз после КТн+БС+ТББ+рЭБУС+Rg не удалось, направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентген- или КТ-контролем, видеоассистированную торакоскопическую резекцию.

Для оценки эффективности бронхоскопии с различными видами трансбронхиальных биопсий с предварительной КТ-навигацией под КТ-контролем в режиме флюороскопии (КТф) в диагностике периферических очаговых образований легких 84 пациентам выполнено комбинированное исследование (КТн+БС+ТББ+КТф). Для определения роли и места низкодозной перфузионной компьютерной томографии (нДПКТ) при планировании бронхобиопсии 57 пациентам с солидными очагами в легких из исследуемой группы выполнено перфузионное исследование. В качестве группы сравнения использованы данные пациентов, проходивших обследование (БС с ТББ) в период с 2015 до 2019 гг., которым проводилась БС с ТББ без дополнительных методик. 18 (21.4 %) пациентов из исследуемой группы, у которых диагноз установить после КТн+БС+ТББ+КТф не удалось, направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентген- или КТ-контролем, видеоассистированную торакоскопическую резекцию. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2.1.

Диагноз был подтвержден на основании данных цитологических, и иммуноцитохимических, в ряде случаев гистологических, иммуногистохимических методов исследования материала, полученного в ходе бронхоскопии с бронхобиопсией под контролем навигационных методик, изучения биопсийного материала полученного при трансторакальной аспирационной биопсии под рентген- и КТ-контролем, а также видеоассистированной торакоскопической резекции, данных лабораторных методов исследования.



Рисунок 2.2.1 – Дизайн исследования.

Обработка статистических данных в рамках данного исследования была выполнена с применением специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0. Анализ качественных переменных проводился с использованием критерия χ^2 или точного теста Фишера. В тех случаях, когда количество наблюдений позволяло, использовался критерий χ^2 . Если же анализ затрагивал таблицы сопряженности с малым количеством наблюдений (ожидаемые частоты в ячейках были менее 5), для обеспечения максимальной достоверности и точности результатов использовался точный тест Фишера.

Для установления ключевых прогностических факторов, оказывающих значимое влияние на конечный исход процедуры биопсии, был применен бинарный логистический регрессионный анализ. Данный статистический подход был выбран в связи с тем, что он позволяет с высокой точностью моделировать вероятность наступления определенного бинарного события, в данном случае – успешность биопсии, в зависимости от значений одного или нескольких предикторов.

Анализ проводился поэтапно: на первом этапе был выполнен унивариативный анализ. Его суть заключалась в последовательном, поочередном введении каждого из исследуемых факторов в отдельную регрессионную модель. Для каждого фактора вычислялся уровень его статистической значимости (р-значение), что позволяло оценить силу и достоверность его изолированной связи с исходом. Это позволило произвести первичный отбор переменных – кандидатов

для более глубокого анализа. Факторы, продемонстрировавшие статистически достоверное влияние на исход по результатам унивариативного анализа, отбирались для мультивариативного анализа. Основной целью этого шага было окончательно подтвердить их независимое влияние на успешность биопсии. Во всех случаях достоверным считали р-значение $<0,05$.

Оценка диагностической эффективности методик проводилась путем расчета показателей чувствительности (SE), специфичности (SP) и общей точности (ACC). Чувствительность определялась как доля правильно идентифицированных положительных случаев среди всех фактически положительных и рассчитывалась по формуле: $SE = (TP / (TP + FN)) \times 100\%$, где TP — это истинно положительные результаты, FN — это ложноотрицательные результаты. Специфичность определялась как доля правильно идентифицированных отрицательных случаев при среди всех фактически отрицательных случаев и рассчитывалась по формуле: $SP = (TN / (TN + FP)) \times 100\%$, где TN - истинно отрицательные результаты, FP — это ложноположительные результаты. Общая точность методик оценивалась как доля верных диагнозов от общего числа исследований и вычислялась по формуле: $ACC = ((TP + TN) / (TP + FN + TN + FP)) \times 100\%$, где TP — это истинно положительные результаты, TN - истинно отрицательные результаты, FN — это ложноотрицательные результаты, FP — это ложноположительные результаты. В рамках нашего исследования основной задачей была минимизация ложноотрицательных результатов, поскольку пропуск патологии в данном клиническом контексте имеет более серьезные последствия для пациента, чем ложноположительное заключение. Чувствительность наиболее точно отражает способность метода выявлять истинно положительные случаи, что соответствует основной диагностической цели.

Разработан оптимальных алгоритм малоинвазивной диагностики при выявлении очаговых изменений в легких до 3 см в зависимости от рентгеноморфологических, топографических признаков по данным КТ.

2.3. Компьютерная томография

КТ органов грудной клетки без или с внутривенным контрастным усилением в РНЦРР проводилась на 160-срезовом компьютерном томографе фирмы Canon (Toshiba) модель «Aquilion Lightning (TSX-036A)», на 128-срезовом компьютерном томографе фирмы General Electric модель «Optima CT 660», на 128-срезовом компьютерном томографе фирмы Philips модель «Ingenuity CT 64». Для внутривенного введения контрастного препарата использовались шприц-автомат Medrad Stellant D CT, шприц-автомат OptiVantag DH. Анализ диагностических изображений, постпроцессинговая обработка данных с применением optionalных программ осуществлялись на рабочих станциях «Видар-ИнфоРад 3.0. DICOM Viewer». Версия 3.2.7.29., Canon (Toshiba) «Vitrea», General Electric Advantage Workstation.

Проведение КТ исследования. Перед КТ исследованием все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство. Определялись абсолютные и относительные противопоказания к исследованию, в частности, к внутривенному введению йодсодержащих контрастных средств. Пациенты, старше 65 лет без заболеваний почек и моложе этого возраста с заболеваниями органов мочевыделительной системы, сдавали анализ крови на креатинин, для оценки функции почек с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У всех пациентов в нашем исследовании она превышала 54 мл/мин/1,73м².

Исследования проводились по стандартному протоколу органов грудной клетки. Положение пациента лежа на спине, с заведенными за голову руками. Исследование начиналось с топографической разметки во фронтальной и сагиттальной плоскостях, проводилось нативное сканирование на высоте вдоха от верхней до нижней апертуры грудной клетки. По показаниям болюсно вводилось контрастное средство из расчета 1.0–1.5 мл. на 1 кг массы тела, со скоростью от 2.0 мл/с до 4.5 мл/с в зависимости от состояния вен пациента, с последующим введением физиологического раствора в объеме 20–30 мл, производилось сканирование артериальной и венозной фаз. Использовались рентгеноконтрастные

неионные препараты: «Йопромид» и «Йомепрол». При этом сила тока и напряжение на трубке регулировались в автоматическом режиме, параметры устанавливались на основании разметочных сканов. Лучевая нагрузка на пациентов зависела, в частности, от количества фаз сканирования, при нативном исследовании в среднем составляла от 3 до 6 мЗв, от 6 до 12 мЗв при КТ с внутривенным контрастным усилением. Минимальная толщина среза была равна 1 мм, 0.625 мм, 0.5 мм. Суммарное время исследования составляло от 5 до 15 минут.

2.4. Методика перфузионной ндКТ

Перфузионная КТ выполнялась по низкодозному протоколу на 128-срезовом компьютерном томографе фирмы General Electric, «Optima CT 660». Постпроцессинговая обработка данных исследования проводилась на рабочей станции Advantage Workstation.

После выполнения нативной фазы по стандартной методике, выделялась область проведения перфузионного сканирования, протяженность которой была равна 4 см в крацио-каудальном направлении. Введение контрастного вещества «Йопромид» производилось внутривенно болясно. Контрастный препарат вводился из расчета 0.5 мл/кг массы тела. Средняя скорость введения составляла 4.5–5 мл/с, с последующим введением 30 мл физиологического раствора. С введением контрастного препарата производился запуск многократного сканирования зоны интереса.

Для оценки параметров кровотока устанавливались ROI#2 – в зоне максимального постконтрастного усиления в очаге и ROI#1 – на аорту. Рассчитывались количественные показатели кровотока в очаге такие, как: объем крови – BV (мл/100 г.), скорость кровотока – BF (мл/100/г/мин), проницаемость сосудистой стенки – PS (мл/100/г/мин).

2.5. Методика предварительной КТ-навигации

Условно методику предварительной КТ-навигации можно разделить на три этапа:

1 этап: Анализ компьютерно-томографического исследования высокого разрешения (ВРКТ) в легочном режиме с целью поиска очага. Определение сегмента, в котором лоцируется очаг. Установление наличия или отсутствия связи очага с сегментарным, субсегментарным бронхом или более мелкой ветвью. Определение типа взаимосвязи очага с бронхом согласно классификации Tsuboi E., 1967г. Оценка состояния окружающей очаг и «приводящей» бронх паренхимы. Выявление сопутствующих изменений, которые могут повлиять на результативность процедуры.

2 этап: Просмотр ВРКТ изображений с целью определения оптимального маршрута до очага: от уровня долевого бронха, в котором лоцируется очаг на каждом последующем уровне деления бронхиального дерева определялась ветвь, через которую следует осуществить доступ для достижения зоны интереса. При этом использовалась общепринятая классификация сегментарного строения бронхов (рис.2.6.1). Выявление особенностей развития бронхиального дерева при наличии таковых.

3 этап: Выполнение БС с ТББ очага с ориентацией на бронх, в зоне которого лоцируется очаг, а не на должное анатомическое расположение сегмента.

2.6. Методика бронхоскопического исследования

Всем больным, включенным в исследование, проведено эндоскопическое исследование трахеобронхиального дерева. Бронхоскопия выполнялась в эндоскопическом, рентгеновском или КТ-кабинетах отделений ФГБУ РНЦРР МЗ РФ под местной анестезией в положении больного лежа на спине.

Подготовка пациента к исследованию. Накануне исследования всем пациентам проведено обследование в следующем объеме:

- КТ органов грудной полости без или с внутривенным контрастированием;
- общий анализ крови;
- определение показателей коагулограммы;
- электрокардиограмма;

- спирография;

При наличии показаний пациенту дополнительно выполнялись необходимые лабораторные и функциональные исследования.

Бронхоскопия выполнялась после общеклинического обследования больного с обязательным осмотром пациента, выявлением противопоказаний для проведения местной анестезии, биопсии. При выявлении признаков декомпенсации дыхательной, сердечно-сосудистой или другой системы, не позволяющих безопасно провести обследование, пациент направлялся к профильному специалисту для коррекции терапии.

Проведение бронхоскопического исследования. Залогом успешного проведения бронхоскопии является предварительная беседа с пациентом для установления контакта и уточнения его психологического состояния. В случае повышенного беспокойства и тревожности целесообразно назначение седативных препаратов, которые принимают вечером накануне исследования и утром за 1–1.5 часа до процедуры. В некоторых случаях премедикация дополнялась 0.5 мл 0.1% раствора атропина сульфата в качестве ваголитического средства.

Бронхоскопическое исследование проводилось натощак (голодание за 6–8 часов до процедуры). Местное обезболивание выполняли 10 % и 2 % раствором Лидокаина. При подозрении на аллергические реакции обязательно предварительно выполняли аллергическую пробу с орошением слизистой кончика языка. При отсутствии аллергических реакций верхние дыхательные пути (нос, ротоглотка, гортаноглотка) анестезировали с применением 10 % аэрозоля лидокаина (не более 8–10 доз аэрозоля). Гортань, Трахея и бронхи обезболивали путем орошения слизистой 2 % раствором лидокаина, вводимым через катетер рабочего канала бронхоскопа, не превышая дозу 10 мг/кг. Во время исследования осуществляли контроль сатурации кислорода крови с помощью пульсоксиметра, фиксируемого на пальце пациента.

Бронхоскопия выполнялась пациенту в положении лежа на спине трансназальным доступом. При наличии анатомических особенностей или

патологий, препятствующих проведению эндоскопа через носовые ходы, процедура осуществлялась трансорально с предварительной установкой загубника.

После проведения местной анестезии выполнялся тщательный осмотр слизистой оболочки доступных визуализации бронхов до уровня 6-го порядка: трахея, главные, сегментарные, субсегментарные и субсубсегментарные бронхи. Наличие у пациентов, например, тракционных, цилиндрических, мешотчатых бронхо- и бронхиолоэктазов, являющихся результатом перенесенных заболеваний, способствовало прохождению эндовидеофотоскопа до уровня бронхов более мелкого деления. В ряде случаев, крупный диаметр бронхов среднего и мелкого калибра, позволил достичь заданной цели, что, вероятнее всего, является анатомической особенностью развития, следствием перенесенных заболеваний.

Эндоскопическое исследование трахеи, бронхов выполняли с применением видеоэндоскопической системы компании Olympus Medical Systems Corporation EVIS EXERA III, состоящей из видеопроцессора CV-190PLUS с функциями детализации структуры и переходных зон изображения и поддержкой изображения высокой четкости и источника света CLV 190. Для выполнения бронхоскопии использовали бронхоскопы BF-Q190 и BF-P190.

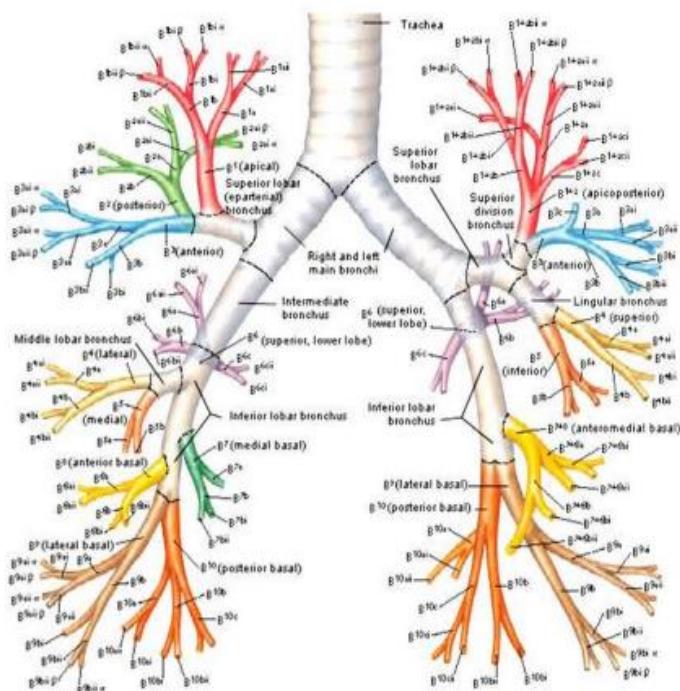


Рисунок 2.6.1 – Бронхиальное дерево. Эндоскопическая анатомия – схема.

2.7. Методика бронхоскопического исследования под радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим контролем

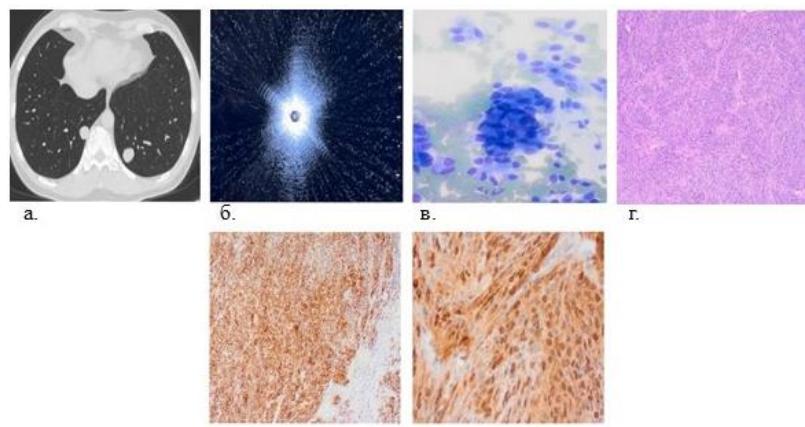
Навигационная радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) проводилась эндобронхиальными высокочастотными минизондами (Olympus UM-S20-17R (Olympus Corp, Tokyo, Japan)) радиального сканирования диаметром 1.8 мм, подключенными с помощью передающего привода к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EVIS EUS EU—ME2 PRIEMIER PLUS (Olympus Corp, Tokyo, Japan) (рис.2.7.1).

Подготовка пациента проводилась по описанной ранее к бронхоскопическому исследованию методике. Предварительно анализировались данные КТ исследований для определения оптимальной трассы до зоны интереса (КТн).

Проведение бронхоскопического исследования под радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим контролем. Бронхоскопия выполнялась пациентам трансназальным доступом. Условно процедуру можно разделить на два этапа: на первом этапе производился поиск очага с помощью высокочастотного эндобронхиального минизонда, погруженного в рабочий канал эндоскопа. При достижении зоны интереса, регистрировалась глубина погружения минизонда. В случае, когда очаг не определялся по данным сонографического исследования, наблюдалась «снежная буря» – картина неизмененной легочной ткани (рис.2.7.2). «Снежная буря» также наблюдалась при очагах по типу «матового стекла» даже при условии наличия «приводящего» бронха, вне зависимости от долевой или зональной локализации, размеров очагов. Аналогичная картина наблюдалась при субсолидных очагах с небольшим солидным компонентом. На втором этапе в рабочий канал погружались биопсийные инструменты на отмеренную при предыдущем этапе глубину. Выполнялись щеточная и/или щипцовая биопсии.



Рисунок 2.7.1 – Высокочастотный эндобронхиальный минизонд, погруженный в рабочий канал бронхоскопа (Olympus UM-S20-17R (Olympus Corp, Tokyo, Japan)).



а.ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S10 правого и S10 левого легкого солидные очаги, с четкими и ровными контурами, размерами до 1.6 см справа и до 1.8 см слева. Отсутствует «приводящий» бронх.
 б.УЗ-сканограмма. Отсутствует визуализация очага.
 в.Клетки бронхиального эпителия в материале фибробронхоскопии. Доброположительная/Benign диагностическая категория согласно The WHO Reporting System for Lung Cytopathology. Цитологическое исследование. LDF 200. x400.
 г.Метастаз злокачественной веретеноклеточной опухоли в легком. Окраска гематоксилином и эозином. x100.
 д.Метастаз светлоклеточной саркомы мягких тканей в легком. Интенсивная экспрессия SOX-10 в ядрах опухолевых клеток. Иммуногистохимическое исследование. Система детекции Бонд на основе полимера (Bond Polymer Refine Detection). x100.
 е.Метастаз светлоклеточной саркомы мягких тканей в легком. Интенсивная экспрессия S-100 в цитоплазме опухолевых клеток. Иммуногистохимическое исследование. Система детекции Бонд на основе полимера (Bond Polymer Refine Detection). X400.

Рисунок 2.7.2 – Сонографическая картина неизмененной легочной ткани «снежная буря», полученная с применением радиального минизонда у пациента с метастазами в паравертебральных отделах нижних долей легких. Отсутствуют «приводящие» бронхи к очагам по данным КТн. Диагностически значимый материал в ходе трансбронхиальной биопсии получить не удалось. Выполнена

видеоторакоскопическая резекция S10 правого легкого. При иммуногистохимическом исследовании: в легком – метастаз злокачественной мезенхимальной опухоли из веретенообразных опухолевых клеток (светлоклеточная саркома).

Как показало проведенное исследование, возможности визуализации были больше при прохождении бронха по касательной к очагу или в толще очага, в сравнении со случаями, когда бронх обрывался до или в толще очага до уровня сканирующего датчика. В связи с чем, при наличии двух «приводящих» к очагу бронхов, предпочтительно «идти» в бронх, который идет по касательной к очагу в виду особенностей получения изображения радиальным УЗ-минизондом (сканирующей является боковая поверхность минизонда).

2.8. Методика бронхоскопического исследования под сочетанным радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим и рентгенконтролем

Бронхоскопическое исследование под сочетанным радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим и рентгеноскопическим контролем проводилось с применением эндобронхиальных высокочастотных минизондов (Olympus UM-S20-17R (Olympus Corp, Tokyo, Japan)) радиального сканирования, диаметром 1.8 мм и рентгенодиагностического цифрового комплекса «РЕНЕКС-Т» (флюороскопическая система общего назначения стационарная цифровая). Производство: Россия. Рентгеновский стационарный аппарат с функциями рентгеноскопии оснащен электронно-оптическим преобразователем (рис.2.8.1).

Подготовка пациента проводилась по описанной ранее к бронхоскопическому исследованию методике. Положение врача-бронхолога: стоя за головой пациента. Предварительно проводился анализ ВРКТ исследований ОГК для определения оптимальной трассы до зоны интереса (КТн).

Проведение бронхоскопического исследования под радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим и рентгенконтролем. Бронхоскопия выполнялась пациенту трансназальным доступом. В положении

пациента лежа на спине, с опущенными вдоль туловища руками, производился обзорный снимок легких на высоте вдоха. Условно процедуру можно разделить на три этапа: на первом этапе производился поиск очага с помощью высокочастотного эндобронхиального минизонда. В ряде случаев с помощью рентгеноскопии производился контроль положения непосредственно самого эндобронхиального минизонда. При достижении зоны интереса по данным сонографической картины, в рабочий канал бронхоскопа помещалась щетка или щипцы, осуществлялся рентгеноскопический контроль корректности стояния биопсийных инструментов относительно очага – второй этап. Производился забор материала – третий этап. Рентгеновский аппарат, использовавшийся в нашей работе, позволял выполнять исследование в латеропозиции, меняя положение трубки и кассеты относительно неподвижного положения пациента. Данная опция позволяла убедиться в том, что инструмент находится не только проекционно в очаге, а непосредственно в зоне интереса в двух проекциях. В случае невозможности выполнения рентгеновского контроля в двух проекциях, рЭБУС позволяет подтвердить, что минизонд находится в зоне интереса не только проекционно, а непосредственно. Сочетанное применения рЭБУС и рентгеноскопического контроля позволяли снизить лучевую нагрузку на пациента и персонал, которая зависела от времени экспозиции, площади зоны сканирования и составляла от 1.1 мЗв до 1.8 мЗв.

Возможности БС с ТББ под эндосонографическим контролем ограничены, т.к. минизонд и биопсийные инструменты последовательно погружаются в рабочий канал бронхоскопа, и, как показал последующий рентгенконтроль, биопсийные инструменты не всегда повторяли путь минизонда и оказывались вне зоны интереса несмотря на то, что при погружении биопсийных инструментов учитывалась глубина ранее погруженного минизонда. Этот факт является существенным недостатком методики. Следующим, возможно, революционным этапом в индустрии эндоскопической техники будет создание двухканальных бронхоскопов, позволяющих осуществлять ультразвуковой контроль биопсии очага в режиме реального времени, с минимальным диаметром инструментов. Чем ближе к периферии располагался очаг, чем меньше были его размеры, тем чаще

требовалась коррекция положения биопсийных инструментов под рентгеноскопией. Суммарное время манипуляции зависело от локализации очага и состояния пациента, составляло от 9 до 36 минут. Сила тока на трубке регулировалась в автоматическом режиме.

При очагах по типу «матового стекла» БС с ТББ под рЭБУС и рентгенконтролем оказалась мало-, либо вовсе неэффективной, вне зависимости от локализации, размеров очагов, наличия/отсутствия «приводящего» бронха. В ряде случаев с помощью томосинтеза возможно выявить очаги по типу «матового стекла», однако отсутствие возможности выполнения томосинтеза в режиме скопии не позволяет точно контролировать положение инструментов относительно очага, возможен лишь ориентировочный контроль при рентгеноскопическом исследовании.

После завершения диагностической процедуры всем пациентам проводилась обзорная рентгенограмма органов грудной клетки на выдохе и вдохе для исключения осложнений в виде пневмоторакса и кровотечения.



Рисунок 2.8.1 – Бронхоскопическое исследование под сочетанным радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим и рентгеноскопическим контролем.

2.9. Методика бронхоскопического исследования под контролем КТ в режиме флюороскопии (SmartView Rx)

Бронхоскопическое исследование с ТББ под контролем КТ в режиме флюороскопии (SmartView Rx) выполнялось на 128-срезовом компьютерном томографе фирмы «General Electric» «Optima CT 660» с флюороскопической установкой (рис. 2.9.1). Подготовка пациента проводилась по описанной ранее к бронхоскопическому исследованию методике. Исследование проводилось по протоколу функциональной биопсии органов грудной клетки. Предварительно анализировались данные КТ исследований для определения оптимальной трассы до зоны интереса (КТн).

Проведение бронхоскопического исследования под контролем КТ в режиме флюороскопии (SmartView Rx). Бронхоскопия выполнялась пациенту трансназальным доступом. Положение пациента лежа на спине, головой в сторону гентри, с заведенными за голову руками (исключение верхних конечностей из поля сканирования позволяло сократить лучевую нагрузку, автоматически рассчитывающуюся при разметочном сканировании). Разметочный луч устанавливался в проекции яремной вырезки. Выполнялась топографическая разметка во фронтальной и сагиттальной проекциях. Дальнейшая работа происходила в программе «SmartView Rx» с выделением зоны интереса, которая варьировалась у всех пациентов и регистрацией параметров очага. Разметочный луч устанавливался в автоматическом режиме согласно выбранному срезу с наибольшим размером очага, с возможностью дальнейшей коррекции. Далее на кожу передней поверхности грудной стенки наносилась линия в соответствии с разметочным лучом. Синхронизация проведенной на коже линии с разметочным лучом дает преимущество при выполнении контрольного сканирования зоны интереса. Обязательным условием при выполнении процедуры является неподвижное положение пациента относительно стола, для достижения этой цели возможно использование фиксирующих устройств. Очаг условно принимался за центральную зону, каудальней и краиальней которого, примерно на одинаковом расстоянии, устанавливались верхняя и нижняя границы поля сканирования. При

наличии очагов небольших размеров зона сканирования увеличивалась с учетом возможности выхода очага за обозначенные рамки, в частности в процессе дыхания. После выделения зоны интереса, врач-бронхолог с учетом полученной КТ информации, выполнял бронхологическое исследование. Контроль положения биопсийных инструментов производился при помощи нажатия педали. За одно нажатие педали в условиях статики стола сканировалось 4 см – расстояние равное ширине детектора. При этом изображение на мониторе появлялось с задержкой менее 200 мс – время необходимое для реконструкции изображения. Диапазон окна, срезы, переход между сериями на мониторе регулировались с помощью пульта управления, находящегося непосредственно в аппаратной комнате. Одновременно на мониторе отображались три последовательно идущих среза в аксиальной плоскости (рис.2.9.2). Ретроспективный просмотр полученных изображений возможен лишь в аксиальной плоскости в двух вариантах – в режиме томографии (последовательно листая срезы) и скопии (демонстрация видеозаписи, полученной во время нажатой педали). Оптимальный выбор «окна» для просмотра КТ изображений зависел от конкретного клинического случая, чаще всего исследование просматривалось во всех режимах динамического сканирования, дополняя общую информацию. Так, при работе с очагами по типу «матового стекла» или субсолидными очагами с небольшим солидным компонентом наиболее удобным представлялся легочный режим, позволяющий визуализировать как очаги, так и положение бронхоскопических инструментов относительно последних. В мягкотканном и костном режимах визуализация очагов по типу «матового стекла» была ограничена, либо вовсе отсутствовала. При работе с солидными очагами наиболее информативными являются костный и мягкотканый режимы, поскольку в них отчетливо видны и очаги, и биопсийные инструменты. Исследования проводились с использованием биопсийных инструментов с металлическим рабочим концом (щипцы, щетка). Артефакты от металла не оказывали значимого влияния на визуализацию несмотря на то, что диагностическая процедура проводилась в отсутствии программы для подавления

артефактов от металлических объектов, последние были менее выражены при просмотре изображений в костном окне (рис. 2.9.3).

Управление столом осуществлялось в ручном режиме. При нажатой педали в процессе движения стола сканировалась зона, не превышающая таковую при топографической разметке. При этом сканирование осуществлялось как в краино-каудальном, так в обратном направлениях. По ходу продвижения биопсийных инструментов производился контроль их положения. Знания врача о точной локации очага, полученные при предварительной КТ-навигации, периодический контроль положения биопсийных инструментов позволял получать диагностически значимый материал непосредственно из очага поражения и резко сократить лучевую нагрузку на пациента и персонал за счет сокращения кратности эпизодов контрольного сканирования.

Сила тока на трубке регулировались в автоматическом режиме, составляла от 50 мАс до 520 мАс, время оборота трубки: 0.6 с. Лучевая нагрузка на пациентов в режиме SmartView Rx зависела от времени экспозиции, ширины выделенной зоны интереса и составляла от 0.9 мЗв до 6.3 мЗв. Минимальная толщина среза была равна 2.5 мм, что позволило в мельчайших подробностях оценить соотношение объекта исследования и манипуляционного инструмента. Суммарное время манипуляции зависело от ряда факторов, в частности: от локализации очага, физического, психологического состояния пациента, и составляло от 5 до 20 минут.

После завершения диагностической процедуры всем пациентам проводилась КТ по низкодозному протоколу органов грудной клетки для исключения осложнений в виде пневмоторакса и кровотечения. Осложнений в ходе и после исследований выявлено не было. Суммарная лучевая нагрузка составляла от 3.2 мЗв. до 7.9 мЗв. (нативное ндКТ + SmartView Rx + контрольное нативное ндКТ).

С целью повышения результативности бронхобиопсии, в сложных клинических ситуациях, врач-патоморфолог присутствовал при исследовании для проведения срочного цитологического исследования. В случае отсутствия диагностически значимого материала, биопсия проводилась повторно (кратность манипуляции не превышала трех раз).



Рисунок 2.9.1 – КТ фирмы General Electric, модель «Optima CT 660» с установкой для флюороскопии.

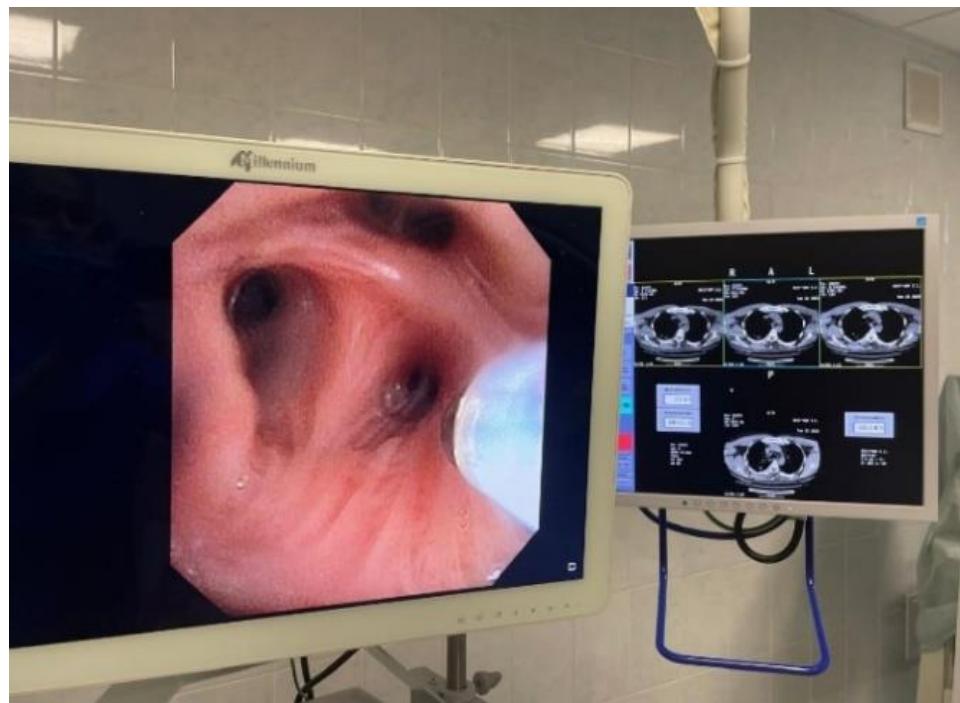
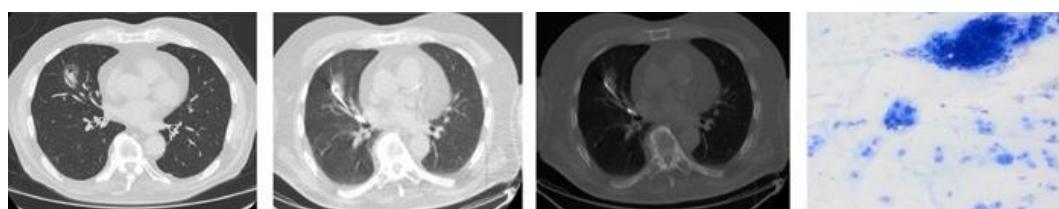


Рисунок 2.9.2 – Бронхоскопическое исследование под контролем КТ в режиме флюороскопии (SmartView Rx). Эндофото.



а.

б.

в.

г.

а.ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В средней зоне S4 правого легкого субсолидный очаг, с четкими и неровными контурами, размерами до 2.3 см, с «подходящей» ветвью В4.

б.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. Бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией под КТ-контролем в режиме флюороскопии (SmartView Rx).

в.Костное окно. Аксиальная плоскость. Бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией под КТ-контролем в режиме флюороскопии (SmartView Rx).

г.Цитологическое исследование. Скопление клеток adenокарциномы среди бронхиального эпителия в материале фибробронхоскопии. Отмечается полиморфизм опухолевых клеток с обильной вакуолизированной цитоплазмой и крупными ядрами с наличием ядрышек в ядрах. Единичные альвеолярные макрофаги. Цитологическое исследование. LDF 200. X200.

Рисунок 2.9.3 – Бронхоскопическое исследование очага в средней доле правого легкого под контролем КТ в режиме флюороскопии (SmartView Rx).

2.10. Цитологический метод исследования

Цитологические и иммуноцитохимические исследования были проведены в цитологической лаборатории патологоанатомического отделения ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Цитологические стеклопрепараты для планового цитологического исследования подготавливались непосредственно при проведении бронхоскопии путем надавливания на предметное стекло щетки-скарификатора и равномерного распределения материала при помощи второго стекла, затем передавались в цитологическую лабораторию для последующего окрашивания и интерпретации. Стеклопрепараты окрашивали после фиксации растворами азура и эозина при помощи набора для быстрого окрашивания мазков крови – Лейкодиф 200 (Erba Lachema, Чешская Республика).

Цитологический материал для жидкостной цитологии получен путем переноса материала соскоба со щетки-скарификатора в транспортную среду – раствор CytoLyt. После центрифугирования в течение 5 минут при 1200 г., удаления надсадочной жидкости материал переносили в виалу с раствором PreservCyt. Тонкослойные цитологические препараты изготавливали на аппарате ThinPrep 2000 с последующей фиксацией 95 % этианолом и окрашиванием на

автостейнере Leica XL (Leica Microsystems Nussloch GmbH) комплектом красителей ThinPrep.

Срочное цитологическое исследование применяли в рамках рентгенохирургического вмешательства. Бронхоскопию осуществляли под рЭБУС, рентген и КТ контролем в режиме флюороскопии [28].

Цитологические препараты готовились путем надавливания на предметное стекло щетки-скарификатора и равномерного распределения материала при помощи второго стекла, затем передавались врачу-цитологу для экспресс-окрашивания. Стеклопрепарат после немедленной фиксации окрашивался азуром и эозином при помощи набора для быстрого окрашивания мазков крови – Лейкодиф 200. В смежной с пультовой комнате, где находился переносной световой микроскоп, после окрашивания производилась интерпретация стеклопрепараторов. После предварительной оценки материала мазка происходило обсуждение как промежуточного результата, так и необходимость дополнительной браш-биопсии. При наличии материала, подтверждающего вероятностный нозологический диагноз или формировании, с учетом полученных комплексных данных, новой концепции и ее верификации исследование считалось завершенным.

При необходимости иммуноцитохимического исследования дополнительно материал браш-биопсии помещали в одноразовую пластиковую пробирку с раствором сбалансированного электролита объемом 2–5 мл: Дисоль (Disol), раствор для инфузий рег. №: ЛП-(002934)-(РГ-RU) от 03.08.23г или Йоностерил (Ionosteril), раствор для инфузий, FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND , GmbH, Германия рег. №: ЛП-(004276)-(РГ-RU) от 15.01.24г или стерофундин изотонический, регистрационное удостоверение ЛС-001825, Б. Браун Мельзунген произведено ООО “Гематек”, Россия.

После поступления материала в цитологическую лабораторию проводилась визуальная оценка количества и плотностных цветовых характеристик доставленной жидкости. Далее материал биопсии в растворе сбалансированного электролита цитоцентрифугировали 5 минут при скорости 1000 об/мин

(Цитоцентрифуга Thermo Fisher Scientific Cytospin 4, «Шендон Диагностикс Лимитед (подразделение компании Эпредиа)», Великобритания, РЗН 2015/3145), затем, после экспресс-окрашивания, цитологический стеклопрепарат оценивался в световом микроскопе с последующим определением требуемого к изготовлению количества стеклопрепараторов для иммуноцитохимического исследования.

Количество назначаемых антител определялось на основании литературных данных об иммуногистохимических исследованиях при опухолях бронхолегочной системы [284]. Медицинский лабораторный техник осуществлял последующую пробоподготовку: для выполнения в последующем иммуноцитохимического исследования на стеклопрепараты с адгезивным покрытием при цитоцентрифугировании наносили клеточный материал требуемого объема в зависимости от информативности исходного образца – время цитоцентрифугирования 5 минут при скорости 1000 об/мин. Далее стеклопрепараты фиксировали в растворе 5 % нейтрального буферного формалина и высушивали на воздухе при комнатной температуре в течение 2 ч. на горизонтальной поверхности. После высушивания лаборант выполнял иммуноцитохимическое исследование на иммуногистостейнере Bond-Max, Leica Microsystems по стандартным протоколам. Проявочная система – Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems.

Для подтверждения аденокарциномы легкого выполнялись иммуноцитохимические исследования с антителами к Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (PA0364, клон SPT24, Leica Microsystems), напсину А (1:400, NCL-L-Napsin A, Leica Microsystems).

Для подтверждения плоскоклеточного рака выполнялись иммуноцитохимические исследования с антителами к p40 (клон BC28, Roche, Швейцария).

Для подтверждения мелкоклеточной карциномы легкого выполнялись иммуноцитохимические исследования с антителами к синаптофизину (PA0299, клон 27G12, Leica Microsystems), хромогринину А (PA0430, клон 5H7, Leica Microsystems), CD56 (PA0191, клон CD564, Leica Microsystems). Пролиферативная

активность подсчитывалась в ядрах опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67 (PA0118, клон MM1, Leica Microsystems). При оценке индекса пролиферативной активности Ki-67 проводился подсчет позитивных опухолевых клеток с ядерным типом реакции.

Для подтверждения метастаза рака желудочно-кишечного тракта выполнялись иммуноцитохимические исследования с антителами к CDX-2 (клон DAK-CDX2, Agilent technologies, США), SATB2 (1:100, клон EP281, Селл Марк Корп., США), виллину (клон 1D2C3, Agilent technologies, США).

Для подтверждения метастаза рака молочной железы выполнялись иммуноцитохимические исследования с антителами к GATA-3 (1:500, клон L50-823, Селл Марк Корп., США).

Для определения гормонального статуса использовались антитела к рецепторам эстрогена (PA0151, клон 6F11, Leica Microsystems), прогестерона (PA0312, клон 16, Leica Microsystems). Результаты иммуноцитохимических реакций экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона оценивались полуколичественным способом [35].

Для определения экспрессии онкобелка HER2/neu использовались моноклональные мышиные антитела c-erbB-2 (A0485, Agilent technologies, Дания).

Для подтверждения метастаза меланомы использовались антитела к SOX-10 (1:200, клон EP 268), меланосоме (клон HMB45, Agilent technologies, США), Мелан А (PA0233, клон A103, Leica Microsystems).

Определение экспрессии белка PD-L1 в опухолевых клетках осуществлялось с использованием антител к PD-L1 (клон SP263, Ventana). Иммуногистостейнер BenchMark XT.

После дегидратации в этаноле, ксиоле срезы заключали в бальзам, и врач-цитолог просматривал их в световом микроскопе.

Микроскопия цитологических/иммуноцитохимических стеклопрепараторов выполнялась с помощью микроскопа Olympus BX46.

При наличии достаточного количества клеточного материала дополнительно осуществлялось изготовление агарозного клеточного блока на основе методики Choi S.J. [67].

Результат цитологического исследования оформлялся согласно требованиям классификации оценки патологии органов дыхания – The WHO Reporting System for Lung Cytopathology [135]. В соответствии с Системой стандартизации цитологических заключений ВОЗ при патологии легких определялись следующие диагностические категории: Неинформативная (Insufficient/inadequate/non-diagnostic), Добропачественная/Benign, Атипичная/Atypical, Подозрение на злокачественное новообразование/ Suspicious for malignancy, Злокачественная/Malignant. Референтными считались результаты гистологического исследования биопсийного/операционного материала.

2.11 Осложнения и технические трудности при выполнении трансбронхиальной биопсии под различными навигационными методами

Современные методы трансбронхиальных биопсий периферических образований легких демонстрируют существенные преимущества перед трансторакальными вмешательствами по уровню безопасности и переносимости.

Комбинированное применение трансбронхиальной биопсии (ТББ) с предварительной КТ-навигацией, радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рЭБУС), интраоперационным рентгеноскопическим или КТ-флюороскопическим контролем характеризуется исключительно высоким профилем безопасности. За весь период исследования, включившего 346 пациентов в исследуемых группах, было зарегистрировано лишь одно серьезное осложнение, непосредственно связанное с процедурой биопсии – малый пневмоторакс у пациентки с периферическим очагом в верхней доле правого легкого. Осложнение успешно купировано. Это соответствует частоте 0.3 %.

Отдельно следует отметить 6 случаев экстравазации контрастного препарата, имевших место в процессе выполнения КТ с внутривенным контрастированием. Данные инциденты были обусловлены состоянием периферических вен (у

пациентов на фоне химиотерапии) и не относятся к непосредственным рискам бронхоскопического вмешательства. Таким образом, совокупная частота всех зарегистрированных нежелательных явлений в исследуемой группе составила 2.0 %.

Кардинальное отличие выявляется при сравнении с трансторакальной аспирационной биопсией (ТТБ). Согласно данным торакального отделения РНЦРР и результатам проведенных исследований, частота осложнений при ТТБ на порядок выше. Так, согласно учету осложнений после трансторакальной аспирационной биопсии очагов в легких в РНЦРР, пневмоторакс при ТТБ регистрируется в 15 % и 42 % случаев (под рентгенологическим и КТ контролем, соответственно), а кровохарканье в 5 % [15].

Ни одно из осложнений ТТБ не носило летального характера, однако столь высокая частота пневмоторакса, подчеркивает значительно более высокий инвазивный риск трансторакального доступа. В связи с этим, низкая частота осложнений при ТББ является ее огромным преимуществом, особенно актуальным для пациентов пожилого возраста, с выраженными эмфизематозными изменениями и отягощенным коморбидным фоном.

Вместе с тем, необходимо отметить объективно существующие технические сложности эндобронхиального доступа. На результативность и возможность проведения ТББ влияет локализация очага. Расположение образований в верхних долях, особенно в апикальных сегментах (S1+2) левого легкого, S6 с обеих сторон особенно в зоне апикального В6, затрудняет проведение биопсийных инструментов ввиду анатомических особенностей – острого угла отхождения бронхов и пределов гибкости стандартного оборудования. Эти факторы, наряду с уменьшением диаметра бронхов от центра к периферии и дыхательными движениями, объясняют часть неудачных бронхобиопсий и указывают на необходимость дальнейшего совершенствования навигационных алгоритмов и биопсийного инструментария.

Таким образом, комплекс эндобронхиальных методов диагностики, обладая доказанно высокой диагностической эффективностью (на уровне 46.9 % – 78.6 % в зависимости от комбинации технологий) и максимальным профилем безопасности,

должен рассматриваться как метод выбора первой линии для верификации периферических образований легких. Трансторакальная биопсия, сохраняя роль высокоэффективного (90 %) резервного метода, должна применяться взвешенно, с учетом существенно более высокого риска осложнений, в случаях диагностически нерезультативной бронхоскопии или при технической невозможности ее выполнения.

ГЛАВА 3. ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ КТ-НАВИГАЦИЯ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОГО РЕНТГЕНО-БРОНХОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ (результат собственных исследований).

3.1. Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких

В исследуемую группу включено 96 пациентов с очаговыми образованиями в легких, проходивших обследование в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ в период 2019–2025гг. Критерии включения в исследование описаны в главе «Материалы и методы». Всем пациентам выполнялась КТ без или с внутривенным контрастированием. Предположительный диагноз, выставленный на основании анализа КТ картины, не позволял исключить злокачественную природу новообразования (рис. 3.1.1–3.1.2).

В качестве группы сравнения использованы данные 95 пациентов, проходивших обследование (БС с ТББ) в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ до внедрения методики КТ-навигации в период с 2015 до 2019гг. Группа контроля подобрана с сопоставимыми данными.

Нами проведен анализ очаговых изменений в зависимости от их расположения, т.к. этот фактор имел значение для построения навигации и планирования трансбронхиальной биопсии. Группы сопоставимы по распределению очагов по долям легких ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.1. Наибольшая частота поражения отмечена в верхних долях (61.4 % суммарно в правом и левом легком в исследуемой против 62.2 % в контрольной группе соответственно). Реже всего поражалась средняя доля в обеих группах (1.0 % против 1.0 %). Отмечено количественное преобладание очагов в левом легком в сравнении с правым, как в исследуемой, так и в контрольной группах (47.9 % справа и 52.1 % слева в исследуемой группе против 45.3 % справа против 54.7 % слева в контрольной группе).

Таблица 3.1.1 – Распределение очагов по долям легких

Локализация	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	p-value
Правое легкое	46 (47.9 %)	43 (45.3 %)	0,82
Верхняя доля	27 (28.1 %)	25 (26.4 %)	0,91
Средняя доля	1 (1.0 %)	1 (1.0 %)	1
Нижняя доля	18 (18.8 %)	17 (17.9 %)	1
Левое легкое	50 (52.1 %)	52 (54.7 %)	0,82
Верхняя доля	32 (33.3 %)	34 (35.8 %)	0,84
Нижняя доля	18 (18.8 %)	18 (18.9 %)	1
Итого	96	95	



а.

б.

в.

а.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В средней зоне S4 правого легкого солидный очаг с бугристыми контурами, размерами до 2.4 см. По данным цитологического исследования картина характерная для воспалительного процесса. Регресс воспалительного очага в S4 правого легкого через 1 месяц с момента выполнения исследования.

б.ВРКТ. Костное окно. Аксиальная плоскость. В центральной зоне S3 правого легкого субтотально обызвествленный очаг, размерами до 1.2 см. Верифицированная гамартома.

в.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S9 левого легкого солидный очаг, размерами до 2.1 см. Верифицированный метастаз смешанной злокачественной герминогенной опухоли яичка.

Рисунок 3.1.1 – Серия КТ снимков пациентов с очаговыми изменениями в легких. Макроструктура и топография очагов в легких подозрительных на злокачественный процесс. Результаты цитологического исследования после изучения материала, полученного в ходе трансбронхиальной биопсии.

Группы сопоставимы по распределению очагов по зонам в легких ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.2. Чаще всего очаги встречались в периферической зоне (42 % против 43 %). Центральная зона поражалась реже всего (26 % против 25 %). Частота поражения средней зоны составила (32 % против 32 %).



- а. ВРКТ. Легочное окно. Криволинейная реконструкция. В периферической зоне S1+2 левого легкого солидный очаг, размерами до 2.8 см, с участками кавитации, сателлитными очагами в окружающей паренхиме. Верифицированный туберкулез.
- б. ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В средней зоне S2 левого легкого очаг, размерами до 2.2 см с полостью распада, размерами до 1.0 см. Верифицированный метастаз низкодифференцированной серозной adenокарциномы матки.
- в. ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S2 правого легкого и S1 левого легкого очаги с воздушными полостями, размерами до 1.7 см. Верифицированные метастазы липосаркомы с распадом.

Рисунок 3.1.2 – Серия КТ снимков пациентов с очаговыми изменениями и участками кавитации в легких. Макроструктура и топография очагов в легких, подозрительных на злокачественный процесс. Результаты цитологического исследования после изучения материала, полученного в ходе трансбронхиальной биопсии.

Таблица 3.1.2 – Распределение очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	p-value
Центральная	25 (26 %)	24 (25 %)	1
Средняя	31 (32 %)	30 (32 %)	1
Периферическая	40 (42 %)	41 (43 %)	0,95
Итого	96	95	

Группы сопоставимы по распределению очагов по форме ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.3. Очаги круглой формы встречались в легких чаще всего (51.04 % против 48.42 %). Реже овальной (18.75 % против 20 %) и неправильной (23.96 % против 24.21 %) формы, реже всего – вытянутой (6.25 % против 7.37 %).

Группы сопоставимы по характеру контуров очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.4. Чаще всего встречались очаги с бугристыми и лучистыми контурами (34.38 % против 34.74 %) и (31.25 % против 30.53 %) соответственно. Очаги с ровными и неровными контурами

регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах (17.71 % против 16.84 % соответственно).

Таблица 3.1.3 – Распределение очагов по форме

Форма очага	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	p-value
Округлая	49 (51.04 %)	46 (48.42 %)	0,83
Овальная	18 (18.75 %)	19 (20 %)	0,97
Неправильная	23 (23.96 %)	23 (24.21 %)	1
Вытянутая	6 (6.25 %)	7 (7.37 %)	0,98
Итого	96	95	

Таблица 3.1.4 – Распределение очагов по контурам

Характеристика контура	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	p-value
Ровные	16 (16.67 %)	17 (17.89 %)	0,97
Бугристые	33 (34.38 %)	33 (34.74 %)	1
Лучистые	30 (31.25 %)	29 (30.53 %)	1
Неровные	17 (17.7 %)	16 (16.84 %)	1
Итого	96	95	

Группы сопоставимы по наличию дополнительных включений и перифокальных изменений ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.5. Дополнительные включения в очагах как в исследуемой группе, так и в контрольной являлись редкой находкой, среди которых были кальцинаты в одном случае из исследуемой группы (1.04 %), зоны жировой плотности (1.04 % против 1.05 %), участки кавитации/псевдокавитации (1.04 % против 1.05 %). Эмфизематозные изменения легкой и умеренной степени (3.13 % против 5.27 %). В (8.34 % против 9.48 %) случаях очаги имели тяжистые контуры. В (2.08 % против 2.1 %) случаях присутствовали ретикулярные изменения. Сателлитные очаги выявлены в одном случае у пациента из контрольной группы (1.05 %) случаях, данные изменения у пациента были обусловлены воспалительным процессом, как показал дальнейший анализ.

Таблица 3.1.5 – Дополнительные включения в очагах и перифокальные изменения

Характеристика	Исследуемая группа (n=16/96)	Контрольная группа (n=19/95)	p-value
Кальцинаты	1 (1.04 %)	0	0,494
Кавитация/псевдокавитация	1 (1.04 %)	1 (1.05 %)	1
Жировая плотность	1 (1.04 %)	1 (1.05 %)	1
Тяжистость	8 (8.34 %)	9 (9.48 %)	0,808
Ретикулярные изменения	2 (2.08 %)	2 (2.1 %)	1
Сателлитные очаги	0	1 (1.05 %)	0,494
Эмфизема	3 (3.13 %)	5 (5.27 %)	0,716
Итого	16/96 (16.67 %)	19/95 (20.0 %)	0,583

Группы сопоставимы по структуре очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.6. Солидные очаги встречались чаще всего (75 % против 74.7 %). Субсолидные очаги (14.6 % против 15.8 %). «Матовое стекло» реже всего (10.4 % против 9.5 %).

Таблица 3.1.6 – Распределение очагов по структуре

Структура	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	p-value
Солидная	72 (75 %)	71 (74.7 %)	0,969
Субсолидная	14 (14.6 %)	15 (15.8 %)	0,829
«Матовое стекло»	10 (10.4 %)	9 (9.5 %)	0,825
Итого	96	95	



График 3.1.1 – Распределение очагов в легких по структуре в исследуемой группе



График 3.1.2 – Распределение очагов в легких по структуре в контрольной группе

Группы сопоставимы по частоте визуализации бронхов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.7. Бронх визуализирован в (60.4 % против 57.9 %), не визуализирован в (39.6 % против 42.1 %).

Таблица 3.1.7 – Сравнительная таблица взаимоотношений очагов с бронхами

Параметр	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	p-value
Бронх визуализирован	58 (60.4 %)	55 (57.9 %)	0,734
Бронх не визуализирован	38 (39.6 %)	40 (42.1 %)	
Итого	96	95	

Группы сопоставимы по размерам очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 3.1.8. Чаще всего встречались очаги размерами 1–3 см: 74 % против 67.4 %. Очаги ≤ 1 см встречались реже: 26 % против 32.6 %.

Таблица 3.1.8 – Распределение очагов по размеру

Размер очага	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	p-value
≤ 1 см	25 (26 %)	31 (32.6 %)	0,328
1–3 см	71 (74 %)	64 (67.4 %)	
Итого	96	95	

3.2 Результативность трансбронхиальных биопсий с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких

Диагностическая бронхоскопия с различными вариантами бронхобиопсии выполнена всем 96 пациентам на втором этапе диагностического алгоритма. На первом этапе всем пациентам выполнено КТ-навигационное планирование перед проведением бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией.

Основным оцениваемым показателем была «результативность бронхоскопии», под которым понималось получение морфологического материала в результате бронхоскопии, достаточного для установления того или иного диагноза.

При выполнении КТ навигации в исследуемой группе нами выделено по признаку наличия или отсутствия приводящего к очагу бронха 2 группы пациентов – с наличием «приводящего» бронха к очагу, или «прохождением» бронха в толще очага – 58 (60.4 %) и вторая группа – отсутствие визуализации «приводящего» бронха к очагу 38 (39.6 %) пациентов (рис. 3.2.1).

Определение трассы до зоны интереса выполнялось с использованием высокого разрешения компьютерной томографии (ВРКТ), толщиной среза 1 мм и менее. Аксиальное сканирование с толщиной среза 1 мм и менее позволяет выполнять многоплоскостные переформатирования (МПР) – получать двумерные изображения в сагittalной, фронтальной, произвольной плоскостях. Исследование с тонкими срезами можно использовать для выполнения криволинейных реконструкций, что, в свою очередь, дает возможность получить в пределах одного среза структуру путем ее «вытягивания» вдоль длинной оси, работая с сагittalными, аксиальными или фронтальными изображениями, «ломая» при этом окружающую анатомию.

Сложность получения материала из очагов периферической локализации в легких, помимо всего прочего и в первую очередь заключается в непосредственном строении бронхиального дерева. При анализе диагностических изображений для определения точной топики очага необходимо ориентироваться на бронхи, а не на должное анатомическое расположение сегментов. Немаловажную роль играют и

особенности анатомического развития, когда бронхи имеют нетипичное отхождение. Наиболее часто встречающимися анатомическими вариациями являются наличие справа (чаще) или слева трахеального бронха, слева кардиального бронха, агенезия В7 справа, самостоятельное отхождение В1 и В2 от верхнедолевого бронха слева. Нередко присутствует дополнительная междолевая плевра, особенность чаще наблюдается в левом легком (справа встречается добавочная непарная щель), либо вовсе отсутствует какая-нибудь из основных плевр.



а. КТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция. Солидный очаг в средней зоне S1 правого легкого, размерами до 2,9 см, с «подходящим» бронхом.

б. КТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция. Солидный очаг в средней зоне S4 правого легкого, размерами до 2,7 см, с «проходящим» в толще бронхом.

в. КТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция. Солидный очаг в периферической зоне S3 левого легкого, размерами до 0,9 см, «приводящий» бронх не визуализируется.

Рисунок 3.2.1 – КТ снимки пациентов с очаговыми изменениями в легких.

Варианты взаимоотношений очагов и бронхов по данным КТн планирования.

Куда реже встречается внутрилегочная секвестрация. Однако, уровень сложности задачи, которая встает перед специалистами в случае наличия патологии в секвестре, с лихвой компенсирует частоту встречаемости данного состояния. Автономное кровоснабжение секвестра, изоляция/наличие связи с дыхательными путями, аномалия развития бронхиол, ацинусов, альвеол создают благоприятные условия для развития в секвестре различных процессов, в частности, воспалительных, которые длительное время могут не разрешаться на фоне терапии, или даже увеличиваться в размерах, тем самым мимикрируя под злокачественные изменения. Как правило, данное состояние редко проявляется на

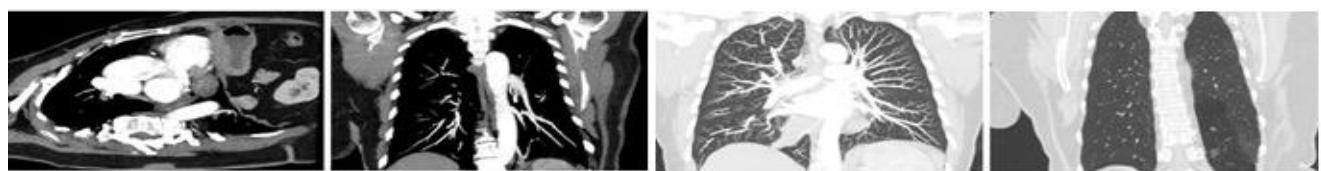
этапе новорожденности и раннего детства, диагностируется во взрослом состоянии по данным КТ, которая проводится в плане уточняющей диагностики изменений выявленных при рентгенологическом исследовании легких или по показаниям при инфицировании, воспалении, нагноении или прорыве кистозного секвестра. Доступ к очагу при отсутствии связи секвестрированного участка с бронхиальным деревом, следовательно морфологическая верификация патологических изменений с применением бронхоскопии невозможны. Знания об этой патологии позволяют врачу-рентгенологу поставить правильный диагноз внутrilегочной секвестрации и сориентировать врачей, занимающихся торакальной патологией в отношении дальнейшей диагностической или лечебной тактики в конкретном клиническом случае (рис. 3.2.2).

Имеют место гендерные, конституциональные и возрастные особенности трахеобронхиального дерева. Так, у женщин бронхи уже и короче, чем у мужчин, технические возможности бронхоскопии отличаются у людей с разными типами телосложения, а после 40 лет наблюдаются инволютивные процессы: происходят атрофические изменения слизистой оболочки и подслизистого слоя, обызвествление хрящевых полуколец, что также оказывает отрицательное влияние на возможность получение материала при бронхоскопии.

Все вышеперечисленное, безусловно, играет крайне важную роль для получения в конечном итоге материала, пригодного для установления диагноза, дополнительно усложняя задачу врача-бронхолога.

Компьютерная томография – «золотой стандарт» в диагностике и дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений в легких, в том числе очагового характера. С помощью КТ толщиной среза 2 мм и менее можно с точностью указать, на каком уровне деления бронхиального дерева локализуется очаг, выявить наличие либо отсутствие связи с бронхом, при положительном симптоме «подходящего» бронха определить оптимальную трассу до объекта изучения. Кроме того, с помощью лучевых методов исследования можно предположить ожидаемую эндоскопическую картину путем изучения взаимосвязи очага и бронха, в частности, компрессию из вне, деформацию стенки

бронха, что является маркером достижения области интереса, или инвазию опухолевых масс в просвет бронха.



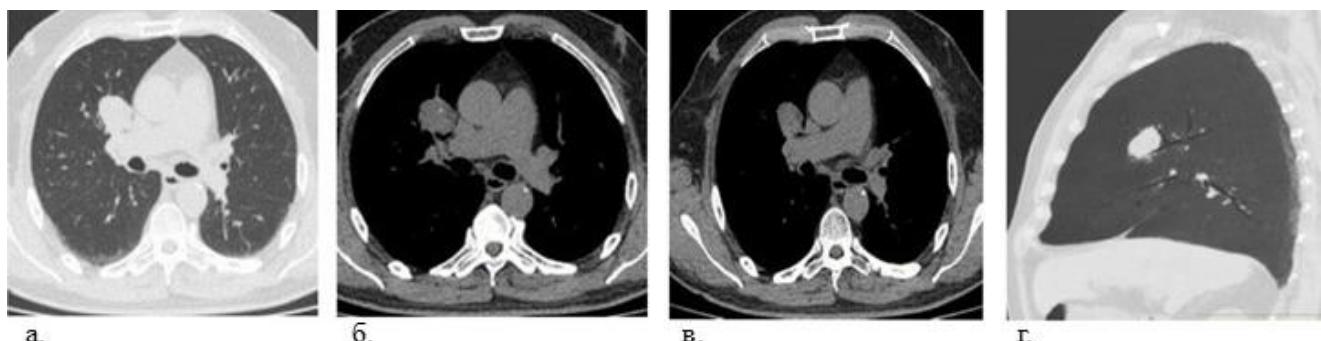
- а.КТ. Криволинейная реконструкция. МИР. Мягкотканый режим. Артериальная фаза. Автономная артерия, идущая от нисходящей аорты к севвестру в нижней доле слева.
 б.КТ. Криволинейная реконструкция. МИР. Мягкотканый режим. Артериальная фаза. Автономная артерия, идущая от нисходящей аорты к севвестру в нижней доле слева.
 в.КТ. Фронтальная плоскость. МИР. Легочный режим.
 г.КТ. Фронтальная плоскость. Легочный режим. В севвестре определяется участок уплотнения по типу «матового стекла», размерами до 1.6 см, с участками псевдокавитации. Присутствует связь севвестра с бронхиальным деревом. Верифицирована adenокарцинома легкого.

Рисунок 3.2.2 – КТ снимки пациентки с верифицированной адено-карциномой после изучения материала бронхобиопсии в севвестре нижней доли левого легкого.

Работа с очагами, локализующимися в парамедиастинальных, прикорневых отделах легких сопряжена с высоким риском кровотечения ввиду близкого расположения крупных сосудистых структур. Однако, анализ результатов КТ исследования перед выполнением инвазивной процедуры, позволяет изучить соотношение анатомических структур с очагом, оценить риск возможных осложнений, спроектировать оптимальный и безопасный маршрут (рис. 3.2.3).

Применение программы МИР (maximum intensity projection) является оптимальным инструментом для обнаружения мелких очагов на фоне сосудов, путем увеличения толщины срезов, сложения непрозрачных линейных структур воедино, для выявления и дифференциальной диагностики очагов с артериовенозными мальформациями, внутридолевой севестрацией, аневризматическими расширениями даже в условиях нативного исследования (рис. 3.2.4 а).

MinIP – (minimum intensity projection) – оптимальный помощник для выявления изменений низкой плотности, таких как «матовое стекло», мозаичная перфузия, тракционные бронхоэктазы. С помощью программы MinIP возможно оценить состояние терминального отдела дренирующего бронха, а именно, коническое его сужение, тупой обрыв, прохождение в толще очага (рис 3.2.4).



а.

б.

в.

г.

а.ВРКТ. Аксиальная плоскость. Легочный режим. В центральной зоне S3 правого легкого солидный очаг, размерами до 2.8 см.

б.ВРКТ. Аксиальная плоскость. Мягкотканый режим. В S3 правого легкого солидный очаг с четкими и ровными контурами, с кальцинатами в структуре, размерами до 0.2 см.

в.ВРКТ. Аксиальная плоскость. Мягкотканый режим. В S3 правого легкого солидный очаг с четкими и ровными контурами, с включениями жировой плотности в структуре, размерами до 0.2–0.3 см.

г.ВРКТ. Сагиттальная плоскость. Проекция минимальной интенсивности. В S3 правого легкого солидный очаг с «подходящим» В3.

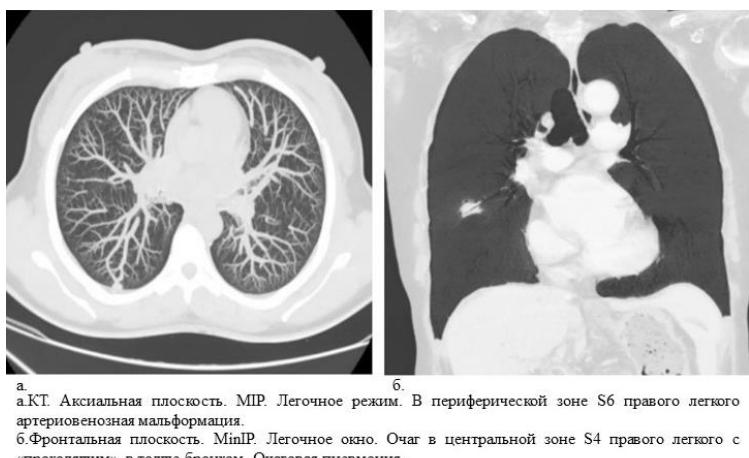
Рисунок 3.2.3 – КТ снимки пациента с верифицированной хондрогамартомой, размерами до 2.8 см, в парамедиастинальных отделах верхней доли левого легкого, с прилежащей к заднему контуру легочной артерией.

Техника объемного преобразования (VTR – volume rendering technique) является более предпочтительной при изучении дыхательных путей, в то же время является более сложной, поскольку используется весь объем проекционных данных, для более точной диагностики продольного сужения дыхательных путей, в отличие от аксиальных КТ изображений.

3D-изображения используются для обзора патологии, особенно в комплексной оценке анатомии дыхательных путей, и для выбора оптимальной проекции при МПР. Основное ограничение данного преобразования заключается в том, что результаты реконструкций чувствительны к частичному объемному эффекту и к динамическим артефактам.

Проведение бронхоскопии у первой группы пациентов с ориентацией на КТн позволяло относительно легко ориентироваться специалисту для проведения бронхоскопа до зоны интереса. Бронхоскопия во второй группе представляла определенные сложности ввиду отсутствия «приводящего» бронха по данным КТн, однако, информация о состоянии сегментарных и субсегментарных бронхов, отсутствие препятствий для проведения бронхоскопа позволяло принять решение

о проведении бронхобиопсии для получения полной картины происходящего с последующим рассмотрением альтернативных методов диагностики в случае отрицательного результата бронхоскопии. Как уже было отмечено, в данной группе пациентов очаговые изменения чаще всего локализовались в периферической зоне легкого, что и обуславливало трудности КТ поиска «приводящего» бронха.



а.КТ. Аксиальная плоскость. МПР. Легочное режим. В периферической зоне S6 правого легкого артериовенозная мальформация.
б.Фронтальная плоскость. MinIP. Легочное окно. Очаг в центральной зоне S4 правого легкого с «проходящим» в толще бронхом. Очаговая пневмония.

Рисунок 3.2.4 – Возможности МПР при КТ при очаговых изменениях в легких.

Данные опциональные ресурсы постпроцессинговой обработки, несомненно, оказывают значимую помощь в процессе работы с диагностическими изображениями.

Таким образом, КТ-навигация дает возможность оценить перед трансбронхиальной биопсией анатомию трахеобронхиального дерева, локализацию очага, наличие/отсутствие «приводящего» бронха, улучшить диагностические возможности ТББ по локализации очага в периферических отделах, в верхних долях легких и в зоне апикального В6 с обеих сторон – наиболее сложных, с технической точки зрения, отделах за счет угла отхождения бронхов и пределов гибкости биопсийных инструментов.

У 96 пациентов, прошедших бронхоскопию с КТ-навигацией, информативный морфологический материал удалось получить у 45 (46.9 %). 51 пациент направлен на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгеноскопическим или КТ контролем, хирургическое лечение. У 34 из 51

пациентов получены данные о злокачественном характере очагов, в 17 случаях – очаги доброкачественного характера.

Общая результативность в контрольной группе составила 28.4 % (27 из 95). КТ-навигация позволила увеличить результативность трансбронхиальной биопсии на 18.5 %. Остальные 68 пациентов были направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургическое лечение. Из 68 случаев в 58 случаях получены очаги злокачественного характера, в 10 случаях – очаги доброкачественного характера.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в исследуемой и контрольной группах

Результат	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	Абсолютный прирост	p-value
Успешная верификация	45 (46.9 %)	27 (28.4 %)	+18.5 %	0,23
Отсутствие верификации	51 (53.1 %)	68 (71.6 %)	-18.5 %	

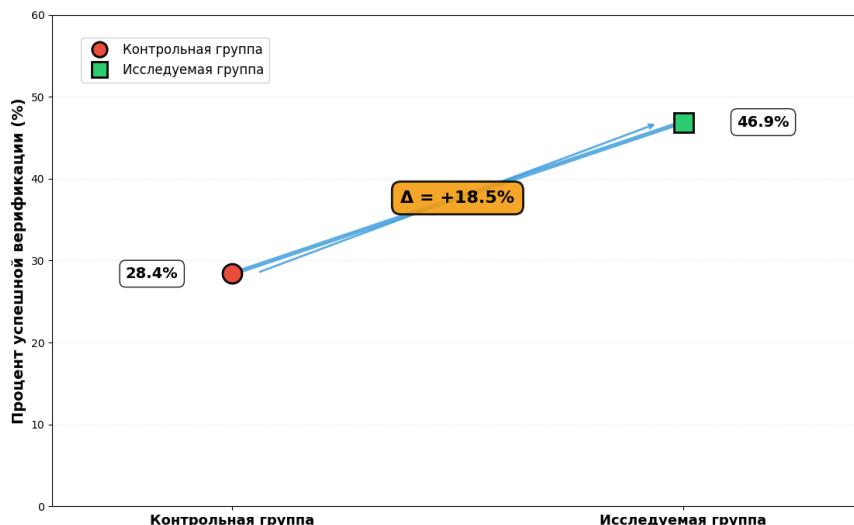


График 3.2.1 – Общая результативность трансбронхиальной биопсии по группам

Как видно из графика 3.2.1 – наблюдается значимое улучшение результативности в исследуемой группе – прирост на 18.5 % (28.4 % против 46.9 %).

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по долям легкого представлены в таблицах 3.2.2.

Таблица 3.2.2 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по долям легкого

Доля легкого	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	Абсолютный прирост	p-value
Правое легкое (n=46/43)	28/46 (60.9 %)	17/43 (39.5 %)	+21.4 %	0,042
Верхняя доля (n=27/25)	12/27 (44.4 %)	7/25 (28.0 %)	+16.4 %	0,234
Средняя доля (n=1/1)	1/1 (100 %)	0/1 (0 %)	+100 %	–
Нижняя доля (n=18/17)	15/18 (83.3 %)	10/17 (58.8 %)	+24.5 %	0,103
Левое легкое (n=50/52)	17/50 (34 %)	10/52 (19.2 %)	+14.8 %	0,085
Верхняя доля (n=32/34)	10/32 (31.3 %)	6/34 (17.6 %)	+13.7 %	0,206
Нижняя доля (n=18/18)	7/18 (38.9 %)	4/18 (22.2 %)	+16.7 %	0,279
Итого	45/96 (46.9 %)	27/95 (28.4 %)	+18.5 %	0,008

Регистрируется прирост результативности бронхоскопии при расположении очага в любой доле относительно контрольной группы. Наибольший прирост наблюдается в нижней доле правого легкого (+24.5 %, p = 0,103). Показатель прироста для очагов в нижней доле левого легкого оказался несколько ниже (+16.7 %, p = 0,279). Результативность бронхоскопии была ниже в случаях расположения патологических очагов в S6 с обеих сторон, в особенности в зоне В6а. Прирост в верхней доле правого легкого (+16.4 %, p = 0,234), в верхней доле левого легкого

(+13.7 %, $p = 0,206$). Статистически значимые различия не отмечены ни для одной из долей правого и левого легких ($p > 0,05$).

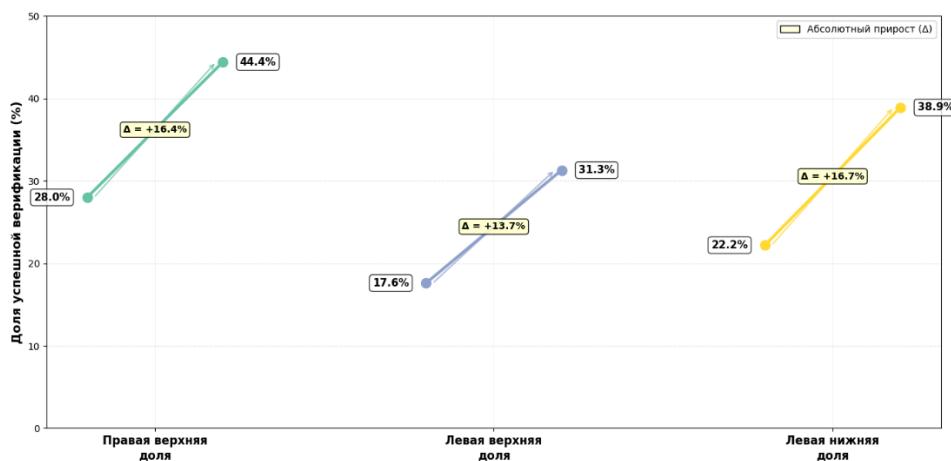


График 3.2.2 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии после КТ-навигации относительно расположения очагов по долям легкого

Как видно из графика 3.2.2 – отмечается тенденция улучшения результативности для нижней доли левого легкого. Технически сложные сегменты в верхних долях демонстрируют плоский прирост.

Результативность бронхоскопии при локализации очагов в верхней доле, в особенности слева, затрудняла проведение бронхобиопсии ввиду анатомических особенностей (например, труднодоступность бронха B1, B2) и пределов гибкости бронхоскопа. Так результативность бронхоскопии при расположении образования в верхней доле справа была оценена как 44.4 %, а слева – 31.3 %.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по зонам легкого представлены в таблице 3.2.3.

В исследуемой группе при расположении образований в периферической зоне (всего 40 чел.) диагноз верифицирован после бронхоскопии в 13 случаях (32.5 %), в средней зоне (всего 31 чел.) – в 15 случаях (48.4 %), в центральной зоне (всего 25 чел.) – в 17 случаях (68 %).

В контрольной группе, также как и в исследуемой, наименьшие показатели результативности при бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией получены при расположении образований в периферической зоне (из 41 диагноз верифицирован

в 6 случаях (14.6 %), в средней зоне (из 30 – в 9 случаях (30.0 %), в центральной зоне (из 24 – в 12 случаях (50 %)).

Таблица 3.2.3 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	Абсолютный прирост	p-value
Центральная (n=25/24)	17/25 (68.0 %)	12/24 (50.0 %)	+18.0 %	0,215
Средняя (n=31/30)	15/31 (48.4 %)	9/30 (30.0 %)	+18.4 %	0,145
Периферическая (n=40/41)	13/40 (32.5 %)	6/41 (14.6 %)	+17.9 %	0,0064
Итого	45/96(46.9 %)	27/95(28.4 %)	+18.5 %	0,008

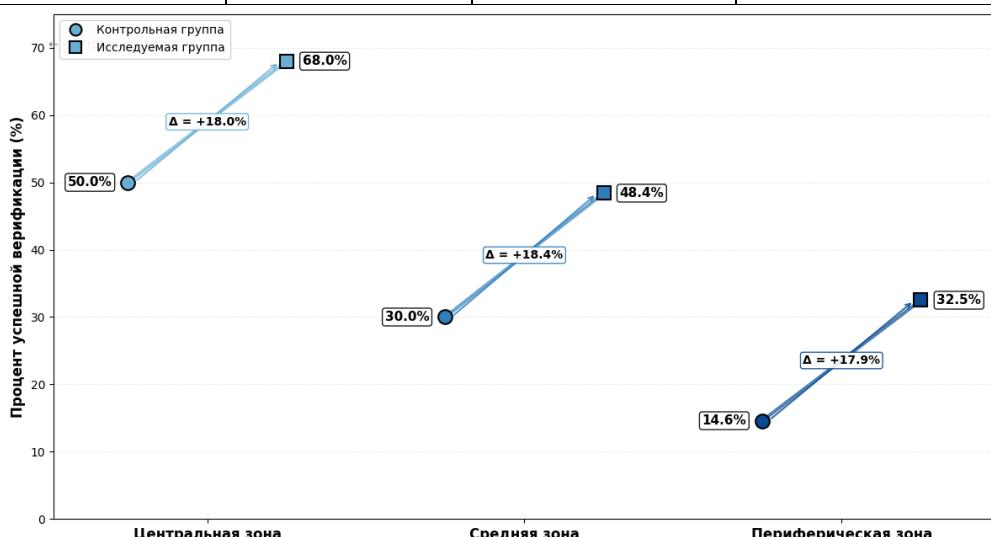


График 3.2.3 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии после КТ-навигации в группах относительно расположения очага по зонам легкого

Как видно из графика 3.2.3 – использование КТ-навигации перед проведением бронхоскопии увеличивает результативность при любом расположении очага.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от структуры очагов представлены в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4 – Сравнительная таблица результативности бронхобиопсии в зависимости от структуры очагов

Тип очага	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	Абсолютный прирост	p-value
Солидные	34/72 (47.2 %)	20/71 (28.2 %)	+19.0 %	0,019
Субсолидные	7/14 (50.0 %)	4/15 (26.7 %)	+23.3 %	0,192
«Матовое стекло»	4/10 (40.0 %)	3/9 (33.3 %)	+6.7 %	0,746
Итого	45/96 (46.9 %)	27/95 (28.4 %)	+18.5 %	0,0067

В случаях с субсолидными очагами прирост составил +23.3 %, но результат статистически не значим ($p = 0,192$). В случаях с солидными очагами прирост эффективности составил (+19 %, $p = 0,019$), результат является статистически значимым. В случаях с очагами по типу «матового стекла» зарегистрирован минимальный прирост (+6.7 %, $p = 0,746$), результат статистически не значим.

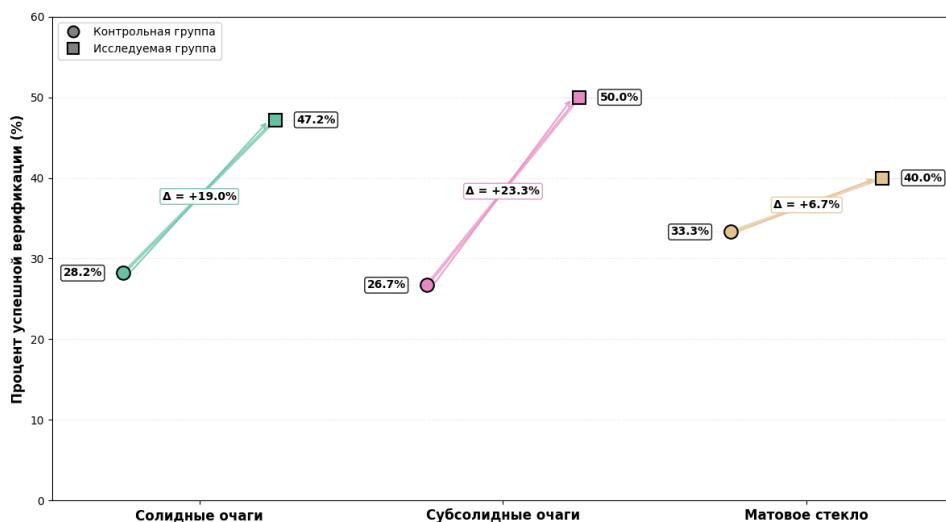


График 3.2.4 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии после КТ-навигации в группах в зависимости от плотности очага в легком

Как видно из графика 3.2.4 – отмечается тренд улучшения результативности для солидных и субсолидных очагов. Результативность при очагах по типу «матового стекла» демонстрирует плоский прирост.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от визуализации бронха представлены в таблице 3.2.5.

Эффективность КТ-навигации возрастает при четкой визуализации очага с бронхами и точном планировании траектории. При визуализации «приводящего» бронха отмечен значительный прирост +25.9 % ($p = 0,005$), результативность повышается с 32.7 % до 58.6 %. В случаях отсутствия визуализации бронха отмечен минимальный прирост +6.4 % ($p = 0,523$), результативность остается низкой (<30 %). При отсутствии связи очага с бронхом необходимо рассматривать альтернативные методы навигации или диагностики.

Таблица 3.2.5 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов в зависимости от визуализации бронха

Параметр	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	Абсолютный прирост	p-value
Бронх визуализирован	34/58 (58.6 %)	18/55 (32.7 %)	+25.9 %	0,005
Бронх не визуализирован	11/38 (28.9 %)	9/40 (22.5 %)	+ 6.4 %	0,523
Итого	45/96 (46.9 %)	27/95 (28.4 %)	+18.5 %	0,008

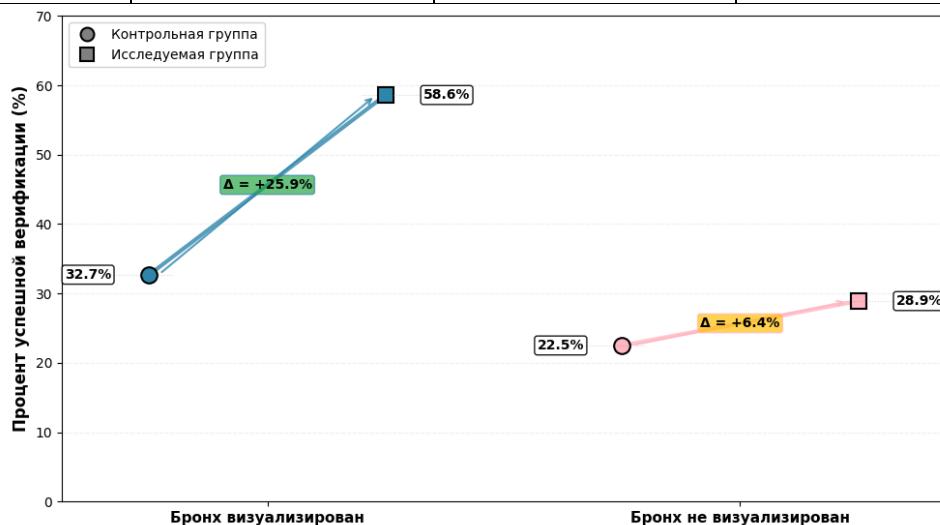


График 3.2.5 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от визуализации бронха

Как видно из графика 3.2.5 – отмечается улучшение результативности трансбронхиальной биопсии для очагов с визуализацией «приводящего» бронха.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от размера очага представлены в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от размера очага

Размер очага	Исследуемая группа (n=96)	Контрольная группа (n=95)	Абсолютный прирост	p-value
≤1 см (n=25/31)	8/25 (32.0 %)	4/31 (12.9 %)	+19.1 %	0,095
1–3 см (n=71/64)	37/71 (52.1 %)	23/64 (35.9 %)	+16.2 %	0,059
Итого	45/96 (46.9 %)	27/95 (28.4 %)	+18.5 %	0,008

Наименьшая результативность как в исследуемой группе, так и в контрольной группе отмечена для образований менее 1 см (32 % против 12.9 % в контрольной группе). Тем не менее, использование методики КТ-навигации позволило увеличить результативность бронхобиопсии очагов размером 1 и менее см на 19.1 %. Результативность для очагов размерами 1-3 см выросла на 16.2 %, результат на грани статистической значимости.

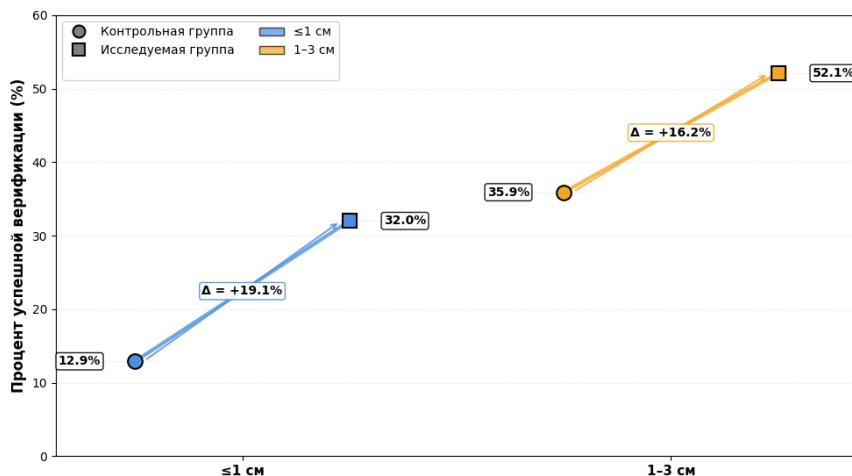


График 3.2.6 – Результативность трансбронхиальной биопсии в группах относительно размера очагового образования

Как видно из графика 3.2.6 – отчетливо прослеживается прямая зависимость между размером очагового образования и результативностью бронхоскопии.

По данным морфологического исследования у пациентов из исследуемой группы получены следующие результаты: НМРЛ у 29 пациентов (аденокарцинома – 26, плоскоклеточный рак – 3); мелкоклеточный рак – 2, карциноид легкого – 3;

аденокистозный рак – 2; метастатические очаги – 1. Добропачественные опухоли – 2 случая, воспалительные изменения – 6.

В обеих группах отмечено преобладание очагов злокачественного характера (82.2 % в исследуемой группе и 81.5 % в контрольной группе). В обеих группах среди НМРЛ преобладает adenокарцинома – 57.8 % в исследуемой и 37.04 % в контрольной, плоскоклеточный рак выявлен в 6.7 % против 3.7 % случаях. Мелкоклеточный – 4.4 % против 3.7 %, карциноидные опухоли – 6.7 % против 3.7 %. Метастатические очаги диагностированы в 2.2 % против 18.56%.

В исследуемой группе доброкачественные очаги диагностированы в 17.8 % против 18.5 % в контрольной группе. Из них воспалительные изменения – 13.4 % против 14.8 %; доброкачественные опухоли – 4.4 % против 3.7 %.

Данные по сопоставлению распределения морфологических диагнозов между группами представлены в таблице 3.2.7.

По результатам трансторакальной аспирационной биопсии под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургического лечения 51 пациента из исследуемой группы, у которых диагноз не был установлен после БС с ТББ, в 34 случаях получены злокачественные очаги (рак – 30, метастатические очаги – 4), в 17 случаях доброкачественные очаги (добропачественные опухоли – 9, воспаление – 8).

По результатам трансторакальной аспирационной биопсии под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургического лечения 68 пациентов из контрольной группы, у которых диагноз не был установлен после БС с ТББ, в 58 случаях получены злокачественные очаги (рак – 42, метастатические очаги – 16), в 10 случаях доброкачественные очаги (добропачественные опухоли - 4, воспаление – 6).

Проведен анализ чувствительности, специфичности и точности метода КТн + БС + ТББ для исследуемой группы пациентов.

По результатам анализа:

Чувствительность (Sensitivity) = $TP / (TP + FN) = 37 / (37+34) = 37 / 71 \approx 0.521$ или 52.1 %;

Специфичность (Specificity) = TN / (TN + FP) = 17 / (17 + 8) = 17/25 = 0,68 ИЛИ 68%;

Точность (Accuracy) = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) = (37+17) / 96 = 54 / 96 ≈ 0.563 или 56.3 %.

Таблица 3.2.7 – Сопоставление диагностической эффективности трансбронхиальной биопсии в комбинации с КТ-навигацией с результатами морфологического исследования материала

Диагноз	Исследуемая группа (n=45/96)	%	Контрольная группа (n=27/95)	%	p-value
Немелкоклеточный рак легкого	29	64.5 %	11	40.74 %	0.037
- Аденокарцинома	26	57.8 %	10	37.04 %	0.077
- Плоскоклеточный	3	6.7 %	1	3.7 %	1.000
Нейроэндокринные опухоли	5	11.1 %	2	7.4 %	1.000
- Мелкоклеточный рак	2	4.4 %	1	3.7 %	1.000
- Карциноид	3	6.7 %	1	3.7 %	1.000
Злокачественные опухоли по типу опухолей слюнной железы	2	4.4 %	4	14.8 %	0.188
- Аденокистозный рак	2	4.4 %	4	14.8 %	0.188
Метастатические очаги	1	2.2 %	5	18.56 %	0.035
Доброкачественные опухоли	2	4.4 %	1	3.7 %	1.000
Неопухолевые заболевания					
- Воспалительные (в т.ч. гранулематозные) заболевания	6	13.4 %	4	14.8 %	1.000

Проведен бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии. Данные анализа представлены в таблице 3.2.8.

Таблица 3.2.8 – Бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии

Предиктор	Унивариативный анализ			Мультивариативный анализ		
	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)
Визуализация бронха	0.254	0,025	1.289 (1.101-1.425)	0.258	0,043	1.295 (1.123-1.374)
Размер образования	0.178	0,032	1.195 (1.123-1.859)	0.345	0,029	1.412 (1.136-2.147)
Локализация в зависимости от зоны	1.288	0,025	3.627 (2.124-4.857)	0.147	0,039	1.158 (1.101-2.314)
Локализация в зависимости от доли						
Верхняя правая	-0.457	0,458	0.633 (0.127-1.475)	–	–	–
Верхняя левая	0.258	0,524	1.294 (0.427-1.477)	–	–	–
Средняя правая	–	–	–	–	–	–
Нижняя правая	0.258	0,041	1.295 (1.128-1.536)	0.365	0,039	1.441 (1.378-1.532)
Нижняя левая	-0.425	0,856	0.654 (0.147-1.587)	–	–	–
Плотность очага	-0.258	0,047	0.772 (0.234-0.844)	-0.325	0,035	0.723 (0.256-0.988)

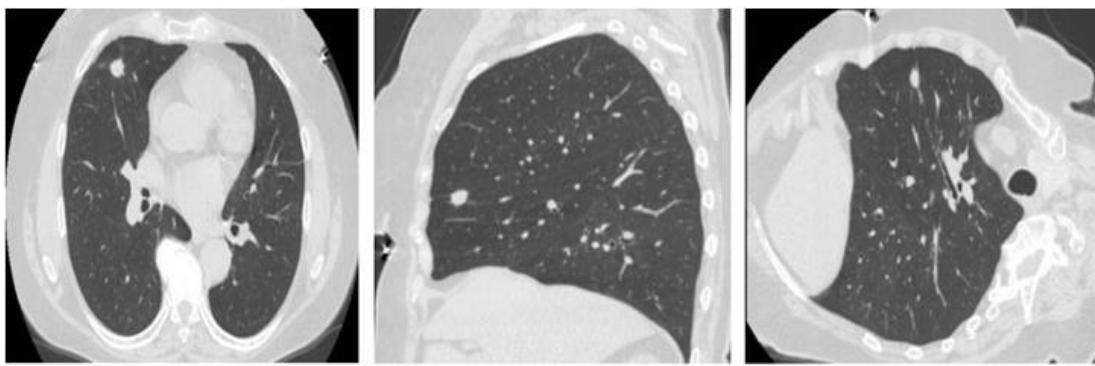
Унивариативный анализ выявил несколько факторов, значимо влияющих на результативность КТ-навигационной биопсии. Положительную связь с успешным исходом показали: наличие визуализируемого бронха, «подходящего» к очагу ($p = 0,025$), размер образования >1 см ($p = 0,032$), его центральное расположение ($p = 0,025$).

0,025) и локализация в нижней доле правого легкого ($p = 0,041$). Напротив, плотность очага по типу «матового стекла» была негативным предиктором ($p = 0,047$), снижающим эффективность процедуры. Важно, что в ходе мультивариативного анализа все эти предикторы сохранили свою статистическую значимость. Это подтверждает, что выявленные факторы являются независимыми и достоверно влияют на результативность биопсии, что необходимо учитывать при планировании диагностики.

3.3 Клинический пример №.3.3.1

Пациент Т., 62 лет. В связи с жалобами на кашель по месту жительства выполнил КТ органов грудной клетки, по результатам которой в S5 правого легкого выявлен солидный очаг. Пациент в плане дообследования обратился в РНЦРР. При пересмотре данных КТ, очаг определен в периферической зоне S3 верхней доли правого легкого, размерами до 1,5 см. Контуры очага четкие и ровные, изменений с тяжами в окружающей паренхиме. Предположен злокачественный характер очага. С целью верификации изменений в легком принято решение о выполнении бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией очага с предварительной КТ навигацией. По данным КТ навигации визуализирован «подходящий» к очагу В3. По данным КТн также определена оптимальная трасса от верхнедолевого бронха правого легкого до зоны интереса (рис. 3.3.1). Выполнен комплекс биопсий (щеточная и щипцевая). Получен биопсийный материал. По данным цитологического исследования – нейроэндокринная опухоль легкого, Grade 1/типичный карциноид.

Правильное определение топики очагового изменения с ориентацией на бронх позволило получить репрезентативный биопсийный материал для последующего цитологического исследования и установить диагноз.



а. ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S3 правого легкого солидный очаг, размерами до 1.2 см.
б. ВРКТ. Легочный режим. Сагиттальная плоскость.
в. ВРКТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция. В S3 правого легкого солидный очаг, с четкими и ровными контурами, размерами до 1.2 см, «подходящей» ветвью В3.

Рисунок 3.3.1 – Данные КТ ОГК пациента с верифицированной нейроэндокринной опухолью легкого, описанного в клиническом наблюдении.

Как показало проведенное исследование, КТ-навигация в сочетании с различными вариантами мультипланарных реформаций позволили определить оптимальную трассу до зоны интереса при бронхоскопии, увеличить результативность биопсии на 18.5 % в целом и до 25.9 % при визуализации «приводящего» бронха. Связь очага с бронхом обеспечивала большую частоту верификации процесса.

Эффективность КТ-навигации зависела от размеров очагов, локализации: в нижних долях она оказалась выше, чем в верхних; в центральной зоне выше, чем в периферической. Различия получены и при локализации в верхних долях: в верхней доле слева результативность оказалась ожидаемо ниже из-за трудностей подведения биопсийного инструмента к очагу в В1, В2 (31.3 % слева против 44.4 % справа). Результативность трансбронхиальной биопсии снижала локализация очага в В6а с обеих сторон.

Эффективность бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией была обусловлена также техническими возможностями бронхоскопа: в некоторых случаях предел гибкости биопсийного инструмента не позволял приблизиться к очагу в достаточной для успешной верификации мере.

Соотношение злокачественных/доброкачественных очагов в исследуемой группе: 82.2 %/17.8 %. Преобладание adenокарцином среди НМРЛ (23 случая).

Соотношение злокачественных/доброподобных очагов в контрольной группе: 81.5 % / 18.5 %. Преобладание аденокарцином среди НМРЛ (12 случаев).

Чувствительность метода составила 52.1 %. Специфичность метода составила 68%. Точность метода составила 56.3 %.

Унивариативный анализ выявил влияние на положительных исход биопсии следующих факторов: наличие визуализируемого бронха, «подходящего» к очагу ($p = 0,025$), размер образования >1 см ($p = 0,032$), его центральное расположение ($p = 0,025$) и локализация в нижней доле правого легкого ($p = 0,041$). Напротив, плотность очага по типу «матового стекла» была негативным предиктором ($p = 0,047$), снижающим эффективность процедуры. В ходе мультивариативного анализа все эти предикторы сохранили свою статистическую значимость.

Таким образом, выполнение предварительной КТ-навигации является обязательным условием для определения оптимального маршрута при планировании трансбронхиальной биопсии очагов в легких. КТ-навигация может использоваться в монорежиме в относительно легких клинических ситуациях, например, при расположении очага в центральной или средней зоне, вне зависимости от доли (за исключением S1+2 верхней доли левого легкого, в S6 нижней доли с обеих сторон), при наличии визуализации «приводящего» бронха, солидной структуре, при размерах $1 \leq 3$ см. В других ситуациях КТ-навигация должна входить в состав комплексного исследования с другими навигационными методами, используемыми в режиме реального времени.

Проведение прямого сравнительного анализа с данными литературы затруднено ввиду отсутствия исследований с идентичным дизайном. Большинство современных работ посвящено оценке комбинированных методик, включающих, помимо виртуального планирования, интраоперационную навигацию (рентгеноскопию, рЭБУС, электромагнитную навигацию или КТ-флюороскопию), что существенно повышает общую результативность, но не позволяет оценить вклад собственно предварительной КТ-навигации.

Таким образом, полученные данные доказывают, что внедрение этой относительно простой и доступной технологии является эффективной и

экономически обоснованной мерой, позволяющей добиться высоких результатов в диагностике периферического рака легкого на ранней стадии, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

ГЛАВА 4. ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ (рЭБУС) В КОМБИНАЦИИ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КТ-НАВИГАЦИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ (результат собственных исследований).

4.1 Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких

Для оценки эффективности сочетания бронхоскопии с предварительной КТ-навигацией и эндобронхиальной ультрасонографией проведено отдельное исследование с участием 89 пациентов. Критерии включения аналогичны использованным ранее. Всем 89 пациентам выполнено КТ исследование органов грудной клетки без или с внутривенным контрастированием. Предположительный диагноз, выставленный рентгенологом на основании анализа специфических признаков очагового образования, не позволял исключить злокачественную природу новообразования также у всех пациентов. В каждом случае проведена КТ-навигация по протоколу, описанному в главе «Материалы и методы» для определения оптимальной трассы от долевого до «приводящего» к очагу бронху.

В качестве группы сравнения использованы данные 90 пациентов, проходивших обследование (БС с ТББ) в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ до внедрения методики КТ-навигации, эндобронхиальной ультрасонографии в период с 2015 до 2019гг. Группа контроля подобрана с сопоставимыми данными.

Группы сопоставимы по распределению очагов по долям легких ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.1. Наибольшая частота поражения отмечена в верхних долях (61.8 % суммарно справа и слева в исследуемой против 61.2 % в контрольной группе соответственно). Отмечено количественное преобладание очагов в правом легком в сравнении с левым в исследуемой и контрольной группах (55.1 % справа против 44.9 % слева в исследуемой группе) и (55.6 % справа против 44.4 % слева в контрольной группе).

Таблица 4.1.1 – Распределение очагов по долям легких

Локализация	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
Правое легкое	49 (55.1 %)	50 (55.6 %)	0,951
Верхняя доля	29 (32.6 %)	30 (33.4 %)	0,919
Средняя доля	2 (2.2 %)	3 (3.3 %)	1
Нижняя доля	18 (20.3 %)	17 (18.9 %)	0,823
Левое легкое	40 (44.9 %)	40 (44.4 %)	0,951
Верхняя доля	26 (29.2 %)	25 (27.8 %)	0,846
Нижняя доля	14 (15.7 %)	15 (16.6 %)	0,871
Итого	89	90	

Группы сопоставимы по распределению очагов по зонам в легких ($p > 0,05$).

Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.2. В обеих группах отмечено преобладание очагов в периферической зоне: 40.4 % в исследуемой группе против 43.3 % в контрольной группе – $\Delta = 2.9 \%$. В средней зоне: 37.1 % против 25.6 % – $\Delta = 11.5 \%$. В центральной зоне 22.5 % против 31.1 % – $\Delta = 8.6 \%$ – преобладание очагов в контрольной группе. При статистическом анализе данных все сравнения не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 4.1.2 – Распределение очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
Центральная	20 (22.5 %)	28 (31.1 %)	0,191
Средняя	33 (37.1 %)	23 (25.6 %)	0,094
Периферическая	36 (40.4 %)	39 (43.3 %)	0,679
Итого	89	90	

Группы сопоставимы по распределению очагов по форме ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.3. Очаги округлой формы встречались в легких чаще всего (79.8 % против 74.4 %). Реже овальной (15.7 % против 17.8 %), наименее часто встречались очаги неправильной формы (4.5 % против 7.8 %).

Таблица 4.1.3 – Распределение очагов по форме

Форма очага	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
Округлая	71 (79.8 %)	67 (74.4 %)	0,397
Овальная	14 (15.7 %)	16 (17.8 %)	0,712
Неправильная	4 (4.5 %)	7 (7.8 %)	0,361
Итого	89	90	

Группы сопоставимы по характеру контуров очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.4. Чаще всего встречались очаги с бугристыми контурами (46.1 % против 44.5 %) соответственно. Количество очагов с ровными и лучистыми контурами было примерно одинаковым (25.8 % в исследуемой группе против 24.4 % в контрольной группе) и (28.1 % против 31.1 %) соответственно.

Таблица 4.1.4 – Распределение очагов по контурам

Характеристика контура	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
Ровные	23 (25.8 %)	22 (24.4 %)	0,838
Бугристые	41 (46.1 %)	40 (44.5 %)	0,829
Лучистые	25 (28.1 %)	28 (31.1 %)	0,659
Итого	89	90	

Группы в целом сопоставимы по наличию дополнительных включений и перифокальных изменений ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.5. Дополнительные включения в очагах являлись редкой находкой, среди которых были кальцинаты в 1 случае из контрольной группы (1.11 %), зоны жировой плотности (1.12 % против 2.22 %). В (2.24 % против 2.22 %) случаях пациенты имели эмфизематозные изменения легкой и умеренной степени выраженности. В (15.74 % против 13.34 %) случаях очаги имели тяжистые контуры. В (4.49 % против 4.44 %) случаях присутствовали ретикулярные изменения. Сателлитные очаги встречались в (1.12 % против 1.11 %) случаях.

Таблица 4.1.5 – Дополнительные включения в очагах и перифокальные изменения

Характеристика	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
Кальцинаты	0	1 (1.11 %)	0,494
Кавитация/псевдокавитация	0	0	0
Жировая плотность	1 (1.12 %)	2 (2.22 %)	1
Тяжистость	14 (15.74 %)	12 (13.34 %)	1
Ретикулярные изменения	4 (4.49 %)	4 (4.44 %)	0,657
Сателлитные очаги	1 (1.12 %)	1 (1.11 %)	1
Эмфизема	2 (2.24 %)	2 (2.22 %)	1
Итого	22/89 (24.71%)	22/90 (24.44 %)	0,968

Группы сопоставимы по структуре очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.6. Солидные очаги встречались чаще всего (82.0 % против 82.2 %). Субсолидные очаги (10.1 % против 8.9 %). «Матовое стекло» (7.9 % против 8.9 %).

Таблица 4.1.6 –Распределение очагов по структуре

Структура	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
Солидные	73 (82.0 %)	74 (82.2 %)	0,970
Субсолидные	9 (10.1 %)	8 (8.9 %)	0,791
«Матовое стекло»	7 (7.9 %)	8 (8.9 %)	0,802
Итого	89	90	

Группы сопоставимы по частоте визуализации бронхов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.7. Бронх визуализирован в 43.8 % случаев против 56.7 %, не визуализирован – в 56.2 % против 43.3 %.

Группы сопоставимы по размерам очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 4.1.8. Чаще всего встречались очаги 1-3 см (82.0 % против 80.0 %). Очаги ≤ 1 см встречались реже (18.0 % против 20.0 %).

Таблица 4.1.7 – Взаимоотношения очагов с бронхами

Параметр	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
Бронх визуализирован	39 (43.8 %)	51 (56.7 %)	0,079
Бронх не визуализирован	50 (56.2 %)	39 (43.3 %)	
Итого	89	90	

Таблица 4.1.8 – Распределение очагов по размеру

Размер очага	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	p-value
≤1 см	16 (18.0 %)	18 (20.0 %)	0,724
1–3 см	73 (82.0 %)	72 (80.0 %)	
Итого	89	90	

Как видно из представленных таблиц, распределение очагов в зависимости от структуры, формы, контуров, размеров между группами сопоставимо. В обеих группах преобладали солидные очаги, окружной формы, с бугристыми и лучистыми контурами, размерами 1-3 см.

4.2 Результативность трансбронхиальных биопсий под радиальной эндобронхиальной ультрасонографией с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких

Диагностическая бронхоскопия с различными вариантами бронхобиопсии под радиальной эндобронхиальной ультрасонографией выполнена всем 89 пациентам из исследуемой группы на втором этапе диагностического алгоритма. Основным оцениваемым показателем была «результативность бронхоскопии».

Среди 89 пациентов, прошедших бронхоскопию с трансбронхиальной биопсией с предварительной КТ-навигацией под рЭБУС контролем в режиме реального времени, информативный морфологический материал удалось получить у 56 (62.9 %) больных. Остальные 33 пациента были направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгеноскопическим или КТ

контролем или хирургическое лечение. Из 33 случаев в 24 получены очаги злокачественного характера, в 9 случаях – очаги доброкачественного характера.

Общая результативность в контрольной группе – 30.0 % (27 из 90). Остальные 63 пациента были направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургическое лечение. Из 63 случаев в 57 случаях получены очаги злокачественного характера, в 6 случаях – очаги доброкачественного характера.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в исследуемой и контрольной группах

Результат	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	Абсолютный прирост	p-value
Успешная верификация	56 (62.9 %)	27 (30.0 %)	+32.9 %	< 0,001
Отсутствие верификации	33 (37.1 %)	63 (70 %)	-32.9 %	

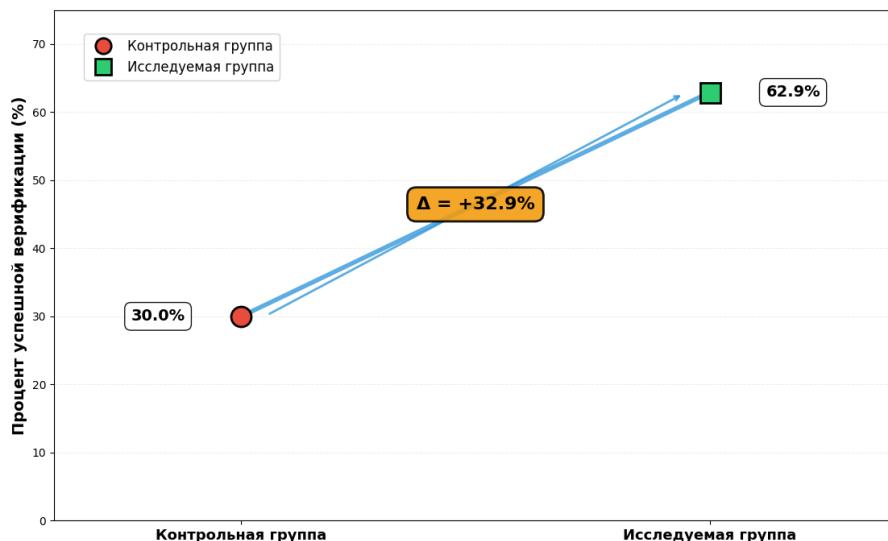


График 4.2.1 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии

Комбинация бронхоскопии и рЭБУС с предварительной КТ-навигацией значительно улучшает результативность биопсии, по сравнению с традиционным

подходом. Общая результативность повысилась с 30.0 % до 62.9 % (абсолютный прирост составил +32.9 %). Результат является статистически значимым $p <0,001$.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по долям легкого представлены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по долям легкого

Доля легкого	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	Абсолютный прирост	p-value
Правое легкое (n=49/50)	31/49 (63.3 %)	15/50 (30 %)	+33.3 %	0,001
Верхняя доля (n=29/30)	13/29 (44.8 %)	4/30 (13.3 %)	+31.5 %	0,009
Средняя доля (n=2/3)	2/2 (100 %)	2/3 (66.6 %)	+33.4 %	–
Нижняя доля (n=18/17)	16/18 (88.9 %)	9/17 (52.9 %)	+36 %	0,024
Левое легкое (n=40/40)	25/40 (62.5 %)	12/40 (30 %)	+32.5 %	0.004
Верхняя доля (n=26/25)	13/26 (50 %)	4/25(16 %)	+34 %	0,010
Нижняя доля (n=14/15)	12/14 (85.7 %)	8/15 (53.3 %)	+32.4 %	0,069
Итого	56/89 (62.9%)	27/90 (30 %)	+32.9 %	<0,001

Результативность бронхоскопии оказалась выше при расположении образований в нижних и средней долях (нижняя доля справа 88.9 %, нижняя доля слева 85.7 %, средняя 100 %). Результативность бронхоскопии при расположении образований в верхней доле справа была оценена как 44.8 %, а слева – 50 %. При анализе результативности биопсии очагов в зависимости от стороны поражения показатели абсолютного прироста в исследуемой группе примерно на одном уровне (+33.3 % справа и +32.5 % слева).

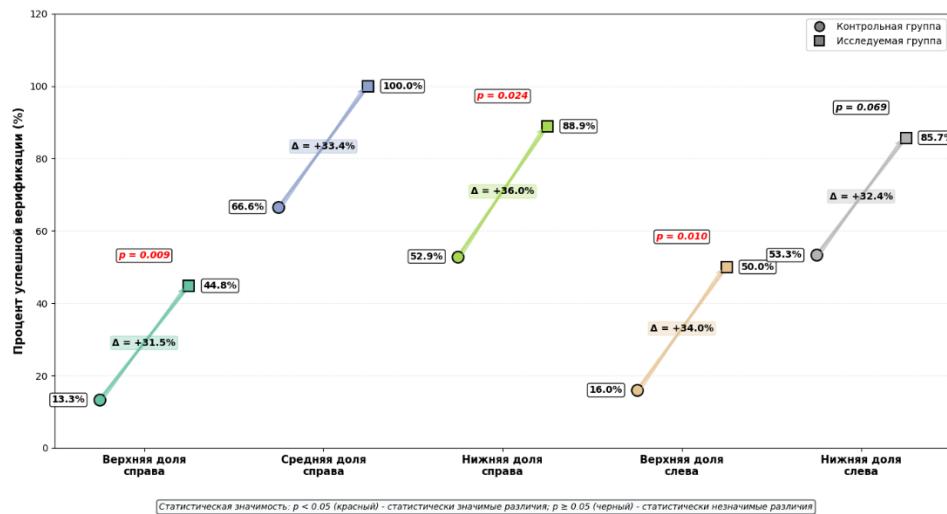


График 4.2.2 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от доли легкого

Как видно из графика 4.2.2, отмечается прирост результативности трансбронхиальной биопсии при расположении очага в любой доле.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по зонам легкого представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	Абсолютный прирост	p-value
Центральная (n=20/28)	17/20 (85.0 %)	13/28 (46.4 %)	+38.6%	0,006
Средняя (n=33/23)	20/33 (60.6 %)	8/23 (34.8 %)	+25.8%	0,064
Периферическая (n=36/39)	19/36 (52.8 %)	6/39 (15.4 %)	+37.4%	0,001
Итого	56/89 (62.9 %)	27/90 (30 %)	+32.9 %	<0,001

Комбинация методов показала высокую эффективность для очагов во всех зонах. Прирост для центральной зоны составил +38.6 %, для периферической +37.4 %, для средней +25.8 %. Результаты для центральной и периферической зон являются статистически значимыми.

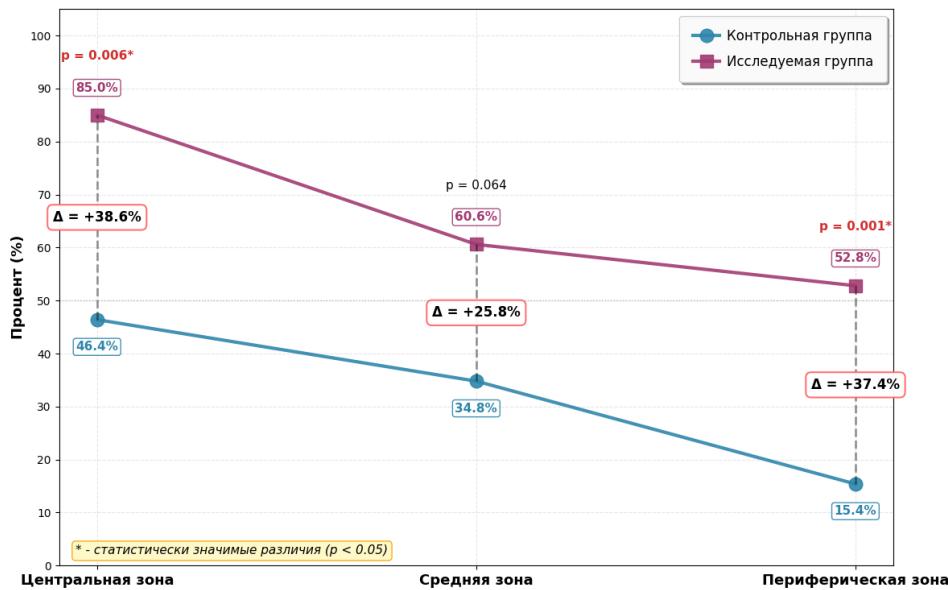


График 4.2.3 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от расположения очага по зонам легкого

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от структуры очагов представлены в таблице 4.2.4.

Таблица 4.2.4 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от структуры очагов

Тип очага	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	Абсолютный прирост	p-value
Солидные	52/73 (71.2 %)	23/74 (31.1 %)	+40.1 %	<0,001
Субсолидные	4/9 (44.4 %)	4/8 (50.0 %)	-5.6 %	1
«Матовое стекло»	0/7 (0 %)	0/8 (0 %)	0 %	–
Итого	56/89 (62.9 %)	27/90 (30 %)	+32.9 %	<0,001

Комбинация методов оказалась наиболее эффективной в случаях с солидными очагами +40.1 % прирост ($p < 0,001$) (71.2 % против 31.1 %). В случаях с субсолидными очагами возможности методов ограничены – результативность в исследуемой группе была ниже относительно контрольной группы (44.4 % против 50.0 %). В случаях с очагами по типу «матового стекла» – метод оказался неэффективным – ни одного положительного результата.

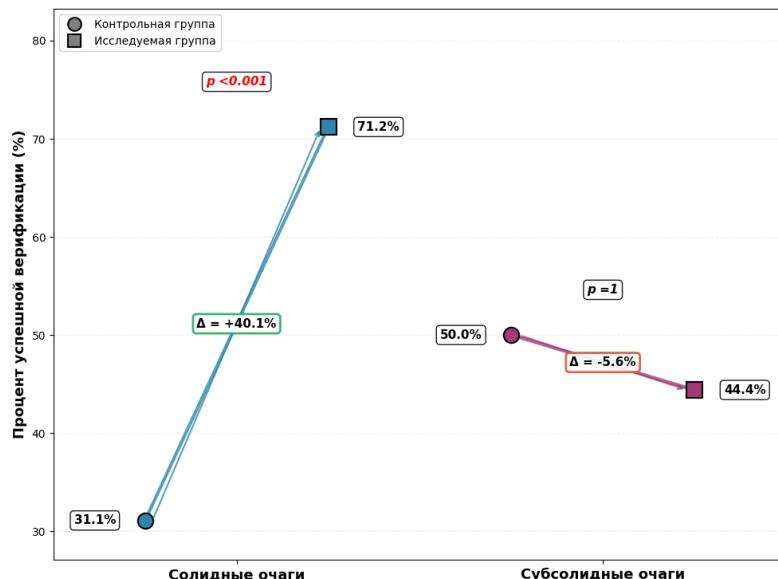


График 4.2.4 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от плотности очага

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от визуализации бронха представлены в таблице 4.2.5.

Таблица 4.2.5 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов в зависимости от визуализации бронха

Параметр	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	Абсолютный прирост	p-value
Бронх визуализирован	31/39 (79.5 %)	20/51 (39.2 %)	+40.3 %	$p < 0.001$
Бронх не визуализирован	25/50 (50.0 %)	7/39 (17.9 %)	+32.1 %	0,002
Итого	56/89 (62.9 %)	27/90 (30 %)	+32.9 %	<0,001

При визуализации бронха в исследуемой группе диагноз верифицирован в 79.5 % против 39.2 % в контрольной группе, прирост +40.3 % ($p < 0,001$). Без визуализации бронха в 50.0 % против 17.9 % – прирост +32.1 % ($p = 0,002$). Общая результативность составила 62.9 % против 30.0 % – прирост +32.9 % ($p < 0,001$). В обеих группах сравнения отмечена высокая результативность при наличии связи

очага с бронхом. Результативность бронхобиопсии при использовании комбинации методов увеличилась вдвое, а при отсутствии визуализации бронха практически троекратно (рис. 4.2.1).

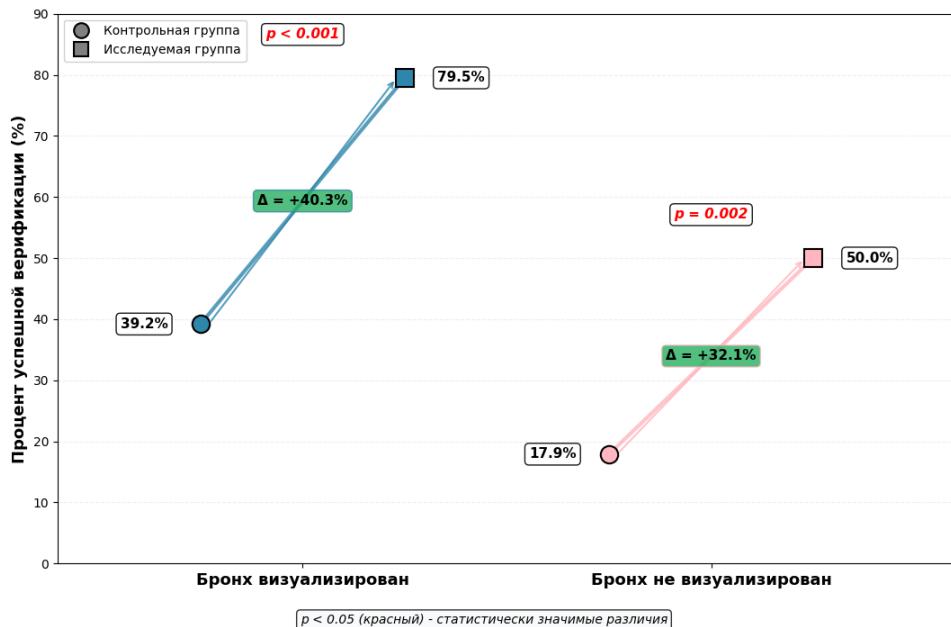
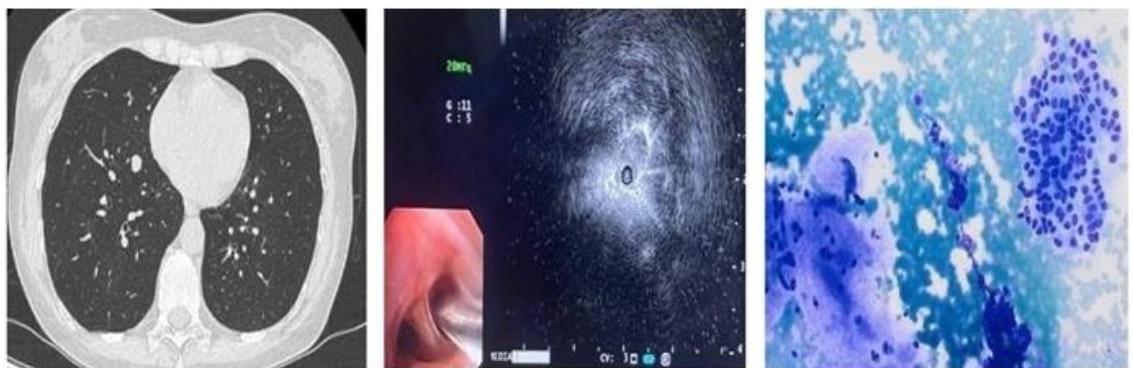


График 4.2.5 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от визуализации бронха



- а. ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В центральной зоне S7 правого легкого солидный очаг, размерами до 1.0 см, с «подходящим» В7.
- б. БС под рЭБУС контролем. Минизонд в зоне интереса. На 11–13 ч.у.ц. к минизонду прилежит очаг.
- в. Традиционное цитологическое исследование. Карциноидная опухоль. Единичная клетка и скопление довольно мономорфных опухолевых клеток с плазмоцитоидной цитоплазмой и довольно четкими клеточными границами, ядра округлой и овальной формы, хроматин типа «соль и перец». Фон препарата – элементы крови, клеточный детрит, бесструктурные слизистые массы, клетки бронхиального эпителия. Лейкодиф 200. Объектив 20х.

Рисунок 4.2.1 – Серия изображений пациента с карциноидом в нижней доле правого легкого, отражающая этапы выполнения навигации с применением радиальной эндобронхиальной ультрасонографии.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от размера очага представлены в таблице 4.2.6.

Таблица 4.2.6 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от размера очага

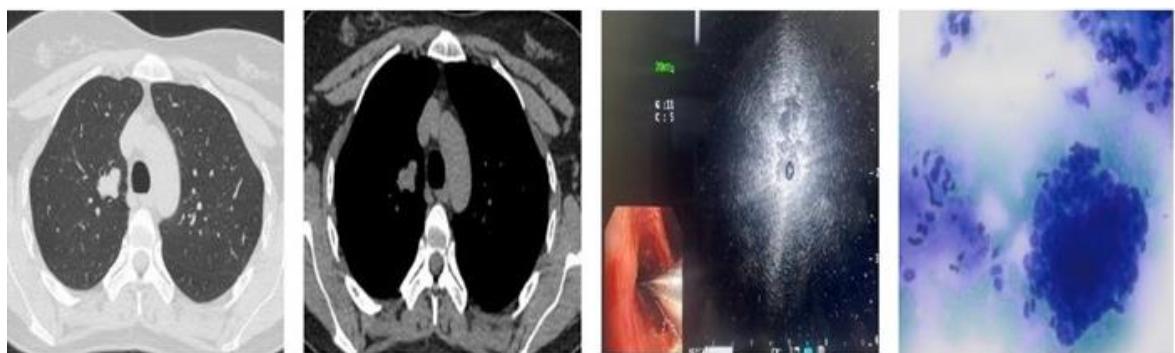
Размер очага	Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=90)	Абсолютный прирост	p-value
≤1 см (n=16/18)	5/16 (31.3 %)	4/18 (22.2 %)	+9.1 %	0,558
1–3 см (n=73/72)	51/73 (69.9 %)	23/72 (31.9 %)	+38.0 %	< 0,001
Итого	56/89 (62.9 %)	27/90 (30 %)	+32.9 %	< 0,001

Для очагов размерами 1–3 см был отмечен максимальный прирост (+38 %, p < 0,001). Для мелких очагов (≤1 см) разница незначима (+9.1 %, p = 0,558).



График 4.2.6 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от размера образования

Отчетливо прослеживается прямая зависимость между размером очагового образования и результативностью бронхоскопии (рис. 4.2.2). Наименьшая результативность как в исследуемой группе, так и в контрольной группе отмечена для образований менее 1 см. Такие образования всегда представляют особенную трудность для диагностики. Статистически значимые различия между группами среди мелких образований отсутствовали (рис. 4.2.3).



- а. ВРКТ. Аксиальная плоскость. Легочный режим. В центральной зоне S1 правого легкого солидный очаг с бугристыми контурами, размерами до 2.3 см.
- б. Аксиальная плоскость. Мягкотканый режим. В центральной зоне S1 правого легкого солидный очаг, с «проходящим» по контуру бронхом.
- в. БС под рЭБУС контролем. Минизонд в зоне интереса. На 11 – 12 ч.уц. к минизонду прилежит очаг.
- г. Аденокистозный рак. Клетки типа базалоидных с гиперхромными ядрами, представленные в виде клеточных скоплений, в т.ч. окружающие шаровидный плотный ацидофильный матрикс. Материал браш-биопсии. Традиционное цитологическое исследование. Окрашивание азуром и эозином. Объектив 40х.

Рисунок 4.2.2 – Серия изображений пациента с аденоцистозным раком в верхней доле правого легкого, отражающая этапы выполнения навигации с использованием радиальной эндобронхиальной ультрасонографии. Результаты цитологического исследования.

Мы провели корреляционный анализ наличия/отсутствия приводящего бронха с размером очага. Данные корреляционного анализа представлены в графике 4.2.7.

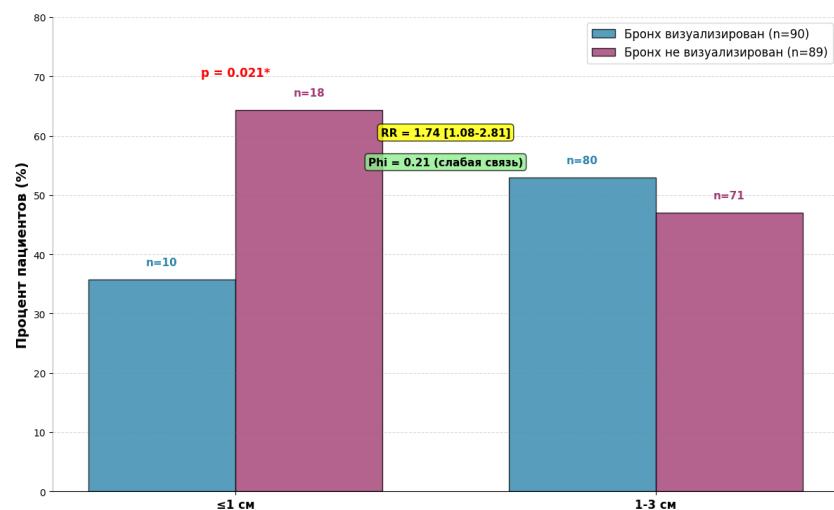


График 4.2.7 – Корреляционный анализ: распределение очагов по размеру и связи с бронхом

Очаги ≤ 1 см только в 35.7 % имеют визуализируемый бронх против 64.3 % без визуализации бронха, что объясняет низкую эффективность бронхоскопии.

Очаги 1–3 см в 53.0 % имеют визуализируемый бронх против 47.0 % без визуализации, вероятность успешной биопсии в этих случаях возрастает на 45 %. Метод эффективен в обоих вариантах, но максимальная эффективность отмечена при наличии визуализируемого бронха.



Рисунок 4.2.3 – Серия изображений пациента с раком в верхней доле правого легкого, отражающая этапы выполнения навигации с использованием радиальной эндодоронхиальной ультрасонографии. Результаты цитологического, иммуноцитохимического исследований.

Данные по сопоставлению распределения морфологических диагнозов между группами представлены в таблице 4.2.7.

Таблица 4.2.7 – Сопоставление диагностической эффективности трансбронхиальной биопсии под рЭБУС контролем с предварительной КТ-навигацией с результатами морфологического исследования материала

Диагноз	Исследуемая группа (n=56/89)	%	Контрольная группа (n=27/90)	%	p-value
Немелкоклеточный рак легкого	45	80.4 %	14	51.8 %	0.005
- Аденокарцинома	42	75 %	9	33.3 %	0.0002
- Плоскоклеточный	3	5.4 %	5	18.5 %	0.046
Нейроэндокринные опухоли	2	3.5 %	-		0.498
- Карциноид	2	3.5 %	-		0.498
Злокачественные опухоли по типу опухолей слюнной железы	1	1.8 %	3	11.1 %	0.096
- Аденокистозный рак	1	1.8 %	3	11.1 %	0.096
Метастатические очаги	3	5.4 %	6	22.3 %	0.018
Доброкачественные опухоли	2	3.5 %	1	3.7 %	1.000
Неопухолевые заболевания					
- Воспалительные (в т.ч. гранулематозные) заболевания	3	5.4 %	3	11.1 %	0,394

В исследуемой группе было 56 (62.9 %) успешных биопсией против 27 (30.0 %) в контрольной группе. Большая часть верифицированных очагов оказалась злокачественного характера как в исследуемой, так и в контрольной группах (91.1 % против 85.2 %). НМРЛ – 80.4 % против 51.8 %, с преобладанием в обеих группах adenокарцином (75 % против 33.3 %), плоскоклеточный рак (5.4 % против 18.5 %). Карциноид 3.5 % в исследуемой группе. Аденокистозный рак (1.8% против 11.1 %). Метастатические очаги – 5.4 % против 22.3 %. Доброкачественные изменения (8.9 % против 14.8 %), из них опухоли (3.5 % против 3.7 %), воспаление (5.4 % против 11.1 %).

Диагноз не установлен после БС с ТББ у 33 пациентов из исследуемой группы. В дальнейшем им выполнена трансторакальная аспирационная биопсия

под рентгенконтролем или КТ контролем или хирургическое лечение. По результатам морфологического исследования в 24 случаях получены злокачественные очаги (рак – 16, метастатические очаги – 8 случаев), в 9 случаях доброкачественные очаги (доброкачественные опухоли – 3, воспаление – 6 случаев).

По результатам трансторакальной аспирационной биопсии под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургического лечения 63 пациентов из контрольной группы, у которых диагноз не был установлен после БС с ТББ, в 57 случаях получены злокачественные очаги (рак - 56, метастатические очаги - 1), в 6 случаях доброкачественные очаги (доброкачественные опухоли - 4, воспаление - 2).

Проведен анализ чувствительности, специфичности и точности для исследуемой группы пациентов.

По результатам анализа:

Чувствительность (Sensitivity) = $TP / (TP + FN) = 51 / (51+24) = 51 / 75 \approx 0.680$ или 68.0 %;

Специфичность (Specificity) = $TN / (TN + FP) = 9 / (9 + 5) = 9 / 14 \approx 0.643$ или 64.3%;

Точность (Accuracy) = $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) = (51+9) / 89 = 60 / 89 \approx 0.674$ или 67.4 %.

Проведен бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии. Данные анализа представлены в таблице 4.2.8.

Результаты проведенного однофакторного анализа демонстрируют комплексное влияние различных параметров на диагностическую эффективность биопсии под рЭБУС контролем с предварительной КТ-навигацией. Статистический анализ позволил выявить значимые предикторы успешности процедуры. Установлено, что такие факторы, как наличие четко визуализируемого бронха, «подходящего» непосредственно к образованию ($p = 0,038$), размер патологического очага более 1 см в диаметре ($p = 0,048$), расположение в центральной зоне ($p = 0,039$), а также локализация образования в нижней доле

правого легкого ($p = 0,011$) достоверно повышают вероятность успешного получения диагностического материала.

Таблица 4.2.8 – Бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии

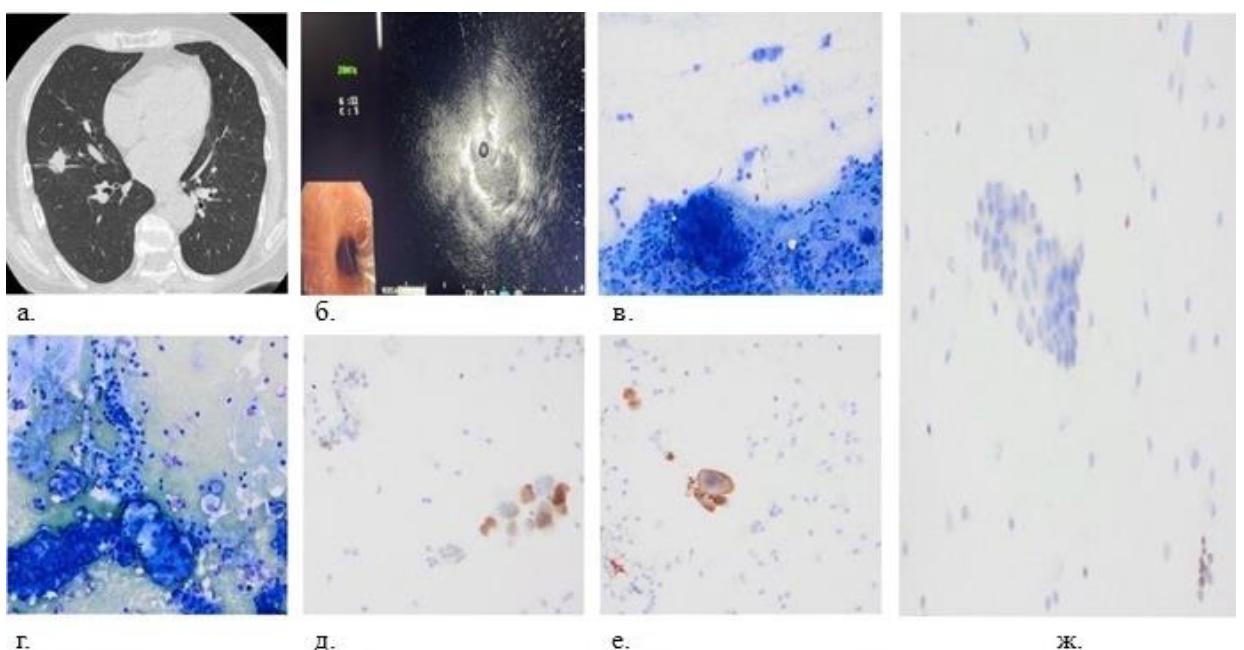
Предиктор	Унивариативный анализ			Мультивариативный анализ		
	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)
Визуализация бронха	0.128	0,038	1.137 (1.010-1.280)	0.556	0,045	1.744 (1.235-2.465)
Размер образования	0.256	0,048	1.292 (1.025-1.625)	0.452	0,032	1.571 (1.136-2.236)
Локализация в зависимости от зоны	1.114	0,039	3.048 (1.580-4.857)	0.558	0,026	1.747 (1.128-2.556)
Локализация в зависимости от доли						
Верхняя правая	-0.255	0,658	0.775 (0.369-1.635)	–	–	–
Верхняя левая	0.255	0,663	1.291 (0.427-3.321)	–	–	–
Средняя правая	0.354	0,748	1.425 (0.854-2.369)	–	–	–
Нижняя правая	0.222	0,011	1.248 (1.033-1.536)	0.365	0,039	1.692 (1.112-2.568)
Нижняя левая	-0.425	0,844	0.654 (0.114-2.223)	–	–	–
Плотность очага	-0.256	0,036	0.774 (0.234-0.844)	-0.364	0,025	0.695 (0.256-0.988)

Особый интерес представляет выявленный негативный прогностический фактор – структура очагов по типу "матового стекла" ($p = 0,036$), который существенно снижает диагностическую ценность методики. Важным подтверждением клинической значимости полученных данных является

сохранение статистической значимости всех перечисленных предикторов при проведении многофакторного анализа. Это свидетельствует о независимом влиянии каждого из факторов на результативность биопсии и подчеркивает необходимость их учета при отборе пациентов для проведения КТ-навигационной бронхоскопии под рЭБУС контролем и планировании оптимальной диагностической тактики.

4.3 Клинический пример №4.3.1

Пациент А., 57 лет. При ежегодном плановом медицинском осмотре по данным рентгеновского исследования в проекции средней доли правого легкого выявлено затенение, округлой формы, с четкими и неровными контурами, размерами около 2.0 см. В плане дообследования рекомендовано выполнение КТ органов грудной клетки. По результатам КТ органов грудной клетки, выполненной по месту жительства, в средней зоне S4 правого легкого выявлен очаг. Выставлен дифференциальный диагноз между очаговой пневмонией и периферическим раком легкого. Рекомендована консультация в профильном учреждении. Пациент обратился в РНЦРР. При пересмотре данных КТ ОГК, в средней зоне S4 правого легкого определяется солидный очаг, размерами до 2.0 см, однородной структуры, с четкими и неровными контурами, «проходящей» в толще ветвию В4. Предположен злокачественный характер очага. С целью верификации изменений в легком выполнена трансбронхиальная биопсия очага под радиальным эндобронхиальным ультрасонографическим контролем с предварительной КТ-навигацией. По данным КТн определена трасса до зоны интереса. По данным эндобронхиального ультрасонографического исследования на сканограмме на 4–5 ч.у.ц. по отношению к минизонду определяется тень очага. Выполнен комплекс биопсий (щеточная и щипцевая). Получен материал. По данным цитологического исследования выявлены клетки аденокарциномы. Рекомендовано выполнение иммуноцитохимического исследования. По данным иммуноцитохимического исследования диагностирована аденокарцинома легкого.



- а. ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В средней зоне S4 правого легкого солидный очаг, с четкими и неровными контурами, размерами до 2.0 см, «проходящей» в толще ветви B4.
- б. УЗ-сканограмма. УЗ-минизонд в «проходящем» в толще очага бронхе. На 4-5 ч.у.ц. по отношению к зонду определяется очаг.
- в. Комплекс клеток аденокарциномы среди немногочисленных альвеолярных макрофагов и клеток бронхиального эпителия в материале бронхоскопии. Отмечается объемная клеточная группа с полиморфизмом опухолевых клеток, обильной вакуолизированной цитоплазмой и крупными ядрами с наличием ядрышек в ядрах. Традиционное цитологическое исследование. LDF 20.
- г. Разрозненные и комплексы клеток аденокарциномы, клетки гиперплазированного кубического эпителия, бронхиальный эпителий, альвеолярные макрофаги в материале бронхоскопии. Отмечается объемная клеточная группа с полиморфизмом опухолевых клеток, обильной вакуолизированной цитоплазмой и эксцентрично расположенными крупными ядрами с наличием ядрышек в ядрах. Цитоцентрифугирование. Цитологическое исследование. LDF 200. X200.
- д. Экспрессия TTF-1 в ядрах аденокарциномы легкого. Цитоцентрифугирование. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems. X200.
- е. Экспрессия напсина A в цитоплазме аденокарциномы легкого. Также отмечается позитивная цитоплазматическая экспрессия напсина A в цитоплазме альвеолярных макрофагов. Цитоцентрифугирование. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems. X20.
- ж. Отсутствие экспрессии p63 в ядрах клеток аденокарциномы легкого. Также отмечается позитивная ядерная экспрессия клетках бронхиального эпителия. Цитоцентрифугирование. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems. X200.

Рисунок 4.3.1 – Данные КТ ОГК, проведение бронхоскопии под эндобронхиальным ультрасонографическим контролем, результаты цитологического, иммуноцитохимических исследований пациента, представленного в клиническом наблюдении.

Как показало проведенное исследование, бронхоскопия под рЭБУС контролем с предварительной КТ навигацией позволила увеличить

результативность бронхобиопсии на +32.9 % (62.9 % в исследуемой группе против 30.0 % в контрольной группе, $p < 0,001$).

Наибольшая эффективность была отмечена в случаях с очагами солидной плотности (+40.1 % эффективности ($p < 0,001$), размерами 1–3 см (+38.0 % эффективности ($p < 0,001$), вне зависимости от сторон и зон поражения легкого.

При наличии «приводящего» бронха эффективность существенно увеличилась + 40.3 % (79.5 % в исследуемой группе против 39.2 % в контрольной группе, $p < 0,001$). В условиях отсутствия визуализации бронха метод также продемонстрировал высокий результат +32.1 % абсолютного прироста.

Возможности метода ограничены в отношении очагов размерами до 1 см, прирост составил всего (+9.1 %, $p = 0,558$) и при расположении очагов в верхней доле справа и в нижней доле слева +31.5 % и +32.4 % соответственно.

При субсолидных очагах метод оказался малоэффективным. При очагах по типу «матового стекла» метод оказался неэффективным – ни одного результативного случая. На основании проведенного исследования, можно утверждать, что метод показан в случаях с очагами размерами более 1 см. При очагах по типу «матового стекла» необходимо рассматривать альтернативные методы диагностики.

Соотношение злокачественных/доброкачественных очагов в исследуемой группе: 91.1 %/8.9 %. Преобладание adenокарцином среди НМРЛ (33 случая). Соотношение злокачественных/доброкачественных очагов в контрольной группе: 85.2 %/14.8 %. Преобладание adenокарцином среди НМРЛ (12 случаев).

Чувствительность метода составила 68.0 %. Специфичность метода составила 64.3 %. Точность метода составила 67.4 %.

По результатам однофакторного анализа установлено, что наличие визуализируемого бронха, «подходящего» к образованию ($p = 0,038$), размер патологического очага более 1 см в диаметре ($p = 0,048$), расположение в центральной зоне ($p = 0,039$), а также локализация образования в нижней доле правого легкого ($p = 0,011$) достоверно повышают вероятность успешного получения диагностического материала. Очаги по типу "матового стекла" ($p =$

0,036)-фактор, который существенно снижает диагностическую ценность методики. Важным подтверждением клинической значимости полученных данных является сохранение статистической значимости всех перечисленных предикторов при проведении многофакторного анализа.

Таким образом, комбинация бронхоскопии с рЭБУС и предварительной КТ-навигацией обеспечивает улучшение диагностики периферических образований легких, особенно для наиболее распространенных случаев в практике (солидные образования, размерами 1–3 см).

На основании вышеизложенного, трансбронхиальная биопсия с предварительной КТ навигацией под эндобронхиальным ультрасонографическим контролем является методом выбора при следующих характеристиках очагов в легких:

- очаги субсолидной структуры с солидным компонентом ≥ 1 см, в центральной или средней зоне любой доли, с визуализацией «приводящего» бронха;
- центральная, средняя, периферическая локализация в S1+2 левого легкого, S6 с обеих сторон, с наличием визуализации «приводящего» к очагу бронха, солидная структура, размеры $1 \leq 3$ см.
- очаги солидной структуры, центральная зона любой доли, визуализация «приводящего» к очагу бронха, размеры ≥ 1 см;
- очаги солидной структуры, средняя зона любой доли, визуализация «приводящего» к очагу бронха, размеры ≥ 1 см.

Полученные нами данные находятся в полном соответствии с результатами крупных международных исследований. По результатам рандомизированного контролируемого исследования Ishida et al. (2011), диагностическая эффективность КТн + рЭБУС для образований аналогичного размера (≤ 30 мм) составила 80,4%. Несколько более высокая результативность у японских исследователей может объясняться накопленным экспертным опытом и, возможно, особенностями подбора пациентов. При этом важно отметить, что в нашем исследовании

комбинированный подход (КТн + рЭБУС) обеспечил прирост эффективности по сравнению с традиционной бронхоскопией на +32,9 %, что является главным доказательством его клинической ценности [136].

Кроме того, наши результаты согласуются с данными крупного мета-анализа Wang Memoli et al. (2012), который установил, что совокупная диагностическая эффективность КТн + рЭБУС составляет 70,6%. Показатель 62,9%, достигнутый в нашем исследовании для образований до 3 см, полностью укладывается в этот диапазон [279].

Важным практическим выводом нашего исследования является подтверждение синергетического эффекта предварительной КТ-навигации, которая позволяет оптимально спланировать маршрут и визуализировать «приводящий» бронх и рЭБУС контроля - технология обеспечивает визуальное подтверждение нахождения инструмента в зоне интереса в режиме реального времени, что критически важно для получения репрезентативного материала в достаточном объеме.

ГЛАВА 5. ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ (рЭБУС) В КОМБИНАЦИИ С РЕНТГЕНКОНТРОЛЕМ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КТ-НАВИГАЦИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ (результат собственных исследований).

5.1 Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких

Для оценки эффективности тройной комбинации бронхоскопии с предварительной КТ-навигацией, эндобронхиальной ультрасонографии и рентгеноскопического контроля (Rg) в диагностике периферических образований легких, учитывая морфологические характеристики и особенности расположения очагов, проведено отдельное исследование, включившее 77 пациентов. Критерии включения аналогичны, использованным в предыдущих главах. Всем 77 пациентам выполнена КТ органов грудной клетки без или с внутривенным контрастированием. Предположительный диагноз, выставленный врачом-рентгенологом на основании анализа специфических КТ признаков очагового образования, не позволял исключить злокачественную природу новообразования у всех пациентов. В каждом случае проведена КТ-навигация по протоколу, описанному в главе «Материалы и методы» для определения оптимальной трассы от долевого бронха до «приводящего» к очагу бронху (выбор приоритетного бронха при наличии двух приводящих ветвей).

В качестве группы сравнения были использованы данные 77 пациентов, проходивших обследование (БС с ТББ) в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ до внедрения методики КТ-навигации, эндобронхиальной ультрасонографии и рентгеноскопического контроля в период с 2015 до 2019гг. Группа контроля подобрана с сопоставимыми данными.

Группы сопоставимы по распределению очагов по долям легких ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.1. Наибольшая частота поражения отмечена в верхних долях справа как в исследуемой, так и в

контрольной группах (41.6 % против 40.3 %). Средняя доля правого легкого поражалась реже всего (2.6 % против 2.6 %).

Таблица 5.1.1 – Распределение очагов по долям легких

Локализация	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	p-value
Правое легкое	45 (58.4 %)	46 (59.7 %)	0,868
Верхняя доля	32 (41.6 %)	31 (40.3 %)	0,870
Средняя доля	2 (2.6 %)	2 (2.6 %)	1
Нижняя доля	11 (14.2 %)	13 (16.8 %)	0,651
Левое легкое	32 (41.6 %)	31 (40.3 %)	0,868
Верхняя доля	21 (27.3 %)	19 (24.7 %)	0,713
Нижняя доля	11 (14.3 %)	12 (15.6 %)	0,826
Итого	77	77	

Группы сопоставимы по распределению очагов по зонам ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.2. Чаще всего очаги встречались в периферической зоне (39.0 % против 42.9 %), реже в центральной зоне (28.6 % против 24.6 %).

Таблица 5.1.2 – Распределение очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	p-value
Центральная	22 (28.6 %)	19 (24.6 %)	0,585
Средняя	25 (32.4 %)	25 (32.5 %)	0,996
Периферическая	30 (39.0 %)	33 (42.9 %)	0,637
Итого	77	77	

Группы сопоставимы по распределению в зависимости от формы очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.3. В обеих группах преобладают образования округлой формы (45.4 % против 49.3 %), что характерно для доброкачественных процессов (типа гранулем, гамартомы) и некоторых видов злокачественных опухолей (например, карциноиды, метастатические очаги). Менее часто встречались очаги овальной формы (28.6 % против 26.0 %) и реже всего очаги неправильной формы (26.0 % против 24.7 %).

Таблица 5.1.3 – Распределение очагов по форме

Форма очага	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	p-value
Округлая	35 (45.4 %)	38 (49.3 %)	0,634
Овальная	22 (28.6 %)	20 (26.0 %)	0,712
Неправильная	20 (26.0 %)	19 (24.7 %)	0,852
Итого	77	77	

Группы сопоставимы по характеру контуров очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.4. Преобладание очагов с бугристыми (41.6 % против 37.7 %) и лучистыми (32.5 % против 39.0 %) контурами.

Таблица 5.1.4 – Распределение очагов по контурам

Характеристика контура	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	p-value
Ровные	20 (25.9 %)	18 (23.3 %)	0,710
Бугристые	32 (41.6 %)	29 (37.7 %)	0,620
Лучистые	25 (32.5 %)	30 (39.0 %)	0,401
Итого	77	77	

Группы сопоставимы по наличию дополнительных включений и перифокальных изменений ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.5.

Таблица 5.1.5 – Дополнительные включения в очагах и перифокальные изменения

Характеристика	Исследуемая группа (n=23/77)	Контрольная группа (n=23/77)	p-value
Кальцинаты	2 (2.6 %)	1 (1.3 %)	1
Кавитация/псевдокавитация	2 (2.6 %)	3 (3.9 %)	1
Жировая плотность	1 (1.3 %)	0	1
Тяжистость	7 (9.1 %)	6 (7.8 %)	0,780
Ретикулярные изменения	4 (5.2 %)	5 (6.5 %)	0,735
Сателлитные очаги	1 (1.3 %)	0	1
Эмфизема	6 (7.8 %)	4 (5.2 %)	0,745
Итого	23 (29.9 %)/77	19 (24.7 %)/77	

У одного больного могло быть сочетание нескольких дополнительно анализируемых параметров, так, например наличие кальцинатов и жировых включений в очаге, ретикулярных изменений и сателлитных очагов на фоне эмфизематозных изменений. Состояние окружающей очаг паренхимы актуально с точки зрения наличия дополнительных преград на пути биопсийных инструментов.

Группы сопоставимы по структуре очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.6. В обеих группах отмечено преобладание солидных образований (75.3 % против 77.9 %), реже встречались субсолидные очаги и очаги по типу «матового стекла» (16.9 % против 14.3 % и 7.8 % против 7.8 % соответственно).

Таблица 5.1.6 – Распределения очагов по структуре

Структура	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	p-value
Солидная	58 (75.3 %)	60 (77.9 %)	0,707
Субсолидная	13 (16.9 %)	11 (14.3 %)	0,659
«Матовое стекло»	6 (7.8 %)	6 (7.8 %)	1
Итого	77	77	

Группы сопоставимы по частоте визуализации бронхов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.7. Бронх визуализирован (68.8 % против 54.5 %). Не визуализирован (31.2 % против 45.5 %).

Таблица 5.1.7 – Взаимоотношения очагов с бронхами

Параметр	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	p-value
Бронх визуализирован	53 (68.8 %)	42 (54.5 %)	0,069
Бронх не визуализирован	24 (31.2 %)	35 (45.5 %)	

Группы сопоставимы по размерам очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 5.1.8. Чаще всего встречались очаги размерами 1–3 см (79.2 % против 75.3 %), частота встречаемости очагов ≤ 1 см была реже (20.8 % против 24.7 %).

Таблица 5.1.8 – Распределения очагов по размеру

Размер очага	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	p-value
≤1 см	16 (20.8 %)	19 (24.7 %)	0,572
1-3 см	61 (79.2 %)	58 (75.3 %)	
Итого	77	77	

5.2 Результативность трансбронхиальных биопсий под радиальной эндобронхиальной ультрасонографией и рентгеноскопией с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких

Основным оцениваемым показателем была «результативность бронхоскопии». Среди 77 пациентов, прошедших трансбронхиальную биопсию под сочетанным рЭБУС и рентгеноскопическим контролем с предварительной КТ-навигацией, информативный морфологический материал удалось получить у 54 (70.1 %) больных. Остальные 23 пациента из исследуемой группы для установления диагноза были направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгеноскопическим контролем или КТ контролем, хирургическое лечение. Из 23 случаев в 12 получены очаги злокачественного характера, в 11 случаях – очаги доброкачественного характера.

Общая результативность в контрольной группе составила 40.3 % (31 из 77). Остальные 46 пациентов были направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургическое лечение. Из 46 случаев в 33 случаях получены очаги злокачественного характера, в 13 случаях – очаги доброкачественного характера.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами представлены в таблице 5.2.1.

Наблюдается статистически значимое улучшение результативности в исследуемой группе – прирост составил 29.8 % (70.1 % против 40.3 %, $p < 0,001$).

Таблица 5.2.1 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в исследуемой и контрольной группах

Результат	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	Абсолютный прирост	p-value
Успешная верификация	54 (70.1 %)	31 (40.3 %)	+29.8 %	< 0,001
Отсутствие верификации	23 (29.9 %)	46 (59.7 %)	-29.8 %	

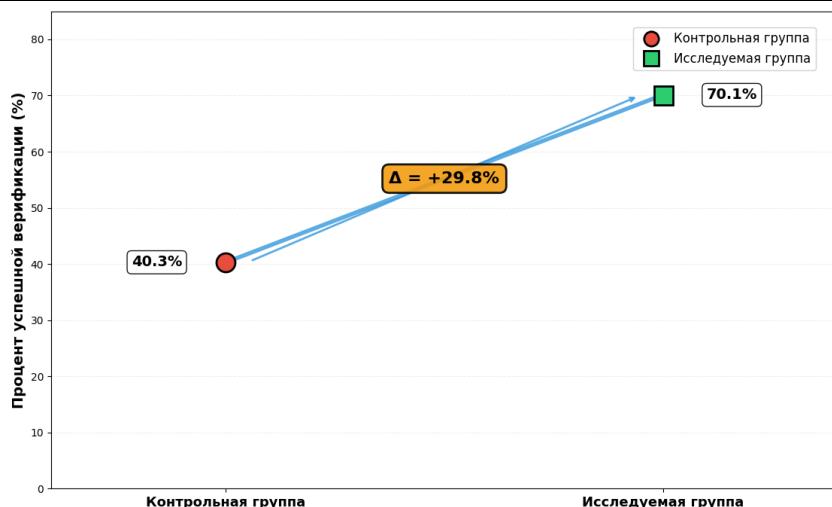


График 5.2.1 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по долям легкого представлены в таблице 5.2.2

Как видно из таблицы 5.2.2 и графика 5.2.2, наблюдается статистически значимое улучшение результативности бронхобиопсии для верхней доли правого легкого ($p = 0,004$). Показатель для нижней доли правого легкого на грани статистической значимости ($p = 0,055$). Для других долей правого и левого легких результативность трансбронхиальной биопсии не достигает статистической значимости. Нижние доли (90.9 % слева в исследуемой группе против 53.8–75.0 % справа и слева в контрольной группе). Верхние доли (57.1–62.5 % в исследуемой группе против 25.8–31.6 % в контрольной группе). Средняя доля (100 %) ввиду малой выборки ($n=2$) не позволяет делать статистические выводы.

Таблица 5.2.2 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по долям легкого

Доля легкого	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	Абсолютный прирост	p-value
Правое легкое (n=45/46)	32/45 (71.1 %)	16/46 (34.8 %)	+36.3 %	<0,001
Верхняя доля (n=32/31)	20/32 (62.5 %)	8/31 (25.8 %)	+36.7 %	0,004
Средняя доля (n=2/2)	2/2 (100 %)	1/2 (50.0 %)	+50.0 %	—
Нижняя доля (n=11/13)	10/11 (90.9 %)	7/13 (53.8 %)	+37.1 %	0,055
Левое легкое (n=32/31)	22/32 (68.8 %)	15/31 (48.4 %)	+20.4 %	0,095
Верхняя доля (n=21/19)	12/21 (57.1 %)	6/19 (31.6 %)	+25.5 %	0,102
Нижняя доля (n=11/12)	10/11 (90.9 %)	9/12 (75.0 %)	+15.9 %	0,326
Итого	54/77 (70.1 %)	31/77 (40.3 %)	+29.8 %	<0,001

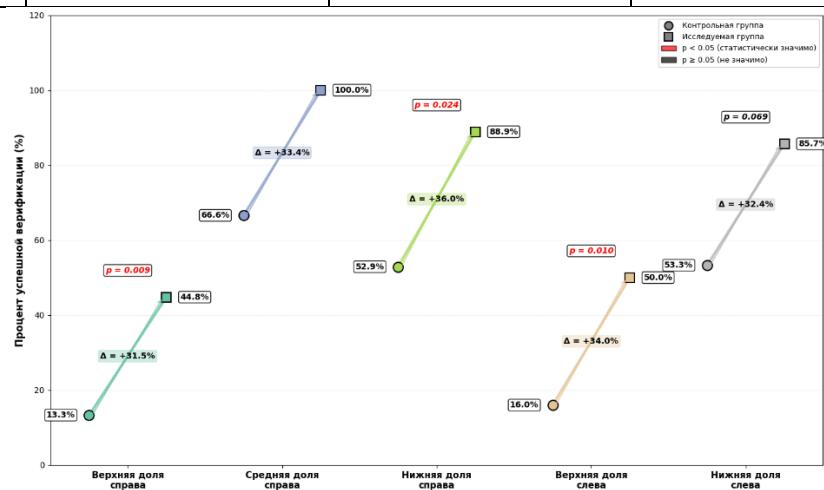


График 5.2.2 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии по долям легкого

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по зонам легкого представлены в таблице 5.2.3

Таблица 5.2.3 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	Абсолютный прирост	p-value
Центральная (n=22/19)	20/22 (90.9 %)	10/19 (52.6 %)	+38.3 %	0,008
Средняя (n=25/25)	17/25 (68.0 %)	11/25 (44.0 %)	+24.0 %	0,093
Периферическая (n=30/33)	17/30 (56.7 %)	10/33 (30.3 %)	+26.4 %	0,039
Итого	54/77 (70.1 %)	31/77 (40.3 %)	+29.8 %	< 0,001

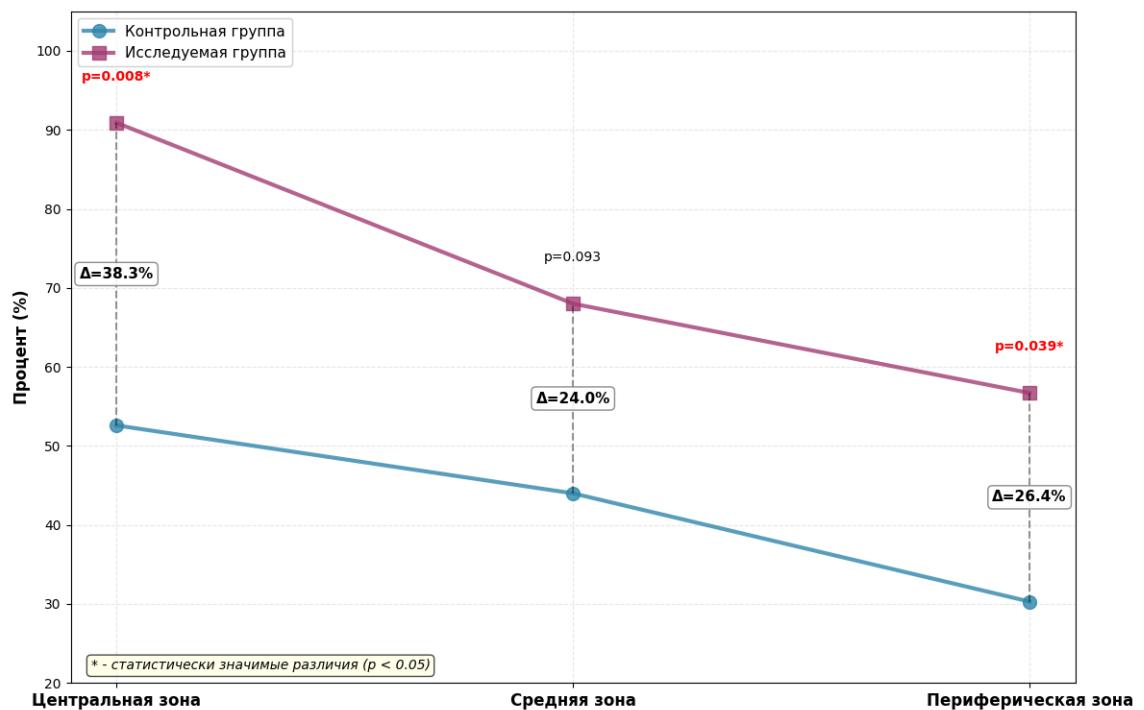


График 5.2.3 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии по зонам легкого

Как видно из таблицы 5.2.3 и графика 5.2.3: наблюдается статистически значимое улучшение для центральной ($p = 0,008$) и периферической ($p = 0,039$) зон. Для средней зоны прирост +24.0 % не достиг статистической значимости ($p = 0,093$). Центральная зона (90.9 % против 52.6 %). Средняя зона (68.0 % против 44.0 %). Периферическая зона (56.7 % против 30.3 %) (рис. 5.2.1).

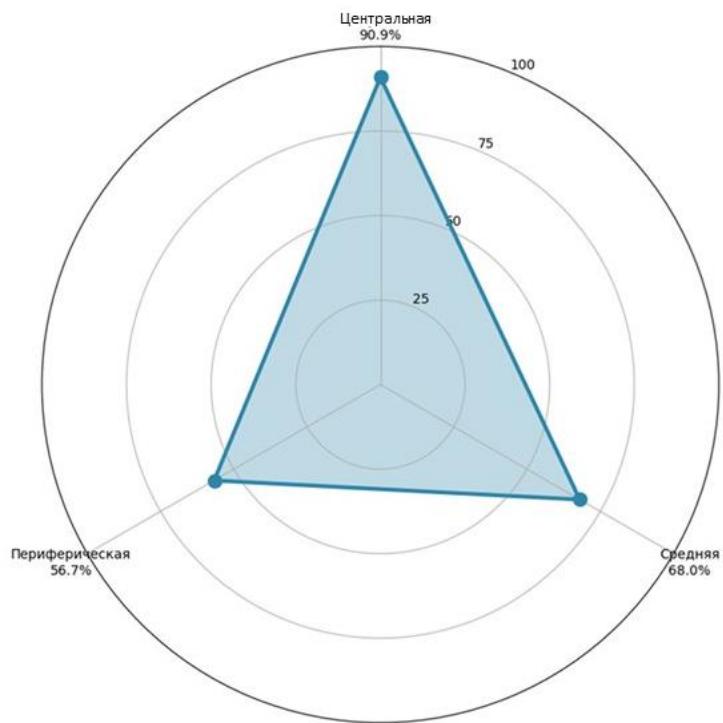


График 5.2.4 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии от удаленности очага от центра

Наблюдается нелинейная зависимость с максимальным приростом в центральной зоне (+38.3 %), снижением в средней зоне (+24.0 %) и частичным восстановлением на периферии (+26.4 %).

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от структуры очагов представлены в таблице 5.2.4.

Таблица 5.2.4 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от структуры очагов

Тип очага	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	Абсолютный прирост	p-value
Солидные	42/58 (72.4 %)	24/60 (40.0 %)	+32.4 %	<0,001
Субсолидные	9/13 (69.2 %)	5/11 (45.5 %)	+23.7 %	0,245
«Матовое стекло»	3/6 (50.0 %)	2/6 (33.3 %)	+16.7 %	0,500
Итого	54/77 (70.1 %)	31/77 (40.3 %)	+29.8 %	<0,001

Как видно из таблицы 5.2.4: наблюдается статистически значимое улучшение результативности для солидных очагов ($p < 0,001$). Для субсолидных очагов и

очагов по типу «матового стекла» прирост не достиг статистической значимости из-за малой выборки. Солидные очаги (72.4 % в исследуемой группе против 40.0 % в контрольной группе). Субсолидные очаги (69.2 % в исследуемой группе против 45.5 % в контрольной группе). «Матовое стекло» (50.0 % в исследуемой группе против 33.3% в контрольной группе).

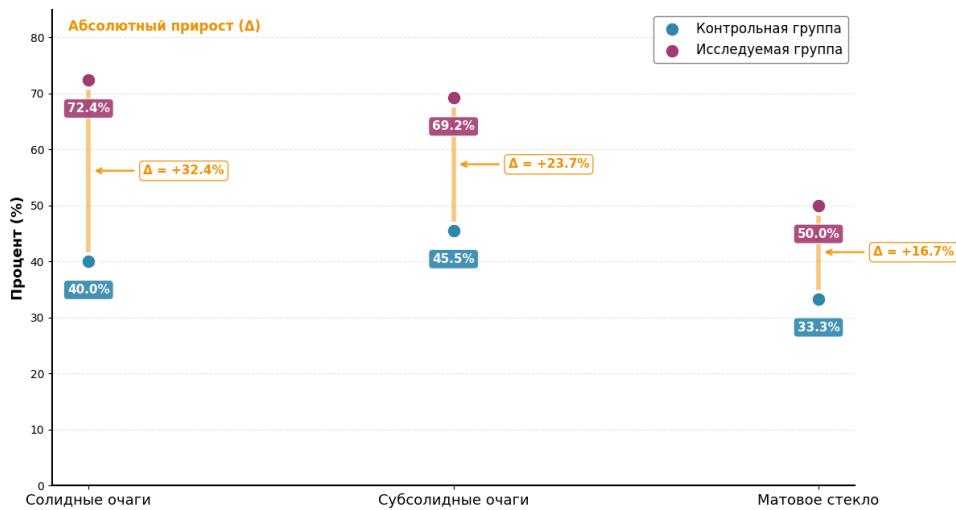


График 5.2.5 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии относительно плотности очага

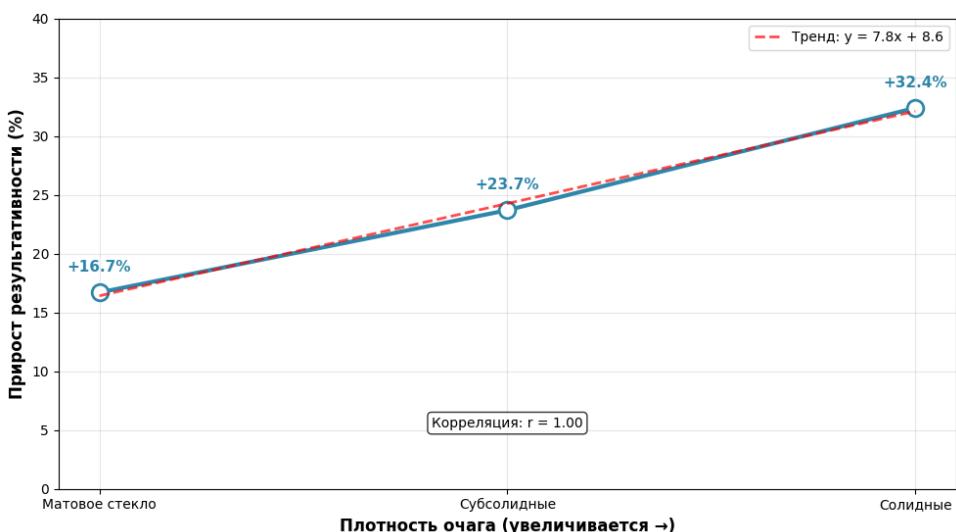


График 5.2.6 – Зависимость прироста эффективности от плотности очага

Как видно из графиков 5.2.5 и 5.2.6. прирост эффективности трансбронхиальной биопсии увеличивается с увеличением плотности очагов: очаги по типу «матового стекла» → субсолидные очаги → солидные очаги (16.7 % → 23.7 % → 32.4 %) соответственно.

Как уже было сказано ранее, возможности эндобронхиальной ультрасонографии и рентгеноскопии в отношении очагов по типу «матового стекла» ограничены. Однако, сочетанное применение данных КТ, томосинтеза, проекционное сопоставление и объемное моделирование при таких изменениях позволяют повысить шансы успешной биопсии.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от визуализации бронха представлены в таблице 5.2.5.

Таблица 5.2.5 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов в зависимости от визуализации бронха

Параметр	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	Абсолютный прирост	p-value
Бронх визуализирован	45/53 (84.9 %)	27/42 (64.3 %)	+20.6 %	0,021
Бронх не визуализирован	9/24 (37.5 %)	4/35 (11.4 %)	+26.1 %	0,024
Итого	54/77 (70.1 %)	31/77 (40.3 %)	+29.8 %	< 0.001

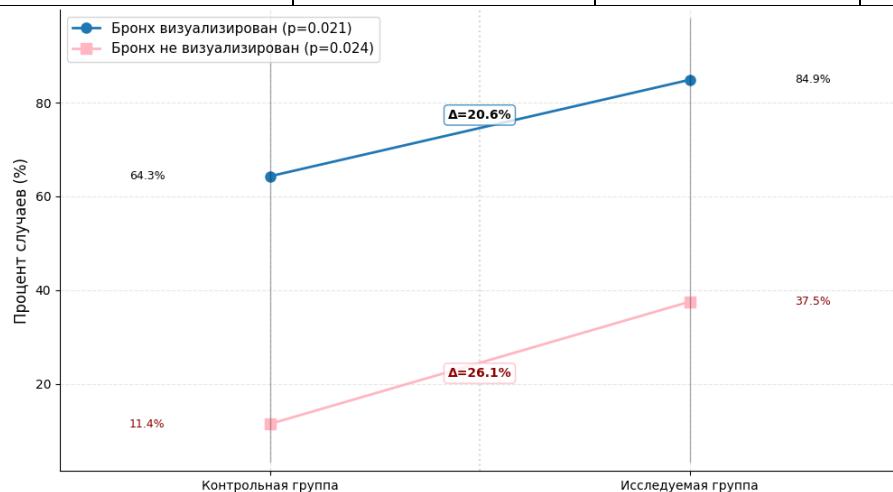
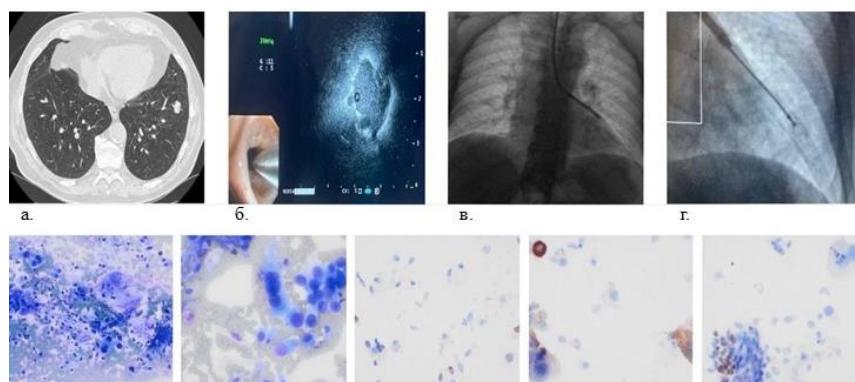


График 5.2.7 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от визуализации бронха

При визуализации бронха бронхоскопия была эффективна в исследуемой группе в 84.9 % против 64.3 % в контрольной группе ($\Delta = +20.6 \%$), в том числе при расположении очагов в технически сложных для биопсии сегментах (S1+2, S6 легких) (рис. 5.2.2). При отсутствии визуализации бронха в 37.5 % в исследуемой группе против 11.4 % в контрольной группе ($\Delta = +26.1 \%$). Наибольшая эффективность достигнута при наличии связи очага с бронхом (84.9 %), в том числе при периферическом расположении и технически сложных для биопсии сегментах (рис. 5.2.3).

Наблюдается статистически значимое улучшение результативности в обеих подгруппах ($p = 0,02$). При визуализации бронха прирост составил ($p = 0,021$), при отсутствии визуализации бронха ($p = 0,024$).



а.ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S8 левого легкого солидный очаг, размерами до 1.3 см, с «подходящим» бронхом.

б.ТББ под рЭБУС контролем. Минизонд в зоне интереса. На 12–5 часах ч.уц. к минизонду прилежит очаг.

в.ТББ под рЭБУС и рентгенконтролем. Минизонд в зоне интереса.

г.ТББ под рентгенконтролем. Шипцы в зоне интереса.

д.Аденокарцинома легкого. Выраженный полиморфизм опухолевых клеток с эксцентричным расположением ядер, цитоплазматические макровакуоли, эмпериополез. Фон препарата – элементы крови, бесструктурные слизистые массы, клетки бронхиального эпителия. Традиционное цитологическое исследование. LDF 200. X400.

е.Аденокарцинома. Скогление полиморфных опухолевых клеток, единичная многоядерная опухолевая клетка, клетки бронхиального эпителия, эозинофил. Материал цитоцентрифугирования. LDF 200. X400.

ж.Позитивная экспрессия TTF-1 различной интенсивности в ядрах adenокарциномы легкого. Материал цитоцентрифугирования. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bondpolymer Refine Detection, Leica Microsystems. LDF 200. X400.

и.Позитивная экспрессия различной интенсивности натисна А в цитоплазме клеток adenокарциномы легкого и интенсивная экспрессия в цитоплазме клетки альвеолярного макрофага. Материал цитоцентрифугирования. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bondpolymer Refine Detection, Leica Microsystems. LDF 200. X400.

к.Негативная экспрессия с антителами к p40 в ядрах клеток adenокарциномы легкого. Позитивный внутренний контроль – выраженная экспрессия p40 в ядрах базальных клеток бронхиального эпителия. Материал цитоцентрифугирования. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bondpolymer Refine Detection, Leica Microsystems. LDF 200. X400.

Рисунок 5.2.1 – Серия изображений пациента с раком в периферической зоне S8 нижней доли левого легкого, отражающая этапы выполнения трансбронхиальной биопсии очага. Бронхоскопия выполнена под сочетанной навигацией с применением радиальной эндобронхиальной ультрасонографии и

рентгеноскопического контроля. Применение эндобронхиальной ультрасонографии на первом этапе с целью поиска очага, и применение рентгеноскопического контроля на втором этапе с целью оценки корректности положения биопсийных инструментов, в ряде случаев контроля положения самого минизонда, повышают результативность процедуры, позволяют сократить лучевую нагрузку на пациента и персонал. Результаты цитологического и иммуноцитохимического исследований материала, полученного после бронхобиопсии периферического очага.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от размера очага представлены в таблице 5.2.6.

Таблица 5.2.6 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от размера очага

Размер очага	Исследуемая группа (n=77)	Контрольная группа (n=77)	Абсолютный прирост	p-value
≤1 см (n=16/19)	7/16 (43.8 %)	4/19 (21.1 %)	+22.7 %	0,155
1–3 см (n=61/58)	47/61 (77.0 %)	27/58 (46.6 %)	+30.4 %	< 0,001
Итого	54/77 (70.1 %)	31/77 (40.3 %)	+29.8 %	< 0.001

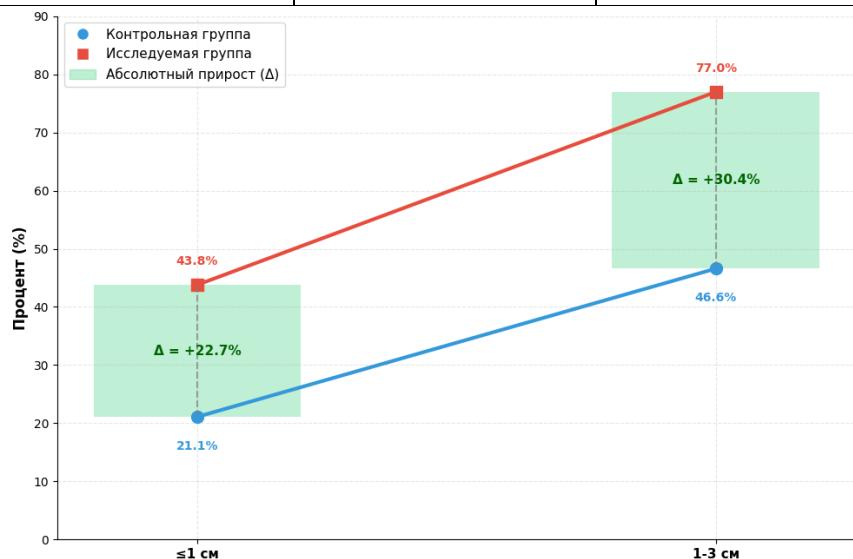
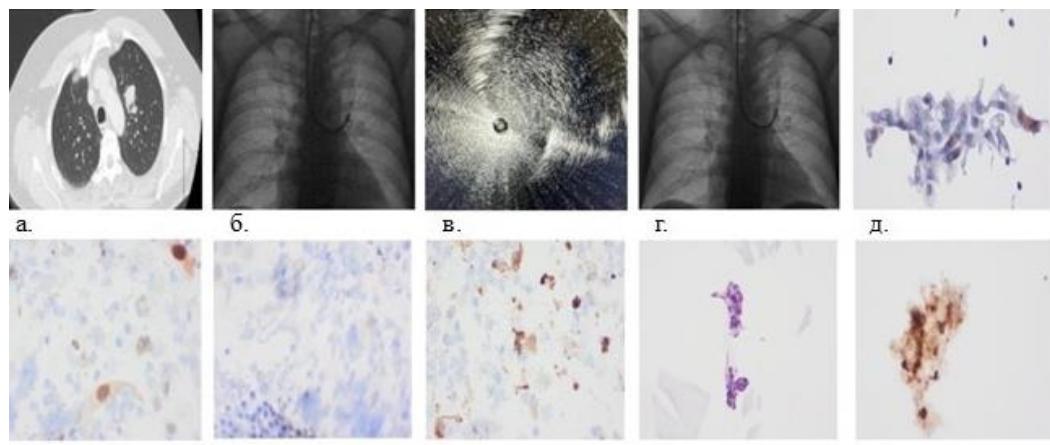


График 5.2.8 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от размера образования

Наблюдается статистически значимое улучшение для очагов 1–3 см ($p < 0,001$). Для очагов ≤ 1 см прирост +22.7 % не достиг статистической значимости ($p = 0,155$). Очаги ≤ 1 см (43.8 % против 21.1 %). Очаги 1–3 см (77.0 % против 46.6 %).



а.ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В центральной зоне S1 левого легкого солидный очаг с четкими и неровными контурами, размерами до 2.3 см, с «подходящим» бронхом.

б.ТББ под сочетанным рЭБУС и рентген контролем. Минизонд в зоне интереса.

в.УЗ-сканограмма. УЗ-минизонд в подходящем к очагу бронхе. На 11 – 3 ч.у.ц. к минизонду прилежит очаг.

г.ТББ под рентгенконтролем. Щипцы в зоне интереса.

д.Метастатическая меланома легкого. Разрозненные и комплексы резко полиморфных опухолевых клеток с пигментированной цитоплазмой. Материал браш-биопсии. Жидкостная цитология, препарат ThinPrep. Комплект красителей ThinPrep. Объектив 40х.

е.Метастатическая меланома легкого. Позитивная интенсивная ядерная экспрессия SOX-10 в клетках меланомы. Смыв материала браш-биопсии в растворе йоностерила. Цитоцентрифугирование. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bondpolymer Refine Detection. Объектив 40х.

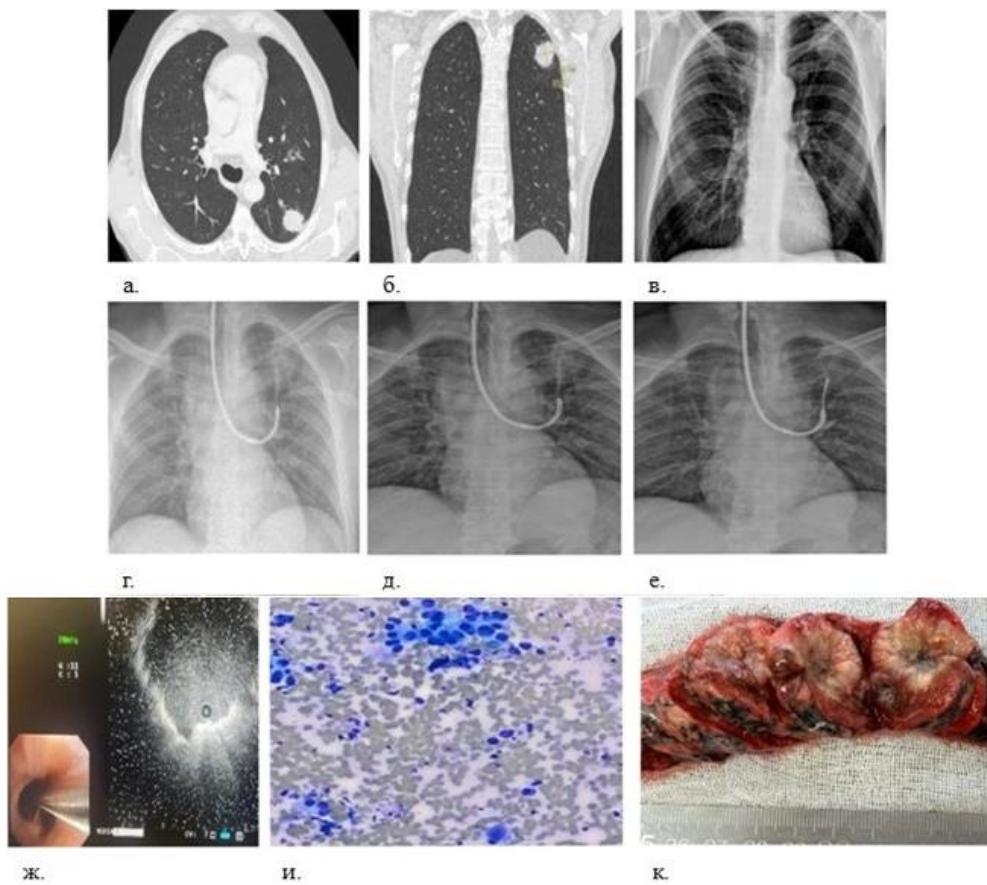
ж.Метастатическая меланома легкого. Отсутствие экспрессии TTF-1 в опухолевых клетках при позитивной ядерной экспрессии в альвеолоцитах. Смыв материала браш-биопсии в растворе йоностерила. Цитоцентрифугирование. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bondpolymer Refine Detection. Объектив 40х.

и.Метастатическая меланома легкого. Интенсивная цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках HMB-45. Смыв материала браш-биопсии в растворе йоностерила. Цитоцентрифугирование. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bondpolymer Refine Detection. Объектив 40х.

к.Метастатическая меланома легкого. Опухолевые клетки - тени, скопления коричневого пигмента. Смыв материала браш-биопсии в растворе йоностерила. Клеточный блок. Гематоксилин и эозин. Объектив 20х.

л.Метастатическая меланома легкого. Позитивная экспрессия SOX-10 в ядрах деструктивно измененных опухолевых клеток. Смыв материала браш-биопсии в растворе йоностерила. Клеточный блок. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bondpolymer Refine Detection. Объектив 40х.

Рисунок 5.2.2 – Серия изображений пациента с метастатическим очагом в верхней доле левого легкого, отражающая этапы выполнения трансбронхиальной биопсии с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией и рентгеноскопическим контролем. Результаты цитологического и иммуноцитохимического исследований.



- а.КТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция.
 б.КТ. Легочный режим. Фронтальная плоскость. В периферической зоне S2 левого легкого солидный очаг, размерами до 2.5 см, с четкими и неровными контурами, с «подходящей» ветвью В2.
 в.Рентген легких. Прямая проекция. В верхней доле левого легкого округлой формы затенение.
 г.Бронхоскопия под рЭБУС и Rg контролем. рУЗ-датчик в толще затенения в верхней доле левого легкого.
 д.Бронхоскопия с щеточной бронхиопсией под рентген контролем.
 е.Бронхоскопия с шипцовой бронхиопсией под рентген контролем.
 ж.УЗ сканограмма. УЗ-минизонд в подходящем к очагу бронхе.
 и.Аденокарцинома легкого. Цитологическое исследование. Окраска азуром и эозином. Объектив 20х. Среди элементов крови – клетки бронхиального эпителия, макрофаги, комплексы клеток аденокарциномы.
 к.Макропрепарат в разрезе. Фрагмент ткани легкого размерами 10.5x3.5x4см. В ткани легкого - субплеврально определяется опухолевый узел №1 размерами 2,9хх3.0х2.7см. Ткань опухоли плотная серая. Опухоль врастает в висцеральную плевру легкого. В этом месте – ее втяжение на участке 1х0.5см.

Рисунок 5.2.3 – Серия изображений пациентки с раком в верхней доле левого легкого, отражающая этапы выполнения навигации с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией и рентгенконтролем, результаты цитологического и иммуноцитохимического исследований. Фото макропрепарата опухоли легкого.

Данные по сопоставлению распределения морфологических диагнозов между группами представлены в таблице 5.2.7.

Таблица 5.2.7 – Сопоставление диагностической эффективности трансбронхиальной биопсии под рЭБУС и рентгеноскопическим контролем с предварительной КТ-навигацией с результатами морфологического исследования материала

Диагноз	Исследуемая группа (n=54/77)	%	Контрольная группа (n=31/77)	%	p-value
Немелкоклеточный рак легкого	38	70.4 %	15	48.4 %	0.042
- Аденокарцинома	36	66.7 %	10	32.3 %	0.002
- Плоскоклеточный	1	1.85 %	4	12.9 %	0.057
- Крупноклеточный	1	1.85 %	1	3.2 %	1.000
Нейроэндокринные опухоли	2	3.7	4	12.9	0.205
- Мелкоклеточный рак	2	3.7 %	3	9.7 %	0.336
-Карциноид	-	-	1	3.2 %	0.471
Метастатические очаги	3	5.5 %	5	16.1 %	0.249
Доброкачественные опухоли	3	5.5 %	1	3.2 %	1.000
Неопухоловые заболевания					
- Воспалительные (в т.ч. гранулематозные) заболевания	8	14.9 %	6	19.4 %	0.570

По данным морфологического исследования среди успешных биопсий в исследуемой группе (n=54) получены следующие результаты: злокачественные новообразования выявлены у 43 (79.6 %) пациентов, в том числе НМРЛ в 38 случаях (аденокарцинома – 36 (66.7 %), плоскоклеточный – 1 (1.85 %), крупноклеточный рак – 1 (1.85 %)); нейроэндокринные опухоли: мелкоклеточный рак – 2 (3.7 %); метастатические очаги – 3 (5.5 %). Доброкачественные процессы диагностированы у 11 (20.4 %) пациентов, из них – 3 (5.5 %) случая доброкачественные опухоли, 8 (14.9 %) – воспалительные изменения.

В контрольной группе после бронхоскопии в 31 случае установлен диагноз. Из них злокачественные очаги получены в 24 (77.4 %) случаях: НМРЛ – у 15 (48.4 %) (аденокарцинома – 10 (32.3 %), плоскоклеточный – 4 (12.9 %), крупноклеточный рак – 1 (3.2 %)); мелкоклеточный рак – 3 (9.7 %), карциноид легкого – 1 (3.2 %); метастатические очаги – 5 (16.1 %). Доброкачественные процессы получены в 7 (22.6 %) случаях: доброкачественные опухоли – 1 (3.2 %), воспалительные изменения – 6 (19.4 %).

По результатам трансторакальной аспирационной биопсии под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургического лечения 23 пациентов из исследуемой группы, у которых диагноз не был установлен после БС с ТББ, в 12 случаях получены злокачественные очаги (рак – 8, метастатические очаги – 4 случая), в 11 случаях доброкачественные очаги (доброкачественные опухоли – 2, воспаление – 9 случаев).

По результатам трансторакальной аспирационной биопсии под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургического лечения 46 пациентов из контрольной группы, у которых диагноз не был установлен после БС с ТББ, в 33 случаях получены злокачественные очаги (рак – 31, метастатические очаги – 2 случая), в 13 случаях доброкачественные очаги (доброкачественные опухоли – 5, воспаление – 8 случаев).

Проведен анализ чувствительности, специфичности и точности для исследуемой группы пациентов.

По результатам анализа:

Чувствительность (Sensitivity) = $TP / (TP + FN) = 43 / (43+12) = 43 / 55 \approx 0.782$ или 78.2 %;

Специфичность (Specificity) = $TN / (TN + FP) = 11 / (11 + 11) = 11 / 22 = 0.500$ или 50.0%;

Точность (Accuracy) = $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) = (43+11) / 77 = 54 / 77 \approx 0.701$ или 70.1 %.

Проведен бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии. Данные анализа представлены в таблице 5.2.8.

Таблица 5.2.8 – Бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии

Предиктор	Унивариативный анализ			Мультивариативный анализ		
	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)
Визуализация бронха	0.214	0,021	1.239 (1.110-1.996)	0.255	0,035	1.290 (1.236-1.998)
Размер образования	0.325	0,036	1.384 (1.115-3.256)	0.258	0,043	1.295 (1.023-2.369)
Локализация в зависимости от зоны	0.228	0,125	1.256 (0.722-1.742)	–	–	–
Локализация в зависимости от доли						
Верхняя правая	-0.248	0,526	0.781 (0.214-2.336)	–	–	–
Верхняя левая	-0.258	0,635	0.772 (0.225-1.529)	–	–	–
Средняя правая	-0.253	0,095	0.776 (0.236-1.223)	–	–	–
Нижняя правая	0.526	0,245	1.692 (0.235-1.998)	–	–	–
Нижняя левая	0.022	0,748	1.022 (0.859-2.369)	–	–	–
Плотность очага	-0.638	0,047	0.528 (0.214-0.812)	-0.258	0,038	0.722 (0.502-0.908)

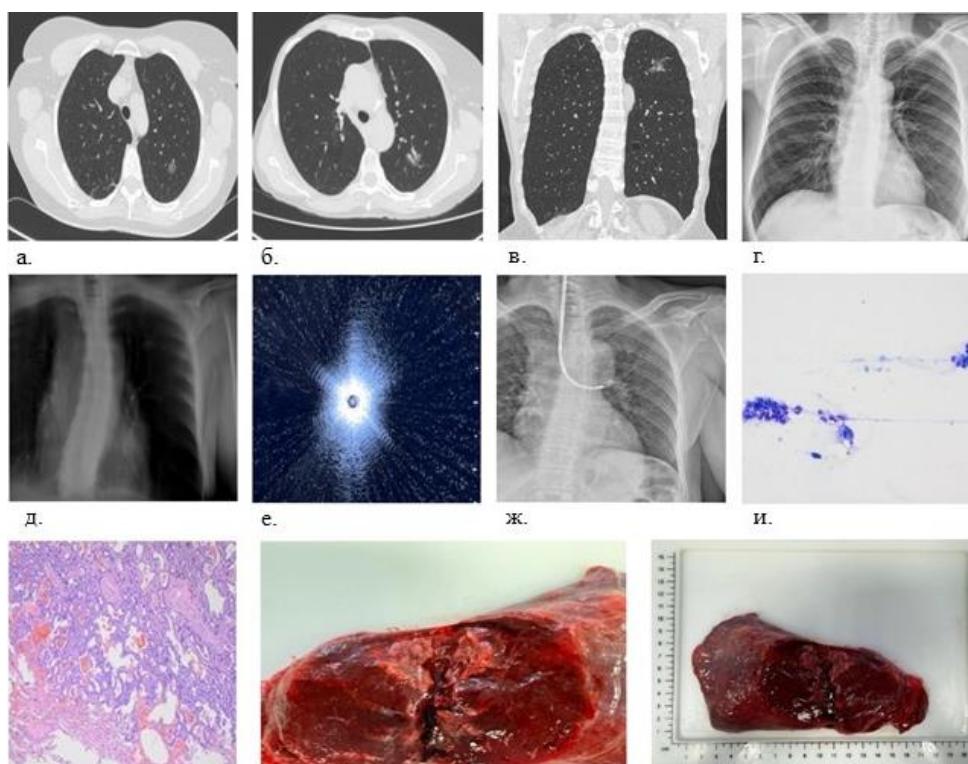
Результаты унивариативного анализа демонстрируют, что результативность биопсии под комбинированным контролем эндбронхиальной ультрасонографии и рентгеноскопии с предварительной КТ-навигацией зависит от ограниченного числа факторов. Статистически значимое влияние на успех процедуры оказывают только три параметра: визуализация бронха, подходящего к опухоли ($p = 0,021$), размер

образования более 1 см ($p = 0,036$) и структура по типу "матового стекла" ($p = 0,047$). При этом последний фактор достоверно снижает эффективность методики.

Все три предиктора сохранили статистическую значимость в модели мультивариативного анализа, что подтверждает их независимое влияние на исход вмешательства. Важно отметить, что в сравнении с другими методами визуализации, данная методика демонстрирует зависимость от меньшего количества прогностических факторов. Это позволяет рекомендовать ее применение в технически сложных случаях, когда анатомические особенности или характеристики опухоли ограничивают возможности стандартных диагностических подходов.

5.3 Клинический пример №5.3.1.

Пациентка Л., 59 лет. По месту жительства выполнена КТ органов грудной клетки, по результатам которой в S2 левого легкого выявлен очаг по типу «матового стекла», размерами до 1.2см. Предположен воспалительный характер изменений. Рекомендован динамический контроль. Через год пациентка обратилась в РНЦРР для прохождения контрольного КТ исследования органов грудной клетки. При сравнении КТ данных отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров очага по типу «матового стекла» в средней зоне S2 левого легкого с 1.2см до 2.3см. Предположен злокачественный характер очага. С целью верификации изменений в легком выполнена бронхоскопия с бронхобиопсией очага под сочетанным рЭБУС и рентгенконтролем с предварительной КТ навигацией. По данным КТн определена трасса до зоны интереса. По данным рЭБУС навигации картина неизмененной легочной ткани. По данным рентгеноископии биопсийные инструменты проекционно в зоне интереса. Выполнен комплекс биопсий (щеточная, щипцевая). По данным цитологического исследования - клетки adenокарциномы (рис. 5.3.1).



- а.ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. В средней зоне S2 левого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 1.2 см.
- б.ВРКТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция. Увеличение размеров очага в средней зоне S2 левого легкого с 1.2 см до 2.3 см за период наблюдения в один год.
- в.ВРКТ. Легочный режим. Фронтальная плоскость. В средней зоне S2 левого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 2.3 см, с «проходящим» в толще бронхом.
- г.Обзорная рентгенограмма. В проекции S2 левого легкого без очаговой патологии.
- д.Томосинтез. В проекции S2 левого легкого затенение низкой интенсивности.
- е.УЗ-сканограмма. Картина соответствующая неизмененной легочной ткани «снежная буря».
- ж.ТББ под рентгенконтролем. Биопсийные инструменты в проекции очага S2 левого легкого.
- и.Скопления клеток кубического эпителия, отдельные клетки с признаками атипии ядер Материал трансторакальной игольной биопсии. Скопление клеток с полиморфизмом и атипии ядер в части клеток, единичные альвеолярные макрофаги. Традиционное цитологическое исследование. LDF 200. X200.
- к.Гистологический тип:adenокарцинома, немуцинозная. Гистологическая степень злокачественности: высокодифференцированная (G 2); стелящийся компонент 100%, железистый компонент 0%, папиллярный компонент 0%, микропапиллярный компонент 0%, солидный компонент 0% Инвазия висцеральной плевры: не обнаружена, уровень инвазии pL 0. Внутриальвеолярное распространение опухоли: не обнаружено. Сосудистая инвазия: не обнаружена, лимфангит: не обнаружен. Врастание опухоли в долевой бронх: не обнаружено.
- л.Макропрепарат в разрезе.

Рисунок 5.3.1 – Данные КТ ОГК, проведение бронхоскопии под сочетанным эндобронхиальным ультрасонографическим и рентгенконтролем, результаты цитологического исследования пациента, представленного в клиническом наблюдении. Фото макропрепарата опухоли легкого.

Как показало проведенное исследование, результативность бронхоскопии в комбинации с КТ-навигацией, рЭБУС и рентгенконтролем увеличилась на 29.8 % (70.1 % в исследуемой группе против 40.3 % в контрольной группе, $p < 0,001$).

Наибольшая эффективность отмечена для очагов размерами 1–3 см: результативность составила 77.0 % (прирост +30.4 %, $p < 0,001$); при центральной локализации очагов – результативность 90.9 % (прирост +38.3 %, $p = 0,008$); при солидной структуре очагов – результативность составила 72.4 % (прирост +32.4 %, $p < 0,001$); при визуализации бронха – результативность 84.9 % (прирост +20.6 %, $p = 0,021$).

В случае отсутствия визуализации бронха прирост составил +26.1 % (37.5 % против 11.4 %, $p = 0,024$). При периферическом расположении очагов прирост составил +26.4 % (56.7 % против 30.3 %, $p = 0,039$); при очагах ≤ 1 см прирост +22.7 % (43.8 % против 21.1 %, $p = 0,155$).

Наилучшие показатели отмечены для нижних долей с обеих сторон (90.9 %) и центральной зоны (90.9 %). Наименьшая эффективность отмечена для верхних долей (57.1 % слева и 62.5 % справа). В целом метод продемонстрировал несколько более лучшие показатели для правого легкого, чем для левого.

Соотношение злокачественных/доброкачественных очагов в исследуемой группе: 79.6 %/20.4 %. Преобладание аденокарцином среди НМРЛ (29 случаев). Соотношение злокачественных/доброкачественных очагов в контрольной группе: 77.4 %/ 22.6 %. Преобладание аденокарцином среди НМРЛ (13 случаев).

Чувствительность метода составила 78.2 %. Специфичность метода составила 50.0%. Точность метода составила 70.1 %.

По результатам логистического регрессионного анализа влияния факторов установлено, что статистически значимое влияние на успех процедуры оказывают только три параметра: визуализация бронха, подходящего к очагу ($p = 0,021$), размер очага более 1 см ($p = 0,036$) и структура по типу "матового стекла" ($p = 0,047$). При этом последний фактор достоверно снижает эффективность методики. Все три предиктора сохранили статистическую значимость в модели мультивариативного анализа. Важно отметить, что в сравнении с другими

методами визуализации, данная методика демонстрирует зависимость от меньшего количества прогностических факторов.

Таким образом, на основании вышеизложенного, трансбронхиальная биопсия с предварительной КТ-навигацией под сочетанным эндобронхиальным ультрасонографическим и рентгеноскопическим контролем является методом выбора при следующих характеристиках очагов в легких:

- очаги субсолидной структуры с солидным компонентом ≥ 1 см, в центральной или средней зоне любой доли, с визуализацией «приводящего» бронха;
- центральная, средняя, периферическая локализация в S1+2 левого легкого, S6 с обеих сторон, с наличием визуализации «приводящего» к очагу бронха, солидная структура, размеры ≤ 3 см.
- очаги солидной структуры, периферическая зона любой доли, с визуализацией «приводящего» бронха, размеры ≤ 3 см;
- очаги солидной структуры, центральная, средняя зоны любой доли, визуализация «приводящего» к очагу бронха, размеры ≤ 1 см;

В мировой литературе отсутствуют данные по комбинированному применению радиальной эндобронхиальной ультрасонографии и рентгеноскопического контроля при трансбронхиальной биопсии очагов в легких. Большинство современных работ фокусируются на изучении возможностей радиальной эндобронхиальной ультрасонографии и рассматривают его как самостоятельный метод навигации, либо в комбинации с такими технологиями, как электромагнитная навигация и конусно-лучевая компьютерная томография. Совокупная диагностическая эффективность по результатам метаанализа Steinfort et al. (2011) составила 73% [253, 254]. Наш результат в 70.1% доказывает высокую эффективность комбинированного подхода и превосходит показатели эффективности бронхоскопии в классическом исполнении, с абсолютным приростом около 30%.

Полученные нами данные также находят убедительное подтверждение в недавнем систематическом обзоре и мета-анализе Lou et al. (2023), посвященном эффективности трансбронхиальной игольной аспирации под контролем рЭБУС. Несмотря на то, что в указанной работе акцент сделан на использовании аспирационных игл, а в нашем исследовании применялся комплексный забор материала (щипцы, щетка), общая логика навигационного подхода (рЭБУС + инструментальная биопсия) является единой. Показатель диагностической эффективности, полученный в мета-анализе — 78% — находится в непосредственной близости к нашему результату в 70.1% [175].

Таким образом, полученные результаты не только доказывают высокую эффективность комбинированного подхода, но и подчеркивают его практическую значимость и воспроизводимость. Данный подход может быть успешно внедрен в любом лечебном учреждении, обладающим парком компьютерных томографов, рентгеноскопических установок и эндобронхиального ультразвука для повышения диагностики раннего рака легкого.

ГЛАВА 6. ТРАНСБРОНХИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПОД КТ КОНТРОЛЕМ В РЕЖИМЕ ФЛЮОРОСКОПИИ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КТ-НАВИГАЦИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ. ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОДОЗНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ БИОПСИИ СОЛИДНЫХ ОЧАГОВ ПОД КТ КОНТРОЛЕМ В РЕЖИМЕ ФЛЮОРОСКОПИИ (результат собственных исследований).

6.1 Основные оцениваемые параметры и характеристики периферических очагов в легких

Для оценки эффективности комбинации бронхоскопии с предварительной КТ-навигацией и интраоперационной КТ-флюороскопией нами проведено исследование, включившее 84 пациента. Критерии включения аналогичны использованным ранее. Всем 84 пациентам выполнена КТ ОГК без или с внутривенным контрастным усилением. Из них 57 пациентам с солидными очагами в легких для определения роли и места низкодозной перфузионной компьютерной томографии (нДПКТ) при планировании бронхиобиопсии выполнено перфузионное исследование. Предположительный диагноз, выставленный на основании анализа специфических КТ признаков, не позволял исключить злокачественную природу новообразования. Всем пациентам проведена КТ-навигация для определения оптимальной трассы к очагу.

В качестве группы сравнения использованы данные 85 пациентов, проходивших обследование (БС с ТББ) в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ до внедрения методики КТ-навигации и КТ в режиме флюороскопии в период с 2015 до 2019гг. Группа контроля подобрана с сопоставимыми данными.

Группы сопоставимы по распределению очагов по долям легких ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.1. Наибольшая частота поражения отмечена в нижних долях (суммарно 50 % в исследуемой против 51.8 % в контрольной группе). Реже всего очаги регистрировались в средних долях

(13.2 % в исследуемой группе против 12.9 % в контрольной группе). Отмечено количественное преобладание очагов в правом легком в сравнении с левым в обоих группах (54.8 % справа и 45.2 % слева в исследуемой группе) и (60.0 % справа и 40.0 % слева в контрольной группе).

Таблица 6.1.1 – Распределение очагов по долям легких

Локализация	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	p-value
Правое легкое	46 (54.8 %)	51 (60.0 %)	0,502
Верхняя доля	18 (21.4 %)	19 (22.4 %)	0,888
Средняя доля	11 (13.2 %)	11 (12.9 %)	0,948
Нижняя доля	17 (20.2 %)	21 (24.7 %)	0,507
Левое легкое	38 (45.2 %)	34 (40.0 %)	0,502
Верхняя доля	13 (15.4 %)	11 (12.9 %)	0,649
Нижняя доля	25 (29.8 %)	23 (27.1 %)	0,707
Итого	84	85	

Группы сопоставимы по распределению очагов по зонам в легких ($p > 0,05$).

Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.2. Чаще всего очаги встречались в периферической зоне (41.7 % против 40.0 %). Центральная зона поражалась реже всего (21.4 % против 17.6 %). В средней зоне у пациентов из исследуемой группы очаги выявлены в 36.9 % против 42.4 % случаев.

Таблица 6.1.2 – Распределение очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	p-value
Центральная	18 (21.4 %)	15 (17.6 %)	0,537
Средняя	31 (36.9 %)	36 (42.4 %)	0,477
Периферическая	35 (41.7 %)	34 (40.0 %)	0,820
Итого	84	85	

Группы сопоставимы по распределению очагов по форме ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.3. Очаги округлой формы встречались в легких чаще всего (52.4 % против 50.6 %). Количество очагов овальной и неправильной формы было примерно одинаковым (23.8 % против 22.3 %) и (23.8 % против 27.1 %) соответственно.

Таблица 6.1.3 – Распределение очагов по форме

Форма очага	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	p-value
Округлая	44 (52.4 %)	43 (50.6 %)	0,816
Овальная	20 (23.8 %)	19 (22.3 %)	0,822
Неправильная	20 (23.8 %)	23 (27.1 %)	0,633
Итого	84	85	

Группы сопоставимы по характеру контуров очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.4. Чаще всего встречались очаги с бугристыми и лучистыми контурами (41.7 % против 35.3 %) и (32.1 % против 40.0 %) соответственно. Реже всего очаги с ровными контурами (26.2 % против 24.7 %).

Таблица 6.1.4 – Распределение очагов по контурам

Характеристика контура	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	p-value
Ровные	22 (26.2 %)	21 (24.7 %)	0,828
Бугристые	35 (41.7 %)	30 (35.3 %)	0,397
Лучистые	27 (32.1 %)	34 (40.0 %)	0,295
Итого	84	85	

Группы в целом сопоставимы по наличию дополнительных включений и перифокальных изменений ($p > 0,05$).

Таблица 6.1.5 – Дополнительные включения в очагах и перифокальные изменения

Характеристика	Исследуемая группа (n=14/84)	Контрольная группа (n=11/85)	p-value
Кальцинаты	1 (1.2 %)	2 (2.35 %)	0,618
Кавитация/псевдокавитация	1 (1.2 %)	0	1
Жировая плотность	2 (2.3 %)	0	0,497
Тяжистость	4 (4.8 %)	5 (5.9 %)	0,745
Ретикулярные изменения	3 (3.6 %)	2 (2.35 %)	0,678
Сателлитные очаги	0	0	–
Эмфизема	3 (3.6 %)	2 (2.35 %)	0,681
Итого	14 (16.7 %)/84	11 (12.95 %)/85	

Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.5. Кальцинаты выявлены в 1.2 % в исследуемой группе против 2.35 % в контрольной группе. Участки кавитации/псевдокавитации отмечались в одном случае у пациента из исследуемой группы (1.2 %). Жировые включения у двух пациентов из исследуемой группы (2.3 %). Что касается перифокальных изменений суммарно встречались в 8.4–8.25 %. Эмфизематозные изменения (3.6 % против 2.35 %). В трех случаях из пяти у пациентов из обеих групп эмфизема имела центрилобулярный характер, в двух случаях буллезный – у этих пациентов забор материала из очагов при бронхоскопии производился дважды, так как при срочном цитологическом исследовании в биоптате после первой попытки трансбронхиальной биопсии опухолевые клетки не обнаружены, а выполнение трансторакальной пункции было сопряжено с высоким риском развития пневмоторакса. В результате в обоих случаях после второй попытки получения материала обнаружены клетки adenокарциномы.

Группы сопоставимы по структуре очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.6. Солидные очаги встречались чаще всего (67.9 % против 64.7 %). «Матовое стекло» (19.0 % против 22.4 %). Субсолидные очаги выявлялись реже всего (13.1 % против 12.9 %).

Таблица 6.1.6 – Распределение очагов по структуре

Структура	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	p-value
Солидная	57 (67.9 %)	55 (64.7 %)	0,666
Субсолидная	11 (13.1 %)	11 (12.9 %)	0,971
«Матовое стекло»	16 (19.0 %)	19 (22.4 %)	0,603
Итого	84	85	

Группы сопоставимы по частоте визуализации бронхов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.7. Бронх визуализирован в (67.9 % против 64.7 %), не визуализирован в (32.1 % против 35.3 %).

Таблица 6.1.7 – Взаимоотношения очагов с бронхами

Параметр	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	p-value
Бронх визуализирован	57 (67.9 %)	55 (64.7 %)	0,666
Бронх не визуализирован	27 (32.1 %)	30 (35.3 %)	
Итого	84	85	

Группы сопоставимы по размерам очагов ($p > 0,05$). Данные по сопоставлению групп представлены в таблице 6.1.8. Чаще всего встречались очаги 1–3 см: 73.8 % против 75.3 %. Очаги ≤ 1 см встречались реже 26.2 % против 24.7 %.

Таблица 6.1.8 – Распределение очагов по размеру

Размер очага	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	p-value
≤ 1 см	22 (26.2 %)	21 (24.7 %)	0,828
1–3 см	62 (73.8 %)	64 (75.3 %)	
Итого	84	85	

6.2 Результативность трансбронхиальных биопсий под КТ контролем в режиме флюороскопии с предварительной КТ-навигацией в диагностике периферических образований легких.

Основным оцениваемым показателем была «результативность бронхоскопии». 84 пациентам выполнена трансбронхиальная биопсия под КТ контролем в режиме флюороскопии с предварительной КТ-навигацией. Информативный морфологический материал удалось получить у 66 (78.6 %) больных. Из них злокачественные очаги выявлены в 50 случаях, доброкачественные в 16 случаях. Остальные 18 пациентов были направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургическое лечение. Из 18 случаев в 11 получены очаги злокачественного характера, в 7 – очаги доброкачественного характера.

Общая результативность в контрольной группе составила 37.6 % (32 из 85). Из них злокачественные очаги выявлены в 25 случаях, доброкачественные в 7

случаях. Остальные 53 пациента были направлены на трансторакальную аспирационную биопсию под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургическое лечение. Из 53 в 44 случаях получены очаги злокачественного характера, в 9 случаях – очаги доброкачественного характера.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами представлены в таблице 6.2.1.

Таблица 6.2.1 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в исследуемой и контрольной группах

Результат	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	Абсолютный прирост	p-value
Успешная верификация	66 (78.6 %)	32 (37.6 %)	+41.0 %	< 0,001
Отсутствие верификации	18 (21.4 %)	53 (62.4 %)	-41.0 %	

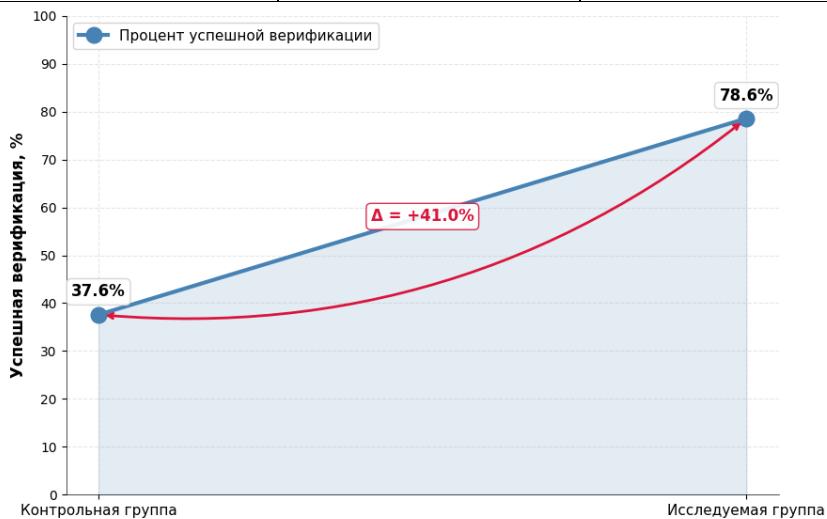


График 6.2.1 – Прогрессирование результативности трансбронхиальной биопсии при использовании КТ-флюороскопии

Как видно из таблицы 6.2.1. и графика 6.2.1: наблюдается статистически значимое улучшение результативности в исследуемой группе – прирост составил 41.0 % (78.6 % против 37.6 %, $p < 0,001$).

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по долям легкого представлены в таблице 6.2.2.

Таблица 6.2.2 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по долям легкого

Доля легкого	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	Абсолютный прирост	p-value
Правое легкое (n=46/51)	37/46 (80.4 %)	17/51 (33.3 %)	+47.1 %	< 0,001
Верхняя доля (n=18/19)	14/18 (77.8 %)	5/19 (26.3 %)	+51.5 %	0,003
Средняя доля (n=11/11)	9/11 (81.8 %)	3/11 (27.3 %)	+54.5 %	0,028
Нижняя доля (n=17/21)	14/17 (82.4 %)	9/21 (42.9 %)	+39.5 %	0,022
Левое легкое (n=38/34)	29/38 (76.3 %)	15/34 (44.1 %)	+32.2 %	0,006
Верхняя доля (n=13/11)	10/13 (76.9 %)	5/11 (45.5 %)	+31.4 %	0,144
Нижняя доля (n=25/23)	19/25 (76.0 %)	10/23 (43.5 %)	+32.5 %	0,031
Итого	66/84 (78.6 %)	32/85 (37.6 %)	+41.0 %	<0,001

Комбинированный метод демонстрирует достоверное улучшение результативности ($p < 0,05$). Наблюдается значительная разница в эффективности между правым и левым легким: правое легкое: +47.1 % абсолютного прироста (80.4 % в исследуемой группе против 33.3 % в контрольной группе); левое легкое: +32.2 % абсолютного прироста (76.3 % в исследуемой группе против 44.1 % в контрольной группе). Максимальный прирост отмечен для средней доли правого легкого +54.5 %. Минимальный прирост отмечен для верхней доли левого легкого +31.4 %. Общий прирост по всем долям лёгких составил +41.0 %.

Все кривые в графике 6.2.2. демонстрируют восходящую динамику от контрольной к исследуемой группе, независимо от долевой локализации. Верхняя, средняя и нижняя доли правого легкого демонстрируют более крутой подъем

кривых (прирост: 39.5–54.5 %); верхняя и нижняя доли левого легкого демонстрируют более пологий подъем кривых (прирост: 31.4–32.5 %).

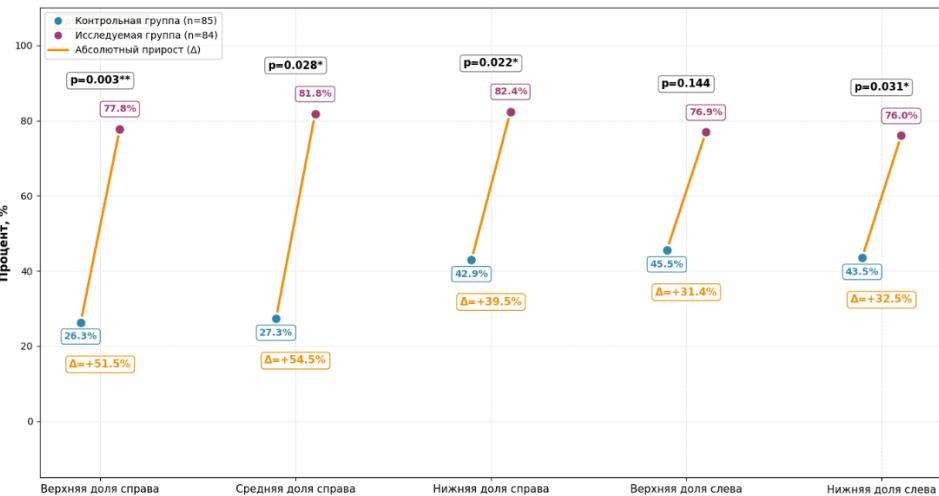


График 6.2.2 – Прогрессирование результативности трансбронхиальной биопсии по долям легкого

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами по зонам легкого представлены в таблице 6.2.3.

Таблица 6.2.3 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов по зонам легкого

Зона легкого	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	Абсолютный прирост	p-value
Центральная (n=18/15)	18/18 (100 %)	8/15 (53.3 %)	+46.7 %	< 0,001
Средняя (n=31/36)	29/31 (93.5 %)	17/36 (47.2 %)	+46.3 %	< 0,001
Периферическая (n=35/34)	19/35 (54.3 %)	7/34 (20.6 %)	+33.7 %	0,006
Итого	66/84 (78.6 %)	32/85 (37.6 %)	+41.0 %	<0,001

Статистическая значимость достигнута для очагов во всех трех зонах ($p < 0,05$). Максимальная результативность получена при очагах в центральной зоне – 100.0 % против 53.3 % ($p < 0,001$), прирост +46.7 %; в средней зоне 93.5 % против

47.2 % ($p < 0,001$), прирост +46.3 %; в периферической зоне 54.3 % против 20.6 % ($p = 0,006$), прирост +33.7 %.

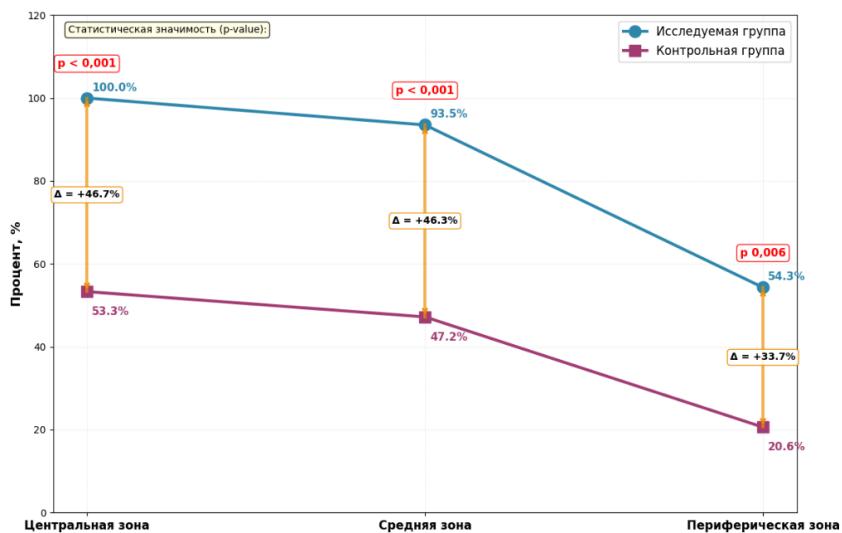


График 6.2.3 – Результативность трансбронхиальной биопсии по зонам легкого

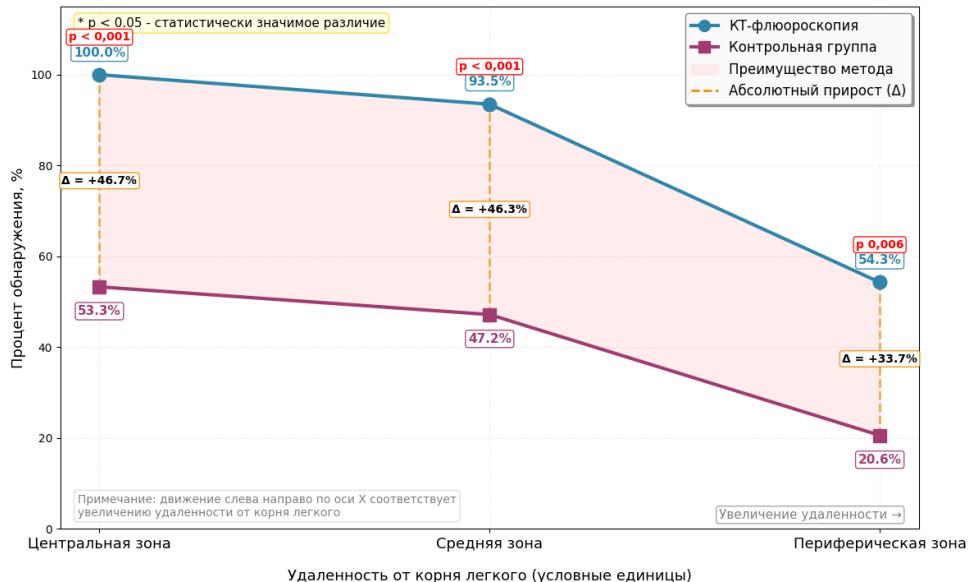


График 6.2.4 – Зависимость результативности трансбронхиальной биопсии от удаленности очага от корня легкого

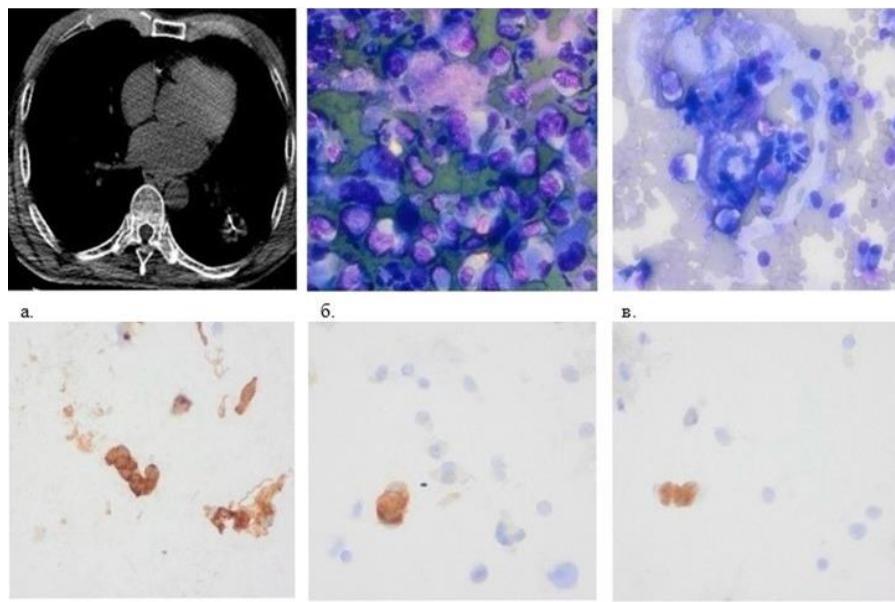
Несмотря на обратную зависимость между эффективностью трансбронхиальной биопсии и удаленностью очага от корня легкого, комбинированный метод «бронхоскопия под контролем КТ в режиме

флюороскопии» сохраняет статистически значимое преимущество для очагов на всех расстояниях.

Одним из факторов, оказывающих негативное влияние на качество диагностических изображений, затрудняющих визуализацию при КТ вне зависимости от зоны сканирования, являются артефакты от металла. В связи с чем, производителями оборудования разработаны программы, основной задачей которых является подавление обозначенных артефактов. Проблема усложняется, когда речь идет о работе с изменениями небольшого размера, характеризующимися «нежной» макроструктурой. В этом случае полностью нивелировать артефакты за счет существующих программ не представляется возможным. В нашем исследовании «нежные» изменения представлены субсолидными и очагами по типу «матового стекла». В связи с вышеизложенным отдельное внимание заслуживает тот факт, что наличие металлического рабочего конца у биопсийных инструментов не оказывало влияния на визуализационную картину при бронхоскопии под КТ-контролем в режиме флюороскопии (рис. 6.2.1).

Трансбронхиальная биопсия пациентам с солидными очагами в легких проводилась с ориентацией на данные ндПКТ. Перфузионная компьютерная томография активно развивающаяся современная методика, которая представляет интерес не только в отношении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений на основании параметров кровотока, но и в плане навигации с целью получения информативного биопсийного материала при бронхоскопии для дальнейшего цитологического или морфологического изучения патологического субстрата. Важность выявления значимых для постановки диагноза участков в пределах опухоли обусловлена ее неоднородной структурой и как следствие получение ложноотрицательного результата при подозрении на злокачественный процесс. Вопрос особенно актуален при работе с очагами, содержащими в структуре воздушную полость, т.к. ткани, формирующие внутренний контур полости, могут быть непригодными для дальнейшего изучения. Нередко опухолевый процесс в легочной ткани сопровождается реактивным воспалением, которое по данным КТ может иметь

различные проявления от участков «матового стекла» до консолидации, данное обстоятельство также может повлиять на получение объективных результатов по характеру заболевания.



а. Трансбронхиальная биопсия под КТ в режиме флюороскопии. Мягкотканное окно. В периферической зоне S10 левого легкого солидный очаг, размерами до 2.7 см. Бронхоскопические инструменты в зоне интереса.
 б. Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Скопления опухолевых клеток с полиморфизмом и увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, скучной цитоплазмой, отдельные с тесным расположением, обилие митозов. Отсутствие ядрышек в ядрах. Традиционное цитологическое исследование. LDF 200. X400
 в. Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Скопления опухолевых клеток с фасеткоподобным расположением. Фон препарата – эритроциты, клетки бронхиального эпителия. Материал цитоцентрифугирования. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems. LDF 200. X400
 г. Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Позитивная цитоплазматическая экспрессия общих цитокератинов AE1/AE3 различной интенсивности в опухолевых клетках и бронхиальном эпителии. Материал цитоцентрифугирования. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems. LDF 200. X400.
 д. Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Экспрессия синаптофизина различной интенсивности в цитоплазме опухолевых клеток. Материал цитоцентрифугирования. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems. LDF 200. X400.
 е. Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Интенсивная экспрессия Ki-67 в ядрах опухолевых клеток с фасеткоподобным расположением. Материал цитоцентрифугирования. Иммуноцитохимическое исследование. Проявочная система Bond Polymer Refine Detection, Leica Microsystems. LDF 200. X400

Рисунок 6.2.1 – Снимок трансбронхиальной биопсии под КТ контролем в режиме флюороскопии, результаты цитологического, иммуноцитохимического исследований у пациента с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой легкого. Минимальные артефакты от металлических щипцов в полости очага в периферической зоне S10 нижней доли левого легкого.

При анализе цветовых карт для количественной оценки перфузии ROI#2 устанавливался в зоне с наибольшим кровотоком. Оценивались количественные и качественные показатели, забор материала производился из наиболее кровоснабжаемых участков очага. Рассчитывались объем, скорость кровотока в

очагах, проницаемость сосудистой стенки. Показатели перфузии в очаге колебались в широком диапазоне в зависимости от места установки ROI#2 и его размеров. Перфузия в большей части случаев при злокачественных очагах была неоднородной (рис. 6.2.2). Подобные изменения были более выражены при плоскоклеточном и крупноклеточном раках лёгкого в сравнении с аденокарциномой и метастатическими очагами, доброкачественными опухолями. При этих гистологических подтипах немелкоклеточного рака легкого получены более низкие значения объема и скорости, что можно объяснить несоответствием между уровнем кровотока и скоростью роста опухолевой ткани. Еще одной предполагаемой причиной низкой перфузии изучаемых объектов является внешняя компрессия неполноценных сосудов опухолевыми массами. Проницаемость сосудистой стенки при плоскоклеточном и крупноклеточном раках легкого, напротив, была выше относительно аденокарцином. Воспалительные очаги имели более высокие показатели объема, скорости кровотока и проницаемости сосудистой стенки в сравнении с доброкачественными опухолями, однако со злокачественными очагами разница по параметрам кровотока была менее выражена, особенно с аденокарциномами, карциноидными опухолями, метастатическими очагами.



а. Неоднородный кровоток по данным перфузии в очаге в средней зоне S10 нижней доли левого легкого, размерами до 1,8 см.
 б. Трансбронхиальная биопсия под КТ контролем в режиме флюороскопии. Бронхоскопические инструменты в зоне интереса.
 в. Разрозненные и объемные комплексы клеток аденокарциномы. Клеточный и ядерный полиморфизм, эксцентричное расположение ядер опухолевых клеток, обильная цитоплазма. Жидкостная цитология, препарат ThinPrep. Комплект красителей ThinPrep. Объектив 40x.

Рисунок 6.2.2 – Данные ндПКТ, трансбронхиальная биопсия под КТ в режиме флюороскопии, результаты цитологического исследования.

Включение в исследование солидных очагов обусловлено низкой эффективностью ндПКТ в отношении субсолидных очагов с солидным компонентом менее 1 см и очагов по типу «матового стекла» вне зависимости от их размеров и положения. В связи с чем, анализ очагов с подобной макроструктуры в данном контексте нами не производился.

Данные по параметрам перфузии в солидных очагах в зависимости от морфологического диагноза у пациентов из исследуемой группы представлены в таблице 6.2.4.

Таблица 6.2.4 – Параметры кровотока по данным перфузии в солидных очагах в зависимости от морфологического диагноза у пациентов из исследуемой группы

Диагноз (n=49/57)	BV (мл/100г)	BF (мл/100/г/мин)	PS (мл/100/г/мин)
НМРЛ			
-Аденокарцинома (n=19)	33–79	112–560	93–258
-Плоскоклеточный (n=2)	17–48	83–397	123–274
-Крупноклеточный (n=2)	15–32	76–389	116–246
Нейроэндокринные опухоли			
-Карциноид (n=1)	45–83	283–654	119–239
-Мелкоклеточный рак (n=3)			
Метастатические очаги (n=9)			
Добропачественные опухоли (n=4)			
Неопухолевые заболевания			
-Воспалительные очаги (n=9)	54–92	152–681	138–266

Количественная оценка уровня кровотока в очаге, в целом, носила дополнительный характер. Цветовые карты наглядно и в полной мере отображали степень васкуляризации очагов на каждом уровне сканирования. Преимуществом ндПКТ в сравнении с традиционной КТ с внутривенным контрастированием, помимо всего прочего, является получение достоверной информации о степени накоплении контрастного средства. По сути своей ндПКТ является

разновидностью субтракционного исследования. Получение объективных данных по постконтрастному усилению при стандартной КТ в очагах содержащих в структуре микро- или макрокальцинаты представляет определенные трудности. На результаты ндПКТ не оказывают влияния рядом расположенные гипо- и гиперплотные структуры, вероятность феномена «наведенного контрастирования» или обратного эффекта сводится к нулю.

По данным предварительной КТн, выполненной 57 пациентам из исследуемой группы, у 18 с солидными очагами определялось два «приводящих» бронха. У 26 пациентов визуализировался один бронх. У 13 пациентов связь очага с бронхом отсутствовала. При наличии двух «приводящих» к очагу бронхов по данным КТн, упор при бронхоскопии делался на бронх, который подходил к более васкуляризованному участку (рис. 6.2.3). Так как при заборе материала из участка с низкой перфузией существовал риск получения неинформативного материала представленного, например, некротическими массами. Как показывает опыт, возникновение некроза в структуре опухоли не всегда пропорционально ее размерам.

Как показало проведенное исследование, трансбронхиальная биопсия с предварительной КТ навигацией под контролем КТ в режиме флюороскопии с ориентацией на данные ндПКТ позволила получить диагноз у 49 из 57 пациентов с солидными очагами из исследуемой группы, в сравнении с группой контроля – диагноз верифицирован в 25 случаях из 55. Из 49 верифицированных очагов солидной структуры у пациентов из исследуемой группы в 36 случаях получены злокачественные очаги (аденокарцинома – 19, плоскоклеточный рак – 2, крупноклеточный рак – 2, нейроэндокринные опухоли – 4, метастатические очаги – 9. В 13 случаях получены доброкачественные изменения, из них опухоли – 4, воспаление – 9.

Лучевая нагрузка рассчитывалась индивидуально после завершения исследования. При перфузии составила 3.5–5.5 мЗв, 7–11 мЗв при нативной и КТ с внутривенным контрастным усилением со сканированием артериальной и венозной фаз. Последние выполнялись по показаниям, в большей части случаев

при достаточных данных исследование ограничивалось нативным сканированием всей грудной клетки.

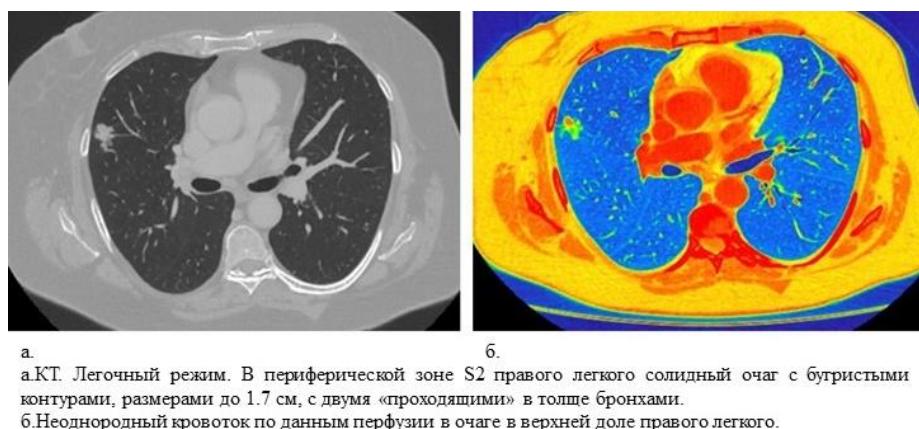


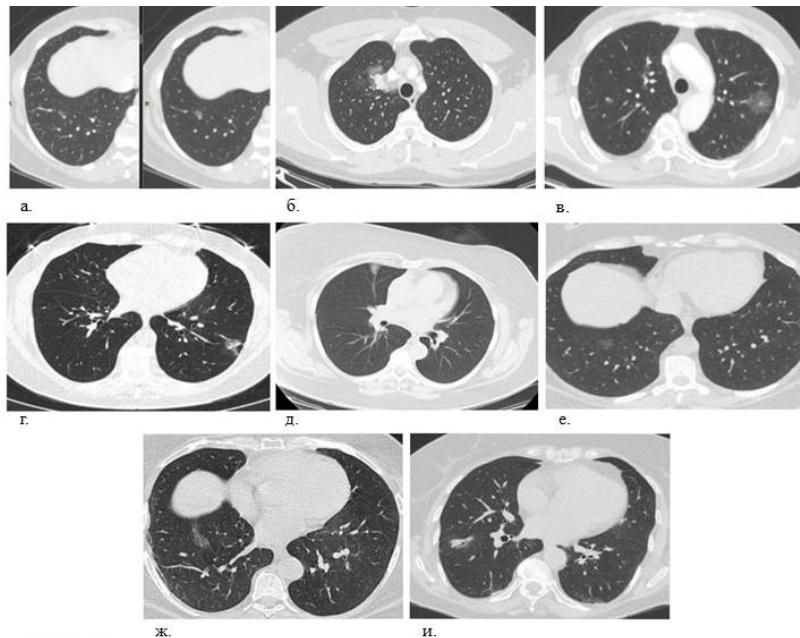
Рисунок 6.2.3 – Данные КТ, ндПКТ у пациентки с периферическим раком верхней доли правого легкого.

Применение лучевых методов, существующих в арсенале у рентгенологов, позволяющих произвести оценку метаболической активности, а уровень кровотока, определяемый по данным ндПКТ, является по сути своей косвенным отображением метаболизма, макроструктуры очага по данным ВРКТ, безусловно, в комплексе выводит диагностику очаговых изменений легких на новый уровень.

Очаги по типу «матового стекла» исторически являются самым «далеким материком» в мире торакальной радиологии (рис. 6.2.4). Встречаются они реже солидных, однако, в плане дифференциальной диагностики от выявления до получения материала малоинвазивными способами или с применением более агрессивной хирургической тактики представляют из себя наиболее сложный объект изучения. Способ получения диагностических изображений, анатомия легочной ткани, патоморфология объясняют ограниченные возможности ультразвукового исследования и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при очагах по типу «матового стекла».

Низкой чувствительностью и специфичностью при подобных изменениях также обладает и ПЭТ/КТ – метод практически всегда дает ложноотрицательные результаты при злокачественном поражении. В то же время, очаги по типу «матового стекла» включают широкий спектр различных патологических

состояний от воспаления до рака легкого, могут являться различными вариантами аденокарцином, такими как атипичная аденоматозная гиперплазия, аденокарцинома *in situ*: немуцинозная, муцинозная, со стелющимся типом роста (lepidic), ацинарная, папиллярная, микропапиллярная, солидная, инвазивная муцинозная, смешанная инвазивная муцинозная и немуцинозная, коллоидная, фетальная, кишечного типа. На основании вышесказанного важность вопроса в аспекте дифференциальной диагностики очагов по типу «матового стекла» не вызывает сомнений.



а.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. Увеличение размеров очага по типу «матового стекла» в средней зоне S9 правого легкого при контрольном исследовании через 12 месяцев с 0.6 см до 1.0 см. Верифицированная высокодифференцированная аденокарцинома, железистый тип строения.

б.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В центральной зоне S1 правого легкого солидный очаг с перифокальной зоной «матового стекла», размерами до 2.6 см. Верифицированная лимфоидная гиперплазия легкого.

в.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S1 левого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 2.9 см. Верифицированная аденокарцинома легкого.

г.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S9 левого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 2.3 см. Верифицированная аденокарцинома легкого.

д.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S3 правого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 1.1 см. Верифицированная аденокарцинома легкого.

е.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В средней зоне S8 правого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 1.5 см. Верифицированная аденокарцинома легкого.

ж.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В средней зоне S9 правого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 2.8 см. Верифицированная аденокарцинома легкого.

и.ВРКТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В периферической зоне S8 правого легкого очаг по типу «матового стекла», размерами до 2.6 см. Верифицированная аденокарцинома легкого.

Рисунок 6.2.4 – Серия КТ снимков пациентов с очаговыми изменениями в легких по типу «матового стекла». Макроструктура и топография очагов в легких подозрительных на злокачественный процесс. Результаты цитологического

исследования после изучения материала, полученного после трансбронхиальной биопсии.

При всех прочих равных условиях очаги субсолидной структуры занимают пограничное положение. Перевод очага в ту или иную категорию диагностической сложности в большей степени зависит от размеров солидного компонента. Именно он имеет определяющее значение, какая «чаша весов» перевесит. Результаты ранее проведенных исследований, описанных в 3,4 и 5 главах, иллюстрирующие бесспорное повышение эффективности диагностики в зависимости от комбинации методов, вместе с тем, оставляют желать лучшего в отношении субсолидных и очагов по типу «матового стекла», в сравнении с солидными. Одной из основных задач, которую мы ставили перед собой в рамках выполнения комбинированного исследования, включающего в себя КТн+ББ+ТББ+КТф, является решение проблемы, связанной с повышением диагностики очагов с подобной макроструктурой.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от структуры очагов представлены в таблице 6.2.5.

Таблица 6.2.5 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от структуры очагов

Тип очага	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	Абсолютный прирост	p-value
Солидные	49/57 (86.0 %)	25/55 (45.5 %)	+40.5 %	< 0,001
Субсолидные	7/11 (63.6 %)	3/11 (27.3 %)	+36.3 %	0,048
«Матовое стекло»	10/16 (62.5 %)	4/19 (21.1 %)	+41.4 %	0,024
Итого	66/84 (78.6 %)	32/85 (37.6 %)	+41.0 %	<0,001

Среди верифицированных очагов, представленных «матовым стеклом» по данным КТ, в 9 (90 %) из 10 случаях диагностирована adenокарцинома. В 1 (10%) случае диагностировано грануллематозное воспаление. Из 7 случаев очагов с

субсолидной структурой в 5 (71.4%) случаях диагностирована аденокарцинома. В 2 (28.6 %) подтверждено воспаление.

В целом, проведенный сравнительный анализ выявил статистически значимое превосходство комбинированного метода (бронхоскопия с КТ-навигацией и интраоперационной КТ-флюороскопией) над традиционным подходом в диагностике солидных, субсолидных и очагов по типу «матового стекла» ($p < 0,05$).

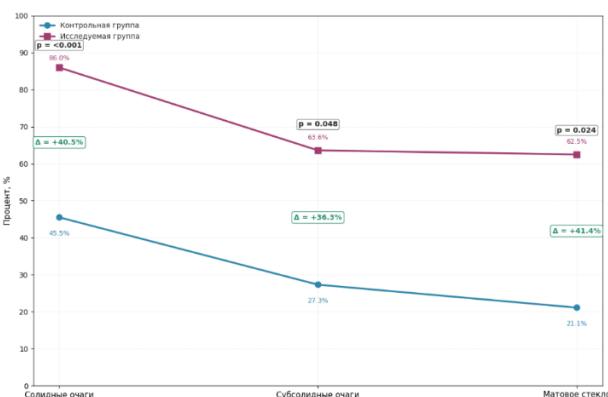
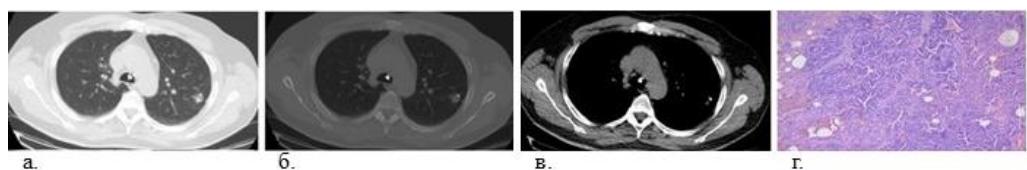


График 6.2.5 – Прирост результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от структуры очагов

Наивысшие абсолютные показатели эффективности в исследуемой группе зафиксированы для солидных образований – 86.0 % против 45.5 % в контрольной группе ($p < 0,001$). Абсолютный прирост составил +40.5 %. Для субсолидных и образований по типу «матового стекла» метод также показал высокую и статистически значимую эффективность: субсолидные: 63.6 % против 27.3 % ($p = 0,048$), прирост +36.3 %; «матовое стекло»: 62.5 % против 21.1 % ($p = 0,024$), прирост +41.4 % (рис. 6.2.5). Наиболее важным является выраженный прирост эффективности для очагов по типу «матового стекла»: (>40 %), очаги такой структуры характеризуются низкой клеточной плотностью. Отмечен ожидаемый градиент снижения абсолютной результативности от солидных образований к очагам по типу «матового стекла» в исследуемой группе (86.0 %→ 63.6 %→ 62.5 %), что соответствует техническим сложностям забора репрезентативного материала из менее плотных очагов.



а. Трансбронхиальная биопсия под КТ в режиме флюороскопии. Легочное окно. В периферической зоне S2 левого легкого субсолидный очаг, размерами до 1.1 см.

б. Трансбронхиальная биопсия под КТ в режиме флюороскопии. Костное окно. Бронхоскопические инструменты в зоне интереса.

в. Трансбронхиальная биопсия под КТ в режиме флюороскопии. Мягкотканное окно. Бронхоскопические инструменты в зоне интереса.

г. Умеренно дифференцированная аденокарцинома нижней доли левого легкого с преобладанием ацинарного паттерна роста.

Рисунок 6.2.5 – Трансбронхиальная биопсия под КТ в режиме флюороскопии. Данные пациента с субсолидным очагом в периферических отделах S2 левого легкого. Дистальный конец инструмента в зоне интереса. Результаты морфологического исследования.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от визуализации бронха представлены в таблице 6.2.6.

Таблица 6.2.6 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии очагов в зависимости от визуализации бронха

Параметр	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	Абсолютный прирост	p-value
Бронх визуализирован	49/57 (86.0 %)	30/55 (54.5 %)	+31.5 %	< 0,001
Бронх не визуализирован	17/27 (63.0 %)	2/30 (6.7 %)	+56.3 %	
Итого	66/84 (78.6 %)	32/85 (37.6 %)	+41.0 %	<0,0001

При визуализации бронха КТ-флюороскопия была результативна в 86.0 % против 54.5 % у контрольной группы ($\Delta = +31.5 \%$). При отсутствии визуализации бронха в 63.0 % против 6.7 % у контрольной группы ($\Delta = +56.3 \%$). Наибольшая эффективность достигнута при наличии связи очага с бронхом (86.0 %). Наибольший прирост наблюдается при отсутствии визуализации бронха (+56.3 %).

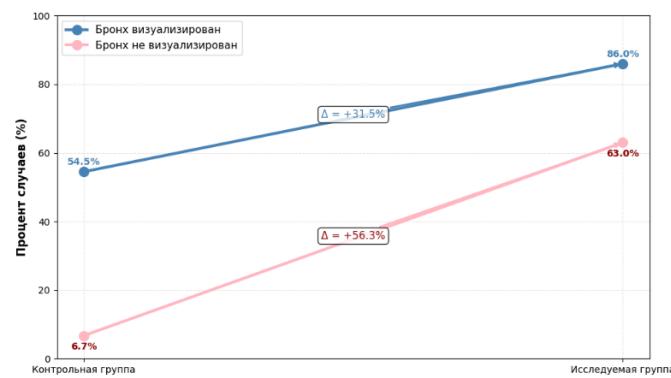


График 6.2.6 – Сравнение результативности трансбронхиальной биопсии очагов в зависимости от визуализации бронха

В условиях отсутствия визуализации «приводящего» к очагу бронха отмечается более крутой подъем линейной кривой от контрольной к исследуемой группе. При визуализации бронха «подходящего» к очагу кривая имеет более пологий вид.

Данные по сопоставлению результативности трансбронхиальной биопсии между группами в зависимости от размера очага представлены в таблице 6.2.7.

Таблица 6.2.7 – Сравнительная таблица результативности трансбронхиальной биопсии в зависимости от размера очага

Размер очага	Исследуемая группа (n=84)	Контрольная группа (n=85)	Абсолютный прирост	p-value
≤1 см (n=22/21)	15/22 (68.2 %)	4/21 (19.0 %)	+49.2 %	0,001
1–3 см (n=62/64)	51/62 (82.3 %)	28/64 (43.8 %)	+38.5 %	
Итого	66/84 (78.6 %)	32/85 (37.6 %)	+41.0 %	<0,001

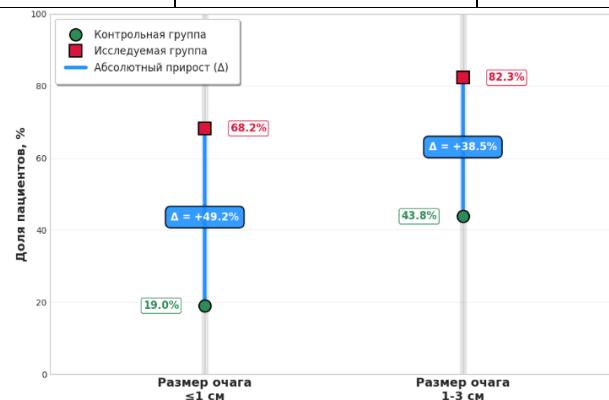


График 6.2.7 – Результативность трансбронхиальной биопсии в зависимости от размера образования

Отмечено значимое улучшение результативности для обеих групп ($p < 0,05$).

Для очагов 1–3 см: $p = 0,001$. Для очагов ≤ 1 см: $p = 0,001$. Наибольшая эффективность достигнута при очагах 1–3 см (82.3 %). Наибольший прирост наблюдается при очагах ≤ 1 см (+49.2 %).

Данные по сопоставлению распределения морфологических диагнозов между группами представлены в таблице 6.2.8.

Таблица 6.2.8 – Сопоставление диагностической эффективности трансбронхиальной биопсии под КТ- контролем в режиме флюороскопии с предварительной КТ-навигацией с результатами морфологического исследования материала

Диагноз	Исследуемая группа (n=66/84)	%	Контрольная группа (n=32/85)	%	p-value
Немелкоклеточный рак легкого	37	56.06 %	16	50 %	0,568
- Аденокарцинома	33	50.0 %	14	43.8 %	0,564
- Плоскоклеточный	2	3.03 %	1	3.1 %	1
- Крупноклеточный	2	3.03 %	1	3.1 %	1
Нейроэндокринные опухоли					
- Мелкоклеточный рак	3	4.55 %	1	3.1 %	1
-Карциноид	1	1.54 %	1	3.1 %	1
Метастатические очаги	9	13.65 %	7	21.9 %	0,312
Доброкачественные опухоли	4	6.1 %	3	9.3 %	0,681
Неопухолевые заболевания					
- Воспалительные (в т.ч. гранулематозные) заболевания	12	18.1 %	4	12.6 %	0,498

В обеих группах отмечено преобладание очагов злокачественного характера (75.8 % в исследуемой группе против 78.1 % в контрольной группе). В обеих

группах преобладает аденокарцинома среди НМРЛ – 50.0 % против 43.8 %, плоскоклеточный – 3.03 % против 3.1 % случаев, крупноклеточный - 3.03 % в исследуемой группе против 3.1 % в контрольной. Мелкоклеточный – 4.55 % против 3.1 %, карциноидные опухоли – 1.54 % против 3.1 %. Метастатическое поражение легких диагностировано – 13.65 % против 21.9 %.

Что касается доброкачественных изменений в исследуемой группе суммарно диагностированы в 24.2 % против 21.9 % в контрольной группе. Из них доброкачественные опухоли – 6.1 % против 9.3 %; воспалительные изменения, в том числе гранулематозные – 18.1 % против 12.6 %.

По результатам трансторакальной аспирационной биопсии под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургического лечения 18 пациентов из исследуемой группы, у которых диагноз не был установлен после БС с ТББ, в 11 случаях получены злокачественные очаги (рак – 5, метастатические очаги – 6 случаев), в 7 случаях доброкачественные изменения (доброкачественные опухоли – 3, воспаление – 4 случая).

53 пациентам из контрольной группы установить диагноз после БС с ТББ не удалось. По результатам трансторакальной аспирационной биопсии под рентгенконтролем или КТ контролем, хирургического лечения в 44 случаях из 53 получены злокачественные очаги (рак – 26, метастатические очаги – 18), в 9 случаях – воспалительные очаги.

Проведен анализ чувствительности, специфичности и точности для исследуемой группы пациентов.

По результатам анализа:

Чувствительность (Sensitivity) = $TP / (TP + FN) = 50 / (50+11) = 50 / 61 \approx 0.820$ или 82.0 %;

Специфичность (Specificity) = $TN / (TN + FP) = 7 / (7 + 16) = 7/23 = 0.3042 = 30.42\%$;

Точность (Accuracy) = $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) = (50+7) / 84 = 57 / 84 \approx 0.679$ или 67.9 %.

Проведен бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии. Данные анализа представлены в таблице 6.2.9.

Таблица 6.2.9 – Бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на результативность биопсии

Предиктор	Унивариативный анализ			Мультивариативный анализ		
	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)	β коэффициент	p-value	OR (95% CI)
Визуализация бронха	0.369	0,032	1.446 (1.030-2.031)	0.258	0,034	1.295 (1.023-2.369)
Размер образования	0.258	0,024	1.295 (1.032-1.625)	0.365	0,047	1.441 (1.035-2.314)
Локализация в зависимости от зоны	0.417	0,146	1.518 (0.889-2.314)	–	–	–
Локализация в зависимости от доли						
Верхняя правая	0.025	0,089	1.025 (0.859-2.368)	–	–	–
Верхняя левая	0.265	0,418	1,304 (0.485-1.899)	–	–	–
Средняя правая	-0.875	0,085	0,417 (0.169-1.025)	–	–	–
Нижняя правая	0.258	0,234	1.295 (0.357-1.748)	–	–	–
Нижняя левая	-0.255	0,986	0.775 (0.152-1.529)	–	–	–
Плотность очага	-0.638	0,745	0.528 (0.152-1.203)	–	–	–

Результаты статистического анализа выявили ключевые факторы, влияющие на успешность диагностической методики. Унивариативный анализ показал, что результативность процедуры статистически значимо зависит от двух основных параметров: наличия бронха, сообщающегося с опухолевым образованием ($p =$

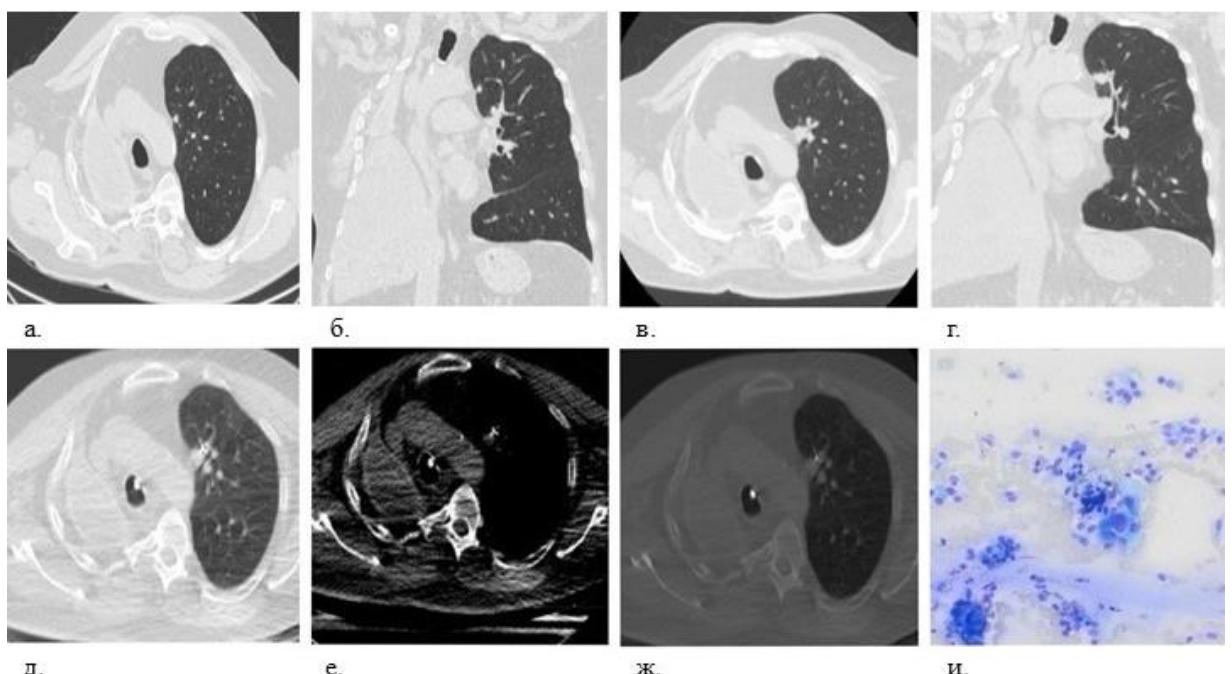
0,032), и размера патологического очага ($p = 0,024$). При этом важно отметить, что плотность очага по типу "матового стекла" не показала статистически значимой связи с результативностью биопсии в рамках унивариативного анализа.

Проведенный в дальнейшем мультивариативный анализ подтвердил статистическую значимость обоих выявленных предикторов, что свидетельствует об их независимом и достоверном влиянии на результативность биопсии независимо от других потенциальных факторов. Отсутствие статистической значимости у показателя плотности "матовое стекло" также сохранилось в многомерной модели, что исключает данный параметр из числа значимых прогностических факторов для данной диагностической методики.

6.3 Клинический пример №6.3.1.

Пациент Ч., 1964 г.р. Из анамнеза известно, что в 2013г по поводу центрального рака легкого типа мелкоклеточного выполнена пульмонэктомия справа. За период наблюдения с 2013 по 2021гг. по данным КТ без данных за прогрессирование заболевания. В 2022г по месту жительства в плане динамического наблюдения выполнена КТ ОГК. По результатам КТ исследования в парамедиастинальных отделах S1 левого легкого выявлен солидный очаг. Предположен поствоспалительный характер очага. Рекомендован КТ контроль. За период наблюдения с 2022 до 2025гг. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров очага в S1 слева с 0.5 см до 1.5 см. Пациент обратился к торакальному хирургу в РНЦРР для дальнейшего обследования и определения тактики лечения. Выполнен пересмотр ВРКТ в условиях РНЦРР. Заподозрен злокачественный характер очага в S1 левого легкого – метастаз? /рак легкого? По данным КТн в толще очага S1 левого легкого определяется «подходящий» бронх B1. С учетом анамнеза, отрицательной динамики размеров очага в левом легком, его локализации принято решение о выполнении БС с ТББ под КТ контролем в режиме флюороскопии с целью получения материала для морфологической верификации выявленных изменений. Выполнена БС с ТББ под КТ контролем в режиме флюороскопии (рис. 6.3.1). Получен материал. По данным

цитологического исследования: немелкоклеточный рак легкого, вероятнее всего, adenокарцинома. Осложнений в ходе и после исследования не выявлено.



- а. ВРКТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость (25.02.2022г.). В центральной зоне S1 левого легкого солидный очаг, размерами до 0.5 см.
- б. Легочный режим. Фронтальная плоскость (25.02.2022г.). В центральной зоне S1 левого легкого солидный очаг, размерами до 0.5 см.
- в. Легочный режим. Аксиальная плоскость (22.02.2025г.). Увеличение размеров очага в центральной зоне S1 левого легкого с 0.5 до 1.5 см за период наблюдения в 3 года.
- г. Легочный режим. Фронтальная плоскость (22.02.2025г.). В центральной зоне S1 левого легкого солидный очаг, с четкими и неровными контурами, размерами до 1.5 см, с «подходящей» субсегментарной ветвью В1.
- д. КТ в режиме флюороскопии. Легочное окно. Бронхоскопические инструменты в толще бронха В1 левого легкого.
- е. КТ в режиме флюороскопии. Мягкотканное окно. Бронхоскопические инструменты в толще бронха В1 левого легкого.
- ж. КТ в режиме флюороскопии. Костное окно. Бронхоскопические инструменты в толще бронха В1 левого легкого.
- и. Традиционное цитологическое исследование. Немелкоклеточный рак легкого, вероятнее всего, adenокарцинома. Одиночное скопление опухолевых клеток с выраженным полиморфизмом, наличие ядрышек в ядрах, цитоплазматические микровакуоли. Фон препарата – элементы крови, единичные нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, бесструктурные слизистые массы, клетки бронхиального эпителия. Лейкодиф 200. Объектив 20х.

Рисунок 6.3.1 – Данные КТ ОГК, отражающие отрицательную динамику размеров очага; проведение бронхоскопии под КТ контролем в режиме флюороскопии, результаты цитологического исследования пациента, представленного в клиническом наблюдении.

Как показало проведенное исследование, комбинированный метод бронхоскопии с предварительной КТ-навигацией и интраоперационной КТ-флюороскопией в диагностике периферических образований легких

продемонстрировал статистически значимое улучшение результативности, при минимальной инвазивности процедуры.

Отмечено увеличение общей диагностической эффективности на + 41.0 % (с 37.6 % в контрольной группе до 78.6 % в исследуемой группе ($p < 0,001$)).

Наибольшая результативность отмечена для образований 1–3 см – достигла 82.3 % (прирост +38.5 %, $p = 0,001$). Для очагов ≤ 1 см результативность достигла 68.2 % (прирост +49.2 %, $p = 0,001$).

Наиболее эффективным комбинированный метод оказался при локализации очагов в центральной зоне – 100.0 % (прирост +46.7 %, $p < 0,001$), в средней зоне достигнуты высокие показатели – 93.5 % (прирост +46.3 %, $p < 0,001$), для очагов в периферической зоне метод также имеет преимущества - 54.3 % (прирост +33.7 %, $p = 0,006$).

Для очагов в правом легком получены наилучшие результаты – 80.4 % (прирост +47.1 %, $p < 0,001$), (особенно в средней доле (81.8 %, прирост +54.5 %, $p = 0,028$), в сравнении с очагами, локализующимися в левом легком, - 76.3 % (прирост +32.2 %, $p = 0,006$).

Результативность бронхобиопсии при солидных очагах у пациентов из исследуемой группы с ориентацией на данные ндГКТ увеличилась с 45.5 % до 86 % (прирост +40.5 %, $p < 0,001$).

Что касается связи очагов с бронхом, при визуализации «подходящих» бронхов результативность в исследуемой группе составила 86.0 % (прирост +31.5 %, $p < 0,001$). При отсутствии визуализации бронхов 63.0 % (прирост +56.3 %, $p < 0,001$).

Соотношение злокачественных/доброкачественных очагов в исследуемой группе: 75.8 %/ 24.2 %. Преобладание adenокарцином среди НМРЛ (33 случая). Соотношение злокачественных/доброкачественных очагов в контрольной группе: 78.1 %/ 21.9 %. Преобладание adenокарцином среди НМРЛ (14 случаев).

Чувствительность метода составила 82.0 %. Специфичность метода составила 30.42%; Точность метода составила 67.9 %.

Результаты регрессионного анализа говорят о высокой эффективности метода в технически сложных для биопсии случаях. Результаты уни- и мультивариативного анализа показали, что результативность метода достоверно зависит только от наличия «приводящего» бронха и размеров очага, при этом размеры очага 1-3 см увеличивали вероятность результативной биопсии. Регрессионный анализ не показал влияния иных факторов на результативность биопсии. Еще одним преимуществом данной методики является независимость результативности от структуры очага (солидный, субсолидный или очаг по типу «матового стекла»).

Проведенный сравнительный анализ с данными, представленными в обзоре литературы, демонстрирует, что полученные нами результаты не только полностью соответствуют мировому уровню, но и в некоторых аспектах превосходят ранее опубликованные данные по схожим методикам.

Использование ультратонкого бронхоскопа и КТ в режиме флюороскопии при очагах размерами до 2 см позволило Asano et al. (2002) достичь результативности биопсии в 78,3% [36]. Практически полное совпадение с результатами нашего исследования (78,6%). Принципиально важным является тот факт, что сопоставимый результат нами был достигнут с применением стандартного бронхоскопа, что существенно повышает практическую доступность и воспроизводимость метода в условиях многопрофильного стационара.

Полученные нами данные также значимо превосходят результаты более ранних исследований. Так, в работе White et al. (2000) результативность бронхоскопии под КТ-флюороскопией составила 67%, а в исследовании Hautmann et al. (2010) – 73%. Более высокий показатель в нашем исследовании (78,6%) может быть объяснен использованием современного оборудования (система SmartView Rx), выполнением обязательной предварительной КТ-навигации, оптимизирующей маршрут к очагу, и накопленным операционным опытом [120, 283].

Особого внимания заслуживает сравнение с исследованиями, где применялась более сложная технология - конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). В работе Pritchett et al. (2018) с использованием КЛКТ была достигнута результативность 83,7%, а в исследовании AIRWAZE – 87,9% [227, 228]. Несмотря на то, что абсолютные показатели в этих работах несколько выше, наш результат (78,6%) находится с ними в одном диапазоне эффективности, что подтверждает высокую конкурентоспособность методики КТ-флюороскопии как более доступной альтернативы КЛКТ.

Таким образом, результат диагностической эффективности 78,6%, полученный в настоящем исследовании, является закономерным и научно обоснованным. Он подтверждает, что разработанная методика бронхоскопии под контролем КТ-флюороскопии с предварительной КТ навигацией представляет собой современный, высокоэффективный и воспроизводимый диагностический стандарт, соответствующий лучшим мировым практикам и позволяющий добиваться высоких результатов в диагностике периферического рака легкого на ранней стадии.

Таким образом, трансбронхиальная биопсия с предварительной КТ-навигацией под контролем КТ в режиме флюороскопии является методом выбора при следующих характеристиках очагов в легких:

- очаги по типу «матового стекла» вне зависимости от долевого и зонального расположения, с наличием/отсутствием визуализации «приводящего» бронха, размерами ≤ 3 см;
- очаги субсолидной структуры с солидным компонентом ≤ 1 см, вне зависимости от долевого и зонального расположения, с наличием/отсутствием визуализации «приводящего» бронха;
- очаги солидной структуры, периферическая зона любой доли, без визуализации «приводящего» бронха, размеры ≤ 3 см;
- очаги солидной структуры, периферическая зона любой доли, с визуализацией «приводящего» бронха, размеры ≤ 1 см;

- очаги солидной структуры, центральная, средняя зона любой доли, без визуализации «приводящего» бронха, размеры ≤ 1 см;
- центральная, средняя, периферическая локализация в S1+2, S6 с обеих сторон, без визуализации «приводящего» бронха, солидная структура, размеры ≤ 3 см.

В случаях с солидными очагами трансбронхиальную биопсию целесообразно выполнять с учетом данных ндПКТ вне зависимости от размеров и локализации очагов, наличия/отсутствия визуализации «приводящего» бронха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема дифференциальной диагностики очаговых образований в легких Российской Федерации и в мире на сегодняшний день сохраняет свою актуальность [92]. Активное применение компьютерной томографии в рутинной практике, в том числе в период пандемии коронавирусной инфекции, способствовало увеличению выявляемости очагов в легких [194]. Актуальность исследования обусловлена сформировавшейся к настоящему времени отчетливой тенденцией к максимальной индивидуализации программ дифференциальной диагностики патологии легких [1,176]. Особое внимание уделяется проблеме диагностики периферических образований малых размеров [101,134].

В отношении очаговых изменений в легких правомерно высказывание о схожести рентгенологической картины при разных патологических состояниях. В то же время одинаковые заболевания легких могут выглядеть совершенно по-разному. Отсутствие специфических признаков при лучевом обследовании, в особенности при отсутствии симптомов, вынуждают врачей занимать выжидательную тактику, ухудшая прогноз пациентов в случае злокачественного заболевания. В большинстве клинических ситуаций дифференциальная диагностика возможна только на основании морфологического изучения патологического субстрата легких [229].

Очевидно, что получение материала, количественно и качественно пригодного для морфологического анализа, должно выполняться с минимальной травматизацией окружающих здоровых тканей, не ухудшающих качество жизни пациента. Главная роль в получении биопсийного материала из легких принадлежит врачу эндоскописту, осуществляющему исследование с проведением бронхобиопсии – наименее инвазивному из всех существующих на данный момент способу. С нее начинается диагностический алгоритм. Только в случаях невозможности выполнения или неудачи бронхобиопсии обсуждаются вопросы проведения трансторакальной аспирационной биопсии, торакоскопии, открытого хирургического вмешательства [15]. Однако, при малых размерах периферических образований возможности различных вариантов лучевой диагностики, в том числе

с применением предварительной КТ-навигации в подавляющем большинстве клинических ситуаций ограничены [69,124]. Поэтому совершенствование существующих и поиск новых малоинвазивных диагностических методик, возможностей их сочетанного применения с целью повышения результативности выявления раннего рака легкого актуально и имеет большое научно-практическое значение.

Цель исследования: улучшить результаты ранней диагностики периферического рака легкого на основе разработки и внедрения нового алгоритма использования современных навигационных лучевых, эндоскопических и комбинированных методов. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Внедрить методику КТ-навигации для повышения результативности трансбронхиальной биопсии при периферических новообразованиях в легких менее 3 см в максимальном измерении (далее малых размеров).
2. Разработать и аprobировать методику трансбронхиальной биопсии после предварительной КТ-навигации под контролем КТ в режиме флюороскопии у пациентов с очаговыми образованиями в легких малых размеров. Определить показания к ее применению.
3. Изучить возможности низкодозной перфузионной КТ для повышения эффективности КТ-навигации и результативности трансбронхиальной биопсии солидных очагов в легких, выполняемой под контролем КТ в режиме флюороскопии.
4. Провести анализ результативности бронхобиопсий у пациентов с очаговыми (менее 3 см) образованиями в легких после предварительной КТ-навигации, КТ-навигации выполненной под дополнительным контролем рЭБУС, при сочетании рЭБУС и рентгеноскопического контроля, под контролем КТ в режиме флюороскопии по сравнению с результативностью трансбронхиальных биопсий выполненных без лучевой навигации.
5. На основании результатов цитологического, иммуноцитологического и гистологического исследований биопсийного материала провести

сравнительный анализ чувствительности и точности трансбронхиальной биопсии при различных вариантах лучевой навигации у пациентов с периферическим раком легких.

6. Разработать научно обоснованный алгоритм получения диагностически значимого материала при трансбронхиальной биопсии для морфологической верификации диагноза у больных с подозрением на периферический рак легкого при размерах образования до 3 см.

Как показал анализ выполненной работы, основанный на оценке результатов бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией периферических очагов в легких в монорежиме и под контролем различных навигационных методов, а также трансторакальной биопсии, видеоассистированной торакоскопической резекции за период с 2015 до 2025г в РНЦРР, рак легкого у пациентов с очаговыми изменениями периферической локализации выявлялся наиболее часто (450 (64.9 %) случаев из 693). Подавляющее большинство немелкоклеточного рака легкого представлено adenокарциномами с различными гистологическими подтипами 339 (86.9 %) из 390. Плоскоклеточный и крупноклеточный рак выявлялись реже – 51 (13.1 %) случай. Среди злокачественных опухолей легких в 49 (10.8 %) случаях из 450 выявлены нейроэндокринные опухоли, а в 11 (2.4 %) случаях относительно редкие злокачественные опухоли по типу опухолей слюнной железы. Прогрессирование радикально пролеченного онкологического заболевания отмечено у 98 (14.1 %) (38 случаев в исследуемой группе и 60 в контрольной) из 106 пациентов с онкоанамнезом, что доказывает чрезвычайную важность динамического мониторинга с применением высокотехнологичного оборудования для своевременного выявления и подтверждения метастатического поражения легких. У 5 пациентов с онкологическим анамнезом диагностирована вторая метахронная первичная опухоль легкого, у 1 пациента вторая опухоль легкого, у 2 пациентов очаги в легких были воспалительного характера. Практически во всех случаях прогрессирование заболевания было представлено олигометастатическим поражением, а своевременно начатое лечение резко повышало шансы на положительные результаты терапии. Источниками метастатических очагов в

легких были опухоли щитовидной железы – 12 случаев, желудочно–кишечного тракта – 9, поджелудочной железы – 6, урогенитальной области – 18, молочной железы – 24, костно–мышечного аппарата – 16, меланомы кожи – 13.

Вопрос дифференциальной диагностики очаговых пневмоний и злокачественных опухолей легких до настоящего времени представляется одним из наиболее сложных в торакальной радиологии, что доказано результатами проведенного исследования. Доброкачественные изменения в легких выявлены в 145 (21.0 %) случаях из 693, из них воспалительные изменения, в том числе гранулематозные процессы, подтверждены в 98 (14.2 %) случаях, доброкачественные опухоли выявлены в 47 (6.8 %) случаях. Диагностика доброкачественных опухолей легких всегда сопряжена с определенными трудностями морфологического подтверждения по данным материала бронхобиопсии.

«Время – это жизнь» - выражение, которое как ни одно другое отражает историю онкологического больного с момента первого митоза опухолевой клетки до начала терапии, поэтому наше исследование и направлено на улучшение диагностики периферических очаговых образований в легких, в том числе, рака легкого 1 стадии. Выбор оптимального диагностического алгоритма в каждом конкретном случае у пациентов с очаговыми изменениями в легких неясного характера способствовало установлению диагноза в более сжатые сроки.

Получение клинического заключения с применением малоинвазивных методов чрезвычайно актуально для пожилых пациентов с выраженными эмфизематозными изменениями в легких, с отягощенным коморбидным фоном, так как позволяют избежать более инвазивных методов исследования, таких как трансторакальная биопсия и видеоторакоскопия. Современные методы трансбронхиальных биопсий периферических образований легких демонстрируют существенные преимущества перед трансторакальными вмешательствами по уровню безопасности и переносимости. За весь период исследования, включившего 346 пациентов в исследуемой группе, было зарегистрировано лишь одно серьезное осложнение (0,3 %), непосредственно связанное с процедурой

биопсии – малый пневмоторакс у пациентки с периферическим образованием в верхней доле правого легкого. При этом, кардинальные отличия выявляются при сравнении с трансторакальной аспирационной биопсией. Согласно учету возникших осложнений в РНЦРР после трансторакальной аспирационной биопсии очагов в легких, пневмоторакс при ТТБ зарегистрирован в 15 % и 42 % случаев (под рентгенологическим и КТ контролем, соответственно), а кровохарканье в 5 %.

В рамках выполнения диссертационного исследования из 693 обследованных пациентов с очаговыми изменениями в легких максимальным размером до 3 см с подозрением на злокачественный процесс в исследуемую группу вошло 346 пациентов, проходивших обследование в период с 2019 по 2025гг. В качестве группы сравнения использованы данные 347 пациентов, проходивших обследование и лечение в период с 2015 по 2019гг. Группа контроля подобрана с сопоставимыми данными (возраст и пол пациентов, размер, форма, контуры, структура, отношение к бронху, долевая, зональная локализация очагов). Работа выполнялась с применением современного высокотехнологичного оборудования ведущих мировых производителей.

304 (87.86 %) пациента из исследуемой группы не имели онкологического заболевания. У 42 (12.14 %) пациентов в анамнезе радикально пролеченное онкологическое заболевание. Диагноз верифицирован после бронхоскопии у 221 (63.87 %) пациента из исследуемой группы. Из них злокачественные очаги выявлены у 181 (81.9 %) пациента. Из них НМРЛ – 149 (67.42 %) случаев (аденокарцинома – 137 (61.99 %) случаев, плоскоклеточный рак – 9 (4.07 %), крупноклеточный рак – 3 (1.36 %)). Нейроэндокринные опухоли – 13 (5.88 %) случаев (мелкоклеточный рак – 7 (3.17 %), карциноид – 6 (2.71 %)). Злокачественные опухоли по типу опухолей слюнной железы (аденокистозный рак) – 3 (1.36 %) случая. Метастатические очаги выявлены у 16 (7.24 %) пациентов. Доброкачественные изменения диагностированы у 40 (18.1 %) пациентов из исследуемой группы (гамартома – 5, бронхогенная киста – 1, воспалительные/поствоспалительные очаги – 29, узловая лимфоидная гиперплазия – 2, папиллярнаяadenома – 2, лейомиома бронха – 1).

После трансбронхиальной биопсии у 125 (36.13 %) пациентов из исследуемой группы диагноз не был верифицирован. Они были направлены на трансторакальную биопсию под рентгеноскопическим или КТ контролем, видеоассистированную торакоскопическую хирургию (VATS). При этом у 81 (64.8 %) пациента подтвержден злокачественный характер изменений в легких (рак легкого - 59 (47.2 %), метастатические очаги – 22 (17.6 %)). У 44 (35.2 %) пациентов очаги имели доброкачественный характер (воспаление – 27 (21.6 %), доброкачественные опухоли – 17 (13.6 %)). Отсутствие морфологического подтверждения злокачественного процесса после бронхобиопсии явилось причиной для выполнения инвазивных диагностических вмешательств.

После бронхоскопии диагноз верифицирован у 117 (33.7 %) пациентов из контрольной группы. Очаги злокачественного характера выявлены у 94 (80.34 %) пациентов. НМРЛ 56 (47.86 %) случаев (аденокарцинома – 43 (36.75 %) случаев), плоскоклеточный рак – 11 (9.4 %), крупноклеточный рак – 2 (1.71 %). Нейроэндокринные опухоли – 8 (6.83 %) случаев (мелкоклеточный рак – 5 (4.27 %), карциноид – 3 (2.56 %)). Злокачественные опухоли по типу опухолей слюнной железы (аденокистозный рак) – 7 (5.99 %) случая. Метастатические очаги выявлены у 23 (19.66 %) пациентов. Изменения доброкачественного характера подтверждены у 23 (19.66 %) пациентов из контрольной группы (доброкачественные опухоли – 6 (5.13 %), воспалительные процессы – 17 (14.53 %)).

У 230 (66.3%) пациентов из контрольной группы диагноз не был верифицирован после трансбронхиальной биопсии. Они были направлены на трансторакальную биопсию, видеоассистированную торакоскопическую хирургию (VATS). Из них у 192 (83.48 %) подтвержден злокачественный характер. У 38 (16.52 %) пациентов подтвержден доброкачественный характер очаговых изменений (воспаление – 25 (10.87 %) случаев, доброкачественные опухоли – 13 (5.65 %)).

В работе проведена оценка сравнительной эффективности трансбронхиальной биопсии с предварительной КТ навигацией (КТн+БС+ТББ) и трансбронхиальной биопсией в классическом исполнении без предварительного

КТ-навигационного планирования. В исследование включен 191 пациент (исследуемая группа n=96, контрольная группа n=95). В результате исследования доказана высокая значимость предварительного КТ-навигационного планирования, включающего использование мультипланарных реформаций (MPR), построение криволинейных реконструкций, проекций максимальной (MIP) и минимальной (MinIP) интенсивности, а также трехмерное моделирование (VTR), что позволило достоверно повысить результативность диагностической бронхобиопсии в исследуемой группе на 18.5 % ($p = 0.23$) и составившей 46.9 % против 28.4 %. Наибольшая эффективность методики достигнута в подгруппе пациентов с наличием «подходящего» к очагу или «проходящего» в толще очага бронха (60.4 % случаев). В этой подгруппе результативность бронхоскопии возросла до 58.6 %, демонстрируя абсолютный прирост в 25.9 % ($p = 0,005$) по сравнению с контрольной группой. В случаях отсутствия визуализации «приводящего» бронха (39.6 % случаев) прирост результативности был минимальным и статистически незначимым (+6.4 %, $p = 0,523$). Установлена зависимость эффективности бронхобиопсии от рентгеноморфологических характеристик очага. Наибольший абсолютный цифровой прирост результативности получен при наличии образований размером ≤ 1 см (+19.1 %, $p = 0,095$), что особенно значимо для ранней диагностики рака легкого. Для образований 1–3 см прирост составил +16.2 % ($p = 0,059$). Методика наиболее эффективна для солидных очагов, где прирост результативности был статистически значимым (+19.0 %, $p = 0,019$). Для субсолидных очагов и очагов по типу «матового стекла» наблюдалась тенденция к улучшению показателей результативности, однако различия не достигли статистической значимости. В процессе работы выявлена четкая зависимость информативности бронхобиопсии от расположения очага по зонам легкого. Эффективность была максимальной при центральной локализации изменений (68.0 %) и снижалась при периферической (32.5 %). При этом КТ-навигация обеспечила равномерный прирост диагностической результативности (около +18 %) во всех зонах. Анализ показателей результативности биопсии по долям легкого оптimalен при

локализации очагов в нижней доле правого легкого (+24.5 %, $p = 0,103$). Локализация в верхних долях, особенно слева, в результате исследования осталась наиболее сложной для верификации ввиду анатомических особенностей и пределов гибкости биопсийных инструментов.

В рамках настоящего исследования основной задачей являлась минимизация ложноотрицательных результатов, так как пропуск патологии при подозрении на периферический рак легкого имеет более серьезные последствия для пациента, чем ложноположительное заключение. Чувствительность, наиболее точно отражающая способность метода выявлять истинно положительные случаи, соответствует основной диагностической цели. В нашем исследовании чувствительность метода составила 52.1 %, точность 56.3 %. Положительную связь с результативностью бронхобиопсии при унивариативном анализе показали наличие визуализируемого бронха, подходящего к опухоли ($p = 0,025$), размер образования >1 см ($p = 0,032$), его центральное расположение ($p = 0,025$) и локализация в нижней доле правого легкого ($p = 0,041$). Напротив, плотность очага по типу «матового стекла» была негативным предиктором ($p = 0,047$), снижающим эффективность процедуры. При мультивариативном анализе данные предикторы сохраняли свою значимость, что говорит о их достоверном влиянии на результативность биопсии.

Нами проведен анализ диагностической эффективности бронхоскопии под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (рЭБУС) с предварительной КТ-навигацией для верификации периферических очаговых образований малых размеров (КТн+БС+ТББ+рЭБУС) в сравнении с традиционной бронхобиопсией. Исследовано 179 человек (исследуемая группа $n=89$, контрольная группа $n=90$). Комбинированное применение КТ-навигации и рЭБУС позволило достичь общей результативности забора информативного морфологического материала в 62.9 % (56 из 89 пациентов), что статистически значимо ($p < 0,001$) и превысило показатель в контрольной группе на +32.9 %. Данный результат подтверждает синергетический эффект от сочетания методов. Максимальная диагностическая эффективность продемонстрирована для солидных образований размером 1–3 см,

результативность составила 69.9 %, абсолютный прирост +38.0 %, $p < 0,001$. Для очагов ≤ 1 см прирост результативности был незначительным (+9.1 %, $p = 0,558$).

Методика высокоэффективна при наличии солидных очагов (результативность 71.2 %, прирост +40.1 %, $p < 0,001$). Для субсолидных очагов преимущество оказалось незначимым (44.4 % против 50.0 %), а для очагов по типу «матового стекла» метод оказался неэффективен (прирост 0 %). Наличие визуализируемого «подходящего» или «проходящего» бронха явилось ключевым фактором успеха бронхобиопсии, увеличивая результативность до 79.5 % (прирост +40.3 %, $p < 0,001$). Однако, методика сохраняет значимое преимущество даже при отсутствии визуализации бронха (50.0 % против 17.9 % в контрольной группе, прирост +32.1 %, $p = 0,002$). Значительный прирост результативности зафиксирован для всех зон легкого: центральная зона (+38.6 %, $p = 0,006$), периферическая зона (+37.4 %, $p = 0,001$), средняя зона (+25.8 %, $p = 0,064$). Наибольшая абсолютная результативность достигнута для очагов в нижних долях (88.9 % справа и 85.7 % слева), тогда как локализация в верхних долях диагностически осталась более сложной (44.8 % справа и 50 % слева). Чувствительность 68.0 %. Точность 67.4 %. Бинарный логистический регрессионный анализ позволил выявить значимые предикторы успешности процедуры. Установлено, что такие факторы, как наличие четко визуализируемого бронха ($p = 0,038$), размер патологического очага более 1 см в диаметре ($p = 0,048$), центральное расположение опухоли в легком ($p = 0,039$), а также локализация образования в нижней доле правого легкого ($p = 0,011$) достоверно повышают вероятность успешного получения диагностического материала. Особый интерес представляет выявленный негативный прогностический фактор - наличие участков по типу «матового стекла» в структуре опухоли ($p = 0,036$), который существенно снижает диагностическую ценность методики. При этом следует отметить, что все указанные факторы сохраняли свою значимость при мультивариативном анализе, что говорит о достоверном влиянии данных предикторов на результативность биопсии.

Нами также проведено исследование диагностической эффективности тройной комбинации методов, включающей предварительное КТ-навигационное планирование, радиальную эндобронхиальную ультрасонографию (рЭБУС) и интраоперационный рентгенконтроль при бронхоскопии (КТн+БС+ТББ+рЭБУС+Rg) в сравнении с бронхобиопсией без применения дополнительных методик. В исследование включено 154 пациента (исследуемая группа n=77, контрольная группа n=77). Комбинированное применение трех методов позволило достичь высокой общей результативности забора информативного морфологического материала – 70.1 % (54 из 77 пациентов), что является статистически значимым ($p < 0,001$). Результативность бронхобиопсии превысила показатель в контрольной группе на +29.8 % (40.3 %) и превзошла результаты, достигнутые с использованием комбинаций (КТн+БС+ТББ и КТн+БС +ТББ+рЭБУС). Определены оптимальные показания для применения методики. Наибольшая диагностическая эффективность продемонстрирована для солидных образований размером 1–3 см с центральной локализацией. Для очагов 1–3 см результативность составила 77.0 % (прирост +30.4 %, $p < 0,001$). Для очагов ≤ 1 см прирост был клинически значимым (+22.7 %), но не достиг статистической значимости ($p = 0,155$) из-за малой выборки. Методика высокоэффективна для солидных очагов (результативность 72.4 %, прирост +32.4 %, $p < 0,001$). Для субсолидных очагов и очагов по типу «матового стекла» преимущество было менее выраженным (прирост +23.7 %, $p = 0,245$ и +16.7 %, $p = 0,500$ соответственно). Максимальная результативность достигнута для очагов центральной зоны (90.9 %, прирост +38.3 %, $p = 0,008$). Метод сохранял значимое преимущество и в периферической зоне (+26.4 %). Наличие визуализируемого «приводящего» бронха оставалось важным фактором успеха процедуры (результативность составила 84.9 %), однако методика показала высокую эффективность даже при его отсутствии, обеспечив прирост +26.1 % (37.5 % против 11.4 % в контрольной группе). Выявлены анатомические закономерности, влияющие на результативность бронхобиопсии. Наивысшие показатели получены для нижних долей (90.9 %), тогда как локализация в верхних долях, преимущественно слева, оставалась

наиболее сложной (57.1 % слева и 62.5 % справа). Чувствительность 78.2 %. Точность 70.1 %. Результаты унивариативного анализа демонстрируют, что результативность биопсии под комбинированным контролем эндобронхиальной ультрасонографии и рентгеноскопии с предварительной КТ-навигацией зависит от ограниченного числа факторов. Нами установлен, что статистически значимое влияние на успех процедуры оказывают только три параметра: визуализация бронха, подходящего к очагу ($p = 0,021$), размер образования более 1 см ($p = 0,036$) и структура очага по типу «матового стекла» ($p = 0,047$). При этом последний фактор достоверно снижает эффективность методики. Все три предиктора сохранили статистическую значимость в модели мультивариативного анализа, что подтверждает их независимое влияние на исход вмешательства. Важно отметить, что данная методика демонстрирует зависимость от меньшего количества прогностических факторов. Это позволяет рекомендовать ее применение в технически сложных случаях, когда анатомические особенности или характеристики опухоли ограничивают возможности стандартных диагностических подходов.

Очаги по типу «матового стекла», особенно малого размера, исторически являются одной из самых сложных задач торакальной радиологии. Встречаются они реже солидных, однако, в плане дифференциальной диагностики от их выявления до получения материала малоинвазивными способами или с применением более инвазивной хирургической тактики представляют наиболее сложный объект изучения. В то же время, очаги по типу «матового стекла» морфологически могут представлять широкий спектр различных патологических состояний от воспалительных заболеваний до рака легкого. Результаты ранее проведенных исследований, включивших в себя КТн, навигацию с применением радиальной эндобронхиальной ультрасонографии, в сочетании и без рентгеноскопического контроля, не являются убедительными при такой макроструктуре очагов. В связи с этим, для решения проблемы, связанной с повышением результативности малоинвазивной диагностики очагов по типу «матового стекла», нами была разработана новая методика трансбронхиальной

биопсии под КТ – контролем в режиме флюороскопии. В исследование включено 169 пациентов (исследуемая группа n=84, контрольная группа n=85). Определены показания к применению данной методики у пациентов с образованиями в легких малых размеров, в том числе для верификации образований по типу «матового стекла». В результате проведенного нами исследования трансбронхиальная биопсия с предварительной КТ навигацией под контролем КТ в режиме флюороскопии позволила увеличить результативность бронхобиопсии при очагах по типу «матового стекла» на +41.4 %, при субсолидных очагах на +36.3 %.

Для определения возможностей низкодозной перфузионной томографии в повышении эффективности КТ-навигации и результативности трансбронхиальной биопсии нами проведено перфузионное исследование пациентам с солидными очагами. Результативность бронхобиопсии при этом типе очагов с ориентацией на данные ндПКТ увеличилась на +40.5 %. На основании полученных результатов установлено, что метод ндПКТ представляет интерес не только в отношении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений на основании параметров кровотока, но и в плане повышения эффективности КТ - навигации с целью получения информативного биопсийного материала при бронхоскопии. Для очагов 1–3 см результативность достигла 82.3 % (прирост +38.5 %, p = 0,001), для наиболее сложных в диагностическом плане очагов ≤1 см — 68.2 % (прирост +49.2 %, p = 0,001). Выявлен выраженный градиент эффективности с максимальными результатами в центральной зоне (100.0 %) и средней зоне (93.5 %). При этом в периферической зоне метод сохранил статистически значимое и клинически важное преимущество (54.3 %, прирост +33.7 %, p = 0,006). Высокие результаты достигнуты при локализации очагового образования в правом легком (80.4 %), особенно в средней доле (81.8 %). В левом легком метод также показал стабильно высокую диагностическую эффективность (76.3 %). При отсутствии визуализации «приводящего» бронха результативность метода составила 63.0 % против 6.7 % в контрольной группе, абсолютный прирост +56.3 %, p <0,001. В целом комбинированный подход (КТн+БС+КТф) продемонстрировал статистически значимое (p <0,001) превосходство над

традиционной бронхоскопией. Абсолютный прирост диагностической результативности составил +41.0 %. Чувствительность комбинированного метода 82 %. Точность 67.9 %. Результаты бинарного логистического регрессионного анализа выявили ключевые факторы, влияющие на успешность диагностической методики. Унивариативный анализ показал, что результативность процедуры статистически значимо зависит от двух основных параметров: наличия бронха, сообщающегося с опухолевым образованием ($p = 0,032$), и размера патологического очага ($p = 0,024$). При этом важно отметить, что плотность очага по типу «матового стекла» не показала статистически значимой связи с результативностью биопсии в рамках унивариативного анализа. Проведенный в дальнейшем мультивариативный анализ подтвердил статистическую значимость обоих выявленных предикторов, что свидетельствует об их независимом и достоверном влиянии на результативность биопсии независимо от других потенциальных факторов. Отсутствие статистической значимости у показателя плотности по типу «матового стекла» также сохранилось в многомерной модели, что исключает данный параметр из числа значимых прогностических факторов для данной диагностической методики.

Как показало проведенное исследование, бронхоскопия с применением предварительной и различных вариантов навигации в режиме реального времени позволила увеличить результативность трансбронхиальных биопсий очаговых образований в легких и повысить частоту морфологического подтверждения периферического рака легких.

По данным бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией диагноз верифицирован в 68.08 % случаев в исследуемой группе у пациентов с очагами солидного характера, где абсолютный прирост составил +32.69 %, ($p < 0,001$). В контрольной группе результативность бронхобиопсии оказалась гораздо ниже и составила для солидных очагов 35.38 %. Аналогичные данные получены при субсолидных очагах 57.44 % против 35.56 %, абсолютный прирост +21.88 %, $p = 0,034$; для очагов по типу «матового стекла» - 43.58 % против 21.42 %, прирост +22.16 %, $p = 0,038$.

При визуализации «подходящего» к очагу бронха результативность бронхобиопсии в исследуемой группе составила 76.81 % против 46.79 %, прирост составил +30.02 %. При отсутствии визуализации бронха 44.60 % против 15.27 %, прирост +29.33 %. Результаты являются статистически достоверными $p < 0,001$.

Как следует из сказанного выше, максимальная результативность достигнута для очагов размерами 1-3 см и составила в исследуемой группе 69.66 % против 39.14 %. Результативность для очагов ≤ 1 см составила 44.30 % против 17.97 %. Полученные результаты статистически достоверны $p < 0,001$.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить эффективность современных и усовершенствованных навигационных методов лучевой и эндоскопической диагностики, вариантов их сочетанного применения в целях морфологической верификации периферических образований легких малых размеров для улучшения результатов ранней диагностики периферического рака легкого.

ВЫВОДЫ

1. Методика предварительной КТ-навигации позволила повысить результативность трансбронхиальной биопсии при периферических новообразованиях в легких менее 3 см в максимальном измерении на 25.9 % при визуализации «приводящего» бронха, $p = 0.005$.

2. Анализ диагностической результативности трансбронхиальной биопсии у пациентов с образованиями в легких до 3 см после предварительного КТ-навигационного планирования показал, что результативность биопсии, выполненной при дополнительном рЭБУС контроле возрастает до 62.9 %, $p < 0.001$, а при сочетании рЭБУС и рентгеноскопического контроля до 70.1 %, $p < 0.001$.

3. Учет результатов низкодозной перфузионной КТ при планировании трансбронхиальной биопсии солидных очагов в легких малого размера под контролем КТ в режиме флюороскопии позволил увеличить результативность бронхобиопсии при солидных образованиях в легких до 86 %, $p < 0.001$.

4. Разработана и внедрена в клиническую практику новая методика трансбронхиальной биопсии при периферических образованиях в легких до 3 см, выполняемая после КТ-навигации под КТ контролем в режиме флюороскопии, позволила получить диагностически значимый материал для морфологической верификации диагноза при отсутствии рентгенологических признаков «приводящего» бронха, при наличии в легких очагов по типу «матового стекла», а также при размерах периферических очагов солидного и субсолидного характера до 1 см в 68.2% случаев, $p < 0.001$.

5. Сравнительный анализ показателей чувствительности и точности методов лучевой и эндоскопической навигации при периферических образованиях в легких до 3 см в максимальном измерении показал эффективность сочетанного их применения. Показатели чувствительности и точности при использовании предварительной КТ-навигации в монорежиме составили 52.1 % и 56.3 % соответственно. При дополнительном использовании рЭБУС показатели чувствительности и точности возрастают до 68.0 % и 67.4 %. Комбинированный метод бронхоскопии с предварительной Ктн, рЭБУС и рентгеноскопии улучшают

результативность бронхобиопсии на 29.8 % при повышении показателей чувствительности до 78.2 % и точности 70.1 %. Внедрение нового метода лучевой навигации – КТ контроля в режиме флюороскопии - позволило увеличить его диагностическую чувствительность до 82.0 % и точность до 67.0 %, в том числе при очагах по типу «матового стекла» и при размерах образований менее 1 см.

6. Разработан алгоритм получения диагностически значимого биопсийного материала в амбулаторных условиях у пациентов с подозрением на периферический рак легкого 1 стадии. При определении оптимального «маршрута» биопсийных инструментов для выполнения трансбронхиальной биопсии всем пациентам необходимо проведение предварительной КТ-навигации.

7. Установлено, что сочетание нескольких методов контроля положения биопсийных инструментов в процессе выполнения вмешательства (рЭБУС, рентгеноскопии и КТ-флюороскопии) способствует получению адекватного материала для морфологической верификации диагноза в 63,8 % случаев, в том числе при очагах по типу «матового стекла» и при размерах образований менее 1 см. КТн+БС+ТББ+рЭБУС показана при визуализации «приводящего» бронха к солидному очагу размерами $1 \leq 3$ см в центральной или средней зонах любой доли. КТн+БС+ТББ+рЭБУС+Rg показана при визуализации «приводящего» бронха к солидному, субсолидному очагу $1 \leq 3$ см, в периферической зоне любой доли. КТн+БС+ТББ+КТф целесообразно проводить в технически сложных ситуациях, таких как отсутствие визуализации «приводящего» бронха, при очагах по типу «матового стекла; при субсолидных и солидных очагах, размерами менее 1 см.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с очаговыми образованиями в легких вне зависимости от технического оснащения рекомендуется проводить бронхоскопию с предварительной КТ-навигацией. Среди бронхобиопсий предпочтение следует отдавать щеточной или щипцовой или их комбинации.
2. Пациентам с подозрением на периферический рак легкого бронхоскопию предпочтительно проводить в комбинации с предварительной КТ навигацией для определения «приводящего» к образованию бронха и рЭБУС для уточнения топики образования в легком, что позволяет повысить результаты бронхобиопсии на 32.9%.
3. У пациентов с признаками отсутствия «приводящего» бронха по данным предварительной КТн и малых размерах образования предпочтительно выполнять комбинированные варианты навигации рЭБУС+Rg для контроля положения биопсийных инструментов в зоне патологических изменений, что обеспечивает прирост получения диагностически значимого материала на 29.8 %.
4. При выявлении периферических образований субсолидной структуры с размерами солидного компонента 1 см и менее, а также очагов по типу «матового стекла» после предварительной КТн целесообразно выполнять бронхоскопию под КТ контролем в режиме флюороскопии.
5. Предложенные варианты предварительной и в сочетании с навигаций в режиме реального времени позволяют выбирать рациональный подход к биопсийным методикам при периферическом раке легкого малых размеров.
6. При выявлении визуализационных признаков неопластического процесса и неэффективности бронхоскопической диагностики следует расценивать полученные результаты как ложноотрицательные и направлять пациентов на хирургическую диагностику (ТТБ, VATS).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белкин, А.Н. Новое в Классификации новообразований легких и плевры (ВОЗ, 2021 г., 5-е издание) / А.Н. Белкин, Г.Г. Фрейнд // Архив патологии. -2022. - №84(5). -C.28-34.
2. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Российская Федерация. Краткий обзор, 2016 г. / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Москва: Всемирная организация здравоохранения. -2016. -C10.
3. Гомболевский, В. А. Ведение пациентов с солидными очагами в легких, выявленными при скрининге рака легкого / В. А. Гомболевский, А.Е. Николаев, А.Н. Шапиев [и др.] // Новости хирургии. -2019. -T27.№ 5.
4. Гомболевский, В. А. Методические рекомендации по скринингу рака легкого / сост. // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». В. А. Гомболевский, И. А. Блохин, А. Ш. Лайпан [и др.] / ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ». -2020. -№56. –С 60. -doi: 10.18484/2305-0047.2019.5.553
5. Доклад о тенденциях в области употребления табака в Европе 2019 г. / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения. -2019. — С68 с.
6. Котляров, П.М. Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких / П.М. Котляров // Пульмонология. -2017. - №4. -C.472- 477.
7. Котляров, П.М. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого / П.М. Котляров // Лучевая диагностика и терапия. -2015. -№1. -C.56-63
8. Котляров, П.М. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого и его распространенности, мониторинге послеоперационных изменений / П.М. Котляров, З.С. Темирханов, К.Е. Флеров [и др.] // Вестник РНЦРР. -2013. URL:http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/flerov_v13.htm 6.
9. Котляров, П.М. Возможности магнитно - резонансной томографии в диагностике периферического рака легкого / П.М. Котляров, Е.В. Гамова, Н.В. Нуднов // Медицинская визуализация. -2002. -№4. -C.35-39.

10. Котляров, П.М. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике паразитарных и опухолевых поражений легких / П.М. Котляров, Н.И. Сергеев // Сибирский онкологический журнал. –2016. -№15(4). –С.33-39.
11. Котляров, П.М. Мультипланарные реконструкции и виртуальная бронхоскопия в оценке состояния трахео – бронхиальной системы по данным мультирезовой компьютерной томографии / П.М. Котляров, З.С. Темирханов, Е.В. Щербахина // Лучевая диагностика и терапия. -2011. -Т.2. № 2. -С.50-55.
12. Котляров, П.М. Мультиспиральная компьютерно– томографическая виртуальная бронхоскопия при бронхоэкстатической болезни и остеохондропластической бронхопатии / П.М. Котляров, Н.В. Нуднов, Е.В. Егорова // Пульмонология. -2014. -№4. -С.68-72.
13. Лепехин, И.В. Совмещенная ПЭТ/КТ в стадировании рака легкого / И.В. Лепехин, А.С. Грищенков, И.В. Бойков [и др.] // Материалы 6 всероссийского конгресса «Радиология-2012». -М., -2012. -С.311-312.
14. Мелдо, А.А. Реализация инновационного подхода в медицине на примере интеллектуальной системы диагностики рака легкого Doctor Alzimov / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, В.М. Моисеенко [и др.] // Практическая онкология. -2019. -Т.20, №1. - С.64–71.
15. Мурзин, Я.Ю. Роль трансторакальной пункции в дифференциальной диагностике очаговых образований легких / Я.Ю. Мурзин, Н.В, Черниченко, Н.Ю, Яровая [и др.] // Вестник РНЦРР. – 2012. -С.20-32.
16. Петросян, А. П. Использование терминов «очаг» и «образование» в протоколах описания компьютерно-томографических исследований легких (обзор литературы) / А. П. Петросян, Н. К. Силантьева, З. Н. Шавладзе, [и др.] // РАДИОЛОГИЯ — ПРАКТИКА. -2018. -№ 2(68). -С56-66.
17. Силантьева, Н.К. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике / Н.К. Силантьева, А.П. Петросян, З.Н. Шавладзе [и др.] // Сибирский онкологический журнал. -2017. – №16(5). -С18-26. - <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-18-26tation>

18. Солодкий, В. А. Роль мультипланарных реконструкций при постпроцессинговой обработке изображений в диагностике очаговых образований легких / В.А. Солодкий, П.М. Котляров, Е.В. Щербахина [и др.] // Медицинская визуализация. -2010. -Т№ 2. -С.81-86.
19. Сравнительный бюллетень Российской Федерации 2009 и 2016 годы. ВОЗ (2016). Дата обращения: 5 января 2021. Архивировано 20 апреля 2021 года.
20. Толстанова, М.С. Динамическая ПЭТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике рака легкого и неопухолевых заболеваний / М.С. Толстанова // Торакальная радиология. -СПб, -2012. -С.202—203.
21. Толстанова, М.С. Повышение эффективности ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике рака легкого / М.С. Толстанова // Материалы всероссийского национального конгресса «Радиология-2012». - М., -2012. -С588-589.
22. Туманбаев, А.М. Практические особенности и значение трансторакальной трепан биопсии в диагностике периферического рака легкого под контролем ультразвука / А.М. Туманбаев, У.Д. Балпаев А.У Ысмайыл [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3. -DOI 10.17513/spno.32590
23. Тюрин, И.Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики / И.Е. Тюрин //Практическая пульмонология. -2008; -№2. -С -15–22.
24. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин // - СПб. ООО«ЭЛБИ-СПб». - 2003. –С.371.
25. Уткин, Л.В. Интеллектуальная система выбора лечения на основе каскада случайных лесов в рамках анализа выживаемости / Л.В.Уткин, М.А.Рябинин, А.А.Мелдо // Труды Международной научной конференции «IEEE Northwest Russia Conference On Mathematical Methods in Engineering And Technology: MMET NW 2018» СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ». –2018. –С.534-537.
26. Уткин, Л.В. Медицинские системы искусственного интеллекта на примере диагностики рака легкого / Л.В.Уткин, О.С.Ипатов, А.А.Мелдо // Материалы 5-й Всероссийской научно-технической конференции

«Суперкомпьютерные технологии (СКТ-2018)»: Сборник докладов в 2-х томах. – 2018. -№ 2. –С.127-131.

27. Уткин, Л.В. Случайные леса и метод хорд для интеллектуальной диагностики рака легких / Л.В. Уткин, М.А. Рябинин, А.А .Мелдо // Сборник докладов в 2-х томах. –СПбГЭТУ «ЛЭТИ». –2018. -№2. –С.11-14.

28. Харченко, В. П. Алгоритм инструментальной диагностики злокачественных новообразований легких / В. П. Харченко, Н. В. Черниченко, А. А. Гваришивили [и др.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55.№ 4. – С.459-462. – EDN KYLPLX.).

29. Шаповалов, А.С. Результативность трансторакальной биопсии под контролем компьютерной томографии / А.С. Шаповалов, С.А. Белов, А. А. Григорюк [и др.] -2023. -№2. -<https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-2-37-40>.

30. Abdurixiti, M. Current progress and quality of radiomic studies for predicting egfr mutation in patients with non-small cell lung cancer using pet/ct images: a systematic review / M. Abdurixiti, M. Nijiati, R. Shen [et al] // Br J Radiol. -2021. -Vol.94. -P. 20201272. -doi: 10.1259/bjr.20201272.

31. Aguado-Barrera, ME. Radiogenomics in lung cancer: Where are we? / ME. Aguado-Barrera, P. Sosa-Fajardo, A. Gómez-Caamaño [et al] // Lung Cancer. –2023. - Vol.176. -P.56-74. -doi: 10.1016/j.lungcan.2023.01.001.

32. Alessandrino, F. Radiogenomics in renal cell carcinoma / F. Alessandrino, AB. Shinagare, D. Bossé [et al] // Abdom Radiol (NY). -2019. -Vol. 44(6). -P.1990-1998. - doi: 10.1007/s00261-018-1624-y. PMID: 29713740.

33. Alexopoulou, E. MR imaging findings of an atypical pulmonary hamartoma in a 12-year-old child / E. Alexopoulou, N. Economopoulos, K. Priftis [et al] // Pediatr Radiol. –2008. –Vol.№38(10). –P.1134-1137.

34. Ali, EAA. Transbronchial biopsy using an ultrathin bronchoscope guided by cone-beam computed tomography and virtual bronchoscopic navigation in the diagnosis of pulmonary nodules / EAA. Ali, H. Takizawa, N. Kawakita [et al] // Respiration. -2019. –Vol.98. -P.321– 328.

35. Allred, D.C. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis./ D.C. Allred, J.M. Harvey, M. Berardo // Mod.Pathol.- 1998.- V. 11.- P. 155-168.
36. Asano, F. CT-guided transbronchial diagnosis using ultrathin bronchoscope for small peripheral pulmonary lesions / F. Asano, Y. Matsuno, Y. Komaki [et al] // Kokyuki Gakkai Zasshi. -2002. –Vol.40.№1. -P. 11–16.
37. Asano, F. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using a bronchoscope insertion guidance system combined with endobronchial ultrasonography with a guide sheath / F. Asano, Y. Matsuno, A. Tsuzuku [et al] // Lung Cancer. -2008. –Vol.60. – P.366– 73.
38. Asano, F. Transbronchial diagnosis of a pulmonary peripheral small lesion using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation / F. Asano, Y. Matsuno, T. Matsushita [et al] // J Bronchol. -2002. -Vol.9. - P.108–111.
39. Asano, F. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy: a randomized clinical trial / F. Asano, N. Shinagawa, T Ishida [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. –2013. –Vol.188. -P.327– 33.
40. Asano, F. Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial / F. Asano // BMC Pulm Med. –2017. –17(1). –P.184.
41. Assaad, M.W. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum / M.W Assaad, L. Pantanowitz, C.N. Otis // Diagn. Cytopathol. –2007. –Vol.11. –P.705–709.
42. Bhasker, R Koppula. PET-CT in Clinical Adult Oncology: III. Gastrointestinal Malignancies / R Koppula. Bhasker, C Gabriel. Fine, A Ebada. Salem [et al] // Cancers (Basel). -2022. –2668. -doi: 10.3390/cancers14112668.
43. Bin Essa, N. PET/CT in treatment response assessment in lung cancer. When should it be recommended?/ N, Bin Essa, Z, Kaplar, N, Balaji [et al] // Nucl Med Commun. -2023. –Vol.44(12). -P.1059-1066. -doi: 10.1097/MNM.0000000000001757.
44. Biswas, A. Diagnostic yield of the virtual bronchoscopic navigation system guided sampling of peripheral lung lesions using ultrathin bronchoscope and protected

bronchial brush / A. Biswas, HJ. Mehta, PS. Sriram // Turk. Thorac. J. -2019. -Vol.20. - P.6– 11.

45. Bo, L. Diagnosing a solitary pulmonary nodule using multiple bronchoscopic guided technologies: a prospective randomized study / L. Bo, C. Li, L. Pan [et al] // Lung Cancer. -2019. -Vol.129. -P.48– 54.

46. Bojan, Z. Influence of narrow band imaging (NBI) videobronchoscopy on the assessment of central lung cancer extension and therapeutic decision / Z. Bojan, P. Branislav, J. Aleksandra et al. // Cancer Invest. – -2009. -Vol.27№9. – P.918-923.

47. Bondue, B. High diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy performed under cone beam CT guidance: results of a randomized Belgian monocentric study / B. Bondue, O. Taton, F. Tannouri // BMC Pulm Med. -2023. -Vol.27;23(1). – P.185. d-oi: 10.1186/s12890-023-02492-7. PMID: 37245012; PMCID: PMC10224575.

48. Brioulet, J. Percutaneous CT-guided lung biopsy for the diagnosis of persistent pulmonary consolidation / J. Brioulet, A. David, C. Sagan [et al] // Diagn Interv Imaging. -2020. -Vol.101(11). -P.727-732. -doi: 10.1016/j.diii.2020.07.007.

49. Brothwell, MRS. Radiogenomics in the Era of Advanced Radiotherapy / MRS. Brothwell, CM. West, AM. Dunning // Clin Oncol (R Coll Radiol). -2019. -Vol.31(5). - P.319-325. -doi: 10.1016/j.clon.2019.02.006.

50. BTS Guidelines for the Investigation and Management of Pulmonary Nodules by Callister et al.// Thorax. -2015.-70:ii1-ii54. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207168

51. Burks, AC. Bronchoscopic Diagnostic Procedures Available to the Pulmonologist / Burks, AC. J. Akulian // Clin Chest Med. -2020. -Vol. 41(1). -P.129-144. -doi: 10.1016/j.ccm.2019.11.002. PMID: 32008625.

52. Callister, ME. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules / ME. Callister, DR. Baldwin, AR. Akram // Thorax. -2015. -Vol.70. -P.1-54. -doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168

53. Cam, N. Pulmonary Atypical Adenomatous Hyperplasia: Diagnostic and Therapeutic Implications / N. Cam, K. Nicholas, D. Nick [et al] // Cureus. -2019. - Vol.11(11). -P.6079. -doi: 10.7759/cureus.6079.

54. Can, TS. Comparison of the diagnostic accuracy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in pulmonary nodules: a prospective study / TS. Can, G. Uzan // Pol J Radiol. -2019. - Vol.27(84). -P.498-503. -doi: 10.5114/pjr.2019.91200. PMID: 32082446; PMCID: PMC7016491.
55. Canon Medical Systems // https://global.medical.canon/products/computed-tomography/suresubtraction_clinicalgallery_iodine_mapping (дата обращения 28.02.24)
56. Cao, L. Discriminating between bronchiolar adenoma, adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung with CT / L. Cao, Z. Wang, T. Gong [et al] // Diagn Interv Imaging. -2020. -Vol. 101(12). -P.831-837. -doi: 10.1016/j.diii.2020.05.005.
57. Cao, Q. Lung cancer screening study from a smoking population in Kunming / Q. Cao, Q. Zhang, KX. Zhou [et al] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. -2022. -Vol.26(19) -P.7091-7098. -doi: 10.26355/eurrev_202210_29894. PMID: 36263557
58. Chandrika, S. Recent Developments in Advanced Diagnostic Bronchoscopy / S. Chandrika, L. Yarmus // Eur. Respir. - 2020. -Vol.29. -P.190184. -doi: 10.1183/16000617.0184-2019. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
59. Chang, C. A clinically practical radiomics-clinical combined model based on pet/ct data and nomogram predicts egfr mutation in lung adenocarcinoma / C. Chang, S. Zhou, H. Yu [et al] // Eur Radiol. -2021. -Vol. 31. -P.6259–68. -doi: 10.1007/s00330-020-07676-x
60. Chang, N. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in pulmonary malignant lesions: a meta-analysis / N. Chang, XH. Wang, LB. Cui [et al] // Transl Lung Cancer Res. -2019. -Vol. 8(6). -P.738-747. -doi: 10.21037/tlcr.2019.10.08. PMID: 32010553; PMCID: PMC6976369.
61. Chao, TY. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration increases the diagnostic yield of peripheral pulmonary lesions: a randomized trial / TY. Chao, MT. Chien, CH. Lie // Chest. – 2009. -Vol.136. -P. 229– 36.

62. Chen, AC. Robotic bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: a Multicenter Pilot and Feasibility Study (BENEFIT) / AC. Chen, NJ. Pastis, AK. Mahajan [et al] // Chest. -2021. -Vol.159(2). -P.845–52.
63. Chen, C. Contrast-Enhanced CT Texture Analysis: a New Set of Predictive Factors for Small Cell Lung Cancer. / C. Chen, X. Ou, H. Li [et al] // Mol Imaging Biol. -2020. -Vol.22(3). -P.745-751. -doi: 10.1007/s11307-019-01419-1.PMID: 31429049
64. Chen, J. Outcome of PET-Negative Solid Pulmonary Nodules: A Retrospective Study / J. Chen, V. Mehta, V. Chowdhary [et al] // Acad Radiol. -2021. -Vol.28(5). - P.628-633. -doi: 10.1016/j.acra.2020.03.016
65. Chen, ML. Low-dose spectral CT perfusion imaging of lung cancer quantitative analysis in different pathological subtypes / ML. Chen, YY. Wei, XT. Li [et al] // Transl Cancer Res. -2021. -Vol.10(6). -P.2841-2848. -doi: 10.21037/tcr-20-3479.
66. Chi, A. Comparison of Long-term Survival of Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer After Surgery vs Stereotactic Body Radiotherapy / A. Chi // JAMA Network Open. -2019. -Vol 2(11). -P.1915724.
67. Choi, SJ. Preparation of compact agarose cell blocks from the residues of liquid-based cytology samples / SJ. Choi, YI. Choi, L. Kim // Korean J Pathol. -2014. - Vol.№48(5). – P.351-60. -doi: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.5.351
68. Chung, M.H. MR imaging of solitary pulmonary lesion: emphasis on tuberculomas and comparison with tumors / M.H. Chung, H.G. Lee , S.S. Kwon [et al] // Magn Reson Imaging. -2000. -Vol 11(6). -P.629-37.
69. Cicenia, J. Augmented Fluoroscopy: A New and Novel Navigation Platform for Peripheral Bronchoscopy / J. Cicenia, K. Bhadra, S, Sethi [et al] // J. Bronchol. Interv. Pulmonol. -2021. -Vol.28. -P.116–123. -doi: 10.1097/LBR.0000000000000722.
70. Cohen, J.G. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients / J.G. Cohen, E. Reymond, M. Lederlin [et al] // Eur J Radiol. -2015. –Vol.84. -P.738—44. -doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.031

71. Colarinha, P. Why And When To Request For A Pet/Ct Scan In A Lung Cancer Patient? / P. Colarinha, // Rev Port Cir Cardiotorac Vasc. -2020. – Vol 27(3). -P.167-177. -PMID: 33068505.
72. Corr, F. Radiogenomic Predictors of Recurrence in Glioblastoma-A Systematic Review / F. Corr, D. Grimm, B. Saß [et al] // J Pers Med. -2022. -Vol.12(3). - P.402. -doi: 10.3390/jpm12030402.
73. Cozzi, D, Radiomics in pulmonary neuroendocrine tumours (NETs) / D. Cozzi, E. Bicci, E. Cavigli [et al] // Radiol Med. -2022. –Vol. 127(6). -P. 609-615. -doi: 10.1007/s11547-022-01494-5.
74. Criner, GJ. Interventional Bronchoscopy / GJ. Criner, R. Eberhardt, S. Fernandez-Bussy [et al] // Am J Respir Crit Care Med. -2020. -Vol.202(1). -P.29-50. -doi: 10.1164/rccm.201907-1292SO. PMID: 32023078.
75. Cuk, V. Virtual bronchoscopy and 3D spiral CT reconstructions in the management of patient with bronchial cancer--our experience with Syngo 3D postprocessing software / V. Cuk, S. Belina, R. Fure [et al] // Coll Antropol. -2007. - Vol.31.(1). -P.315-320.
76. Deborah, R. Buyers move cautiously into digital radiography / R. Deborah // Diagnostic Imaging. –2001. –P.51–54.
77. Demura, Y. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax / Y. Demura, T. Tsuchida, T. Ishizaki et al. //J. Nucl. Med. —2003. –Vol.№ 44. -P.540—548.
78. Dewaguet, J. Dual-Energy CT Perfusion of Invasive Tumor Front in Non-Small Cell Lung Cancers / J. Dewaguet, MC. Copin, A. Duhamel [et al] // Radiology. -2022. - Vol.302(2). -P.448-456. -doi: 10.1148/radiol.2021210600. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34783594.
79. DiBardino, D.M., Diagnostic Yield of Cone-Beam-Derived Augmented Fluoroscopy and Ultrathin Bronchoscopy Versus Conventional Navigational Bronchoscopy Techniques / D.M., DiBardino, R.Y., Kim, Y., Cao [et al] // J. Bronchol. Interv. Pulmonol. -2022. -doi: 10.1097/LBR.0000000000000883.

80. Diez-Ferrer, M. Ultrathin bronchoscopy with and without virtual bronchoscopic navigation: influence of segmentation on diagnostic yield / M. Diez-Ferrer, A. Morales, C. Tebé [et al] // Respiration. -2019. -Vol.97. -P. 252–8.
81. Dong. Comparison of the outcomes of sublobar resection and stereotactic body radiotherapy for stage T1-2N0M0 non-small cell lung cancer with tumor size \leq 5 cm: a propensity score matching analysis / Dong // J Thorac Dis. -2020. –Vol.12(10). -P.5934-5944.
82. Du, B. Can 18F-FDG PET/CT predict EGFR status in patients with non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis / B. Du, S. Wang, Y. Cui [et al] // BMJ Open. -2021. –Vol.11(6). -P.044313. -doi: 10.1136/bmjopen-2020-044313. PMID: 34103313; PMCID: PMC8190055.
83. Du, Q. Dynamic Observation of Lung Nodules on Chest CT Before Diagnosis of Early Lung Cancer / Q. Du, J. Peng, X. Wang [et al] // Front Oncol. -2022. –Vol.12. - P.713881. -doi: 10.3389/fonc.2022.713881. PMID: 35356216; PMCID: PMC8959853.
84. Duke. J.D., Fernandez-Bussy S., Reisenauer J. Combined Portable Cone Beam Computed Tomography and Robotic-Assisted Bronchoscopy Impacting Diagnosis of a Solitary Pulmonary Nodule: A Case Report / J.D. Duke, S., J. Fernandez-Bussy Reisenauer // AME Case Rep. -2022. -Vol.6. -P. 23. -doi: 10.21037/acr-22-5.
85. Ernst, A. D-light autofluorescence in the detection of premalignant airway changes: a multicenter trial / A. Ernst, M.J. Simoff, N.M. Praveen [et al] // Journal of Bronchology. –2005. –Vol.12 (3). –P.133 - 138.
86. Esakov, YS. Clinical efficacy of ct-guided transthoracic needle biopsy of peripheral lung lesions / Y.S. Esakov, I.V. Shrainer, E.I. Kirpichnikova [et al] // –2022. –Vol.5. –P.34-42. -doi: 10.17116/hirurgia202205134. PMID: 35593626
87. Fantin, A. Endoscopic Technologies for Peripheral Pulmonary Lesions: From Diagnosis to Therapy / A. Fantin, M. Manera, V. Patruno [et al] // Life (Basel). -2023. - Vol.17;13(2). -P.254. -doi: 10.3390/life13020254. -PMID: 36836612; -PMCID: PMC9959751.
88. Farjah, F. Fleischner Society Guideline Recommendations for Incidentally Detected Pulmonary Nodules and the Probability of Lung Cancer / F. Farjah, S. Monsell

// J Am Coll Radiol. –2022. –Vol. 19(11). –P. 1226-1235. - doi: 10.1016/j.jacr.2022.06.018.

89. Faroni, L. Role of Stereotactic Radiation Therapy in Operable and Inoperable Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer / L. Faroni, L. Collie, F. Gabrielli // Curr Treat Options Oncol. -2022. –Vol.23(9). -P.1185-1200. -doi: 10.1007/s11864-022-01002-x.

90. Fatihoglu, E. MRI in Evaluation of Solitary Pulmonary Nodules / E. Fatihoglu, S. Biri, S. Aydin [et al] // Turk Thorac J. -2019. –Vol. 20(2). -P.90-96. -doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18049.

91. Feng, H. Free-breathing radial volumetric interpolated breath-hold examination sequence and dynamic contrast-enhanced MRI combined with diffusion-weighted imaging for assessment of solitary pulmonary nodules / H. Feng, G. Shi, H. Liu [et al] // Magn Reson Imaging. –2021. –Vol.75. -P.100-106. -doi: 10.1016/j.mri.2020.10.009.

92. Fernandes, S. Solitary pulmonary nodule imaging approaches and the role of optical fibre-based technologies / S. Fernandes, G. Williams, E. Williams [et al] // Eur Respir J. -2021. –Vol.57(3). -P.2002537. -doi: 10.1183/13993003.02537-2020

93. Fielding, D. First human use of a new robotic-assisted fiber optic sensing navigation system for small peripheral pul-monary nodules / D. Fielding, F. Bashirzadeh, JH. Son [et al] // Respiration. -2019. – Vol.98(2). -P.142–50.

94. Finkelstein, SE. Comparative evaluation of super highresolution CT scan and virtual bronchoscopy for the detection of tracheobronchial malignancies / SE. Finkelstein, DS. Schrump, DM. Nguyen [et al] // Chest. -2003. – Vol.124(5). -P.1834–1840.

95. Finkelstein, SE. Virtual bronchoscopy for evaluation of the thorax / SE. Finkelstein, RM. Summers, DM. Nguyen [et al] // Thorac Cardiovasc Surg. -2002. – Vol.123(5). -P.967–972.

96. Fischer, S. A Radiogenomic Approach for Decoding Molecular Mechanisms Underlying Tumor Progression in Prostate Cancer / S. Fischer, M. Tahoun, B. Klaan [et al] // Cancers. -2019. –Vol.11. –P.1293.

97. Fu, YF. Endobronchial ultrasound-guided versus computed tomography-guided biopsy for peripheral pulmonary lesions: A meta-analysis / YF. Fu, JH. Zhang, T. Wang [et al] // Clin Respir J. -2021. –Vol.15(1). -P.3-10. -doi: 10.1111/crj.13275.

98. Fukada, T. The usefulness of a simple classification for bronchoscopic findings for diagnosis of peripheral pulmonary tumor / T. Fukada, K. Morita, N. Kurimoto [et al] // Respiration. -2021. (MS.Nr: RES- 2020-6-40/R1 RESUBMISSION).
99. Fukuma, S. Association between Histological Types and Enhancement of Dynamic CT for Primary Lung Cancer / S. Fukuma, T. Shinya, J. Soh [et al] // Acta Med Okayama. -2020. -Vol.74(2). -P. 129-135. -doi: 10.18926/AMO/58271. PMID: 32341587.
100. Fukuoka, M. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) / M. Fukuoka // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology. -2011. -Vol.29(21). -P.2866-2874.
101. García-Garrigós, E. Best Protocol for Combined Contrast-Enhanced Thoracic and Abdominal CT for Lung Cancer: A Single-Institution Randomized Crossover Clinical Trial / E. García-Garrigós, JJ. Arenas-Jiménez Sánchez-Payá // J.AJR Am J Roentgenol. -2018. -Vol.210(6). -P.1226-1234. -doi: 10.2214/AJR.17.19185.
102. Gilbert, FJ. Comparative accuracy and cost-effectiveness of dynamic contrast-enhanced CT and positron emission tomography in the characterisation of solitary pulmonary nodules / FJ. Gilbert, S. Harris, KA. Miles [et al] // Thorax. -2022. -Vol.77(10). -P.988-996. -doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216948.
103. Gilbert, FJ. Dynamic contrast-enhanced CT compared with positron emission tomography CT to characterise solitary pulmonary nodules: the SPUtNIk diagnostic accuracy study and economic modelling / FJ. Gilbert, S. Harris, KA. Miles [et al] // Health Technol Assess. -2022. -Vol.26(17). -P.1-180. -doi: 10.3310/WCEI8321.
104. Giri, M. Advancements in navigational bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: A review with special focus on virtual bronchoscopic navigation / M. Giri, H. Dai, A. Puri [et al] // Front Med (Lausanne). -2022. - Vol. 10(9). -P.989184. -doi: 10.3389/fmed.2022.989184.

105. Goorsenberg, A. Advances in Optical Coherence Tomography and Confocal Laser Endomicroscopy in Pulmonary Diseases / A. Goorsenberg, KA. Kalverda, J. Annema // Respiration. -2020. –Vol.99(3). -P.190-205. -doi: 10.1159/000503261.
106. Grimm, L. Computational approach to radiogenomics of breast cancer: luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms / L.J. Grimm, J. Zhang, M. Mazurowski // J. Magn. Reson. Imaging. -2015. –Vol.42(4). -P.902-907.
107. Groheux, D. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: literature review / D. Groheux, G. Quere, E. Blanc [et al] // Diagn Interv Imaging. -2016. –Vol.97(10). -P.1003-17. -doi: 10.1016/j.diii.2016.06.020
108. Guo, C. Application and Progress of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy in Department of Thoracic Surgery / C. Guo, X. Diao, C. Huang // Chinese. –2022. –Vol.25(2). –P.118-123. -doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.02. PMID: 35224965; PMCID: PMC8913287.
109. Guo, XW. World Large cystic-solid pulmonary hamartoma: A case report / XW. Guo, XD. Jia, AD. Ji [et al] // J Clin Cases. -2022. –Vol.10(8). -P. 2650-2656. -doi: 10.12998/wjcc.v10.i8.2650.PMID: 35434052
110. Guo, Y. The diagnostic and predictive efficacy of 18F-FDG PET/CT metabolic parameters for EGFR mutation status in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis / Y. Guo, H. Zhu, Z. Yao // Eur J Radiol. -2021. –Vol. 141. –P.109792. -doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109792.
111. Hadique, S. Utility of FDG PET/CT for assessment of lung nodules identified during low dose computed tomography screening / S. Hadique, P. Jain, Y. Hadi // BMC Med Imaging. -2020. –Vol.20(1). -P.69. -doi: 10.1186/s12880-020-00469-0.
112. Haenssle, H. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists / H. Haenssle, C. Fink, R. Schneiderbauer [et al.] // Ann. Oncol. –2018. –Vol.29(8). –P.1836–1842.
113. Hajjar, W. Complications and Risk Factors of Patients Undergoing Computed Tomography-Guided Core Needle Lung Biopsy: A Single-Center Experience / WM.

Hajjar, IM. Fetyani, RM. Alqarni // Cureus. -2021. -Vol.13(8). -P.16907. -doi: 10.7759/cureus.16907.

114. Hang Xu. Spectral CT-based radiomics signature for distinguishing malignant pulmonary nodules from benign / Xu. Hang, Zhu. Na, Yue. Yong [et al] // BMC Cancer. -2023. -P.23-91.

115. Hansen MS. The fraction of lung cancer attributable to smoking in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Study / MS. Hansen, I. Licaj, T. Braaten [et al] // Br J Cancer. -2021. –Vol.124(3). -P.658-662. -doi: 10.1038/s41416-020-01131-w.

116. Harding-Theobald, E. Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma / E. Harding-Theobald, J. Louissaint, B. Maraj [et al] // Aliment Pharmacol Ther. -2021. –Vol. 54(7). –P.890-901. -doi: 10.1111/apt.16563.

117. Harzheim, D. Bronchoscopic transparency- mal nodule access: feasibility and safety endoscopic unit / D. Harzheim, D. Sterman, PL. Shah // Respiration. -2016. – Vol.91(4). –P.302–6.

118. Hasegawa, M. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening / M. Hasegawa, S. Sone, S. Takashima [et al] // Br J Radiol. -2000. –Vol.73. -P.1252-9. - doi: 10.1259/bjr.73.876.11205667

119. Häussinger, K. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial / K. Häussinger, H. Becker, F. Stanzel [et al] // Thorax. –2005. –Vol.60(6). –P.496-503.

120. Hautmann, H. High diagnostic yield from transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules using low-dose CT-guidance. / H. Hautmann, MO. Henke, H. Bitterling // Respirology. -2010. -Vol.15(4). -P.677-82. -doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01741.x. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20409025.

121. Heber, MacMahon. Practice Guideline / M. Heber, D. Naidich, J. Goo [et al] // Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017 // Radiology. -2017. –Vol.284(1). -P.228-243. -doi: 10.1148/radiol.2017161659.

122. Hemmi, O. Impact of reduced smoking rates on lung cancer screening programs in Japan / O. Hemmi, Y. Nomura, H. Konishi [et al] // J Clin Oncol. -2020. – Vol.50(10). -PP.1126-1132. -doi: 10.1093/jjco/hyaa104.PMID: 32577728
123. Herth, FJ. Bronchoscopic transparenchymal nodule access (BTPNA):first in human trial of a novel procedure for sampling solitary pulmonary nodules / FJ. Herth, R. Eberhardt, D. Sterman [et al] // Thorax. -2015. –Vol.70(4). –P.326–32.
124. Hohenforst-Schmidt, W., Cone Beam Computertomography (CBCT) in Interventional Chest Medicine—High Feasibility for Endobronchial Realtime Navigation / W. Hohenforst-Schmidt, P. Zarogoulidis, T. Vogl [et al] // J. Cancer. -2014. -Vol.5. - P.231–241. -doi: 10.7150/jca.8834.
125. Hohenforst-Schmidt, W., Radiation Exposure of Patients by Cone Beam CT during Endobronchial Navigation—A Phantom Study / W. Hohenforst-Schmidt, R. Banckwitz, P. Zarogoulidis [et al] // J. Cancer. -2014. -Vol.5. – P.192–202. -doi: 10.7150/jca.8395.
126. Hong, IK. Diagnostic and Predictive Values of 18F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in EGFR-Mutated Advanced Lung Adenocarcinoma / IK. Hong, JM. Lee, IK. Hwang [et al] // Cancer Manag Res. -2020. –Vol.12. -P.6453-6465. -doi: 10.2147/CMAR.S259055.
127. Hong, P. Korean Pulmonary Heterotopic Ossification Simulating a Pulmonary Hamartoma: Imaging and Pathologic Findings and Differential Diagnosis / P. Hong, JS. Lee, KS. Lee // J Radiol. -2022. –Vol. 23(6). -P.688-690. -doi: 10.3348/kjr.2022.0156.PMID: 35617995
128. <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/kurenie-v-rossii-monitoring-2022>
129. <https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/#>
130. Huang, CT. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy with or without a guide sheath for peripheral pulmonary malignancy / CT. Huang, Chang LY, Chen CY [et al] // ERJ Open Res. -2021. – Vol.7(3). - P.00267-2021. -doi: 10.1183/23120541.00267-2021.

131. Huang, CT. Radial endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy for peripheral pulmonary malignancy: biopsy- or brushing-first? / CT. Huang, YJ. Tsai, CC. Ho [et al] // BMC Pulm Med. -2019. –Vol. 19(1). -P.193. -doi: 10.1186/s12890-019-0961-0.
132. Huang, T. Correlation study between flash dual source CT perfusion imaging and regional lymph node metastasis of non-small cell lung cancer / T. Huang, H. Sun, X. Luo [et al] // BMC Cancer. -2020. –Vol.20(1). -P. 547. -doi: 10.1186/s12885-020-07032-8. PMID: 32532248; PMCID: PMC7291763.
133. Hynek, M. The Use of CT Pattern in Differentiating Non-invasive, Minimally Invasive and Invasive Variants of Lung Adenocarcinoma / M. Hynek , F. Jiri, K. Gabriela [et al] // Anticancer Res. -2021. –Vol.41(9). –P.4479-4482. –doi: 10.21873/anticanres.15257.
134. Hyuna, Sung PhD. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA / Sung. PhD. Hyuna, Ferlay. MSc. Jacques, ME, L. Rebecca [et al] // Cancer J Clin. -2021. –Vol.71(3). -P.209-249.
135. IAC-IARC-WHO International Joint Editorial Board. WHO Reporting System for Lung Cytopathology. 1st ed. World Health Organization; 2022. IAC-IARC-WHO Cytopathology Reporting Systems; vol. 1
136. Ishida, T. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial / Ishida, T. // Thorax. –2011. –66(12). –P.1072-1077.
137. Jacob, Sands. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation / S. Jacob, C. Martin, C. Sebastien [et al] // J Thorac Oncol . –2021. –Vol.16(1). –P.37-53. -doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.127. Epub 2020 Nov 12. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.127
138. Jeong, Y. Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization, and Guidance for Further Diagnostic Workup and Treatment / Y. Jeong, C. Yi, K. Lee // Am J Roentgenol. -2007. –Vol.188(1). –P.57–68. - doi:0.2214/ajr.05.2131

139. Jesper, H. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round / H. Jesper, A. Haseem, D. Asger [et al] // J Thorac Oncol. -2009. -Vol.4(5). -P.608-14. -doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f.
140. Jiang, L. (18)F-FDG PET/CT characteristics of pulmonary sclerosing hemangioma vs. pulmonary hamartoma / L. Jiang, Y. Huang, Q. Tang [et al] // Oncol Lett. -2018. -Vol.16(1). -P.660-665. - doi: 10.3892/ol.2018.8660. PMID: 29930720.
141. Jiyoung, Yoon. Utility of CT radiomics for prediction of PD-L1 expression in advanced lung adenocarcinomas / Y. Jiyoung, J.S. Young, H. Kyunghwa [et al] // Thoracic Cancer. -2020. -P.993 – 1004.
142. Ju, Gang Nam. Histopathologic Basis for a Chest CT Deep Learning Survival Prediction Model in Patients with Lung Adenocarcinoma / G. Ju, P. Samina, M. Chang [et al] // -2022. -Vol.305(2). -P.441-451. -doi: 10.1148/radiol.213262.
143. Kakinuma, R. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer / R. Kakinuma, H. Ohmatsu, M. Kaneko [et al] // J Comp Assist Tomogr. -2004. – Vol.28. -P.17—23.
144. Kandathil, A. Lung Cancer Recurrence: (18)F-FDG PET/CT in Clinical Practice / A. Kandathil, RC III. Sibley, RM. Subramaniam // AJR Am J Roentgenol. -2019. -Vol.213(5). -P.1136-1144. -doi:10.2214/AJR.19.21227.
145. Kawakita, N. Cone-beam computed tomography versus computed tomography-guided ultrathin bronchoscopic diagnosis for peripheral pulmonary lesions: A propensity score-matched analysis / N. Kawakita, H. Takizawa, H. Toba [et al] / Respirology. -2021. -Vol.26(5). -P.477-484. -doi: 10.1111/resp.14016.
146. Kawakita, N. Cone-beam computed tomography-guided endobronchial ultrasound using an ultrathin bronchoscope for diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a prospective pilot study / N. Kawakita, H. Toba, S. Sakamoto [et al] // J Thorac Dis. -2023. -Vol.28 №15(2). -P.579-588. -doi: 10.21037/jtd-22-1369.
147. Kazerooni, Ella A. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4) American College of Radiology; Society of Thoracic Radiology / Ella A.

Kazerooni, John H M. Austin, William C. Black [et al] // J Thorac Imaging. –2014. – Vol.29(5). –P.310-6. -doi: 10.1097/RTI.0000000000000097.

148. Khorfan. Survival of Primary Stereotactic Body Radiation Therapy Compared With Surgery for Operable Stage I/II Non-small Cell Lung Cancer / Khorfan // Ann Thorac Surg. -2020. –Vol.110. –P.228-35.

149. Kim, J. Usefulness of CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsies in Patients with Suspected Pulmonary Infection / J. Kim, KH. Lee, JY. Cho [et al] // Korean J Radiol. –2020. –Vol.21(5). –P.526-536. -doi: 10.3348/kjr.2019.0492. PMID: 32323498; PMCID: PMC7183825.

150. Kiranantawat, N. Determining malignancy in CT guided fine needle aspirate biopsy of subsolid lung nodules: Is core biopsy necessary? / N. Kiranantawat, S. McDermott, M. Petranovic // Eur J Radiol Open. -2019. -Vol.4(6). –P.175-181. -doi: 10.1016/j.ejro.2019.04.006. PMID: 31080850; PMCID: PMC6502735.

151. Ko, KH. Value of (1)(8)f-fdg uptake on pet/ct and cea level to predict epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma / KH. Ko, HH. Hsu, TW. Huang [et al] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. -2014. – Vol.41. –P.1889–97. -doi: 10.1007/s00259-014-2802-y.

152. Komal, Seher. Indeterminate Pulmonary Nodules in Osteosarcoma Are Associated With Increased Risk of Pulmonary Metastasis / S. Komal, S. Haleema, K. Tooba [et al] // J Pediatr Hematol Oncol. –2021. – Vol.43(6). –P.826-831. - doi: 10.1097/MPH.0000000000002124.

153. Koo, CW. Can MRI contribute to pulmonary nodule analysis? / CW. Koo, A. Lu, EA. Takahashi // J Magn Reson Imaging. -2019. –Vol. 49(7). –P.256-264. -doi: 10.1002/jmri.26587. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575193.

154. Kops, SEP. Diagnostic yield and safety of navigation bronchoscopy: A systematic review and meta-analysis // SEP. Kops, P. Heus, DA. Korevaar [et al] // Lung Cancer. –2023. –Vol.180. –P.107196. -doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107196. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37130440.

155. Kramer, T. Advances in bronchoscopic optical coherence tomography and confocal laser endomicroscopy in pulmonary diseases / T. Kramer, PC. Wijsman, KA.

Kalverda [et al] // Curr Opin Pulm Med. –2023. – Vol.29(1). –P.11-20. - doi: 10.1097/MCP.0000000000000929. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36474462; PMCID: PMC9780043.

156. Kuo, M.D. Behind the Numbers: Decoding Molecular Phenotypes with Radiogenomics—Guiding Principles and Technical Considerations / M.D. Kuo, N. Jamshidi // Radiology. –2014. –Vol.270. –P. 320–325. [CrossRef]

157. Kuśnirczyk, P. Genetic differences between smokers and never-smokers with lung cancer / P. Kuśnirczyk // Front Immunol –2023. –Vol. 14. -P.1063716. doi:10.3389/fimmu.2023.1063716.

158. Lachkar, S. Radial-EBUS and virtual bronchoscopy planner for peripheral lung cancer diagnosis: How it became the first-line endoscopic procedure / S. Lachkar, L. Perrot, D. Gervereau [et al] // Thorac Cancer. – 2022. –Vol.13(20). -P.2854-2860. - doi:10.1111/1759-7714.14629. PMCID: PMC9575082.

159. Lam, A.CL. Predictors of participant nonadherence in lung cancer screening programs: a systematic review and meta-analysis / A.CL. Lam, R. Aggarwal , S. Cheung [et al] // Lung Cancer. -2020. –Vol.146. -P.134-144. -doi: 10.1016/j.

160. Lam, S. In vivo optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions / S. Lam, B. Standish, C. Baldwin [et al] // Clin Cancer Res. – 2008. – Vol.14. –P. 2006-2011.

161. Le, N. Generated from CT-Based Radiomics Signatures for Overall Survival Prediction in Non-Small Cell Lung Cancer / N. Le, Q. Kha, V. Nguyen [et al] // Cancers. -2021. –Vol.13. -P.3616.

162. Le, N. Machine Learning-Based Radiomics Signatures for EGFR and KRAS Mutations Prediction in Non-Small-Cell Lung Cancer / N. Le, Q. Kha, V. Nguyen [et al] // Int. J. Mol. Sci. –2021. –Vol.22. –P.9254.

163. Lemieux, S. Ultrasound-guided transthoracic needle biopsy of the lung: sensitivity and safety variables / S. Lemieux, T. Kim, O. Pothier-Piccinin [et al] // Eur Radiol. -2021. –Vol.31(11). –P.8272-8281. -doi: 10.1007/s00330-021-07888-9. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33880621.

164. Lennartz, S. Texture analysis of iodine maps and conventional images for k-nearest neighbor classification of benign and metastatic lung nodules / S. Lennartz, A. Mager, Hokamp Große [et al] // Cancer Imaging. –2021. –Vol.21. –P.17
<https://doi.org/10.1186/s40644-020-00374-3>
165. Li, M. Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis /M. Li // OncoTargets and Therapy. –2017. –Vol.10. -P.2885-2892.
166. Li, Q. Spectral CT in Lung Cancer: Usefulness of Iodine Concentration for Evaluation of Tumor Angiogenesis and Prognosis / Q. Li, X. Li, XY. Li [et al] // AJR Am J Roentgenol. – 2020. –Vol.215(3). –P.595-602. -doi: 10.2214/AJR.19.22688. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32569515.
167. Li, X. Predictive power of a radiomic signature based on (18)f-fdg pet/ct images for egfr mutational status in nsclc / X. Li, G. Yin, Y. Zhang [et al.] // Front Oncol. –2019. –Vol.9. –P. 1062. - doi: 10.3389/fonc.2019.01062
168. Liam, CK. The diagnosis of lung cancer in the era of interventional pulmonology / CK. Liam, P. Lee, CJ. Yu [et al] // Int J Tuberc Lung Dis. –2021. – Vol.25(1). -P.6-15. -doi: 10.5588/ijtld.20.0588. PMID: 33384039.
169. Liang, M. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Computer-aided Detection of Missed Lung Cancers / M. Liang, W. Tang, D.M. Xu [et al.] // Radiology. – 2016. –Vol.281(1). –P.279–288. – Режим доступа: doi: 10.1148/radiol.2016150063.
170. Lin. Outcomes of stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis / Lin [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. -2019. –Vol.19. – P.98.
171. Liu, H. MRI versus CT for the detection of pulmonary nodules: A meta-analysis / H. Liu, R. Chen, C. Tong [et al.] //Medicine (Baltimore). –2021. –Vol.100(42). –P.27270. -doi: 10.1097/MD.0000000000027270. PMID: 34678861; - PMCID: PMC8542155.
172. Liu, H. Usefulness of diffusionweighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions / H. Liu, Y. Liu, N. Ye // Eur Radiol. –2010. –Vol.20. -P.807–815.

173. Liu, J. Diagnostic performance of diffusion-weighted imaging versus 18F-FDG PET/CT in differentiating pulmonary lesions: an updated meta-analysis of comparative studies / J. Liu, X. Xia, Q. Zou [et al.] // BMC Med Imaging. –2023. – Vol.23(1). –P.37. -doi: 10.1186/s12880-023-00990-y. -PMID: 36899303; PMCID: PMC10007793.
174. Livi, V. Competence in navigation and guided transbronchial biopsy for peripheral pulmonary lesions / V. Livi, E. Barisione, L. Zuccatosta [et al.] // Panminerva Med. –2019. –Vol.61(3). -P.280-289. -doi: 10.23736/S0031-0808.18.03568-1. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30394715.
175. Lou, L. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis / L. Lou, X. Huang, J. Tu [et al.] // Clin Exp Metastasis. –2023. –Vol.40(1). -P.45-52. -doi: 10.1007/s10585-022-10190-7. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36401666.
176. Lovrenski, A. Gardic N, Tegeltija D [et al.] // Cytopathology. –2023. – Vol.34(1). –P.35-42. -doi:10.1111/cyt.13176. Epub 2022 Sep 15.PMID: 36062401
177. Lowe, V. Prospective investigationnt emission tomography in lung nodules / V.J. Lowe, J.W. Fletcher, L. Gobar [et al.]// J. Clin. Oncol. —1998. –Vol.16. —P.1075— 1084.
178. Lv, Y. Assessment of 64-slice spiral computed tomography with perfusion weighted imaging in the early diagnosis of ground-glass opacity lung cancer / Y. Lv, Y. Jin, D. Xu // J BUON. –2016. –Vol.21(4). -P.954-957.
179. Lydia Chelala. Lung-RADS Version 1.1: Challenges and a Look Ahead, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems / L.Chelala, R.Hossain 1, E.A.Kazerooni [et al.] // AJR Am J Roentgenol. -2021. – Vol.216(6). –P.1411-1422. -doi: 10.2214/AJR.20.24807. Epub 2021 Jan 20. DOI: 10.2214/AJR.20.24807
180. Ma, D. Diagnostic efficacy and safety of radial probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for adjacent lesions in segmental or subsegmental bronchi: a single-center retrospective study / D. Ma, J. Zhang, Q. Zeng [et

al.] // BMC Pulm Med. –2023. –Vol.23(1). –P. 485. -doi: 10.1186/s12890-023-02781-1. -PMID: 38049784; PMCID: PMC10696662.

181. Ma, E. ROI for outlining an entire tumor is a reliable approach for quantification of lung cancer tumor vascular parameters using CT perfusion / E. Ma, A. Ren, B. Gao [et al.] // Onco Targets Ther. –2016. –Vol.27(9). –P.2377-2384.

182. Ma, S.H. Peripheral pulmonary nodules: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression / S.H. Ma, H.B. Le, B.H. Jia [et al.] // BMC Cancer. –2008. –Vol.8. – P.186.

183. Mak, RH. Role of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer / RH. Mak, SR. Digumarthy, A. Muzikansky [et al.] // Oncologist. –2011. –Vol.16. –P.319–26. -doi: 0.1634/theoncologist.2010-0300

184. Maren, E. Modeling the Impact of Delaying the Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer During COVID-19 / E. Maren, N. Shipe, H. Diane // Ann Thorac Surg. -2021. –Vol.112(1). -P.248-254. -doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.025.

185. Marin, A. Can dynamic imaging, using 18F-FDG PET/CT and CT perfusion differentiate between benign and malignant pulmonary nodules? / A. Marin, JT. Murchison, KM. Skwarski [et al.] // Radiol Oncol. –2021. –Vol. 55(3). –P.259-267. -doi: 10.2478/raon-2021-0024. -PMID: 34051709; PMCID: PMC8366734.

186. Mario, M. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: What We Have Learned in Two Decades of ITALUNG and What Is Yet to Be Addressed / M. Mario, P. Giulia, P. Donella [et al.] // Diagnostics (Basel). -2023. –Vol.13(13). –P. 2197. -doi: 10.3390/diagnostics13132197.

187. Martin, M. RadioGraphics Update: Lung-RADS 2022 / M. Martin, J. Kanne, L. Broderick [et al.] // Radiographics. –2023. –Vol.43(11). – P.230037. -doi: 10.1148/radiographics.230037.

188. Matsubara, D. Lung cancer with loss of BRG1/BRM, shows epithelial mesenchymal transition phenotype and distinct histologic and genetic features / D. Matsubara, Y. Kishaba, S. Ishikawa [et al.] // Cancer Sci. –2013. – Vol.104(2). – P.266-273. <https://doi.org/10.1111/cas.12065>

189. Matthew, F. PET-CT in Clinical Adult Oncology: II. Primary Thoracic and Breast Malignancies / F. Matthew, R. Bhasker, C. Gabriel // Cancers (Basel). -2022. – Vol.14(11). –P.2689. - doi:10.3390/cancers14112689. DOI: 10.3390/cancers14112689
190. Matthijs, Oudkerk. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives / O.Mattijs, L. ShiYuan, A. Marjolein // Nat Rev Clin Oncol. –2021. –Vol.18(3). –P.135-151. - doi: 10.1038/s41571-020-00432-6.
191. Maurizio, Infante. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography/; DANTE Study Group/ M. Infante, S.Cavuto, F. Romano Lutman [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. -2015. –Vol.191(10). –P.1166-75. - doi:10.1164/rccm.201408-1475OC. PMID: 25760561. DOI: 10.1164/rccm.201408-1475OC
192. Mazurowski, M. Radiogenomic analysis of breast cancer: luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging / M. Mazurowski, J. Zhang, L. Grimm // Radiology. -2014. –Vol.273(2). -P.365-372.
193. Mazzei, M. Quantitative CT perfusion measurements in characterization of solitary pulmonary nodules: new insights and limitations / M. Mazzei, N. Cioffi Squitieri, S. Guerrini // Recenti Prog Med. –2013. –Vol. 104(7-8). –P.430-437.
194. Mazzone, P. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule: A Review / P. Mazzone, L. Louis // - 2022. –Vol.327(3). -P.264-273. Doi: 10.1001/jama.2021.24287.
195. McGuire, A. The diagnostic accuracy and sensitivity for malignancy of radial-endobronchial ultrasound and electromagnetic navigation bronchoscopy for sampling of peripheral pulmonary lesions:systematic review and metaanalysis / A. McGuire, R. Myers, K. Grant [et al.] // J Bronchology Interv Pulmonol. –2020. –Vol.27(2). –P.106–21.
196. Miles, K. Griffiths M.R. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? / K. Miles. // Br J Radiol. –2003. –Vol.76. –P.220–231.
197. Miles, K.A. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology / K.A. Miles, C. Charnsangavej, F. Lee [et al.] // Acad Radiol. –2000. –Vol.7. –P.840–850.

198. Miles, K.A. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? / K.A. Miles // Br J Radiol. –2003. –Vol.76. –P.36–42.
199. Mok, T. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial / T. Mok, Y. Wu, I. Kudaba [et al.] // Lancet. –2019. –Vol.393. –P.1819-1830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955977>.
200. Moreno, S. Radiogenomics Ensemble to Predict EGFR and KRAS Mutations in NSCLC / S. Moreno, M. Bonfante, E. Zurek [et al.] // Tomography. –2021. –Vol.7. –P.154–168.
201. Motsch, E. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization / E. Motsch, N. Becker, M.Gross [et al.] // Journal of Thoracic Oncology. -2015. –Vol.10 (6).
202. Moussa A. Radiogenomics in Interventional Oncology / A. Moussa, E. Ziv // Curr Oncol Rep. -2021. –Vol.23(1). -P.9. -doi: 10.1007/s11912-020-00994-9. PMID: 33387095.
203. Mutsaers A. Stereotactic or Conventional Radiation for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Mutsaers, T. Zhang, A. Louie [et al.] // Cureus. –2023. –Vol.15(4). –P.38198. - doi: 10.7759/cureus.38198.- PMID: 37252503; PMCID: PMC10224746.
204. Nadig, TR. Guided Bronchoscopy for the Evaluation of Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis / TR. Nadig, N. Thomas, PJ. Nietert [et al.] // Chest. –2023. –Vol.163(6). –P.1589-1598. -doi: 10.1016/j.chest.2022.12.044.
205. Nardini, M. Pulmonary nodules precision localization techniques / M. Nardini, J. Dunning // Future Oncol. –2020. –Vol.16(16s). –P. 15-19. -doi: 10.2217/fon-2019-0069. Epub 2020 May 21. PMID: 32437209.
206. National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial / J Thorac Oncol. –2019. –Vol.14(10). –P.1732-1742. -doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.

207. Ng, Q. Lung cancer perfusion at multi-detector row CT: reproducibility of whole tumor quantitative measurements / Q.S. Ng, V. Goh, H. Fichte [et al.] // Radiology. -2006. –Vol.239(2). -P.547–553.
208. Nguyen, R. Impact of smoke-free ordinance strength on smoking prevalence and lung cancer incidence / R. Nguyen, L. Vater, L. Timsina [et al.] // Cepha DP. PLoS One. – 2021. –Vol.16(4). – P.0250285. -doi: 10.1371/journal.pone.0250285. eCollection 2021.PMID: 33861796
209. Ohno, Y. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT / Y. Ohno, H. Koyama, K. Matsumoto // Radiology. –2011. –Vol.258(2). –P.599-609.
210. Ohno, Y. Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion Area-Detector CT: Preliminary Comparison of Diagnostic Performance for N Stage Assessment With FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer / Y. Ohno, Y. Fujisawa, N. Sugihara [et al.] // AJR Am J Roentgenol. –2017. –Vol.209(5). - P.253-262.
211. Oki, M. Diagnostic value of ultrathin bronchoscopy in peripheral pulmonary lesions: a narrative review / M. Oki, H. Saka // J Thorac Dis. -2020. –Vol.12(12). – P.7675-7682. -doi: 10.21037/jtd-2020-abpd-001. PMID: 33447460; PMCID: PMC7797850.
212. Oki, M. Novel thin bronchoscope with a 1.7-mm working channel for peripheral pulmonary lesions / M. Oki, H. Saka, C. Kitagawa [et al.] // Eur. Respir. J. -2008. –Vol.32. –P.465– 71.
213. Oki, M. Ultrathin bronchoscopy for diagnosing peripheral pulmonary lesions / M. Oki // Respir Investig. -2023. –Vol.61(6). –P.711-719. -doi: 10.1016/j.resinv.2023.07.008. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37708637.
214. Oki, M. Use of an ultrathin vs thin bronchoscope for peripheral pulmonary lesions:a randomized trial / M. Oki, H. Saka, F. Asano [et al.] // Chest. –2019. –Vol. 6(5). -P.954–64.
215. Ondrejka, G. Accuracy Analysis of Narrow Band Imaging (NBI) Bronchoscopy Compared To White Light Bronchoscopy in the Diagnostics of Lung

Tumours / G. Ondrejka, O. Majek, J. Skrickova [et al.] // Chest. – 2010. –Vol.140 (4). – P.462A.

216. Ost, D. AQuIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the AQuIRE Registry / D. Ost, A. Ernst, X. Lei [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2016. –Vol. 193. -P.68–77.

217. Ost. D, A randomized trial of CT fluoroscopic-guided bronchoscopy vs conventional bronchoscopy in patients with suspected lung cancer / D. Ost, R. Shah, E. Anasco // Chest. -2008. -Vol.134(3). – P.507-513. -doi: 10.1378/chest.08-0160. Epub 2008 Jul 18.- PMID: 18641093.

218. Owens, C. The lung cancers: staging and response, CT, 18F-FDG PET/CT, MRI, DWI: review and new perspectives / C. Owens, S. Hindocha, R. Lee [et al.] // Br J Radiol. –2023. –Vol.96(1148). –P.20220339. -doi: 10.1259/bjr.20220339. PMCID: PMC10392646.

219. Ozdemir, O. A 3D Probabilistic Deep Learning System for Detection and Diagnosis of Lung Cancer Using Low-Dose CT Scans [Электронный ресурс] / O. Ozdemir, R. Russell, A. Berlin // arXiv:1902.03233v1 [cs.CV]. – 2019.

220. Palma, D. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis / D. Palma, O. Visser, F. Lagerwaard [et al.] // J Clin Oncol. –2010. – Vol.28(35). -P.5153-5159.

221. Pastorino, U. Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial / U. Pastorino, M. Silva, S. Sestini [et al.] // Ann Oncol. –2019. –Vol.117. –P. 9-10. -doi: 10.1093/annonc/mdz117

222. Pastorino, U. Randomized Controlled Trial. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening Affiliations expand / U. Pastorino, N. Sverzellati, S. Sestini [et al.] // Eur J Cancer. –2019. –Vol.118. -P.142-148. - doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.009.

223. Perera, M. MRI versus CT in Detecting Pulmonary Nodules / M. Perera // Radiology. -2022. –Vol.304(3). -P.51. -doi: 10.1148/radiol.213078.

224. Pertzov, B. The LungVision Navigational Platform for Peripheral Lung Nodule Biopsy and the Added Value of Cryobiopsy / B. Pertzov, E. Gershman, S. Izhakian [et al] // Thorac. Cancer. -2021. -Vol.12. -P. 2007–2012. -doi: 10.1111/1759-7714.14003.

225. Podder S., Efficacy and Safety of Cone-Beam CT Augmented Electromagnetic Navigation Guided Bronchoscopic Biopsies of Indeterminate Pulmonary Nodules / S. Podder, S. Chaudry, H. Singh [et al] // Tomogr. Ann Arbor Mich. -2022. -Vol.8. – P. 2049–2058. -doi: 10.3390/tomography8040172. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

226. Polverosi, R. Evaluation of tracheobronchial lesions with spiral CT: comparison between virtual endoscopy and bronchoscopy / R. Polverosi, M. Vigo, S. Baron [et al.] // Radiol Med (Torino). -2001. –Vol.102. - P. 313-319.

227. Pritchett, M.A. Cone-Beam CT With Augmented Fluoroscopy Combined With Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Pulmonary Nodules / M.A. Pritchett, S. Schampaert, J.A.H. de Groot [et al] // J. Bronchol. Interv. Pulmonol. - 2018. -Vol.25. -P.274–282. -doi: 10.1097/LBR.0000000000000536.

228. Pritchett, MA. Cone-beam CT-based Navigation With Augmented Fluoroscopy of the Airways for Image-guided Bronchoscopic Biopsy of Peripheral Pulmonary Nodules: A Prospective Clinical Study / MA. Pritchett, JC. Williams, CC. Schirmer // J Bronchology Interv Pulmonol. -2024. -Vol.1;31(2). -P.175-182. -doi: 10.1097/LBR.0000000000000949. PMID: 37759354.

229. Rebecca, L. Cancer statistics, 2023 / L. Rebecca, K. Miller , S. [et al.] // CA Cancer J Clin. –2023. –Vol.73(1). -P.17-48. -doi: 10.3322/caac.21763.

230. Reck M. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score >/= 50 / M. Reck, D. Rodriguez-Abreu, A. Robinson [et al.] // J Clin Oncol. -2021. –Vol.39. -P.2339-2349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33872070>.

231. Reck, M. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater / M. Reck, D. Rodriguez-Abreu, A. Robinson

[et al.] // J Clin Oncol. –2019. –Vol.37. –P. 537-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668>

232. Rednic, N. US-guided transthoracic biopsy of peripheral lung lesions: pleural contact length influences diagnostic yield / N. Rednic, O. Orasan // Med Ultrason. –2014. –Vol.55(3). -P.295-301. -doi:10.1177/0284185113494984

233. Rekhtman, N. SMARCA4-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primarily smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas / N. Rekhtman, J. Montecalvo, JC. Chang [et al.] // J Thorac Oncol. -2020. –Vol.15(2). –P.231-247.<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.023>

234. Remon, J. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy / J. Remon, JC. Soria, S. Peters // Ann Oncol. –2021. –Vol.32(12). – P.1637-1642. -doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34481037.

235. Rodriguez, EF. Ultrasound-Guided Transthoracic Fine-Needle Aspiration: A Reliable Tool in Diagnosis and Molecular Profiling of Lung Masses / EF. Rodriguez, R. Pastorello, L. Osmani [et al.] // Acta Cytol. – 2020. –Vol.64(3). -P.208-215. -doi: 10.1159/000501421. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31362293.

236. Russo, U. Transthoracic computed tomography-guided lung biopsy in the new era of personalized medicine / U. Russo, V. Sabatino, R. Nizzoli, [et al.] // Future Oncol. -2019. –Vol.15(10). –P.1125-1134. -doi: 10.2217/fon-2018-0527.

237. Sahu, R. E-cigarettes and associated health risks: an update on cancer potential / R. Sahu, K. Shah, R. Malviya [et al.] // Adv Respir Med. - 2023. –Vol.91(6). -P.516-531. -doi:10.3390/arm91060038

238. Sainz, Zuñiga PV. Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis / Z. PV .Sainz, E. Vakil, S. Molina [et al.] // Chest. -2020. – Vol.157(4). -P.994-1011. -doi: 10.1016/j.

239. Sakai, H. Percutaneous transthoracic needle biopsy of the lung in the era of precision medicine / H. Sakai, M. Takeda // J Thorac Dis. -2019. – Vol.11(19). –P.S1213-S1215. -doi: 10.21037/jtd.2019.03.20. PMID: 31245089; PMCID: PMC6560553..
240. Sanchez, F. Detection of solid and subsolid pulmonary nodules with lung MRI: performance of UTE, T1 gradient-echo, and single-shot T2 fast spin echo / F. Sanchez, PN. Tyrrell, P. Cheung [et al.] // Cancer Imaging. – 2023. –Vol.23(1). –P.17. -doi: 10.1186/s40644-023-00531-4. PMID: 36793094; PMCID: PMC9933280
241. Schuhmann, M. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study / M. Schuhmann, K. Bostanci, A. Bugalho [et al] //Eur Respir J. – 2014. –Vol.43(1). -P.233-239.
242. Setser, R., Chintalapani G., Bhadra K., Cone Beam CT Imaging for Bronchoscopy: A Technical Review/ R. Setser, G. Chintalapani, K. Bhadra // J. Thorac. Dis. -2020. -Vol.12. -P.7416–7428. -doi: 10.21037/jtd-20-2382
243. Shi, A. Predictive value of multiple metabolic and heterogeneity parameters of 18F-FDG PET/CT for EGFR mutations in non-small cell lung cancer / A. Shi, J. Wang, Y. Wang [et al.] // Ann Nucl Med. –2022. –Vol.36(4). – P.393-400. -doi: 10.1007/s12149-022-01718-8.
244. Shibuya, K. Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: a new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell lung carcinoma of the lung / K .Shibuya, T. Nakajima, T. Fujiwara [et al.] // Lung Cancer. -2010. –Vol. 69. –P.194-202. -doi:10.1016/
245. Shibuya, K. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer / K. Shibuya, H. Hoshino, M. Chiyo [et al.] // Thorax. – 2003. –Vol.58(11). –P. 989-995.
246. Shinagawa, N. CT guided transbronchial biopsy using ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation / N. Shinagawa, K. Yamazaki, Y. Onodera [et al.] // Chest. -2004. –Vol.125(3). -P.1138–1143.

247. Shu, S. Optimization of the scanning technique and diagnosis of pulmonary nodules with first-pass 64-detector-row perfusion VCT / S. Shu, B. Liu. H. Jiang // Clin Imaging. – 2013. – Vol. №37(2). – P.256-64.
248. Sidhu, J. Fluoroscopy guided percutaneous biopsy in combination with bronchoscopy and endobronchial ultrasound in the diagnosis of suspicious lung lesions - the triple approach / J. Sidhu, G. Salte, I. Christiansen [et al.] // Eur Clin Respir J. -2020. – Vol.7(1). – P.1723303. -doi: 10.1080/20018525.2020.1723303. PMID: 32128079; PMCID: PMC7034437.
249. Soda, M. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer / M. Soda [et al.] – 2007.
250. Spencer C Dyer. Review Implications of the updated Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS version 1.1) for lung cancer screening / S. C. Dyer, B. J. Bartholmai, C. W. Koo // J Thorac Dis. –2020. – Vol.12(11). –P.6966-6977. -doi: 10.21037/jtd-2019-cptn-02. –
251. Steinfort, D. Radiation Dose to Patients and Clinicians During Fluoroscopically-Guided Biopsy of Peripheral Pulmonary Lesions Respiratory care / D. P. Steinfort, P. Einsiedel, L.B. Irving. –2010. –Vol.55(11). -P.1469-1474.
252. Steinfort, D. P. Radial probe EBUS versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: an economic analysis / D. Steinfort, D. Liew, L. Irving // Eur Respir J. -2013. –Vol.41. -P.539–547.
253. Steinfort, D.P. Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial / D.P. Steinfort, J. Vincent, S. Heinze [et al.] // Respir Med. –2011. –Vol.105(11). -P.1704-1711.
254. Steinfort, D.P. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis / D.P., Steinfort, Y.H. Khor, R.L. Manser [et al.] // Eur Respir J. –2011. –Vol.37. -P. 902–910
255. Stoyanova, R. Prostate cancer radiomics and the promise of radiogenomics / R. Stoyanova, M. Takhar, Y. Tschudi [et al.] // Transl. Cancer Res. –2016. –Vol.5 (4). - P.432-447.

256. Sumi, T. Transbronchial needle aspiration with endobronchial ultrasonography and ultrathin bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions / T. Sumi, N. Shijubou, T. Sawai [et al.] // Respir Investig. –2021. –Vol.59(6). –P. 766-771. -doi: 10.1016/j.resinv.2021.04.004. Epub 2021 May 13. PMID: 33992599.
257. Sumita, A. Role of low dose computed tomography on lung cancer detection and mortality - an updated systematic review and meta-analysis / A. Sumita, D. Akhil, G. Nitesh [et al.] // Chest Dis. –2022. –Vol.93(1). -doi: 10.4081/monaldi.2022.2284.
258. Sun, J. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of 152 intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a metaanalysis / J. Sun, D.H. Garfield, B. Lam [et al.] // J Thorac Oncol. –2011. –Vol.6(8). –P.1336-1344.
259. Sun, YL. Diagnostic value of contrast-enhanced CT scans in identifying lung adenocarcinomas manifesting as ground glass nodules / YL. Sun, F. Gao, P. Gao [et al.] // -2018. –Vol.40(7). –P.534-538. -doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.07.010.PMID: 30060363
260. Swensen, S.J. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study / S.J. Swensen, R.W. Viggiano, D.E. Midthun [et al.] // Radiology. – 2000. –Vol.214(1). – P.73–80. -doi: 10.1148/radiology.214.1.r00ja1473
261. Takumi, K. Pulmonary hamartoma: Feasibility of dual-energy CT detection of intranodular fat / K. Takumi, H. Nagano, T. Harasawa [et al.] // Radiol Case Rep. - 2021. –Vol.16(5). -P.1032-1036. -doi: 10.1016/j.radcr.2021.01.062. eCollection 2021 May.PMID: 33680271
262. THarry, J de Koning. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized / J. THarry, M. Carlijn, A. Pim [et al.] // N Engl J Med. – 2020. –Vol.382(6). –P.503-513. -doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
263. Torky, M. Endobronchial ultrasound guided transbronchial cryobiopsy versus forceps biopsy in peripheral lung lesions / M. Torky, WS. Elshimy, MA. Ragab [et al.] // Clin Respir J. –2021. –Vol.15(3). –P.320-328. - doi: 10.1111/crj.13301. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33112480.

264. Trajanovski, S. Towards radiologist-level cancer risk assessment in CT lung screening using deep learning [Электронный ресурс] / S. Trajanovski, D. Mavroeidis, C.L. Swisher [et al.] // ArXiv:1804.01901v2. – 2018.
265. Trisolini R. Performance characteristics and predictors of yield from transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions / R. Trisolini, A. Cancellieri, C. Tinelli [et al.] // Respirology. - 2011. –Vol.16. –P.1144–9.
266. Truong, MT. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule / MT. Truong, JP. Ko, SE. Rossi [et al.] // Radiographics. – 2014. –Vol.34(6). –P.1658-79. - doi: 10.1148/radiographics.346130092
267. Tsushima, K. Comparison of bronchoscopic diagnosis for peripheral pulmonary nodule under fluoroscopic guidance with CT guidance / K. Tsushima, S. Sone, T. Hanaoka [et al] // Respir Med. – 2006. -Vol.100(4). -P.737-45. -doi: 10.1016/j.rmed.2005.07.008.
268. Unterrainer, M. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology / M. Unterrainer, C. Eze, H. Ilhan [et al.] // Radiat Oncol. -2020. –Vol.15(1). – P.88. -doi: 10.1186/s13014-020-01519-1. PMID: 32317029; PMCID: PMC7171749.
269. Usuda, K. Combination Assessment of Diffusion-Weighted Imaging and T2-Weighted Imaging Is Acceptable for the Differential Diagnosis of Lung Cancer from Benign Pulmonary Nodules and Masses / K. Usuda, M. Ishikawa, S. Iwai [et al.] // Cancers (Basel). –2021. –Vol.13(7). –P.1551. -doi: 10.3390/cancers13071551. PMID: 33800560; PMCID: PMC8037373.
270. Usuda, K. How to Discriminate Lung Cancer From Benign Pulmonary Nodules and Masses? Usefulness of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging With Apparent Diffusion Coefficient and Inside / Wall Apparent Diffusion Coefficient Ratio / K. Usuda, S. Iwai, A. Yamagata [et al.] // Clin Med Insights Oncol. –2021. – Vol.15. –P.11795549211014863. -doi: 10.1177/11795549211014863. PMID: 34285624; PMCID: PMC8267030.
271. Vachani, A. Complications After Transthoracic Needle Biopsy of Pulmonary Nodules: A Population-Level Retrospective Cohort Analysis / A. Vachani, M. Zhou, S.

Ghosh [et al.] // J Am Coll Radiol. –2022. –Vol.19(10). – P.1121-1129. – doi:10.1016/j.jacr.2022.04.010. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738412.

272. VanderLaan, PA. Percutaneous Lung Biopsy: Point-Fine-Needle Aspiration First / PA. VanderLaan // AJR Am J Roentgenol. –2022. –Vol. 218(5). –P.794-795. – doi:10.2214/AJR.21.26697. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34730385.

273. Verhoeven, R.L.J. Cone-Beam CT Image Guidance with and Without Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Peripheral Pulmonary Lesions. / R.L.J. Verhoeven, J.J. Fütterer, W. Hoefsloot [et al] // J. Bronchol. Interv. Pulmonol. – 2021. -Vol.28. -P.60–69. -doi: 10.1097/LBR.0000000000000697

274. Voigt, W. Advanced PET imaging in oncology: status and developments with current and future relevance to lung cancer care / W. Voigt // Curr Opin Oncol. –2018. – Vol.30(2). –P.77-83. -doi: 10.1097/CCO.000000000000430.PMID: 29251666

275. Voskrebenev, A. Proton MRI of the Lung: How to Tame Scarce Protons and Fast Signal Decay / A. Voskrebenev, J. Vogel-Claussen // J Magn Reson Imaging. - 2021. –Vol.53(5). –P.1344-1357. -doi: 10.1002/jmri.27122. Epub 2020 Mar 12.PMID: 32166832

276. Vuckovic, D. Mediastinal Cartilaginous Hamartoma / DC. Vuckovic, MP. Koledin, NM. Vuckovic [et al.] // Cureus. –2020. –Vol.12(3). – P.7411. – doi:10.7759/cureus.7411.PMID: 32337135.

277. Wang, C. Evaluation of the dual vascular supply patterns in ground-glass nodules with a dynamic volume computed tomography / C. Wang, N. Wu, Z. Zhang [et al.] // World J Radiol. – 2022. –Vol. 14(6). - P.155-164. -doi: 10.4329/wjr.v14.i6.155. PMID: 35978977; PMCID: PMC9258305.

278. Wang, F. He Risk-stratified Approach for Never- and Ever-Smokers in Lung Cancer Screening: A Prospective Cohort Study in China /F. Wang, F. Tan, S. Shen [et al.] // J.Am J Respir Crit Care Med. – 2023. –Vol. 207(1). – P.77-88.- doi: 10.1164/rccm.202204-0727OC.PMID: 35900139

279. Wang, M. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule / M. JS. Wang, PJ. Nietert, GA. Silvestri // Chest. –2012. –142(2). – P.385-393.

280. Wang, Q. Intra observer and inter observer agreements for the measurement of dualinput whole tumor computed tomography perfusion in patients with lung cancer: Influences of the size and inner air density of tumors / Q. Wang, Zh. Zhang, F. Shan // Thorac Cancer. -2017. -Vol.8(5). -P.427–435.
281. Wang, S. A propensity-matched analysis of surgery and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in the elderly / S. Wang [et al.] // Medicine. -2016. -Vol.95. -P. 52.
282. Wang, S. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning / S. Wang, J. Shi, Z. Ye [et al.] // Eur. Respir. J. -2019. -Vol.53. -P.1800986 [CrossRef]
283. White, CS. Transbronchial needle aspiration: guidance with CT fluoroscopy / CS. White, EA. Weiner, P. Patel // Chest. -2000. -Vol.118(6). -P.1630-8. -PMID: 11115451.
284. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. -2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5). <https://publications.iarc.fr/595>
285. Wielpütz, MO. MRI of Pulmonary Nodules: Closing the Gap on CT / MO. Wielpütz // Radiology. -2022. -Vol.302(3). -P.707-708. -doi: 10.1148/radiol.212516. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34846207.
286. Wislez, M. Clinical characteristics of pneumonoc-type adenocarcinoma of the lung / M. Wislez, M. Massiani, B. Milleron [et al.] // Chest. -2003. -Vol.123. -P.1868-77. DOI: 10.1378/chest.123.6.1868
287. Wu, F. Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer / F. Wu, J. Fan, Y. He [et al.] // Nat Commun. -2021. -Vol.12(1). -P.2540. - doi: 10.1038/s41467-021-22801-0. PMID: 33953163; PMCID: PMC8100173.
288. Wu, L. Spectral CT Analysis of Solitary Pulmonary Nodules for Differentiating Malignancy from Benignancy: The Value of Iodine Concentration Spatial Distribution Difference / L.Wu, G. Cao, L. Zhao [et al.] // Biomed Res Int. -2018. -

Vol.2018. —P.4830659. — doi: 10.1155/2018/4830659. eCollection 2018. PMID: 30627561

289. Wu, W. Malignant-benign classification of pulmonary nodules based on random forest aided by clustering analysis / W. Wu, H. Hu, J. Gong // Phys Med Biol. —2019. —Vol.64(3). —P. 035017.

290. Wu, Y. Diagnostic value of double low-dose targeted perfusion CT imaging for the diagnosis of invasive and preinvasive pulmonary ground-glass nodules: systematic review and meta-analysis / Y. Wu, B. Chen, L. Su [et al.] // Transl Cancer Res. —2022. —Vol.11(8). —P.2823-2833. -doi: 10.21037/tcr-22-790. PMID: 36093551; PMCID: PMC9459560.

291. Xia Y. Inheritance and innovation of the diagnosis of peripheral pulmonary lesions / Y. Xia, Q. Li, C. Zhong [et al.] // Ther Adv Chronic Dis. —2023. —Vol.14. — P.20406223221146723. -doi: 10.1177/20406223221146723. PMID: 36743297; PMCID: PMC9896091.

292. Xiaohua, Ban. Predictive CT features for the diagnosis of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: comparison with squamous cell carcinomas and adenocarcinomas / B. Xiaohua, S. Xinping, H. Huijun [et al.] // Cancer Imaging. — 2021. — Vol.21(2). -Doi: 10.1186/s40644-020-00375-2

293. Xin, Ye. Preliminary exploration of the intravoxel incoherent motion applied in the preoperative evaluation of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer / Ye. Xin, Ch. Shuo, T. Yaru // J Thorac Dis . —2017. — Vol.9(4). —P.1073-1080.

294. Xu, C. Usefulness of virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy for solitary pulmonary nodules / C. Xu, Q. Yuan, Y. Wang [et al.] // Medicine (Baltimore) -2019. —Vol 98. — P.14248.

295. Yakamoto, N. Delayed 18F-FDG PET scan for the differentiation between malignant and benign lesions[abstract] // N. Yakamoto, T. Higashi, H. Sakahara [et al.] // J. Nucl. Med. —1999. —Vol. 40 (suppl). —P. 247.

296. Yamamoto, S. Radiogenomic Analysis of Breast Cancer Using MRI: A Preliminary Study Define the Landscape / S. Yamamoto, D. Maki, R. Korn [et al.] // Am. J. Roentgenol. –2012. –Vol.199. –P.654–663. [CrossRef]
297. Yamamoto, S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): revolutionizing the landscape of lung disease diagnostics / S. Yamamoto, M. Nakayama // J Med Ultrason (2001). – 2023. -doi: 10.1007/s10396-023-01391-y. Epub ahead of print. PMID: 38114815.
298. Yan, XC. Magnetic resonance-guided repeat biopsy of suspicious malignant lung lesions after an initial negative computed tomography-guided Biopsy / XC. Yan, M. Liu, PP. Li [et al.] // J Cancer Res Ther. –2021. – Vol.17(7). –P.1689-1695. - doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1655_21. PMID: 35381740.
299. Yang, B. Quantitative analysis of chest MRI images for benign malignant diagnosis of pulmonary solid nodules / B. Yang, Y. Gao, J. Lu [et al.] // Front Oncol. – 2023. –Vol.13. –P.1212608. -doi: 10.3389/fonc.2023.1212608. PMID: 37601669; PMCID: PMC10436991.
300. Yang, V. X. D. Principles of Doppler OCT. Optical Coherence Tomography in Cardiovascular Research // V.X.D. Yang, I.A. Vitkin // Informa Healthcare, United Kingdom. -2007. –P.305-318.
301. Yang, X. Differentiating Peripherally Located Pulmonary Noncalcified Hamartoma From Carcinoid Using CT Radiomics Approaches / X. Yang, C. Li, J. Hou [et al.] // J Comput Assist Tomogr. –2023. – Vol.47(3). –P.402-411. -doi: 10.1097/RCT.0000000000001414. Epub 2023 Jan 17. PMID: 37185003
302. Yee, T. Imaging of solitary pulmonary nodule—a clinical review // T. Yee, W. Fat // Quant Imaging Med Surg. –2013. - Vol.3(6). -P.316–326.
303. Yi, L. Identification of Pulmonary Adenocarcinoma and Benign Lesions in Isolated Solid Lung Nodules Based on a Nomogram of Intranodal and Perinodal CT Radiomic Features / L.Yi, Z.Peng, Z. Chen [et al] .// Front. Oncol. -2022. -Vol.12. – P.924055. -doi: 10.3389/fonc.2022.924055. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

304. Yoon, SH. 2020 Clinical Practice Guideline for Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy of Pulmonary Lesions: A Consensus Statement and Recommendations of the Korean Society of Thoracic Radiology / SH. Yoon, SM. Lee, CH. Park [et al.] // Korean J Radiol. –2021. –Vol.22(2). –P.263-280. - doi: 10.3348/kjr.2020.0137.
305. Young, M. Percutaneous Lung Lesion Biopsy / M. Young, R. Shapiro // Treasure Island (FL): -2024. –PMID: 30020662.
306. Yuan, DM. Diagnostic efficiency and complication rate of CT-guided lung biopsy: a single center experience of the procedures conducted over a 10-year period / DM. Yuan, YL. Lü, YW. Yao [et al.] // Chin Med J (Engl). –2011. –Vol.124(20). – P.3227-31.
307. Yuan, X. Lung cancer perfusion: can we measure pulmonary and bronchial circulation simultaneously? / X. Yuan, J. Zhang, G. Ao // Eur Radiol. –2012. –Vol.22(8). –P.1665-1671.
308. Yuan. A propensity-matched analysis of stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: the results in a Chinese population / Yuan [et al.] // J Thorac Dis. – 2021. – Vol.13(3). –P.1822-1832.
309. Yuqi, Zhu. Factors associated with concurrent malignancy risk among patients with incidental solitary pulmonary nodule: A systematic review taskforce for developing rapid recommendations / Z. Yuqi, Y. Lan, Li. Qianrui [et al.] // J Evid Based Med. –2022. –Vol.15(2). –P.106-122. -doi: 10.1111/jebm.12481.
310. Zaric, B. Combination of narrow band imaging (NBI) and autofluorescence imaging (AFI) videobronchoscopy in endoscopic assessment of lung cancer extension / B. Zaric, B. Perin, H.D. Becker [et al.] // Med Oncol. – 2012. – Vol.29(3). – P.1638-1642.
311. Zhang, T. Simultaneous Identification of EGFR, KRAS, ERBB2, and TP53 Mutations in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer by Machine Learning-Derived Three-Dimensional Radiomics / T. Zhang, Z. Xu, G. Liu [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol.13. -P.1814 [CrossRef]
312. Zhang, X. Clinical and Computed Tomography Characteristics for Early Diagnosis of Peripheral Small-Cell Lung Cancer / X. Zhang, F. Lv, B. Fu [et al] // Cancer

Manag. Res. – 2022. -Vol.14. -P.589–601. -doi: 10.2147/CMAR.S351561. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

313. Zhao, J. Differential diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT in pulmonary carcinoids versus hamartomas / J. Zhao, H. Wang // Radiol. –2022. –Vol.2. -P.41-S46. -doi: 10.1016/j.acra.2020.10.022.

314. Zheng, X. Ultrathin bronchoscope combined with virtual bronchoscopic navigation and endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions with or without fluoroscopy: A randomized trial / X. Zheng, F. Xie, Y. Li, [et al.] // Thorac Cancer. –2021. –Vol.12(12). –P.1864-1872. - doi: 10.1111/1759-7714.13995. Epub 2021 May 6. PMID: 33956409; PMCID: PMC8201532.

315. Zhong, N. Correlation between multi-slice spiral CT pulmonary perfusion imaging and cavity of microvessel in lung cancer / N. D. Zhong, X. B. Xue, X. B. Yi. – 2010. –Vol.35(12). -P.1242-1247.

316. Zhou, M. Non-Small Cell Lung Cancer Radiogenomics Map Identifies Relationships between Molecular and Imaging Phenotypes with Prognostic Implications / M. Zhou, A. Leung, S. Echegaray [et al.] // Radiology –2018. –Vol.286. –P.307–315. [CrossRef]

317. Zhu, B. Evaluation of dual-energy and perfusion CT parameters for diagnosing solitary pulmonary nodules / B. Zhu, S. Zheng, T. Jiang [et al.] // Thorac Cancer. –2021. –Vol.12(20). –P.2691-2697. -doi: 10.1111/1759-7714.14105.

318. Zhu, J. The value of narrow-band imaging bronchoscopy in diagnosing central lung cancer / J. Zhu, R. Liu, X. Wu [et al.] // Front Oncol. – 2022. –Vol. 12. –P.998770. -doi: 10.3389/fonc.2022.998770. PMID: 36185220; PMCID: PMC9524255.

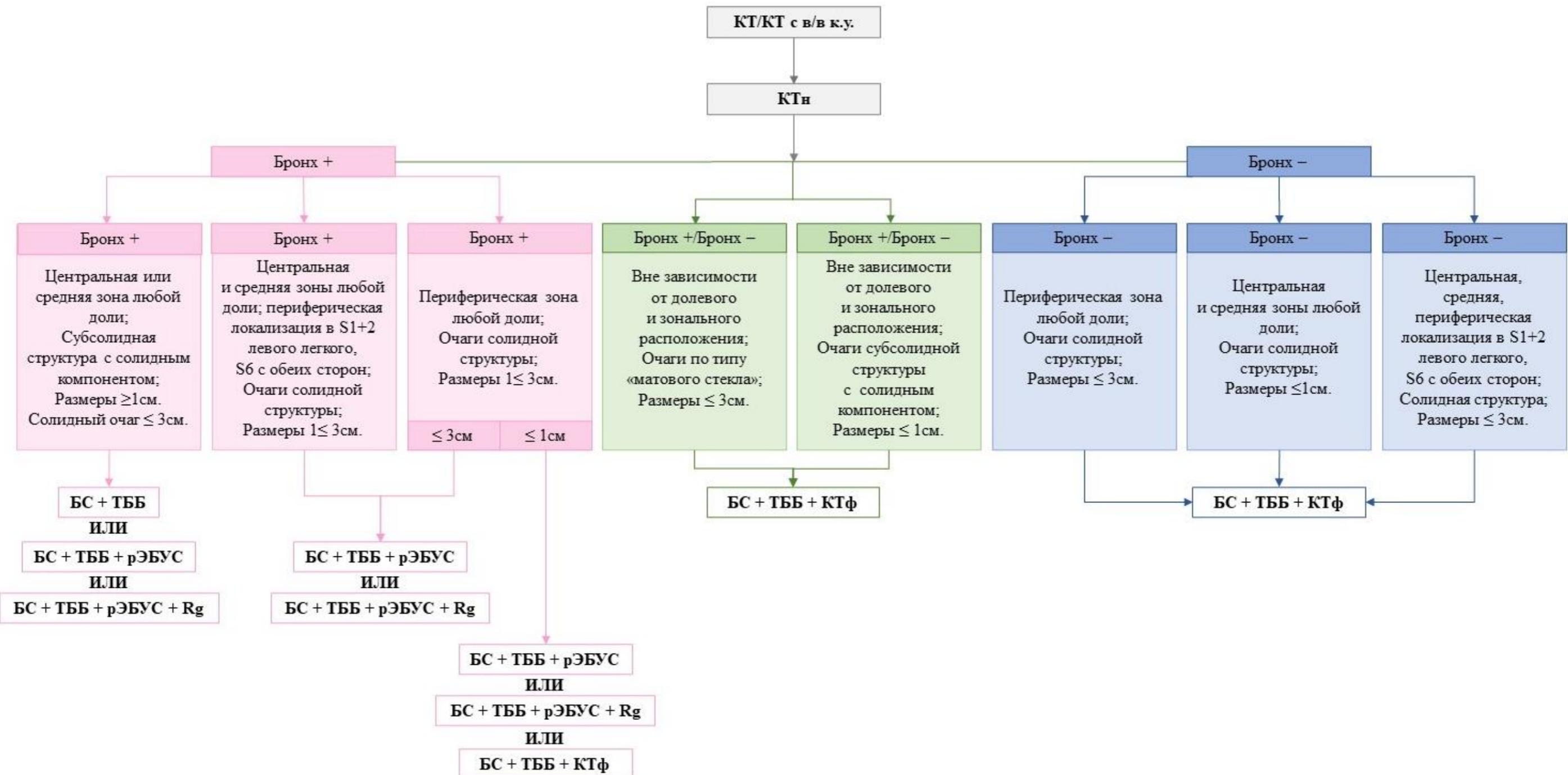
319. Zhu, Q. Novel image features of optical coherence tomography for pathological classification of lung cancer: Results from a prospective clinical trial / Q. Zhu, H. Yu, Z. Liang [et al.] // Front Oncol. – 2022. –Vol.12. –P.870556. -doi: 10.3389/fonc.2022.870556. PMID: 36338729; PMCID: PMC9634220.

320. Zhuang, H. Dual-time-point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant processes / H. Zhuang, M. Pourdehnad, E.S. Lambright [et al.] // J. Nucl. Med. –2001. —Vol. 42. —P.1412—1417.

321. Zou, M. Pulmonary lesions: correlative study of dynamic triple-phase enhanced CT perfusion imaging with tumor angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression / M. Zou, Z. Zhao, B. Zhang [et al.] // BMC Med Imaging. –2021. – Vol.21(1). –P.158. -doi: 10.1186/s12880-021-00692-3. PMID: 34717573; PMCID: PMC8556962.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А. АЛГОРИТМ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ



ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМ СИСТЕМЫ LUNG-RADS.

Категория	Описание	Стадия	Найдены	Дальнейшие действия	Риск малигнизации	Частота в популяции
Неполная (неопределенная)	Данные предыдущей КТ для сравнения не предоставлены	0		Дополнительное сканирование и/или сравнение с предыдущей КТ	–	1%
	Часть легких или все легкие не могут быть оценены (напр. не захвачены в зону сканирования)	0			Определить невозможно	
Негативная Нет узелков, или узелки достоверно доброкачественные	Очаги с очень низкой вероятностью злокачественности в связи с размерами и отсутствием роста	1	Нет очагов в легких	Продолжить ежегодный скрининг с LDCT в 12 месяцев	<1%	
		1	Узелок(и) со специфическими объзвествлениями: <ul style="list-style-type: none">• полное обывзвествление;• центральная кальцификация;• кальцификации в виде «<u>попкорна</u>»;• кальцинат(ы) в виде концентрических (ого) кольц(а), или жироодержащих узелки	Продолжить ежегодный скрининг с LDCT в 12 месяцев	<1%	90%
Доброкачественные изменения	Узелки или узлы с крайне низким риском малигнизации, исходя из их размеров или характера роста	2	Перифиссуральные узелок(и): <10 мм (524 мм ³) Солидный узелок(и): <6мм (<113 мм ³). 	Появление новых узелков <4 мм (<34 мм ³).		
			Частично солидный узелок(и): <6 мм в наибольшем измерении (<113 мм ³) при первичном скрининге.			
			Не солидный узелок(и) (по типу матового стекла GGN): <30 мм (<14137 мм ³) или ≥ 30 мм (≥ 14137 мм ³), но без роста или медленным ростом			
			3 или 4 категория узелков без роста в течение 3-х или > 3 месяцев			

Вероятно, доброкачественные	Вероятно, доброкачественные узелки или узлы- уместно кратковременное наблюдение, в т.ч. узелки с низким риском малигнизации	3	Солидный узелок(и): ≥6 мм, но <8 мм в наибольшем измерении (≥ от 113 до <268 мм ³), или появление новых узелков> 4 мм, но <6 мм (от 34 до <113 мм ³)	Через 6 месяцев LDCT	1-2%	5%
			Частично солидный узелок(и): общий диаметр узелка(ов) ≥ 6 мм (≥ 113 мм ³), с солидным компонентом <6 мм (<113 мм ³) или появление нового узелка <6 мм в диаметре (<113 мм ³)			
			Не солидный узелок(и)(GGN) ≥ 20 мм (≥ 14137 мм ³) на КТ или появление нового узелка (ов).			
Подозрительные	Требуются дополнительные диагностические тесты или биопсия	4A	Солидный узелок(и): ≥ 8 мм, но <15 мм (≥268 до <1767мм ³) в наибольшем измерении, или рост <чем на 8 мм (<268 мм ³) (<268 мм ³) или появление новых узелков от 6 мм, но <8 мм (от 113 до <268 мм ³).	Контроль через 3 месяца LDCT; может быть использована ПЭТ/КТ при солидном компоненте ≥ 8 мм.	5-15%	2%
			Частично солидный узелок(и): общий размер узелка (ов) ≥ 6 мм (≥ 113 мм ³), с солидным компонентом ≥ 6 мм, но <8 мм (≥ 113 до <268 мм ³), или рост узелка(ов), с увеличением солидного компонента <чем на 4 мм (<34 мм ³).			
			Эндобронхиальный узел (узелок)			
Очень подозрительные	Требуются дополнительные диагностические тесты или биопсия	4B	Солидный узелок(и): >15 мм (≥ 1767 мм ³) появление новых узелков или рост узелка(ов) ≥8 мм (≥ 268 мм ³).	КТ грудной полости с контрастированием и без, ПЭТ/КТ и/или биопсия в зависимости от вероятности [2] злокачественного процесса и сопутствующих заболеваний. ПЭТ/КТ может быть использована при ≥ 8 мм солидного компонента.	Более 15%	2%
			Частично солидный узелок(и): с солидным компонентом ≥ 8 мм (≥ 268 мм ³),			

			или рост солидного компонента \geq чем на 4 мм ($\geq 34 \text{ мм}^3$) или появление новых узелков			
		4X	<p>Категория 3 или 4 с анамнезом или находками при визуализации, позволяющими заподозрить рак.:</p> <p>1) появление спикул;</p> <p>2) увеличение в размерах узелков по типу матового стекла в 2 и $>$ раза в течении 1 года;</p> <p>3) увеличение регионарных лимфатических узлов и т.д.</p>			
Другие	Клинически значимые или потенциально клинически значимые результаты (не связанные с раком легкого)	S	Изменения в легких могут соответствовать характеристикам от 0 до 4 категории.	Другие диагностические тесты при клинической необходимости	Определить невозможно	10%