

УДК 616.24-006.6-033.2

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-71-76>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ КОСТНЫХ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

^{1,2}А. В. Ларюков, ^{1,2}Е. К. Ларюкова, ²М. К. Михайлов¹Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань, Россия²Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Цель: разработка конструктивных принципов ранней диагностики костных и церебральных метастазов периферического немелкоклеточного рака легкого (ПНРЛ), основанных на целенаправленном превентивном и персонализированном использовании методов лучевой и ядерной диагностики. **Материалы и методы.** Ретроспективно изучены истории болезни 1473 больных периферическим немелкоклеточным раком легкого с целью исследования особенностей и частоты метастатического поражения костей и головного мозга. Изучены частота и особенности метастазирования ПНРЛ в кости и головной мозг в зависимости от клинико-морфологических особенностей первичной опухоли легкого. На втором этапе проведено превентивное целенаправленное исследование 118 больных ПНРЛ с использованием широкого спектра современных методов лучевой и ядерной диагностики, независимо от наличия клинической симптоматики, для раннего выявления костных и церебральных метастазов. **Заключение.** На основании изучения диагностической значимости методов медицинской визуализации разработан оригинальный алгоритм их использования, который позволяет достоверно улучшить раннюю диагностику костных и церебральных метастазов и улучшить стадирование ПНРЛ.

Ключевые слова: периферический немелкоклеточный рак легкого (ПНРЛ), метастазы в кости, метастазы в головной мозг

MODERN APPROACHES TO EARLY RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF BONE AND CEREBRAL METASTASES OF PERIPHERAL NON-SMALL CELL LUNG CANCER

^{1,2}A. V. Laryukov, ^{1,2}E. K. Laryukova, ²M. K. Mikhailov¹Republic Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia²Kazan State Medical Academy — the affiliate of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Objective: constructive principles development of early diagnosis of bone and cerebral metastases of peripheral non-small cell lung cancer (PNSCLC), is based on the targeted preventive and personalized application of radiological and nuclear diagnostic methods. **Materials and methods.** There was performed the retrospective analysis of medical cards of 1473 patients with peripheral non-small cell lung cancer for the evaluation of the characteristics and frequency of bones and brain metastases. The frequency and features of bone and brain metastases depending on clinical and morphological features of the primary lung tumor were studied. 118 patients with PNSCLC with bone and brain metastases, regardless of clinical symptoms, were examined using a wide range of modern radiological and nuclear methods. **Conclusion:** the original algorithm has been developed on the study of the diagnostic significance of medical imaging methods. The application of this algorithm will significantly improve the early diagnosis of bone and cerebral metastases and improve the staging of PNSCLC.

Key words: peripheral non-small cell lung cancer (PNSCLC), bone metastases, brain metastases

Для цитирования: Ларюков А. В., Ларюкова Е. К., Михайлов М. К. Современные подходы к ранней лучевой диагностике костных и церебральных метастазов периферического немелкоклеточного рака легкого // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. № 3. С. 71–76, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-71-76>.

Введение. Результаты радикального хирургического лечения и применения современных методов консервативной терапии потенциально операбельных больных периферическим немелкоклеточным

раком легкого (ПНРЛ) нельзя считать удовлетворительными [1]. Вероятные причины подобной ситуации: недостаточные сведения о частоте отдаленных метастазов ПНРЛ вообще, и в частности — метастазов в кости и головной мозг [2]; возможность малосимптомного или бессимптомного течения костных и церебральных метастазов [3, 4]; отсутствие разработанных алгоритмов раннего выявления костных и церебральных метастазов ПНРЛ [5–7]; необходимость улучшения стадирования рака легкого с использованием современных методов визуализации [8, 9]; отсутствие критериев для целенаправленного использования методов лучевой и ядерной диагностики у больных ПНРЛ в зависимости от клинико-морфологических особенностей первичной опухоли для раннего выявления костных и церебральных метастазов.

Цель: разработка конструктивных принципов ранней диагностики костных и церебральных метастазов ПНРЛ, основанных на целенаправленном превентивном и персонифицированном использовании методов лучевой и ядерной диагностики, что позволит улучшить стадирование и выбор оптимальной лечебной тактики.

Материалы и методы. Настоящее исследование проводилось на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (г. Казань). Многоуровневый характер исследования предполагает поэтапное выделение нескольких групп больных. *1-я группа* (ретроспективного анализа) сформирована на основании анализа историй болезни и амбулаторных карт 5877 больных раком легкого, которые проходили обследование и лечение с 2006 по 2011 г. Из них отобраны 1473 ПНРЛ, из которых сформирована эта группа. Помимо общепринятых методов диагностики, при наличии клинических проявлений проводилось целенаправленное исследование скелета и головного мозга для исключения метастатического поражения.

В группу собственных исследований включены 118 больных ПНРЛ, которые проходили обследование и лечение с 2011 по 2016 г. Из них сформирована *2-я группа*, которую составил 71 больной ПНРЛ. Этим больным, помимо общепринятых методов диагностики, проводилось целенаправленное исследование скелета и головного мозга для выявления метастатического поражения вне зависимости от наличия жалоб и клинических показаний. Исследование скелета включало проведение ПЭТ/КТ с ФДГ, ОФЭКТ/КТ и МРТ позвоночника и костей таза. При исследовании головного мозга использовали МРТ с внутривенным контрастированием.

Для детального изучения особенностей метастатического поражения головного мозга и уточнения диагностических возможностей МРТ с внутривенным контрастированием в ранней диагностике церебральных метастазов у больных ПНРЛ проведен анализ результатов обследования 47 больных

с метастатическим поражением головного мозга (*3-я группа*).

20 больных ПНРЛ с метастатическим поражением головного мозга, у которых проведено сравнение диагностических возможностей МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином, составили *4-ю группу*.

Критериями отбора пациентов для исследования служили следующие факторы:

- морфологически подтвержденный диагноз рака легкого;
- периферическая форма рака легкого;
- немелкоклеточный морфологический вариант.

Результаты и их обсуждение. В наших публикациях мы провели целенаправленный анализ особенностей метастазирования ПНРЛ и оценили результаты использования современных методов визуализации в ранней диагностике метастазов в кости и головной мозг [10]. При разработке принципиальных подходов к ранней диагностике метастазов ПНРЛ мы опирались на следующие результаты, полученные нами в ходе многоуровневого целенаправленного исследования.

Метастатическое поражение скелета и головного мозга у больных ПНРЛ по частоте занимает соответственно второе и третье место после метастатического поражения легкого. По нашим данным на долю скелетных метастазов приходится 23,7%, на долю церебральных — 14,1% всех отдаленных метастазов ПНРЛ, что свидетельствует о необходимости пристального изучения особенностей метастатического поражения указанных локализаций. Эти результаты получены нами на основании данных ретроспективного анализа 1473 больных ПНРЛ (*1-я группа*), у которых использовались стандартные подходы к диагностике костных и церебральных метастазов — целенаправленное исследование проводилось лишь при наличии клинических проявлений.

Превентивное использование комплекса методов лучевой и ядерной диагностики (ПЭТ/КТ с ФДГ, ОФЭКТ/КТ, МРТ) у 71 больного ПНРЛ (*2-я группа*) независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов костных и церебральных метастазов позволило достоверно ($p < 0,05$) улучшить их выявляемость. Так, в этой группе метастазы в кости выявлены у 42,2% больных, а метастазы в головной мозг — у 9,68%. В то же время у больных *1-й группы* метастазы в кости выявлены в 4,45%, в головной мозг — в 2,3% случаев.

При изучении сроков выявления костных и церебральных метастазов ПНРЛ от момента обнаружения первичной опухоли либо от момента оперативного лечения рака легкого у потенциально операбельных больных получены следующие данные:

- у 40% больных поражение скелета выявлено при первичном обращении, а у 76% больных с мета-

статическим поражением скелета «экспозиция» не превышала 6 месяцев;

— у 29,8% потенциально операбельных больных ПНРЛ метастатическое поражение головного мозга выявлено уже при первичном обращении, а у 21,3% больных метастатическое поражение головного мозга обнаружено не позднее 4 месяцев после оперативного лечения первичной опухоли. Вероятно, метастатическое поражение имело место уже на дооперационном этапе.

Эти данные позволяют настаивать на необходимости превентивного использования современных методов визуализации у больных ПНРЛ с целью своевременного выявления костных и церебральных метастазов.

При изучении прогностического значения размеров, гистологической структуры первичной опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов получены следующие результаты.

Не выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$) в частоте метастатического поражения различных органов, и в частности поражения костей и головного мозга, в зависимости от размеров первичной опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов, в то же время обнаружено статистически достоверное преобладание костных и церебральных метастазов ($p < 0,05$) при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого по сравнению с другими гистологическими вариантами. Кроме того, выявлен высокий процент метастазов в кости и головной мозг при низкодифференцированном гистологическом варианте рака легкого, хотя достоверного преобладания метастатического поражения не отмечено в связи с небольшим количеством больных с данным гистологическим вариантом. Такие результаты получены как в группе ретроспективного анализа (1473 больных), так и в группе собственных наблюдений, что является дополнительным свидетельством их объективности.

Для изучения диагностических возможностей широкого спектра методов лучевой и ядерной диагностики в выявлении костных метастазов ПНРЛ проведено последовательное сравнение результатов ПЭТ/КТ с ФДГ, ОФЭКТ/КТ и МРТ у 71 больного ПНРЛ. Костные метастазы выявлены у 30 (42%) больных, у 9 больных выявлены одиночные метастазы, у 21 больного — множественные метастазы, которые локализовались в различных отделах скелета.

С целью последующего включения в алгоритм ранней диагностики костных метастазов ПНРЛ проведено последовательное сравнение и сопоставление диагностических возможностей современных методов лучевой и ядерной диагностики.

Для сравнения результатов ПЭТ/КТ с ФДГ и ОФЭКТ/КТ в диагностике костных метастазов у 71 больного проанализированы изменения в следующих отделах скелета: шейный отдел позвоночника, грудной отдел позвоночника, поясничный отдел позвоночника, кости таза, ребра и грудина, лопатка

и ключицы, бедренные кости, плечевые кости. Всего проанализировано 240 анатомических отделов скелета у 30 больных с метастатическим поражением скелета (рис. 1).

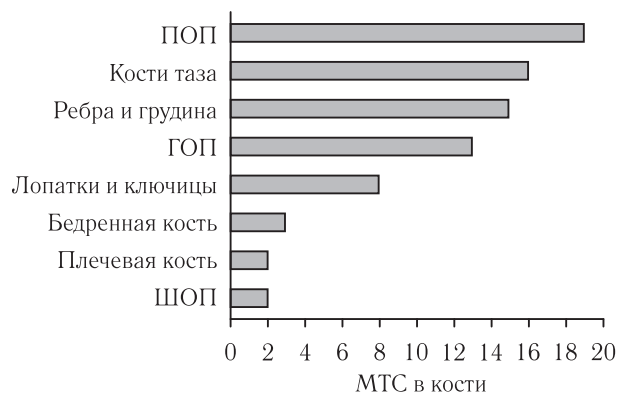


Рис. 1. Локализация метастатического поражения скелета у больных ПНРЛ по анатомическим областям

При использовании комплекса методов лучевой и ядерной диагностики обнаружено поражение 78 анатомических отделов скелета.

Сопоставлены результаты ПЭТ/КТ с ФДГ и ОФЭКТ/КТ. При ПЭТ/КТ выявлено поражение 77 (98,7%) анатомических отделов скелета, в 1 (1,3%) случае получен ложноотрицательный результат, ложноположительных результатов получено не было. При проведении ОФЭКТ/КТ верно выявлено поражение 71 (91%) анатомического отдела скелета. Ложноотрицательные результаты получены в 7 случаях, ложноположительные результаты — в 18 случаях. Сравнительные данные по локализации и количеству выявленных костных метастазов при использовании ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ представлены на рис. 2.

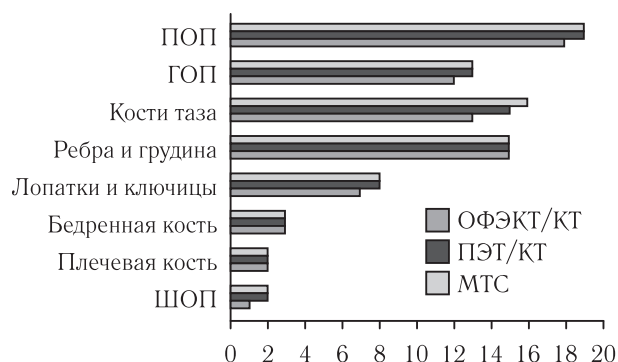


Рис. 2. Количество выявленных метастазов по анатомическим областям скелета на основании результатов ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ у больных ПНРЛ

На основании построения четырехпольных таблиц проведено сравнение чувствительности, специфичности и точности ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ (рис. 3).

Для сравнения диагностических возможностей МРТ, ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ в выявлении метастатического поражения сравнили результаты МРТ позвоночника и костей таза и изменения, выявленные при ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ. Такой подход был

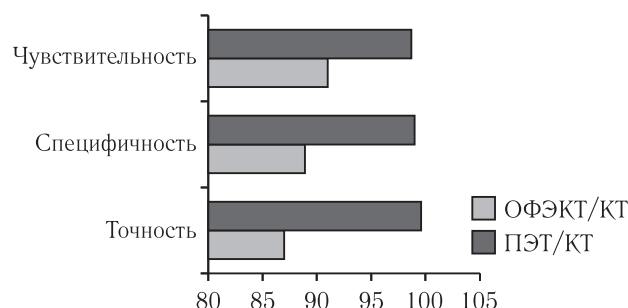


Рис. 3. Сравнительные данные чувствительности, специфичности и точности ПЭТ/КТ с ФДГ и ОФЭКТ/КТ в выявлении костных метастазов ПНРЛ

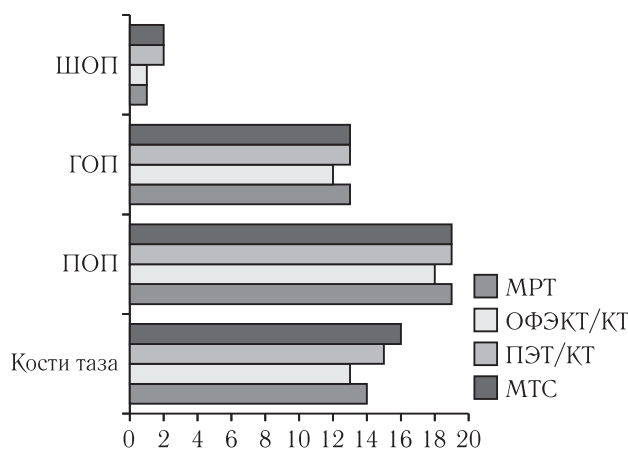


Рис. 4. Сравнительные данные по количеству выявленных метастазов в позвоночнике и в костях таза по результатам ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ и МРТ у больных ПНРЛ

обусловлен отсутствием технической возможности проведения магнитно-резонансной томографии в режиме «все тело». В то же время метастатическое поражение позвоночника и костей таза является преобладающим, на долю этих локализаций с учетом преобладающего множественного характера поражения приходится до 80% очагов (см. рис. 1).

Проведен детальный анализ количества выявленных сигнальных изменений при МРТ, свидетельствующих о метастатическом поражении позвоночника и костей таза, результаты которого сопоставлены с данными ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ и результатами динамического наблюдения. Отмечено, что ПЭТ/КТ с ФДГ позволяет выявить наибольшее количество метастатических очагов и в нашем исследовании превосходит по этому показателю МРТ и ОФЭКТ/КТ (рис. 4).

Проведенная сравнительная оценка чувствительности, специфичности и точности ПЭТ/КТ с ФДГ, МРТ и ОФЭКТ в выявлении метастатического поражения позвоночника и костей таза показала превосходство ПЭТ/КТ (рис. 5).

Предполагая разработку алгоритма превентивного использования ПЭТ/КТ с ФДГ в раннем выявлении костных метастазов у больных ПНРЛ, мы провели оценку экономической целесообразности

подобного подхода [11]. Экономия средств от превентивного использования ПЭТ/КТ с ФДГ у потенциально операбельных больных составила, по нашим данным, 7718,2 руб. на одного больного.

Показателем социально-экономической эффективности превентивного применения ПЭТ/КТ с ФДГ у потенциально операбельных больных ПНРЛ, помимо снижения сроков лечения пациентов, уменьшения финансовых затрат на дорогостоящие лекарственные препараты и необоснованные инвазивные методы лечения, которые включают и не прямые расходы, связанные с потерей трудоспособности, преждевременной смертностью и инвалидизацией, является также социальная и моральная составляющая от правильного и своевременно установленного диагноза, точно определенной стадии онкологического процесса. Все это позволяет выбрать адекватную лечебную тактику, а в ряде случаев избежать неоправданных инвазивных (оперативных) вмешательств, стоимость и значимость которых каждый пациент может оценить только сам.

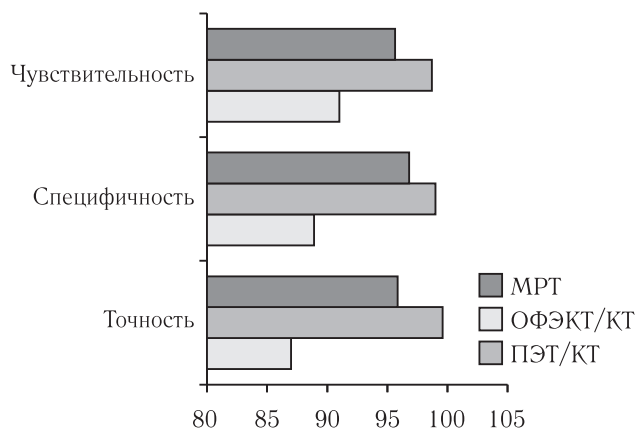


Рис. 5. Сравнительные данные чувствительности, специфичности и точности ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ и МРТ в выявлении метастатического поражения позвоночника и костей таза у больных ПНРЛ

Полученные результаты будут способствовать не только улучшению ранней диагностики, но и правильному подбору больных для проведения хирургического вмешательства.

Общеизвестна точка зрения, что МРТ с внутривенным контрастированием является «золотым стандартом» в обнаружении очаговых образований головного мозга. Однако в связи с появившимися сообщениями о высокой диагностической значимости ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в выявлении церебральных метастазов [7] мы сочли необходимым сравнить диагностические возможности этого комбинированного метода и МРТ с внутривенным контрастированием.

У 20 больных ПНРЛ с церебральными метастазами провели сравнение результатов МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином. Из 15 больных с множественными метастатическими очагами в головном мозге у 6 боль-



Рис. 6. Алгоритм раннего выявления костных и церебральных метастазов ПНРЛ

ных очаги поражения размером более 5 мм сочетались с очагами менее 5 мм, которые не дифференцировались при ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином.

Заключение. Полученные нами результаты явились основанием для разработки алгоритма, базирующегося на персонифицированном подходе к отбору больных ПНРЛ для превентивного использования методов лучевой и ядерной диагностики с целью раннего выявления костных и церебральных метастазов (рис. 6).

Наши рекомендации предполагают:

— применение методов лучевой и ядерной диагностики у потенциально операбельных больных

ПНРЛ вне зависимости от наличия или отсутствия клинической симптоматики скелетных и церебральных метастазов;

— использование ПЭТ/КТ с ФДГ для исключения костных метастазов и МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для исключения церебральных метастазов необходимо у больных с морфологически подтвержденным диагнозом ПНРЛ, с размером первичной опухоли начиная с T2 и выше и следующими гистологическими вариантами: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и низкодифференцированный рак.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Поддубный В.В. Особенности диагностики и лечения крупноклеточного рака легкого // *Российский онкологический журнал*. 2007. № 3. С. 4–8. [Trahtenberg A.H., Frank G.A., Poddubnyi V.V. Features of diagnosis and treatment of large-cell lung cancer. *Russian Oncology Journal*, 2007, No 3, pp. 4–8. (In Russ.)].
2. Scagliotti G., Spiro S. Symptoms, signs and staging of lung cancer // *Carcinoma of the lung*. 1995. Vol. 1, No. 1, pp. 102–132.
3. Данилов В.И., Хасанов Р.Ш., Алексеев А.Г. и др. О совершенствовании медицинской помощи больным с метастатическими опухолями центральной нервной системы в республике Татарстан // *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 2. С. 241–245. [Danilov V.I., Hasanov R.Sh., Alekseev A.G. et al. About improvement of medical care to patients with metastatic tumors of the central nervous system in the Republic of Tatarstan. *Kazan Medical Journal*, 2012, Vol. 93, No. 2, pp. 241–245. (In Russ.)].
4. Bombardieri E., Setti L., Kirienko M. et al. Which metabolic imaging, besides bone scan with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phosphonates, for detecting and evaluating bone metastases in prostatic cancer patients? An open discussion // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. No. 59 (4). P. 381–399.
5. Сергеев Н.И., Фомин Д.К., Котляров П.М. и др. Сравнительное исследование возможностей остеосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностике костных метастазов // *Медицинская визуализация*. 2014. № 4. С. 107–113. [Sergeev N.I., Fomin D.K., Kotlyarov P.M. et al. Comparative study of the possibilities of osteoscintigraphy and magnetic resonance imaging of the whole body in the diagnosis of bone metastases. *Medical visualization*, 2014, No. 4, pp. 107–113. (In Russ.)].
6. Fink K.R., Fink J.R. Imaging of brain metastase // *Surgical Neurology International*. 2013, No. 4. P. 209–219.
7. Palumbo B., Buresta T., Nuvoli S. SPECT and PET serve as molecular imaging techniques and in vivo biomarkers for brain metastases // *Int. J. Mol. Sci*. 2014. No. 15 (6). P. 9878–9893.
8. Heineman D.G., Ten Berge M.G., Daniels J.M. et al. Clinical staging of stage I non-small cell lung cancer in the Netherlands — need improvement in en era with expanding nonsurgical treatment options // *Ann. Thoracic Surgery*. 2016. Vol. 102 (5). P. 1615–1621.
9. Cho J., Choe J.G., Park K. et al. Ratio of mediastinal lymph node SUV to primary tumor SUV in ^{18}F -FDG PET/CT for nodal staging in non-small cell lung cancer // *Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017. Vol. 51 (2). P. 140–146.
10. Ларюков А.В., Ларюкова Е.К. Превентивное использование методов лучевой и ядерной диагностики (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ) залог раннего выявления костных метастазов у больных периферическим немелкоклеточным раком легкого // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина*. 2016. Т. 27, № 4. С. 87–91. [Laryukov A.V., Laryukova E.K. Preventative use of radiological and nuclear methods

(PET/CT, SPECT/CT) is a deposit for early detection of bone metastases in patients with peripheral non-small cell lung cancer. *Bulletin of RNC N.N. Blokhin*, 2016, Vol. 27, No. 4, pp. 87–91. (In Russ.).

11. Ларюков А.В., Хасанов Р.Ш., Ларюкова Е.К. Клинико-экономическая эффективность превентивного использования ПЭТ/КТ с ФДГ у потенциально операбельных больных периферическим

немелкоклеточным раком легкого // *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2017. № 2. С. 37–41. [Laryukov A.V., Khasanov R.Sh., Laryukova E.K. The clinical and economic effectiveness of preventive use of PET/CT with FDG in potentially operable patients with peripheral non-small cell lung cancer. *Public health and health care*, 2017, No. 2, pp. 37–41. (In Russ.).]

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 07.06.2019 г.

Контакт: Ларюков Андрей Викторович, larioukov@mail.ru

Сведения об авторах:

Ларюков Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики ГАУЗ РКЦ Минздрава Республики Татарстан, доцент кафедры ультразвуковой диагностики КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29; e-mail: larioukov@mail.ru;

Ларюкова Елена Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: elaryukova@icloud.com;

Михайлов Марс Константинович — доктор медицинских наук, профессор, академик АН РТ, заведующий кафедрой лучевой диагностики КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: mikhailovmtk@mail.ru.



Уважаемые коллеги!

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр» опубликована книга **«Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть III.**

Соматические заболевания и расстройства»

под редакцией Н. А. Белякова, В. В. Рассохина

В книге, написанной в жанре учебного пособия, избранных лекций и клинических рекомендаций для врачей, рассмотрены коморбидные — вторичные и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции на разных стадиях иммуносупрессии и периодах развития инфекции. Авторы, основываясь на собственном опыте и мировых достижениях в области ВИЧ-инфекции, освещают вопросы, связанные с причинами, патофизиологией, диагностикой оппортунистических инфекций, клиническими особенностями формирования поражения жизненно важных органов и систем, ролью хронических вирусных инфекций, туберкулеза, соматической, в том числе онкологической и психоневрологической патологии. Предложены алгоритмы формулирования развернутого диагноза, тактики лечения коморбидных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции. Книга предназначена и рекомендуется для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.

Получить более подробную информацию об издании можно на сайте Балтийского медицинского образовательного центра:

<http://www.bmoc-spb.ru>

или по электронной почте: ooo.bmoc@mail.ru