На правах рукописи

ТЛОСТАНОВА

Марина Сергеевна

ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЁГКОГО

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Станжевский Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Крживицкий Павел Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением радионуклидной диагностики и терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Румянцев Павел Олегович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии и радиологии в клинике высоких технологий «Белоостров» ООО «Мой медицинский центр Высокие технологии».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита диссертации состоится «____» _____ 2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.055.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им акад. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте Центра: https://rrcrst.ru/dissertaczionnyij-sovet-21.1.055.02/zashhityi-dissertaczij.

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук **Генералов Михаил Игоревич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На протяжении многих лет в разных странах мира рак трахеи, бронхов и лёгких остаётся одной из самых распространённых злокачественных опухолей и основной причиной смерти у онкологических больных. По данным GLOBOCAN, в 2022 году на пяти континентах мира было зарегистрировано 2,2 миллиона новых случаев рака лёгкого (РЛ) и 1,8 миллиона смертей от этого заболевания (https://gco.iarc.who.int).

В Российской Федерации в 2023 году РЛ по показателю заболеваемости у мужчин находился на втором ранговом месте (14,5%) после рака предстательной железы, у женщин занимал восьмое место (3,9%) после злокачественных новообразований других локализаций (Каприн А.Д., 2024). В структуре смертности у мужчин РЛ занимал первое место и характеризовался наибольшим удельным весом (16,9%), у женщин находился на пятом месте (7,7%) после злокачественных опухолей молочной железы, ободочной кишки, поджелудочной железы и желудка (Каприн А.Д., 2024).

Основной особенностью периферического рака лёгкого (ПРЛ) по сравнению с центральной его локализацией является длительное бессимптомное течение, которое приводит к позднему выявлению заболевания. В 2023 году у 70% больных РЛ противоопухолевое лечение начиналось на III-IV стадиях, смертность в первый год после установления диагноза составляла 44,3%, а выявление небольших ЗО лёгких, чаще всего, являлось случайной рентгенологической находкой, обнаруженной при профилактическом обследовании (Каприн А.Д., 2024).

У части больных проблема позднего выявления ПРЛ усугубляется трудностями, возникающими при дифференциальной диагностике злокачественных новообразований, доброкачественных опухолей, опухолеподобных изменений, нетуберкулёзного микобактериоза, а также не прогрессирующих ограниченных форм туберкулёза, протекающих без перифокального обострения. По данным литературы, стёртое течение в дебюте этих заболеваний и схожесть рентгенологической картины в 14-39% случаев приводят к гипердиагностике туберкулёза у пациентов с ПРЛ с задержкой противоопухолевой терапии на 3-12 месяцев (Серегина В.А., 2016; Белова О.С., 2018; Kabashi-Muçaj S., 2021). В 20-40% случаев природу подозрительных очагов в лёгких приходится устанавливать хирургическим путём, оперируя пациентов с предварительным диагнозом «образование неясного генеза». При этом доля пациентов с «доброкачественными» очагами в лёгких, у которых выполненные операции впоследствии признаются чрезмерными или нежелательными, по некоторым данным достигает 20% (Pastorino U., 2019).

Таким образом, совершенствование методов дифференциальной диагностики ПРЛ является актуальной проблемой, решение которой имеет большое практическое значение для последующей успешной терапии,

улучшения исхода опухолевого заболевания и уменьшения числа случаев клинически неоправданных оперативных вмешательств.

Степень разработанности темы исследования

За последнее десятилетие на основе результатов многочисленных многоцентровых скрининговых исследований разработаны рекомендации по тактике ведения больных с впервые выявленными очагами в лёгких. Диагностические алгоритмы подробно сформулированы в системе описания и протоколирования данных МСКТ Lung-RADS (Lung Imaging Reporting and Data System, 2022) (Christensen J., 2024), рекомендациях Британского торакального сообщества (БТС) (Baldwin D.R., 2015), международного общества Флейшнера (MacMahon H., 2017), а также отечественных рекомендациях по ранней диагностике РЛ для врачей первичного звена (https://www.russianradiology.ru/jour).

Общими положениями разработанных материалов стали мульдисциплинарность подхода к диагностике ПРЛ и персонификация тактики ведения пациентов с подозрительными очагами в лёгких после оценки риска их злокачественности с помощью математических моделей университета Брока (McWilliams A., 2013) и модели Гердера (Herder G.J., 2005). Модель Брока предназначена для первоначальной оценки риска ПРЛ после проведения МСКТ и включает демографические и анамнестические данные о пациенте, а также КТ-характеристики очагов. Модель Гердера применяется для повторной оценки риска ПРЛ, является комбинированной и учитывает данные о пациенте, КТ-характеристики очагов, а также результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ) (Swensen S.J., 1997). При этом, в модели Гердера параметры пациентов и КТ-характеристики очагов объединены в одну факторную переменную - значение риска по предтестовой модели Мейо.

Несмотря на имеющееся разнообразие прогностических моделей, на сегодняшний день желаемый уровень их применения в повседневной клинической практике пока не достигнут, а эффективность в разных регионах мира сильно отличается. Главными причинами этому являются отсутствие универсальных предикторов ПРЛ, которые бы учитывали то обстоятельство, что в разных странах мира отличаются между собой такие показатели как заболеваемость РЛ и инфекционными заболеваниями, уровень курения, средняя продолжительность жизни людей, доступность услуг здравоохранения и др. Кроме того, наборы обучающих данных, на которых были разработаны модели Брока, Мейо и Гердера, существенно различаются между собой методами сбора первичных данных, размером когорт, характеристиками пациентов и очагов, а также частотой злокачественных опухолей внутри обследуемых групп. Таким образом, совершенствование моделей прогнозирования ПРЛ до настоящего времени остаётся актуальной проблемой, решение которой позволит уравновесить между собой опасность осложнений от инвазивных процедур,

необходимость отсрочки оперативного вмешательства и риск пропуска операбельного рака лёгкого.

Помимо несовершенства прогностических моделей в текущих рекомендациях остаются не решёнными вопросы, касающиеся эффективности ПЭТ-показателей, которые следует применять для дифференциальной диагностики ПРЛ. Часть исследователей в качестве альтернативы простому измерению SUV (standardized uptake value) предлагает использовать ПЭТ-критерии, отражающие уровни захвата РФЛП в опухоли по отношению к фону: интактной ткани контрлатерального лёгкого, пулу крови в аорте, мозжечку, печени, др. (Ankrah AO, 2016; Black R., 2023). По мнению этих авторов, нормализованные таким образом значения SUV теоретически должны быть более независимыми от характеристик аппарата и пациента и лучше подходить для проведения сравнительных исследований или дифференциальной диагностики, особенно, в ситуациях, когда невозможно использовать один и тот же ПЭТ/КТ-сканер. Согласно тактике БТС (2015), в качестве такого ПЭТ-показателя рекомендуется применять отношение очаг/пул, позволяющее разделять очаги в лёгких на 3 категории: со слабым, умеренным и высоким накоплением ^{18}F-ФДГ (Baldwin D.R., 2015). Однако эффективность данной ПЭТ-величины не очевидна и требует дальнейшего изучения.

Другим ограничением текущих рекомендаций, в части применения ПЭТ/КТ, является отсутствие информации по имеющемуся разнообразию радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), которые можно использовать в качестве альтернативы ^{18}F-ФДГ, накапливающейся, как известно, в повышенных количествах как в злокачественных опухолях, так и воспалительных инфильтратах. По данным некоторых исследователей, ^{11}C-МЕТ в отличие от ^{18}F-ФДГ, менее интенсивно накапливается в очагах воспаления, в связи с чем, может оказаться более эффективным в дифференциальной диагностике ПРЛ (Szyszko T.A., 2016; Xu W, 2017). Однако следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день данные зарубежных авторов, посвящённые этой теме, носят весьма ограниченный характер, а отечественные публикации на эту тему вообще отсутствуют. По этой же причине остаётся практически не изученным дифференциально-диагностический потенциал сочетанного применения ^{11}C-МЕТ и ^{18}F-ФДГ у больных ПРЛ, воспалительными заболеваниями и опухолеподобными изменениями в лёгких.

Ещё одной актуальной проблемой является неточность полуколичественных ПЭТ-показателей, которые мы получаем при измерении очагов, имеющих небольшие размеры (<2,0 см) (Giraudo C., 2020; Niyonkuru A., 2020). В клинической практике это сопряжено с получением ложноотрицательных результатов и, соответственно, снижением общей информативности ПЭТ/КТ. Одним из способов «восстановления» показателей SUV до истинных значений является применение коэффициентов восстановления (КВ) радиоактивности, полученных в ходе исследований специализированного фантома тела (NEMA NU2 – 2018). Однако в настоящее время данный метод

коррекции значений SUV находится на этапе изучения, а представленные в зарубежной литературе результаты носят единичный характер.

Таким образом, произошедший за последние годы технологический прогресс в области молекулярной визуализации, к значимым событиям которого без сомнения относится создание гибридной системы ПЭТ/КТ и разработка новых туморотропных РФЛП, предоставляют дополнительные возможности для повышения эффективности дифференциальной диагностики ПРЛ.

Цель исследования

Повышение эффективности дифференциальной диагностики периферического рака лёгкого на базе использования технологии совмещённой позитронно-эмиссионной томографии и рентгеновской компьютерной томографии путём применения комплекса туморотропных радиофармпрепаратов, математического моделирования риска заболевания и увеличения точности количественных измерений.

Задачи исследования

1. Проанализировать возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого при использовании новой разработанной величины и известных ПЭТ-показателей.
2. Определить набор эффективных независимых предикторов периферического рака лёгкого в когорте больных, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.
3. Провести внешнюю валидацию и установить прогностическое качество актуальных моделей Брока, Мейо и Гердера в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого.
4. Разработать собственную математическую модель прогнозирования риска периферического рака лёгкого и провести сравнительный анализ её эффективности с актуальными моделями Брока, Мейо и Гердера.
5. Проанализировать возможности ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого при использовании различных ПЭТ-показателей.
6. Провести сравнительный анализ информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого у больных из группы промежуточного риска по данным моделей Брока, Мейо и Гердера.
7. Выполнить фантомные исследования и разработать коэффициенты восстановления радиоактивности для ПЭТ/КТ-сканеров разных производителей с использованием радиофармпрепарата на основе ^{18}F.
8. Применить разработанные коэффициенты восстановления радиоактивности к стандартизированным показателям захвата ^{18}F-ФДГ и оценить их влияние на эффективность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого.

Научная новизна исследования

В ходе диссертационного исследования **ВПЕРВЫЕ**:

1. Разработана и предложена к клиническому применению новая полуколичественная величина – SUVочаг/СЛР_^{18}F для дифференциальной диагностики периферического рака лёгкого методом ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.
2. Разработана и верифицирована комплексная математическая модель прогнозирования вероятности периферического рака лёгкого, которая учитывает демографические данные о пациенте, а также рентгенологические и метаболические характеристики очага в лёгком.
3. Изучена эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в комбинации с ^{11}C-МЕТ у больных с промежуточным риском «злокачественности» очагов в лёгких по данным известных моделей Брока, Мейо и Гердера.
4. Разработан и внедрён в клиническую практику новый способ диагностики типичных карциноидов лёгких методом ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ (патент на изобретение RU 2539723 C1, 27.01.2015. «Способ диагностики типичного карциноида лёгких (варианты)».
5. Доказано, что применение коэффициентов восстановления радиоактивности к значениям стандартизированных показателей захвата повышает эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Настоящее исследование является актуальной научно-практической работой, посвященной совершенствованию методов математического прогнозирования до процедурного риска периферического рака лёгкого и дифференциальной диагностики начальных стадий заболевания.

Разработаны и внедрены в клиническую практику новый полуколичественный ПЭТ-показатель – SUVочаг/СЛР_^{18}F, а также способ выявления карциноидов лёгких, увеличивающие возможности ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгких.

Установлены независимые предикторы периферического рака лёгкого и на их основе разработана, валидирована и внедрена в клиническую практику математическая прогностическая модель, обеспечивающая высокую дискриминацию злокачественных и доброкачественных опухолей, а также воспалительных заболеваний лёгких, в том числе, эндемичного для России туберкулёза лёгких.

Доказано повышение точности ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого при применении в клинической практике коэффициентов восстановления радиоактивности, получаемых при фантомных исследованиях в рамках процедуры контроля качества ПЭТ-изображений и оборудования.

Предложенные методики предоставляют альтернативу стандартным подходам и направлены на повышение эффективности дифференциальной

диагностики периферического рака легкого, улучшение исхода опухолевого заболевания, а также уменьшение числа клинически неоправданных оперативных вмешательств у больных с доброкачественными процессами в лёгких.

Разработанные новые научные идеи способствуют решению крупной научной проблемы – повышению эффективности дифференциальной диагностики периферического рака лёгкого, являющегося одной из основных причин высокой смертности населения от онкологических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный ПЭТ-показатель – SUVочаг/СЛР_^{18}F обеспечивает наибольшую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого.
2. Наибольшая эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого зарегистрирована при использовании двух ПЭТ-показателей – SUVочаг_^{11}C и SUVочаг/SUVпул_^{11}C.
3. Проведение второго сканирования с ^{11}C-МЕТ повышает эффективность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого у больных с промежуточным риском по данным известных моделей Брока, Мейо и Гердера.
4. Известные математические модели Брока, Мейо и Гердера характеризуются ограниченными возможностями в определении низкого риска периферического рака лёгкого.
5. Новая прогностическая модель, разработанная на основе демографических данных о пациентах, КТ-характеристиках очагов и результатах ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, обладает достаточной предсказательной силой и надёжностью в оценке вероятности риска периферического рака лёгкого.
6. Применение коэффициентов восстановления радиоактивности к значениям SUV повышает эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого.

Апробация результатов исследования

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: Научно-практической конференции «Актуальные проблемы ядерной медицины» (Санкт-Петербург, 2011); Всероссийском съезде онкологов (Санкт-Петербург, 2013), Научно-практической конференции (с международным участием) «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском научном центре» (Санкт-Петербург, 2013); Международном конгрессе «Невский Радиологический Форум» (Санкт-Петербург, 2009, 2013, 2015, 2017, 2018, 2019); Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2015, 2018, 2019); IV Конгрессе национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2015); Конгрессе

Российской ассоциации радиологов (Москва, 2014, 2017); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019, 2020, 2021); Всероссийском конгрессе «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2019, 2021, 2022, 2023); Всероссийском конгрессе «Ядерная медицина» с международным участием (Санкт-Петербург, 2022, 2023,2025); Заседании СПРО «КТ и ПЭТ/КТ в диагностике рака легкого» (Санкт-Петербург, 2020, 2023); Международном конгрессе «Рентгеновская, электровакуумная и биомедицинская техника» (Санкт-Петербург, 2021); Международной конференции и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Москва, 2012, 2018, 2020, 2021, 2022, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертационного исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии в ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения России.

Личное участие автора

Автор участвовал в отборе пациентов и проведении радионуклидных исследований, выполнял постпроцессинговую обработку ПЭТ/КТ-изображений, формировал заключения, разрабатывал дизайн диссертационной работы, осуществлял анализ литературы, обобщал и проводил статистический анализ результатов, автором лично написаны все главы диссертационного исследования, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 34 работы, из них 20 статей – 14 статей в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации материалов докторских диссертаций, 14 статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, 4 монографии (в соавторстве); получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, девяти глав, обзора литературы, главы «Материал и методы», результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа изложена на 362 страницах, иллюстрирована 98 рисунками, содержит 131 таблицу. Список литературы включает 267 источников, зарубежных – 239, отечественных – 28.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение поставленных задач осуществлялось путём проведения ретроспективного анализа данных ПЭТ/КТ, полученных в ходе комплексного обследования 485 пациентов с одиночными периферическими очагами в лёгких, имеющими различную этиологическую природу.

У подавляющего (n=429/485, 88,5%) числа обследованных больных окончательный диагноз был подтверждён данными морфологического исследования биоптата и/или послеоперационного материала. В остальных случаях (n=56, 11,5%) диагноз устанавливался по данным клинико-лабораторного и лучевого обследований, в том числе, выполненных в динамике на фоне этиотропной терапии.

Радионуклидные исследования проводились в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) (Boellaard R., 2015).

Общее число выполненных радионуклидных процедур составило 641, из них 485 больным проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, 156 пациентам исследование с ^{18}F-ФДГ дополнено вторым сканированием с ^{11}C-МЕТ.

Распределение обследованных больных в зависимости от окончательного диагноза, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, а также ^{11}C-МЕТ по группам патологии представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Распределение пациентов, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, по группам патологии (n=485)

Группа патологии	Окончательный диагноз	Общее число пациентов n=485	
		абс.	%
I	**ЗО**	**263**	**54,2**
	Аденокарцинома	171	65,0
	Плоскоклеточный рак	56	21,3
	Нейроэндокринная опухоль	25	9,5
	Мелкоклеточный рак	3	1,1
	Мукоэпидермоидный рак	1	0,4
	Диморфный рак	4	1,5
	Солитарная эпителиодная гемангиоэндотелиома	1	0,4
	Аденома с участками атипичной гиперплазии	2	0,8
II	**ВЗ**	**138**	**28,4**
	Туберкулёз	113	81,9
	Нетуберкулёзный микобактериоз	11	8,0
	Внебольничная пневмония	10	7,2
	Гранулёматоз Вегенера	4	2,9
III	**ДО и ОПЗ**	**84**	**17,4**
	Лёгочная гамартома	42	50,0
	Очаговый пневмофиброз	29	34,5
	Гиперплазия внутрилёгочного лимфоузла	1	1,2

Продолжение таблицы 1

Группа патологии	Окончательный диагноз	Общее число пациентов n=485	
		абс.	%
III	Ретенционная киста, атрезия бронха, артериовенозная мальформация	7	8,3
	Первичный нодулярный бронхолёгочный амилоидоз	2	2,4
	Склерозирующая гемангиома	2	2,4
	Муцинозная цистаденома	1	1,2

Из таблицы 1 видно, что ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ выполнена 485 пациентам, из которых ретроспективно было сформировано 3 группы патологии. В первую (основную) группу вошли 263 (54,2%) пациента со злокачественными опухолями (ЗО) лёгких, контрольная группа состояла из двух подгрупп – 138 (28,4%) пациентов с воспалительными заболеваниями (ВЗ) и 84 (17,4%) пациентов с доброкачественными опухолями (ДО) и опухолеподобными заболеваниями (ОПЗ).

Таблица 2 – Распределение пациентов, прошедших ПЭТ/КТ с двумя РФЛП – ^{11}C-МЕТ и ^{18}F-ФДГ, по группам патологии (n=156)

Окончательный диагноз	Общее число пациентов n=156	
	абс.	%
ЗО	**81**	**51,9**
Инвазивная аденокарцинома	48	59,3
Плоскоклеточный рак	9	11,1
НЭО	17	21,0
Мелкоклеточный рак	2	2,5
Мукоэпидермоидный рак	1	1,2
Аденома с участками атипичной гиперплазии	1	1,2
Диморфный рак	2	2,5
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	1	1,2
ВЗ	**48**	**30,8**
Туберкулёз	39	81,2
Нетуберкулёзный микобактериоз	2	4,2
Пневмония	4	8,3
Гранулёматоз Вегенера	3	6,3
ДО и ОПЗ	**27**	**17,3**
Лёгочная гамартома	10	37,0
Пневмофиброз	10	37,0
Ретенционная киста, атрезия бронха	3	11,1
Склерозирующая пневмоцитома	1	3,7
Первичный нодулярный бронхолёгочный амилоидоз	2	7,5
Муцинозная цистаденома	1	3,7

Из таблицы 2 следует, что ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ дополнена вторым сканированием с ^{11}C-МЕТ 156 пациентам: 81 больному ЗО лёгких, 48 пациентам с ВЗ и 27 больным ДО или ОПЗ.

Направление больных на ПЭТ/КТ в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России осуществлялось торакальными хирургами и/или фтизиатрами из специализированных лечебно-профилактических учреждений города Санкт-Петербурга, Ленинградской области и других регионов РФ. Отбор больных для проведения ПЭТ/КТ осуществлялся в соответствии с едиными критериями включения и не включения в исследование, разработанными с учётом положений текущих рекомендаций по тактике ведения пациентов с впервые выявленными одиночными очагами в лёгких.

Критерии включения в исследование

1. Возраст пациента ≥18 лет.
2. Отсутствие онкологического анамнеза.
3. Очаг в лёгком имеет периферическую локализацию.
4. КТ-характеристики очага в лёгком соответствуют изменениям солидного или смешанного типа.
5. Средний линейный размер солидного компонента очага в лёгком составляет 8-30 мм.
6. Перед выполнением ПЭТ/КТ подтверждено отсутствие бактериовыделения (при подозрении на туберкулёз лёгких).
7. Отсутствие положительной рентгенологической динамики очага в лёгком в первые 2-4 месяца от начала противотуберкулёзной тест-терапии или в течение 3-4 недель от начала антибактериальной терапии.

Критерии не включения в исследование

1. КТ-характеристики очага в лёгком соответствуют изменениям по типу «матового стекла».
2. Доброкачественный паттерн обызвествления очага (диффузное, слоистое, по типу «попкорна» или глыбчатое).
3. Наличие интранодулярных жировых включений.
4. Очаг имеет типичные или вероятные КТ-признаки внутрилёгочного лимфоузла (солидный тип, прилежит к плевре, чёткие ровные контуры, овальная, лентовидная, треугольная или полигональная форма, расположение ниже карины).
5. Внутригрудная лимфаденопатия.
6. Плевральный выпот.
7. Беременность, период лактации.
8. В день проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ уровень глюкозы в плазме крови >11 ммоль/мл.

Методика проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ

Сканирование выполнялось на трёх ПЭТ/КТ-аппаратах «Discovery 690» (GE, General Electric, США), «Biograph mCT 128» (Siemens, Германия) и «Biograph mCT 40» (Siemens, Германия), с помощью единой методики

и начиналось через 70-90 минут после внутривенного введения ^{18}F-ФДГ с активностью 110 МБк на единицу площади поверхности тела пациента (110 МБк/м^2). Протокол сканирования заключался в последовательном выполнении топограммы, КТ без контрастного усиления, КТ на задержанном дыхании, позитронно-эмиссионной томографии.

Методика проведения ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ

Сканирование начиналось через 15-20 минут после внутривенного введения ^{11}C-МЕТ с активностью 300 МБк на единицу площади поверхности тела пациента (300 МБк/м^2). Исследования проводили на одном аппарате «Discovery 690» с использованием единого протокола, который заключался в последовательном выполнении топограммы, КТ без контрастного усиления, позитронно-эмиссионной томографии.

Постпроцессинговая обработка результатов ПЭТ/КТ

Данные, необходимые для оценки показателей риска были собраны на основе консультаций специалистов, диагностических процедур и записей из медицинских карт пациентов. Предварительный риск ПРЛ определяли с помощью актуальных моделей Брока, Мейо и Гердера.

Вычисление риска ПРЛ по модели Брока выполняли по формуле 1:

модель Брока

$$\boldsymbol{P = 100 \times e^{y} / (1 + e^{y})}, \quad (1)$$

где, P – вероятность злокачественности (%);

e – основание натурального логарифма;

y – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле 2:

$$y = (0{,}0287 \times (\text{возраст} - 62)) + \text{пол (мужской} - 0, \text{женский} - \beta_1 = 0{,}6011) + \text{анамнез РЛ в семье (нет} - 0; \text{да} - \beta_2 = 0{,}2961) + \text{эмфизема (нет} - 0; \text{да} - \beta_3 = 0{,}2953) - (5{,}3854 \times ((\text{размер очага}/10)^{-0{,}5} - 1{,}58113883 + \text{тип очага (солидный} - 0; \text{субсолидный} - \beta_4 = 0{,}377) + \text{очаг в верхней доле (нет} - 0; \text{да} - \beta_5 = 0{,}6581) - (0{,}0824 \times (\text{число очагов} - 4)) + \text{спикулы (нет} - 0; \text{да} - \beta_6 = 0{,}7729) - 6{,}7892, \quad (2)$$

Вычисление риска ПРЛ по модели Мейо выполняли по формуле 3:

модель Мейо

$$\boldsymbol{P = 100 \times e^{x} / (1 + e^{x})}, \quad (3)$$

где, P – вероятность злокачественности очага (%);

e – основание натурального логарифма;

x – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле 4:

$$x = -6{,}8272 + (0{,}0391 \times \text{возраст}) + (0{,}7917 \times \text{курение}) + (1{,}3388 \times \text{экстраторакальный рак в анамнезе}) + (0{,}1274 \times \text{размер}) + (1{,}0407 \times \text{наличие спикул}) + (0{,}7838 \times \text{очаг в верхней доле}), \quad (4)$$

Согласно критериям модели Гердер в зависимости от интенсивности накопления РФЛП в очаге по отношению к пулу крови в аорте, выделяли **3 категории очагов**:

1. Очаги с отсутствием или слабой фиксацией ^{18}F-ФДГ (SUV в очаге <SUV в пуле крови в аорте).
2. Очаги с умеренной фиксацией ^{18}F-ФДГ (SUV в очаге> SUV в пуле крови в аорте, но не более, чем в 2 раза).
3. Очаги с интенсивной фиксацией ^{18}F-ФДГ (SUV в очаге> SUV в пуле крови в аорте, более чем в 2 раза)

Вычисление риска ПРЛ по модели Гердер осуществляли по формуле 5:

модель Гердера

$$\boldsymbol{P = 1/(1 + e^{-x})}, \quad (5)$$

где, P – вероятность злокачественности (%);

e – основание натурального логарифма;

x – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле 6:

x = -4,739 + (3,691 × значение P по модели клиники Мейо) + (2,322 × слабое накопление РФЛП) + (4,617 × умеренное накопление РФЛП) + (4,771 × × интенсивное накопление РФЛП), (6)

В соответствии с рекомендациями международного сообщества Флейшнера (2017) измерение размеров очагов выполнялось на компьютерных томограммах, в лёгочном окне, с определением двух максимальных размеров в двух перпендикулярных областях (без учёта спикул), с округлением получившегося значения до целого. Диагностически значимым считали средний линейный размер (СЛР) очага, который рассчитывали по формуле 7.

$$\text{СЛР} = \frac{\text{размер 1} + \text{размер 2}}{2}, \quad (7)$$

где, размер 1 – максимальный размер в первой проекции (мм);

размер 2 – максимальный размер во второй проекции (мм).

Во всех случаях после проведения ПЭТ/КТ проводили полуколичественный анализ, который заключался в измерении показателя SUV и его производных над областью очага в лёгком. Измерение SUV выполняли путем автоматического оконтуривания области интереса (region of interest – ROI) на рабочих станциях AW 4.5 и AW 4.7 (GE) с помощью программного приложения «Volume Viewer 3.1». Диагностически значимыми уровнями накопления РФЛП считали максимальные значения SUV, нормализованные на безжировую массу тела пациента. Вычисление показателей SUV осуществлялось по формуле 8:

$$\mathbf{SUV} = \frac{\mathbf{A_{ROI}}}{\left(\mathbf{A_{введ}}/\mathbf{LBM}\right)}\ \mathbf{(г/мл)}, \quad (8)$$

где, SUV – standardized uptake value (стандартизированный уровень захвата);

A_{ROI} – значение радиоактивности в области интереса (кБк/мл);

$A_{введ}$ – значение общей введённой активности пациенту, нормализованное на безжировую (мышечную) массу тела пациента (МБк)/кг).

При ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ помимо максимального значения SUV дополнительно рассчитывали отношения между значениями SUV и пулом крови в аорте (SUVочаг/SUVпул_^{18}F), SUV и интактной тканью контрлатерального лёгкого (SUVочаг/SUVлегк_^{18}F), SUV и средним линейным размером очага (SUVочаг/СЛР_^{18}F).

При ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ помимо максимального значения SUV дополнительно рассчитывали отношения между значениями SUV и пулом крови в аорте (SUVочаг/SUVпул_^{11}C), а также SUV и интактной тканью контрлатерального лёгкого (SUVочаг/SUVлегк_^{11}C).

Методика контроля качества ПЭТ-изображений

Контроль качества оборудования и изображений при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ осуществляли с учетом методических рекомендаций Роспотребнадзора (МУК 2.6.7.3651-20), базирующихся на результатах сканирования специализированного фантома тела NEMA IEC Body (National Electrical Manufacturers Association, NEMA) со сферическими вставками. Сканирование фантома с раствором радионуклида ^{18}F выполняли четыре раза на трёх ПЭТ/КТ-аппаратах («Discovery 690»; «Biograph mCT 128»; «Biograph mCT 40») с разным отношением сфера-фон.

В качестве количественного параметра, применяемого для оценки точности воспроизведения (восстановления) объёмной активности в очагах в лёгких на ПЭТ-изображениях, использовали безразмерную количественную величину – коэффициент восстановления (КВ) радиоактивности. При попадании КВ в допустимые интервалы значений, количественные величины, полученные на разных ПЭТ/КТ-аппаратах, считали воспроизводимыми и сопоставимыми, а используемые протоколы сбора данных и реконструкции гармонизированными.

КВ радиоактивности определяли по формуле 9:

$$\text{КВ} = \frac{\boldsymbol{A}\text{изобр}}{\boldsymbol{A}\text{введ}}, \quad (9)$$

где, $A_{изобр}$ – значение объёмной активности в сфере, зарегистрированное при её оконтуривании на ПЭТ-изображениях (кБк/мл);

$A_{введ}$ – значение объёмной активности в сфере, зарегистрированное при подготовке фантома к сканированию, приведённое ко времени сканирования (кБк/мл).

«Восстановление» значений SUV в патологических очагах в лёгких с помощью КВ радиоактивности осуществляли по формуле 10:

$$\mathbf{SUV}\text{восст}_{\text{очаг}} = \frac{\mathbf{SUV}\text{очаг_}\mathbf{18}\boldsymbol{F}}{\text{КВ}}, \quad (10)$$

где, SUVочаг_^{18}F-значение SUV, измеренное на ПЭТ-изображении при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ над областью патологического очага в лёгком;

КВ – коэффициент восстановления радиоактивности, рассчитанный в ходе фантомных исследований для сферы диаметром, совпадающим со средним линейным размером очага в лёгком.

Методы статистической обработки результатов

Анализ результатов проводился общепринятыми методами вариационной статистики с помощью стандартных пакетов программ MedCalc 23.0.2 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и «SPSS» версия 21.0, IBM, США. Проверка нормальности распределения количественных данных выполнялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (λ-тест). В ходе анализа данных вычисляли среднюю арифметическую величину (M), среднеквадратическое отклонение среднего значения (σ), медиану (Me), значения 25% (Q1) и 75%-процентилей (Q3), величину отношение шансов (ОШ). Для сравнения групп с нормально распределёнными данными использовались критерии ANOVA (Analysis of Variation). Для сравнения количественных данных с распределением отличным от нормального для двух выборок различия оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни, трёх и более групп – критерия Краскела-Уоллиса, при множественных сравнениях учитывалась поправка Бонферрони. Для оценки направления и тесноты связи между переменными использовали линейный коэффициент ранговый корреляции Спирмена (ρ); величину связи считали значимой при $p \leq 0,05$. Разницу в значениях риска ПРЛ, полученных при использовании прогностических моделей, определяли путём построения графика различий Бланда-Альтмана. Эффективность методов оценивали путём вычисления показателей чувствительности, специфичности, коэффициентов правдоподобия положительного и отрицательного результатов, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, а также диагностической точности. Прогностическое качество (предсказательную способность) бинарных моделей проводили с помощью ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа с оценкой показателя AUC – площади под характеристической ROC-кривой (Area Under ROC Curve), графически отражающей зависимость между долей правильно определённых положительных результатов относительно всех положительных результатов и долю ошибочно определённых отрицательных результатов относительно всех отрицательных результатов при всех возможных порогах классификации. Пороговые значения основных показателей определяли двумя способами: методом максимума суммы чувствительности и специфичности и минимума модуля разности чувствительности и специфичности. В качестве зависимой переменной отклика рассматривали бинарную переменную, где 1 – указывала на потенциальный риск ПРЛ, 0 – означал отсутствие риска ПРЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациентов и очагов как независимые предикторы периферического рака лёгкого у больных, обследованных с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ

Для выявления независимых предикторов ПРЛ у 485 больных, алгоритм обследования которых включал ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, анализ данных начинали с изучения совокупности потенциальных факторов риска, являющихся дискретными переменными в актуальных моделях Брока, Мейо и Гердера. Дополнительно осуществляли поиск новых вероятностных факторов риска ПРЛ, демонстрирующих взаимосвязь в отношении рака лёгкого в нашей выборке пациентов.

Полный перечень рассмотренных вероятностных факторов риска ПРЛ, которые качественно и количественно отражали характеристики пациентов и очагов в лёгких, представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 – Полный перечень вероятностных факторов риска ПРЛ, изученных у 485 обследованных пациентов

Из рисунка 1 видно, что общее число проанализированных вероятностных факторов риска ПРЛ составило 13, из них: 3 показателя отражали демографические и анамнестические данные о пациентах, 6 показателей описывали КТ-характеристики очагов и наличие/отсутствие коморбидной патологии в виде эмфиземы лёгких, 4 показателя являлись ПЭТ-критериями, демонстрирующими количество накопленной радиоактивности в очаге в лёгком (SUVочаг_^{18}F), в том числе, по отношению к интактной ткани контралатерального лёгкого (SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F), пулу крови в аорте (SUVочаг/SUVпул_^{18}F), а также среднему линейному размеру очага (SUVочаг/СЛР_^{18}F).

Распределение пациентов по показателю ***пол пациента***. Обследовано 253 мужчины (52,2%) и 232 (47,8%) женщины. Диагноз ЗО лёгких установлен у 142 (56,1%) мужчин и 121 (52,1%) женщины. Доброкачественные процессы в лёгких (ВЗ, ДО, ОПЗ) диагностированы у 111 (43,9%) мужчин и 111 (47,8%) женщин.

Распределение пациентов по показателю ***возраст пациента***. Возраст всех обследованных пациентов варьировал от 25 до 86 лет. Медианное значение возраста в группе ЗО составило 63 (57; 71) года, в группе ВЗ – 46 (37; 65) лет, в группе ДО+ОПЗ – 61 (56; 65) год. По возрасту значимо отличалась группа ЗО от группы ВЗ, а также ВЗ и ДО+ОПЗ ($p_{1,2}$<0,0001 и $p_{2,3}$=0,0007), группы ЗО и ДО+ОПЗ не различались между собой ($p_{1,3}$=0,0913).

Распределение пациентов по показателю ***анамнез табакокурения***. Вредная привычка в виде табакокурения установлена у 155 (32%) из 485 пациентов. Среди бывших или настоящих курильщиков ЗО лёгких обнаружены у 90 больных (58,1%), доброкачественные процессы в 65 (41,9%) случаях.

Распределение пациентов по показателю ***локализация очага в верхних долях лёгких***. Периферические очаги в лёгких локализовались в верхних долях у большинства обследованных пациентов – у 322 (66,4%) из 485 больных. Среди этих пациентов ЗО обнаружены у 180 (55,9%) больных, доброкачественные процессы в 142 (44,1%) случаях.

Распределение пациентов по показателю ***средний линейный размер (СЛР)*** *очага в лёгком.* СЛР очагов варьировали в пределах 0,8-3,0 см, медианное значение всех 485 очагов составило 2,3 см (1,7; 2,8). В группе ЗО медианное значение СЛР определялось на уровне 2,2 см (1,6; 2,8), в группе ВЗ – 2,8 см (2,5; 3,0), в группе ДО+ОПЗ – 1,4 см (1,1; 2,0). Все группы патологии значимо различались по величине СЛР ($p_{1,2}$<0,0001, $p_{1,3}$<0,0001 и $p_{2,3}$<0,0001).

Распределение пациентов по показателю ***контуры очагов***. Спикулообразные контуры очагов зарегистрированы у 122 (25,1%) из 485 больных. В этой группе пациентов ЗО обнаружены в 93 (76,2%) случаях, доброкачественные процессы у 29 (23,8%) больных. Очаги *без спикул* зарегистрированы в 363 (74,9%) из 485 случаях. Среди этих пациентов ЗО обнаружены у 170 (46,8%) больных, доброкачественные процессы у 193 (53,2%).

Распределение пациентов по показателю ***структура очага***. Однородная структура очагов установлена у 333 (68,6%) из 485 больных. В этой группе пациентов ЗО обнаружены в 205 (61,6%) случаях, доброкачественные процессы у 128 (38,4%) больных. Неоднородная структура очагов зарегистрирована в 152 случаях – у 58 (38,1%) пациентов со ЗО и 94 больных (61,9%) с доброкачественными процессами в лёгких.

Распределение пациентов по показателю ***тип очага***. Солидный тип очагов зарегистрирован у 428 (88,3%) из 485 больных, субсолидный тип – в 57 (11,7%) случаях. Среди больных с солидными очагами ЗО обнаружены у 214 (50%) пациентов, доброкачественные процессы в 214 (50%) больных.

В группе пациентов с субсолидными очагами ЗО установлены в 49 (86%) случаях, доброкачественные процессы у 8 (14%) больных.

Распределение пациентов по показателю ***эмфизема лёгких***. Коморбидная патология в виде эмфиземы лёгких установлена у 111 (22,9%) из 485 больных. Среди пациентов с эмфиземой ЗО обнаружены у 80 (72,1%) больных, доброкачественные процессы в 31 (27,9%) случае.

Распределение пациентов по ПЭТ-показателю ***SUVочаг_^{18}F***. Максимальные уровни SUVочаг_^{18}F зарегистрированы у больных ЗО, минимальные – у пациентов с ДО и ОПЗ. Медианное значение SUVочаг_^{18}F в группе ЗО составило 5,9, ВЗ – 2,6, ДО+ОПЗ – 0,9. Показатели SUVочаг_^{18}F в группах патологии значимо различались ($p_{1,2}$<0,0001, $p_{1,3}$<0,0001 и $p_{2,3}$<0,0001).

Распределение пациентов по ПЭТ-показателю ***SUVочаг/лёгк_^{18}F***. У подавляющего числа (96,9%) больных при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ очаги в лёгких, имеющие различную морфологическую природу, накапливали РФЛП выше, чем в интактной паренхиме контрлатерального лёгкого и были расценены как метаболически активные. Среди метаболически активных очагов значимо преобладали ЗО лёгких (ОШ=39,4, 95% ДИ 2,3-661,8, p=0,0107). Отсутствие гиперфиксации РФЛП не было зарегистрировано ни у одного больного ЗО лёгкого и наблюдалось только у 15 (3,1%) пациентов с доброкачественными процессами в лёгких. Максимальные показатели SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F зарегистрированы у больных ЗО, минимальные значения – у пациентов с ДО и ОПЗ. Медианное значение SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F в группе ЗО составило 11,8, ВЗ – 5,7, ДО+ОПЗ – 2,0. Значения SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F в группах патологии значимо различались ($p_{1,2}$<0,0001, $p_{1,3}$<0,0001 и $p_{2,3}$<0,0001).

Распределение пациентов по ПЭТ-показателю ***SUVочаг/пул_^{18}F***. Максимальные значения SUVочаг/SUVпул_^{18}F определялись у больных ЗО, минимальные – у пациентов с ДО и ОПЗ. Медианное значение SUVочаг/SUVпул_^{18}F в группе ЗО составило 4,1, ВЗ – 1,9, ДО+ОПЗ – 0,7. Показатели SUVочаг/SUVпул_^{18}F в группах патологии значимо различались ($p_{1,2}$<0,0001, $p_{1,3}$<0,0001 и $p_{2,3}$<0,0001).

Распределение пациентов по разработанному ПЭТ-показателю ***SUVочаг/СЛР_^{18}F***. Максимальные показатели SUVочаг/СЛР_^{18}F регистрировались у больных ЗО, минимальные – у пациентов с ДО и ОПЗ. Медианное значение SUVочаг/СЛР_^{18}F в группе ЗО составило 2,8, ВЗ – 1,0, ДО+ОПЗ – 0,6. Показатели SUVочаг/СЛР_^{18}F группах патологии значимо различались ($p_{1,2}$<0,0001, $p_{1,3}$<0,0001 и $p_{2,3}$=0,0002).

В таблице 3 представлены данные о взаимосвязи всех рассмотренных потенциальных факторов риска с вероятностью выявления ЗО лёгких.

Таблица 3 – Частота выявления факторов риска у больных ЗО лёгких по сравнению с контрольной группой, оценённая с помощью величины отношение шансов (n=485)

Фактор риска (n=13)	ОШ	95% ДИ	p
Пол: 1 – мужской пол; 0 – женский пол	1,2	0,8-1,7	0,3807
Возраст>54,5 лет	3,9	2,6-6,0	**<0,0001**
СЛР≤2,2 см	2,2	1,5-3,2	**<0,0001**
Курение: 1 – да; 0 – нет	1,2	0,8-1,8	0,2453
Локализация в лёгком: 1 – в верхней доле; 0 – не в верхней доле	1,2	0,8-1,7	0,2986
Контуры очага: 1 – есть спикулы; 0 – нет спикул	3,6	2,3-5,8	**<0,0001**
Структура очага: 1 – однородная; 0 – неоднородная	2,6	1,7-3,8	**<0,0001**
Тип очага: 1 – субсолидный; 0 – солидный	6,1	2,8-13,2	**<0,0001**
Эмфизема: 1 – есть; 0 – нет	2,7	1,7-4,3	**<0,0001**
SUVочаг_^{18}F>5,3	14,2	8,1-25,0	**<0,0001**
SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F>8,3	6,8	4,5-10,3	**<0,0001**
SUVочаг/SUVпул_^{18}F>3,8	12,9	7,5-22,1	**<0,0001**
SUVочаг/СЛР_^{18}F>2,0	15,8	9,4-26,5	**<0,0001**

Из таблицы 3 видно, что среди 13 потенциальных показателей риска у больных ЗО по сравнению с контрольной группой значимо чаще выявлялись 10 факторов: возраст>54,5 лет (в 3,9 раза), СЛР≤2,2 см (в 2,2 раза), наличие спикул (в 3,6 раза), однородная структура (в 2,6 раза), субсолидный тип (в 6,1 раза), наличие эмфиземы (в 2,7 раза), SUVочаг_^{18}F>5,3 (в 14,2 раза), SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F>8,3 (в 6,8 раза), SUVочаг/SUVпул_^{18}F>3,8 (в 12,9 раза), SUVочаг/СЛР_^{18}F>2,0 (в 15,8 раза). Частота встречаемости таких показателей как *пол, курение и локализация очага в верхних долях лёгких* в основной и контрольной группах достоверно не различалась, что указывало на отсутствие значимого влияния этих факторов на значения риска ПРЛ в нашей выборке больных (p≥0,05).

В таблице 4 представлены результаты ROC-анализа, демонстрирующие прогностическое качество, оценённое по показателю AUC, у 10 из 13 отобранных вероятностных факторов риска ПРЛ.

Таблица 4 – Прогностическое качество 10 отобранных вероятностных факторов риска ПРЛ, оценённое по показателю AUC (n=485)

Тестовая переменная	AUC	95% ДИ	p
Возраст>54,5 лет	0,67	0,62-0,72	<0,0001
СЛР≤2,2 см	0,57	0,52-0,62	0,0094
Контуры очага: 1 – есть спикулы; 0 – нет спикул	0,61	0,56-0,66	<0,0001
Структура очага: 1 – однородная; 0 – неоднородная	0,60	0,56-0,65	<0,0001
Тип очага: 1 – субсолидный; 0 – солидный	0,58	0,53-0,60	<0,0001
Эмфизема: 1 – есть; 0 – нет	0,59	0,54-0,64	0,0026

Продолжение таблицы 4

Тестовая переменная	AUC	95% ДИ	p
SUVочаг_^{18}F>5,3	0,80	0,76-0,83	<0,0001
SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F>8,3	0,78	0,74-0,82	<0,0001
SUVочаг/SUVпул_^{18}F>3,8	0,79	0,75-0,83	<0,0001
SUVочаг/СЛР_^{18}F>2,0	0,84	0,80-0,87	<0,0001

Из таблицы 4 видно, что по данным ROC-анализа, прогностическое качество 10 отобранных факторов риска, оценённое по показателю AUC, варьировало в пределах 0,58-0,84 (p<0,0001), что свидетельствовало об «удовлетворительной» или «хорошей» дискриминации бинарных моделей. Полученные результаты означали, что в нашей выборке пациентов все 10 показателей являлись независимыми эффективными предикторами ПРЛ.

На рисунке 2 графически представлено сравнение ROC-кривых, демонстрирующих эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике ПРЛ при использовании трёх рутинных ПЭТ-показателей (SUVочаг_^{18}F, SUVочаг/SUVпул_^{18}F, SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F) и новой разработанной величины SUVочаг/СЛР_^{18}F.

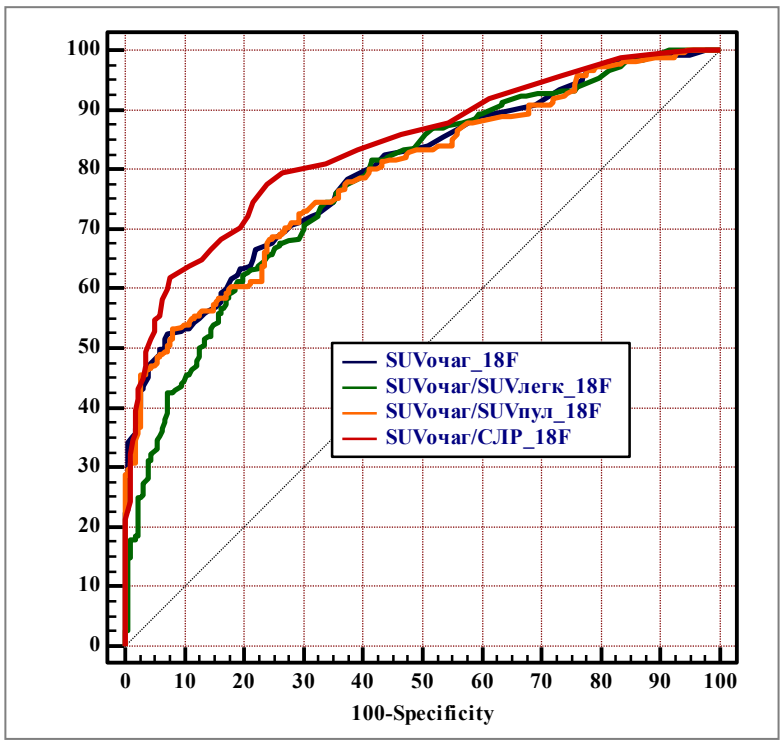


Рисунок 2 – ROC-кривые при классификации очагов в лёгких с помощью SUVочаг_^{18}F (AUC=0,80, 95%ДИ 0,76-0,83, p<0,0001, синяя линия), SUVочаг/SUVпул_^{18}F (AUC=0,79, 95%ДИ 0,75-0,83, p<0,0001, оранжевая линия), SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F (AUC=0,78, 95%ДИ 0,74-0,82, p<0,0001, зелёная линия) и разработанной величины – SUVочаг/СЛР_^{18}F (AUC=0,84, 95% ДИ 0,80-0,87, p<0,0001, красная линия)

Из рисунка 2 видно, что прогностическое качество трёх рутинных ПЭТ-показателей (SUVочаг_^{18}F, SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F, SUVочаг/SUVпул_^{18}F), оценённое по показателю AUC, значимо не различалось ($p_{1,2}$=0,0555, $p_{1,3}$=0,3973 и $p_{2,3}$=0,0964) и уступало новой величине – SUVочаг/СЛР_^{18}F (p<0,0001). Полученные данные означали, что возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике ПРЛ при использовании трёх известных ПЭТ-показателей не отличались и значимо увеличивались при применении нового ПЭТ-критерия – SUVочаг/СЛР_^{18}F.

Ещё одним преимуществом нового ПЭТ-показателя – SUVочаг/СЛР_^{18}F по сравнению с рутинными ПЭТ-критериями стало отсутствие статистической взаимосвязи с размерами очагов в лёгких (ρ=0,05, 95% ДИ -0,03-0,14, p=0,2482, n=485). Это позволяло предполагать природу очагов используя единое пороговое значение SUVочаг/СЛР_^{18}F>2,0 для всех размеров очагов.

В то же время, при применении SUVочаг_^{18}F, SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F и SUVочаг/SUVпул_^{18}F из-за прямой корреляции этих ПЭТ-величин с размерами очагов требовалась адаптация пороговых значений к размерам очагов (ρ=0,36, ρ=0,35, ρ=0,36 соответственно при p<0,0001). В нашей выборке пациентов порогами классификации для небольших очагов (≤2,2 см) стали уровни SUVочаг_^{18}F>1,8, SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F>4,5 и SUVочаг/SUVпул_^{18}F>1,5. При стратификации более крупных очагов (>2,2 см) пороговые значения были выше и составили SUVочаг_^{18}F>5,4, SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F>9,4 и SUVочаг/SUVпул_^{18}F>4,4.

Таким образом, в нашей выборке пациентов наибольшее прогностическое качество в отношении риска ПРЛ установлено у *7 из 13 проанализированных вероятностных факторов*: 1 показатель отражал демографические данные о пациенте (Возраст, лет), 5 показателей описывали КТ-характеристики очагов (средний линейный размер; спикулы; однородная структура; субсолидный тип; эмфизема), 1 показатель характеризовал интенсивность накопления РФЛП в очаге в лёгком по отношению к среднему линейному размеру очага – SUVочаг/СЛР_^{18}F.

Результаты валидации моделей Брока, Мейо и Гердера

Валидация актуальных моделей Брока, Мейо и Гердера проводилась на выборке из 485 больных, которым проводилась ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ (ЗО – 263, ВЗ – 138, ДО+ОПЗ – 84).

В таблице 5 представлены обобщённые данные о частоте встречаемости злокачественных и истинно доброкачественных очагов в лёгких по данным моделей Брока, Мейо и Гердера в группах разного риска, определённого в соответствии с пороговыми значениями, рекомендуемыми Американским колледжем врачей-пульмонологов (Gould M.K., 2013) и БТС (Callister M.E., 2015).

Таблица 5 – Частота встречаемости ЗО и доброкачественных процессов в группах разного риска ПРЛ по данным моделей Брока, Мейо и Гердера (n=485)

Степень риска ПРЛ	Частота по Броку		Частота по Мейо		Частота по Гердеру		Число прогнозов
	ДП n=222	ЗО n=263	ДП n=222	ЗО n=263	ДП n=222	ЗО n=263	**Всего n=1455**
Низкий	13,1% n=29	10,6% n=28	3,1% n=7	4,9% n=13	4,5% n=10	3,0% n=8	6,6% n=95
Высокий	–	–	9,5% n=21	20,2% n=53	42,8% n=95	67,7% n=178	23,8% n=347
Промежуточный	86,9% n=193	89,4% n=235	87,4% n=194	74,9% n=197	52,7% n=117	29,3% n=77	69,6% n=1013

Из таблицы 5 видно, что при валидации трёх известных моделей Брока, Мейо и Гердера на нашей выборке пациентов, состоящей из 485 пациентов, **общее число смоделированных прогнозов** о степени риска ПРЛ **составило 1455**.

Из них, в подавляющем числе случаев **69,6%** (**1013/1455**) риск ПРЛ был расценен моделями **неоднозначно** как – **промежуточный,** то есть **неопределённый**. Лишь в **30,4% (442/1455)** случаев смоделированный прогноз о степени риска ПРЛ был **однозначным** и расценивался моделями как **высокий или низкий**.

Низкий риск ПРЛ был смоделирован тремя моделями в 95 случаях, общее число подтверждённых прогнозов с низким риском составило 46 (48,4%) из 95 случаев. Так, низкий риск ПРЛ **подтвердился** по Броку только у 29 (13,1%) из 222 больных с доброкачественными процессами в лёгких; по Мейо – у 7 (3,1%) из 222 больных, по Гердеру – у 10 (4,5%) из 222 пациентов. Соответственно, прогноз о низком риске ПРЛ оказался **ошибочно завышенным** у подавляющего числа пациентов с доброкачественными процессами в лёгких: по Броку – у 193 (86,9%) больных, по Мейо – у 215 (96,8%) пациентов, по Гердеру – у 212 (95,5%).

Высокий риск ПРЛ был смоделирован двумя моделями (Мейо и Гердера) в 347 случаях, общее число подтверждённых прогнозов с высоким риском составило 231 (66,6%) из 347. Высокий риск ПРЛ **подтвердился** по Мейо – у 53 (20,2%) из 263 больных ЗО; по Гердеру – у 178 (67,7%) из 263 пациентов со ЗО. Соответственно, прогноз о высоком риске ПРЛ **оказался ошибочно заниженным** (пациенты отнесены к группе низкого или промежуточного риска): по модели Мейо – у 210 (79,8%) из 263 пациентов со ЗО; по модели Гердера – у 85 (32,3%) из 263 больных ЗО.

Промежуточный риск был смоделирован тремя моделями в **69,6%** (**1013/1455**) случаев. По *модели Брока* – 428 раз (ЗО – 235, не рак – 193); *по модели Мейо* – 391 раз (ЗО – 197, не рак – 194); *по модели Гердера* – 194 раза (ЗО – 77, не рак – 117). Как видно из представленных данных, в группе

промежуточного риска наибольшее число неопределённых прогнозов смоделировал калькулятор Брока, наименьшее – модель Гердера.

Таким образом, результаты валидации трёх известных прогностических моделей на нашей выборке пациентов показали, что эффективность модели Гердер, включающей данные ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, превосходила предсказательную способность у алгоритмов Брока и Мейо, прежде всего, за счёт более точной идентификации злокачественных опухолей. При этом все три математических алгоритма характеризовались неудовлетворительной дискриминацией истинно доброкачественных очагов в лёгких, у подавляющего большинства этих больных смоделированный риск ПРЛ оказался ошибочно завышенным.

На рисунке 3 графически представлено сравнение ROC-кривых при классификации очагов в лёгких с помощью известных моделей Брока, Мейо, Гердера и нового разработанного ПЭТ-показателя – SUVочаг/СЛР_^{18}F.

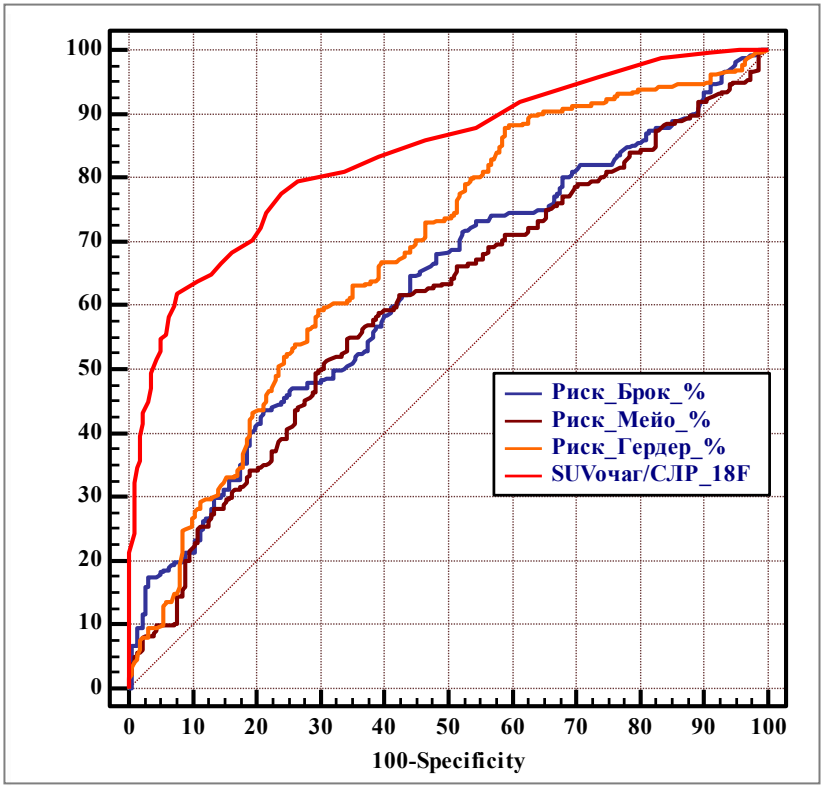


Рисунок 3 – ROC-кривые чувствительности и специфичности, характеризующие качество стратификации очагов в лёгких с помощью моделей Брока (AUC=0,63, синяя линия), Мейо (AUC=0,60, коричневая линия), Гердера (AUC=0,68, оранжевая линия) и SUVочаг/СЛР_^{18}F (AUC=0,84, красная линия)

Как видно из рисунка 3, прогностическое качество нового разработанного ПЭТ-критерия SUVочаг/СЛР_^{18}F, оценённое по показателю AUC, превосходило предсказательную способность у моделей Брока, Мейо и Гердера на 21%, 24% и 14% соответственно. Обнаруженные различия в эффективности

разработанного ПЭТ-показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F и актуальных моделей были статистически значимы (p<0,0001).

Дополнительно следует отметить, что при сравнении показателей AUC у известных моделей Брока и Мейо, оценивающих риск ПРЛ с помощью данных о пациенте и КТ-характеристик очагов, значимых различий в качестве стратификации очагов нами не обнаружено (p=0,1106), что косвенно указывало на сопоставимые возможности этих двух математических алгоритмов. Статистическая взаимосвязь между значениями риска ПРЛ, измеренного при использовании моделей Мейо и Брока, проиллюстрирована на рисунке 4.

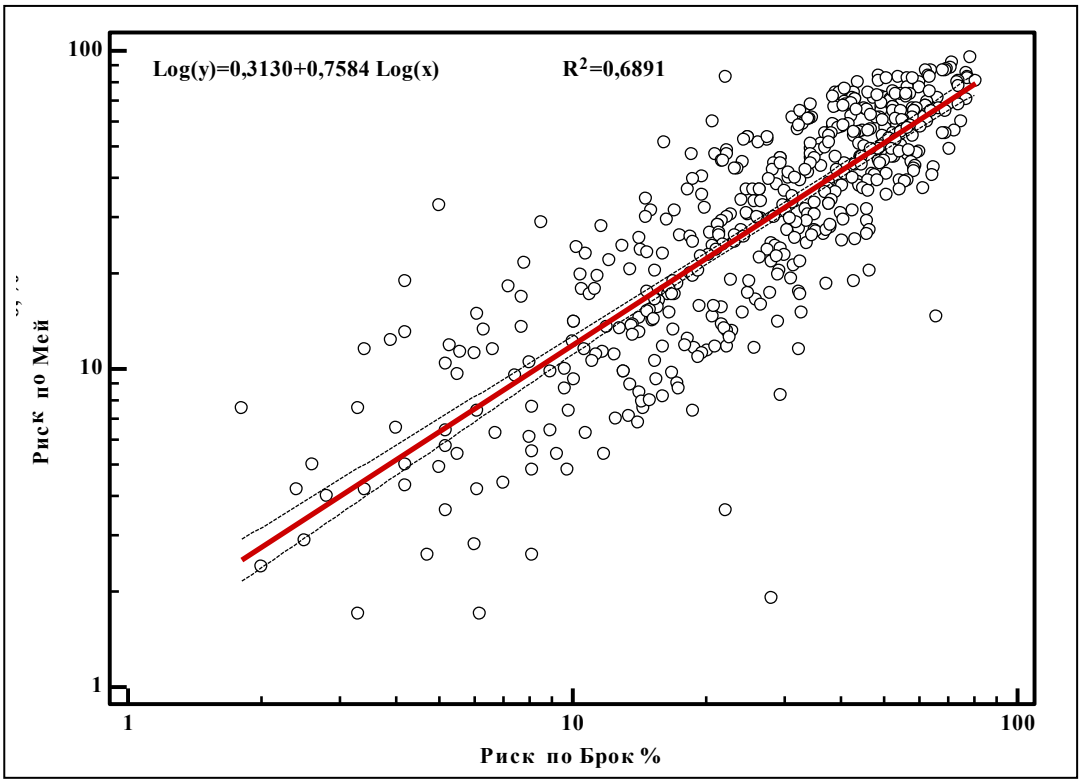


Рисунок 4 – Диаграмма рассеяния значений риска ПРЛ с регрессионной прямой (красная линия) и 95% ДИ (черные пунктирные линии) для моделей Мейо и Брока (n=485)

Из рисунка 4 видно, что между значениями риска, определённого по данным моделей Мейо и Брока, обнаружена прямая сильная корреляционная зависимость (ρ=0,83, 95% ДИ 0,80–0,86, p<0,0001, n=485).

Поскольку тесная связь между показателями не обязательно означает хорошее согласие между двумя методами, то мы посчитали необходимым провести сравнительный анализ разницы между значениями риска по данным моделей Брока и Мейо путём построения графика Бланда-Альтмана (рисунок 5).

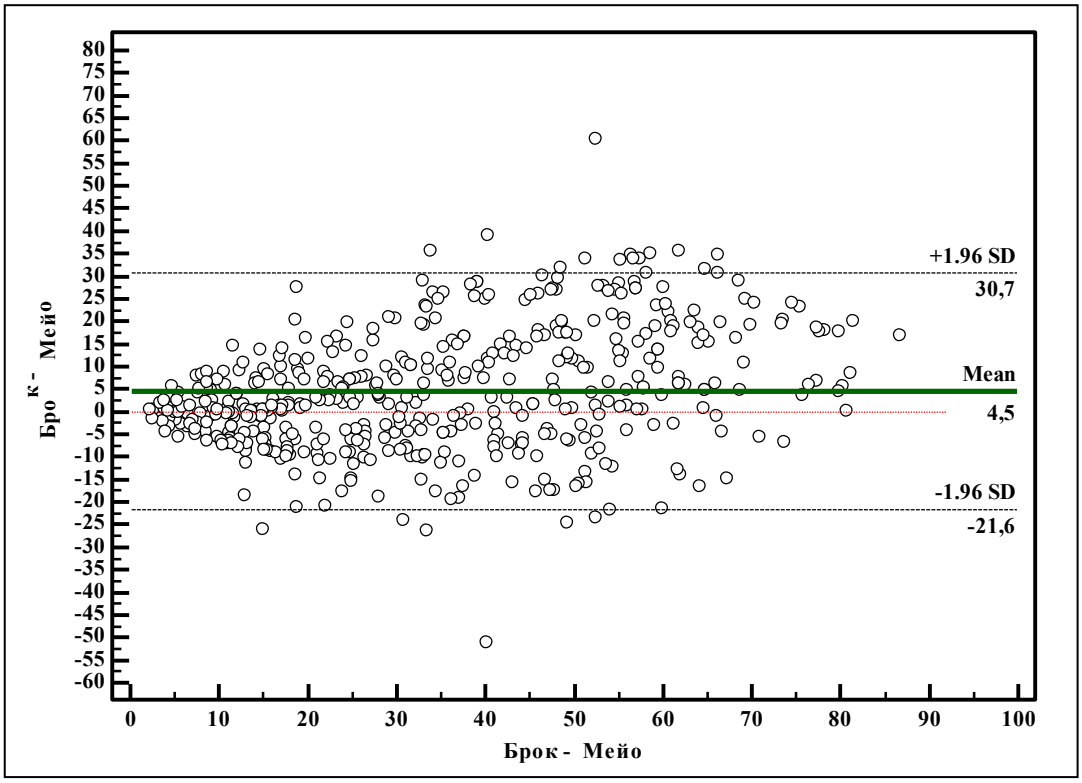


Рисунок 5 – Диаграмма рассеяния разностей (график Бланда-Алтмана), построенная относительно средних значений риска ПРЛ при двух измерениях с помощью моделей Брока и Мейо. По оси X отображены средние значения риска, по оси Y-предполагаемая систематическая ошибка в измерениях (n=485). Верхняя и нижняя горизонтальные (чёрные пунктирные) линии являются границами пределов согласия между методами ±1,96 стандартного отклонения. Линия нулевых значений (y=x, красная пунктирная линия); средняя разница отклонения значений риска от нулевых значений в сторону модели Мейо (зелёная сплошная линия)

Из рисунка 5 видно, что верхний и нижний пределы согласия моделей Брока и Мейо по среднему значению предварительного риска ПРЛ находились в интервале от 21,6%±1,96 до 30,7%±1,96, средняя разница между измерениями составила 4,5% (95% ДИ 3,3-5,7%) и отличалась от нулевого значения в сторону завышения у модели Мейо. Поскольку зарегистрированная средняя разница между измерениями не оказывала влияния на окончательную классификацию степени риска ПРЛ, то есть была клинически не значимой, то известные прогностические модели Мейо и Брока были расценены нами как согласованные или взаимозаменяемые.

Таким образом, результаты валидации трёх известных моделей на нашей выборке пациентов показали, что эффективность модели Гердер в дифференциальной диагностике ПРЛ в группах промежуточного и высокого риска превосходила возможности алгоритма Мейо, прежде всего, за счёт более точной идентификации ЗО. Модели Брока и Мейо продемонстрировали равные возможности в классификации злокачественных и «доброкачественных» очагов

в лёгких и были расценены нами как взаимозаменяемые. Все три известных математических алгоритма Брока, Мейо и Гердера характеризовались неудовлетворительной дискриминацией «доброкачественных» очагов в лёгких, ошибочно относя этих пациентов в группы промежуточного или высокого риска. Установленное преимущество в прогностическом качестве новой разработанной величины SUVочаг/СЛР_^{18}F по сравнению с моделями Брока, Мейо, Гердера, а также другими ПЭТ-показателями, обусловило дальнейшее её изучение, но уже в рамках разработки собственной математической модели прогнозирования вероятности ПРЛ.

Построение и верификация собственной модели прогнозирования индивидуального риска периферического рака лёгкого

Построение собственной модели прогнозирования риска ПРЛ у пациентов с периферическими очагами в лёгких различного генеза выполняли в программе SPSS с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Математически модель логистической регрессии была представлена в виде зависимости логарифма шанса выявления периферического рака лёгкого от комбинации факторных переменных, которыми являлись данные о пациенте, а также рентгенологические и радиологические характеристики очагов в лёгких, зарегистрированные при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.

Базовая модель логистической регрессии имела следующий вид – формула 11:

$$\boldsymbol{P} = \frac{\mathbf{1}}{\mathbf{1} + \mathbf{e}^{-z}}, \qquad (11)$$

где, P – риск ПРЛ (%);

e – основание натурального логарифма (e≈2,72);

z – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле 12:

$$\boldsymbol{Z} = \boldsymbol{b_0} + \boldsymbol{b_1 X_1} + \boldsymbol{b_2 X_2} + \cdots + \boldsymbol{b_x X_n}, \qquad (12)$$

где b_0 – константа модели,

b_1, b_2, b_x – коэффициент регрессии при предикторной переменной, показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных;

X_1, X_2, X_3 – значение независимых переменных (предикторов);

n – порядковый номер предиктора, включённого в уравнение.

Долю дисперсии зависимой переменной, объяснённую регрессионной моделью при использовании набора предикторов ПРЛ, определяли с помощью коэффициента детерминации Нэйджелкерка (R^2). Проверку статистической значимости модели выполняли при помощи непараметрического критерия χ^2; при значении $p<0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели. Интерпретацию параметров логистической регрессии осуществляли на основе экспонированной величины шансов-exp(B), показывающей во сколько раз

меняется шанс выявления ПРЛ, если значение одного из предикторов ПРЛ изменяется на единицу при фиксированных значениях остальных факторов риска. При положительной экспоненте B (exp(B)>1) считали, что шансы выявления ПРЛ возрастали. При отрицательной экспоненте B (exp(B)<1), считали, что шансы выявления ПРЛ уменьшались.

Количественную интерпретацию результатов проводили при помощи построения характеристической ROC-кривой с оценкой показателя AUC, отражающего прогностическое качество (предсказательную способность) полученной модели. В качестве зависимой переменной отклика рассматривали дихотомическую переменную, где 1 – указывала на потенциальный риск ПРЛ, 0 – означал отсутствие риска ПРЛ. При стандартном пороговом значении P≥50% констатировали высокую вероятность ПРЛ, при значении P<50% – отсутствие вероятности онкологического заболевания.

Для **создания собственной модели** использовали данные **247 из 485** пациентов, отобранных случайным образом, что составляло 50,9% от всей выборки больных, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Распространённость ЗО в обучающей выборке составила 53,8% (133 пациента).

Построение логистической регрессионной модели начинали с определения минимального набора независимых эффективных предикторов ПРЛ для обучающей выборки пациентов. Для устранения эффекта мультиколлинеарности среди 13 рассмотренных факторов риска при отборе предикторов предпочтение отдавали тем показателям, которые при достаточно сильной связи с величиной риска ПРЛ, одновременно, имели наимéньшую тесноту связи с другими вероятностными факторами.

В результате после исключения дублирующих переменных для дальнейшего анализа использовали 7 вероятностных факторов: Возраст (лет), СЛР (см), Спикулы (нет – 0; есть – 1), Тип очага (солидный – 0; субсолидный – 1), Структура очага (неоднородный – 0; однородный – 1), Эмфизема (нет – 0; есть – 1) и новый ПЭТ-показатель – SUVочаг/СЛР_^{18}F.

Затем был проведен пошаговый регрессионный анализ методом «Принудительного включения», который завершился на 4 шаге математического моделирования. Пошаговый отбор переменных заключался в последовательном добавлении факторов риска в базовую модель и оценке предсказательной способности модели после каждой итерации.

На **первом шаге** в модель был отобран новый ПЭТ-показатель SUVочаг/СЛР_^{18}F, на **втором** – *Однородность очага*, на **третьем** – *Тип очага*, на **четвёртом** – *Возраст (лет)* пациента. Таким образом, в финальную модель логистической регрессии были включены 4 факторные переменные, как наиболее информативные показатели риска ПРЛ.

В таблице 6 представлены данные о взаимосвязи каждой переменной с вероятностью выявления ПРЛ.

Таблица 6 – Результаты исследования взаимосвязи между отобранными предикторами и вероятностью выявления ПРЛ (n=247)

Переменные в уравнении	Оценка параметра B	Станд. ошибка	χ^2 Вальда	p	ОШ (Exp(B)	95% ДИ Exp(B)
Возраст (лет)	0,047	0,016	8,529	0,0003	1,049	1,016-1,083
Тип очага (1 – субсолидный, 0 – солидный)	1,871	0,601	9,701	0,0002	6,493	2,001-21,070
Структура очага (1 – однородная, 0 – неоднородная)	1,966	0,490	16,080	0,0001	7,144	2,733-18,679
SUVочаг/СЛР_^{18}F	1,506	0,229	43,095	0,0001	4,508	2,876-7,068
Константа	-6,758	1,169	33,408	0,0001	0,001	–

Из таблицы 6 видно, что в разработанной логистической регрессионной модели наибóльший вклад в окончательное значение риска рака лёгкого вносили такие факторы как: **Возраст** (p=0,0003), **SUVочаг/СЛР_^{18}F** (p<0,0001), **Субсолидный тип** (p=0,0002) и **Однородность очага** (p<0,0001). Полученные нами данные означали, что при прочих равных условиях увеличение возраста пациента на 1 год увеличивало риск ПРЛ на 4,9%, увеличение показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F на 1 пункт повышало риск ПРЛ в 4,5 раза, однородность очага увеличивала риск ПРЛ в 7,1 раз, субсолидный тип очага увеличивал риск ПРЛ в 6,5 раз.

В результате вышеизложенной последовательности действий была получена **собственная модель** для вычисления вероятности риска ПРЛ (формула 13):

$$P = \frac{1}{1 + 2{,}72^{\ -(-6{,}758 + 0{,}047 \times \text{возраст} + 1{,}871 \times \text{тип} + 1{,}966 \times \text{структура} + 1{,}506 \times \text{SUVочаг / СЛР_18F})}}, \quad (13)$$

Таким образом, мы получили прогностическую модель с хорошим соответствием логистической регрессии: χ^2 для предикторов был равен 172,605 при 4 степенях свободы (p<0,0001), это означало, что по крайней мере хотя бы один из предикторов был связан с высоким риском выявления ПРЛ. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка составил R^2=67,2%.

При применении стандартного порога отсечения значения риска ПРЛ – P>50% – достигнутая диагностическая точность нашей модели на обучающей выборке пациентов составила 87,4% (95% ДИ 83,1-93,3), при чувствительности 85% (95% ДИ 76,8-88,1) и специфичности 90,4% (95% ДИ 81,3-95,9). Распознавание нашей модели, оценённое по показателю AUC, свидетельствовало об «отличном» качестве полученного классификатора (AUC=0,93, 95% ДИ 0,90-0,96, p<0,0001).

Валидацию разработанной модели выполняли на другой (верификационной) выборке пациентов, состоящей **из 238 больных**. Распространённость ЗО в верификационной выборке составила 54,6% (130 пациентов). При применении стандартного порога отсечения значения риска ПРЛ – P>50% – диагностическая точность разработанного классификатора очагов в лёгких составила 82,3% (95% ДИ 76,9-87,0), при чувствительности 83,1% (95% ДИ 75,5-89,1) и специфичности 81,5% (95% ДИ 73,9-89,1). Площадь под характеристической ROC-кривой у проверочной выборки пациентов определялась на уровне AUC=0,92 (95% ДИ 0,86-0,94, p<0,0001), что подтверждало высокую эффективность (однозначность вывода) и высокую надёжность (безошибочность вывода) разработанной математической модели с диагностической точностью 82,3%.

Разница между показателями AUC между обучающей и верификационной прогностическими моделями была статистически не значимой (p>0,05), что указывало на устойчивость полученного нами классификатора очагов в лёгких.

Сравнительный анализ эффективности разработанной модели показал, что качество стратификации очагов при использовании нашего классификатора, оценённое по показателю AUC, значимо превосходило возможности алгоритмов Брока, Мейо, Гердера, а также показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F на 30%, 33%, 25% и 9% соответственно (p<0,0001). Доля пациентов с **позитивным результатом**, у которых **злокачественная природа** очага в лёгком **подтвердилась**, по данным нашего классификатора составила **85%** по сравнению с 80,3% при использовании показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F, 71,0% по Гердеру, 67,2% по Броку и 65,5% по Мейо. И, наоборот, доля пациентов с **отрицательным результатом**, у которых **доброкачественная природа** очага **подтвердилась** по данным нашей модели составила **80,7%** по сравнению с 67,2% при использовании показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F, 59,3% по данным модели Гердера, а также 54,2% и 55,1% при применении моделей Брока и Мейо соответственно.

Таким образом, из представленных результатов видно, что разработанная математическая модель прогнозирования риска ПРЛ при включении в неё четырёх факторных переменных (SUVочаг/СЛР_^{18}F, Однородность очага, Тип очага и Возраст) наиболее точно отражала фактические данные о природе очагов в лёгких по сравнению с актуальными алгоритмами Брока, Мейо и Гердера, а также отдельного показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F при его использовании вне разработанной модели.

Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ

Для проведения ПЭТ/КТ с двумя РФЛП – ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ была сформирована отдельная выборка из 156 больных (ЗО – 81, ВЗ – 48, ДО+ОПЗ – 27). По данным статистического анализа в получившейся когорте больных вероятность выявления ЗО лёгких значимо возрастала при наличии таких

факторов риска как субсолидный тип (ОШ=3,7, 1,2-11,8, p=0,0268) и однородность структуры очага (ОШ=4,7, 2,2-10,4, p=0,0001). Пол пациентов (ОШ=0,9, 0,5-1,7, p=0,7896), анамнез табакокурения (ОШ=0,9, 0,5-1,9, p=0,8786), локализация в верхних долях (ОШ=1,2, 0,6-2,4, p=0,4969), а также эмфизема лёгких (ОШ=1,4, 0,7-3,1, p=0,3637) не оказывали влияния на значение риска ПРЛ. Общей характеристикой отобранной группы пациентов являлся преимущественно промежуточный риск ПРЛ, установленный после проведения МСКТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по данным известных моделей Брока (Me=34,1%, 17,7; 46,9, p=0,0528), Мейо (Me=36,6%, 15,0; 57,6, p=0,0351) и Гердера (Me=62,9%, 33,2; 89,2, p=0,0004). Это обусловило необходимость дальнейшего обследования пациентов, которое включало проведение второго сканирования с ^{11}C-MET.

Для определения наиболее эффективного ПЭТ-показателя в дифференциальной диагностике ПРЛ при ПЭТ/КТ с ^{11}C-MET проанализированы различные ПЭТ-критерии. Показатели информативности ПЭТ/КТ с ^{11}C-MET при их использовании представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C-MET в дифференциальной диагностике ПРЛ при использовании различных ПЭТ-показателей, оценённая по показателю AUC (n=156)

ПЭТ-показатель	AUC	95% ДИ	p
SUVочаг_^{11}C	0,96	0,94-0,99	<0,0001
SUVочаг/SUVлёгк_^{11}C	0,83	0,77-0,89	<0,0001
SUVочаг/SUVпул_^{11}C	0,93	0,89-0,97	<0,0001

Из таблицы 7 видно, что наибольшая эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C-MET в дифференциальной диагностике ПРЛ, оценённая по показателю AUC, зарегистрирована при использовании двух ПЭТ-критериев – SUVочаг_^{11}C и SUVочаг/SUVпул_^{11}C. Значимых различий в прогностическом качестве у этих ПЭТ-показателей не обнаружено ($p \leq 0,05$).

В таблице 8 и на рисунке 6 представлены результаты сравнительного анализа эффективности ПЭТ/КТ с двумя РФЛП у 156 больных в дифференциальной диагностике ПРЛ.

Из рисунка 6 видно, что при ПЭТ/КТ с ^{11}C-MET площадь под ROC-кривой составила AUC=0,93, что свидетельствовало об «отличном» прогностическом качестве бинарной классификации. У этих же больных при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ значение AUC было значимо ниже на 16% и составило 0,77. Полученные результаты означали, что проведение второго сканирования с ^{11}C-MET значимо повышает эффективность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике ПРЛ у больных промежуточного риска, определённого по данным моделей Брока, Мейо и Гердера.

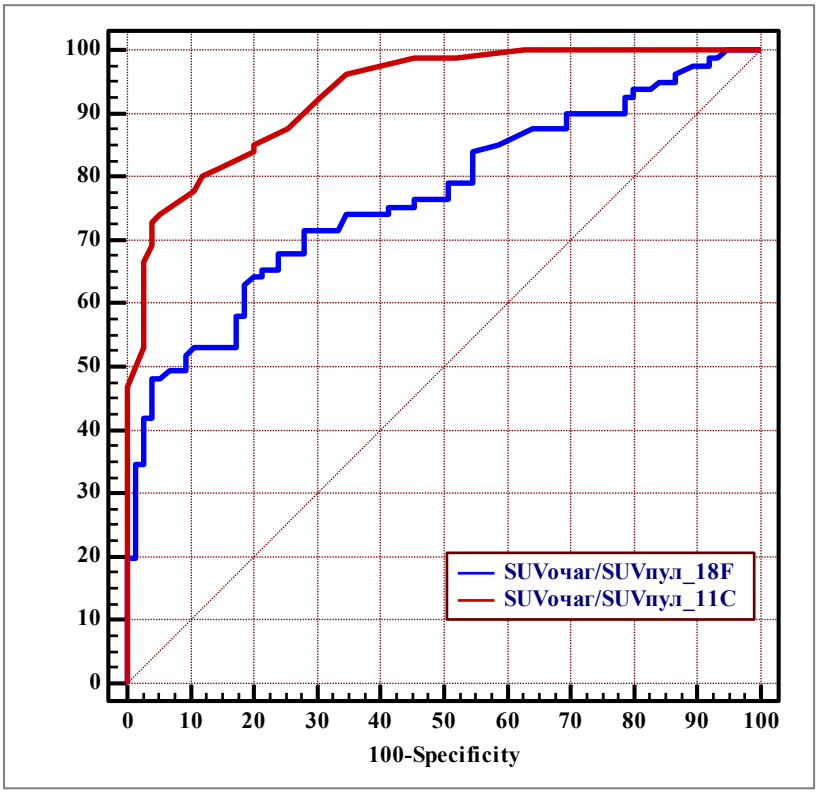


Рисунок 6 – Сравнение ROC-кривых при ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ и ^{18}F-ФДГ при разделении очагов в лёгких с помощью пороговых показателей **SUVочаг/SUVпул_^{11}C>1,8** (AUC=0,93, красная линия) и **SUVочаг/SUVпул_^{18}F>2,0** (AUC=0,77, синяя линия). Разница между значениями AUC составила ΔAUC=0,16 при уровне статистической значимости p=0,0312

В таблице 8 представлена информация о результатах ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ при стратификации очагов в лёгких с помощью пороговых значений SUVочаг/SUVпул, установленных для нашей выборки в ходе ROC-анализа.

Таблица 8 – Число эмпирических и фактических результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ при стратификации очагов в лёгких с помощью пороговых значений SUVочаг/SUVпул_^{11}C>1,8 и SUVочаг/SUVпул_^{18}F>2,0 (n=156)

Группа патологии	Число больных		Число больных с прогнозом **есть риск** ПРЛ при ПЭТ/КТ с **^{18}F-ФДГ**		Число больных с прогнозом **нет риска** ПРЛ при ПЭТ/КТ с **^{18}F-ФДГ**		Число больных с прогнозом **есть риск ПРЛ** при ПЭТ/КТ с **^{11}C-МЕТ**		Число больных с прогнозом **нет риска** при ПЭТ/КТ с **^{11}C-МЕТ**	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЗО	81	51,9	56	69,1	25	30,9	69	85,2	12	14,8
ВЗ, ДО+ОПЗ	75	48,1	21	28,0	54	72,0	15	20,0	60	80,0
Всего	156	100	77	49,3	79	50,7	84	53,8	72	46,2

Из таблицы 8 видно, что проведение второго сканирования с ^{11}C-МЕТ и применение установленных для нашей выборки в ходе ROC-анализа пороговых значений SUVочаг/SUVпул, повышало чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении ЗО лёгких с 69,1% (56/81) до 85,2% (69/81), специфичность с 72% (54/75) до 80% (60/75), диагностическую точность с 70,5% (110/156) до 82,7% (129/156).

Вторым способом дифференциальной диагностики ПРЛ при использовании двух РФЛП, предлагаемым нами в качестве альтернативы использованию пороговых значений SUVочаг/SUVпул_^{18}F>2,0 и SUVочаг/SUVпул_^{11}C>1,8, стала разработка радиологических паттернов, на основе которых мы предполагали природу очагов в лёгких. В этих случаях постпроцессинговая обработка ПЭТ/КТ-изображений начиналась с разделения всех 156 очагов в лёгких на 3 категории в зависимости от интенсивности захвата ^{18}F-ФДГ, а также ^{11}C-МЕТ в очагах по отношению к пулу крови в аорте с применением пороговых показателей SUVочаг/SUVпул, принятых в модели Гердера.

Таким образом, при использовании второго способа ***выделяли 3 категории очагов***:

– очаги с отсутствием / слабой фиксацией РФЛП (SUVочаг/SUVпул≤1);
– очаги с умеренной фиксацией РФЛП (SUVочаг/SUVпул 1-2);
– очаги с высокой фиксацией РФЛП (SUVочаг/SUVпул>2).

Далее, на основе данных об окончательном диагнозе, очаги в лёгких с разной интенсивностью накопления ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ были отнесены к одному из трёх *вариантов радиологических паттернов* (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение больных в зависимости от принадлежности очагов варианту радиологического паттерна при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ (n=156)

Природа очага/ паттерн	Степень фиксации ^{18}F-ФДГ	Степень фиксации ^{11}C-МЕТ	ЗО n=81	ВЗ+ДО+ОПЗ n=75	Общее число больных n=156
«Вероятно доброкачественная» **Паттерн №1**	Слабая, умеренная, высокая	Отсутствие/ слабая	5	48	53
«Неопределённая» **Паттерн №2**	Слабая, умеренная/ высокая	Умеренная	10	12	22
«Вероятно злокачественная» **Паттерн №3**	Умеренная, высокая	Высокая	66	15	81

Из таблицы 9 видно, что при сочетанном использовании ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ были сформированы *три радиологических паттерна,* на основе которых мы предполагали природу очагов в лёгких.

Паттерн 1. Природа очага расценивалась как «вероятно доброкачественная» *при любой фиксации ^{18}F-ФДГ в сочетании с отсутствием*

или слабой фиксацией ^{11}C-МЕТ в патологическом участке лёгкого. По заданным критериям в эту группу были отнесены 53/156 (34,0%) очага, из них 48 (90,6%) имели «доброкачественную» природу и только 5 (9,4%) оказались ЗО лёгких.

Паттерн 2. Природа очага расценивалась как «неопределённая» при *любом уровне накопления ^{18}F-ФДГ в сочетании с умеренным захватом ^{11}C-МЕТ.* По заданным критериям в эту группу были отнесены 22/156 (14,1%) очага, из них 12 (54,5%) имели «доброкачественную» природу, 10 (45,5%) являлись ЗО лёгких.

Паттерн 3. Природа очага расценивалась как «вероятно злокачественная» при *умеренной и высокой интенсивности накопления ^{18}F-ФДГ в сочетании с высоким захватом ^{11}C-МЕТ*. По заданным критериям в эту группу был отнесён 81/156 (51,9%) очаг: в 66 (81,5%) случаях очаги оказались ЗО лёгких, 15 (18,5%) имели «доброкачественную» природу.

Важно отметить, что радиологический паттерн №3 стал основополагающим при разработке нового способа диагностики типичных карциноидов лёгких с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ (патент на изобретение RU 2539723 C1, 27.01.2015).

Таким образом, при стратификации очагов на 3 радиологических паттерна совокупная чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ составила 81,5% (66/81), специфичность 64% (48/75), диагностическая точность 73,1% (114/156), что несколько уступало значениям информативности метода при использовании пороговых показателей SUVочаг/SUVпул, определённых для нашей выборки пациентов в ходе ROC-анализа.

При сравнении радиологический картины «злокачественных» и «доброкачественных» очагов в лёгких установлено, что уровни накопления ^{11}C-МЕТ в карциноидах лёгких, в отличие от ^{18}F-ФДГ, значимо не отличались по интенсивности от захвата в инвазивных аденокарциномах, что позволяло при ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ уверенно визуализировать оба морфологических типа опухолей на ПЭТ-изображениях. Как известно, типичные карциноиды лёгких, чаще характеризуются низкими уровнями поглощения ^{18}F-ФДГ, затрудняющими их визуализацию на позитронных томограммах, что может приводить к ложноотрицательным результатам.

У 3 из 48 пациентов с инвазивными аденокарциномами, накопивших ^{18}F-ФДГ, отмечалось отсутствие гиперфиксации ^{11}C-МЕТ, то есть были получены ложноотрицательные результаты.

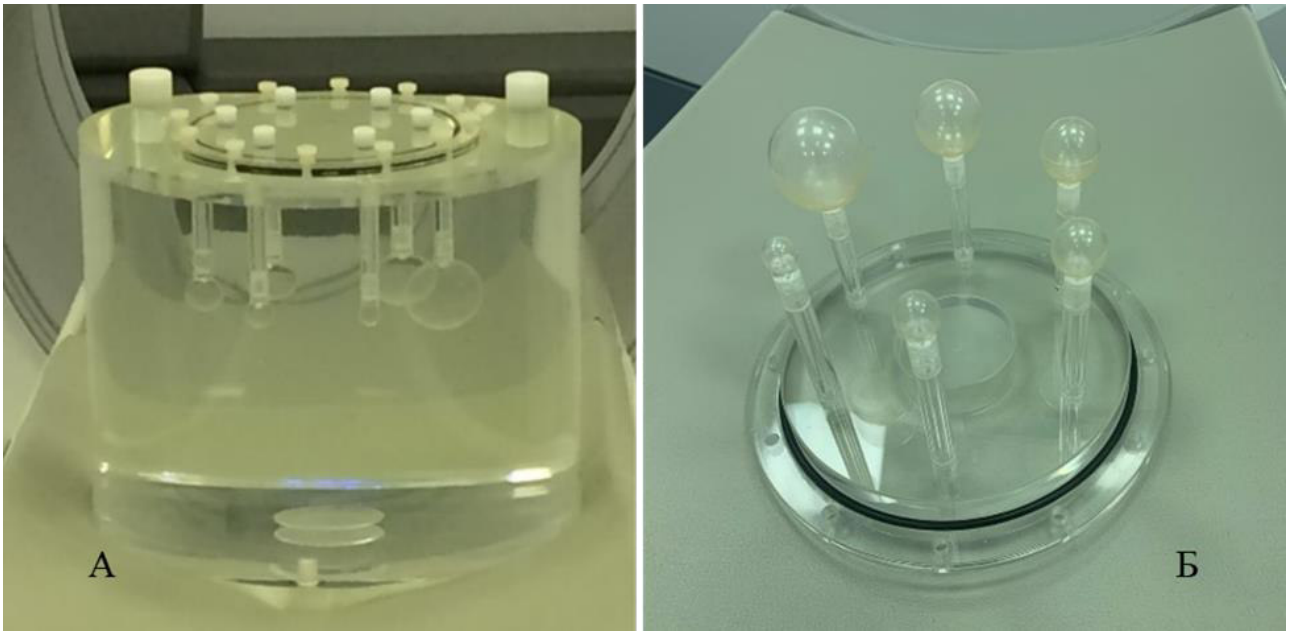
Важной особенностью ^{11}C-МЕТ, по сравнению с ^{18}F-ФДГ, стало отсутствие или слабое накопление РФЛП в большинстве воспалительных очагов. Избирательность накопления ^{11}C-МЕТ в проблематичных для ^{18}F-ФДГ инфекционных гранулёмах повышала точность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике ЗО и ВЗ.

Таким образом, проведение второго сканирования с ^{11}C-МЕТ повышает эффективность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике ПРЛ. Главными преимуществами ^{11}C-МЕТ по сравнению с ^{18}F-ФДГ являются: бóльшая

избирательность накопления в воспалительных очагах и достаточный для уверенной визуализации уровень поглощения в типичных карциноидах лёгких, обычно слабо накапливающих ^{18}F-ФДГ.

Прецизионность количественных измерений

Проведена серия из четырёх сканирований специализированного фантома тела - NEMA IEC PET Body Phantom Set, на трёх разных ПЭТ/КТ-сканерах с раствором радионуклида ^{18}F в различных разведениях (отношение объёмных активностей сфера – общий объём составило 10,3, 7,0, 3,3 и 1,7) (рисунок 7).



А – полый корпус внутренней длиной 180 мм и объемом 9,6 л; Б – шесть сфер с внутренним диаметром 10, 13, 17, 22, 28 и 37 мм, центры которых размещены в одной плоскости. Толщина стенок сфер – не более 1 мм.

Рисунок 7 – Внешний вид специализированного фантома тела NEMA IEC PET Body Phantom Set и его составляющих. Сферы фантома применялись для имитации очагов в лёгких, основной объём фантома служил аналогом окружающих очаг тканей

В качестве количественного параметра, применяемого для оценки точности измерений, использовали КВ радиоактивности, которые отражали отношение между радиоактивностью в сфере на ПЭТ-изображениях и радиоактивностью в сфере, фактически введённой в неё при подготовке фантома, приведённой ко времени сканирования (формула 9).

На рисунках 8-10 продемонстрированы максимальные значения КВ объёмной радиоактивности и соответствующие им диаметры сфер фантома NEMA IEC Body, рассчитанные для четырёх разведений раствора ^{18}F на аппаратах ПЭТ/КТ «Discovery 690», «Biograph mCT 128» и «Biograph mCT 40» (данные за февраль 2020 года).

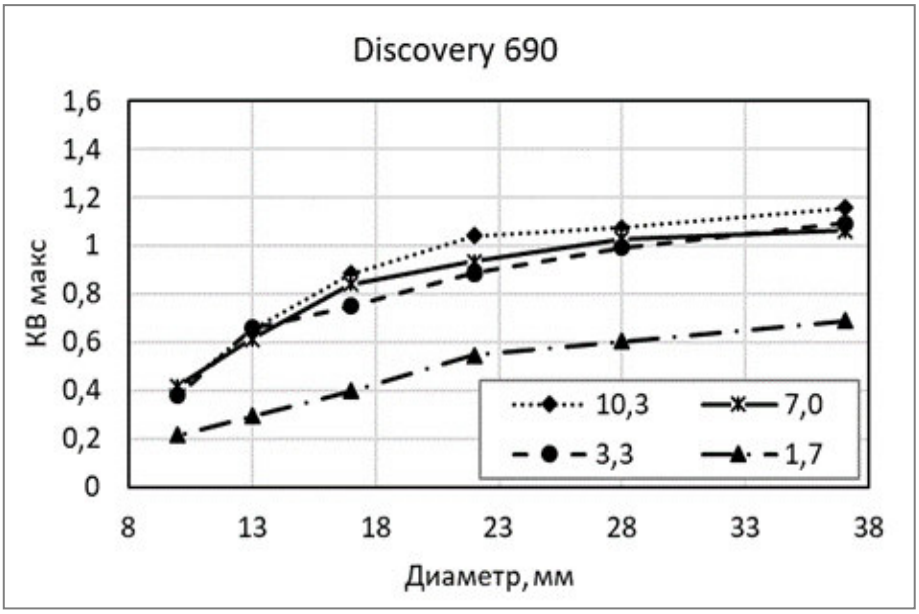


Рисунок 8 – Распределение максимальных значений КВ радиоактивности в сферах фантома при четырёх вариантах разведения раствора ^{18}F для аппарата ПЭТ/КТ **«Discovery 690»**

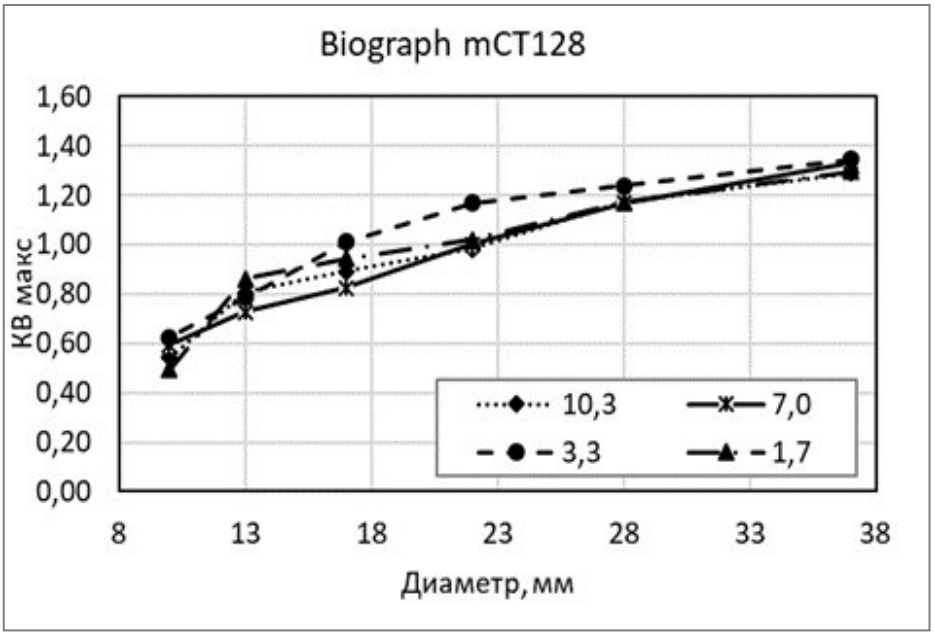


Рисунок 9 – Распределение максимальных значений КВ радиоактивности в сферах фантома при четырёх вариантах разведения раствора ^{18}F для аппарата ПЭТ/КТ **«Biograph mCT 128»**

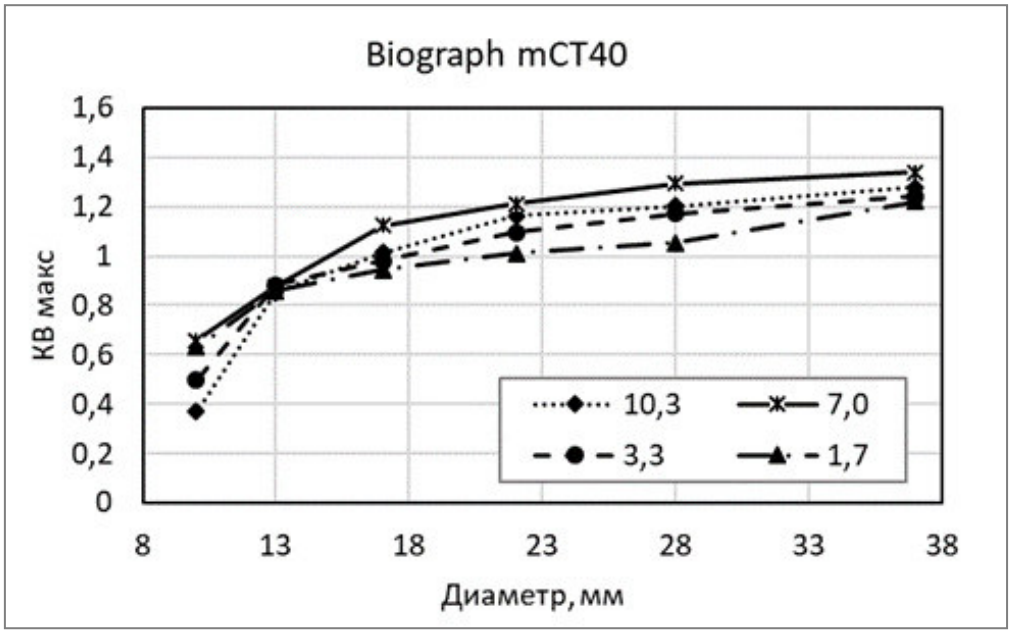


Рисунок 10 – Распределение максимальных значений КВ радиоактивности в сферах фантома при четырёх вариантах разведения раствора ^{18}F для аппарата ПЭТ/КТ **«Biograph mCT 40»**

Из представленных на рисунках 8-10 данных видно, что отклонение уровней радиоактивности, зарегистрированных на ПЭТ-изображениях в сферах фантома разного диаметра от эталонного значения 1,0, наблюдалось на всех ПЭТ/КТ-аппаратах.

КВ<1,0 указывали на «занижение» значений объёмной активности в сфере фантома на ПЭТ-изображении по отношению к фактически введённой активности в сферу фантома; КВ>1,0 – на «завышение»; КВ=1,0 свидетельствовал о совпадении значений объёмной активности в сфере фантома на ПЭТ-изображении и фактически введённой активности в сферу фантома. Важно отметить, что на всех ПЭТ/КТ-аппаратах значения КВ приближались к 1,0 по мере увеличения диаметров сфер фантома.

Разработанные в ходе фантомных исследований КВ радиоактивности были применены к значениям SUV в очагах в лёгких у 374 больных: ЗО – 213, ВЗ – 101, ДО+ОПЗ – 60.

Медианное значение СЛР очагов у больных ЗО составило 2,1 см (1,5 см; 2,8 см), ВЗ – 2,8 см (2,5 см; 3,0 см), ДО и ОПЗ – 1,3 см (1,1 см;1,8 см). Все группы патологии по показателю СЛР значимо различались между собой ($p_{1,2}$<0,0001, $p_{2,3}$<0,0001, $p_{1,3}$<0,0001).

На рисунке 11 графически представлена взаимосвязь между СЛР (см) очагов в лёгких и разработанными КВ радиоактивности (n=374).

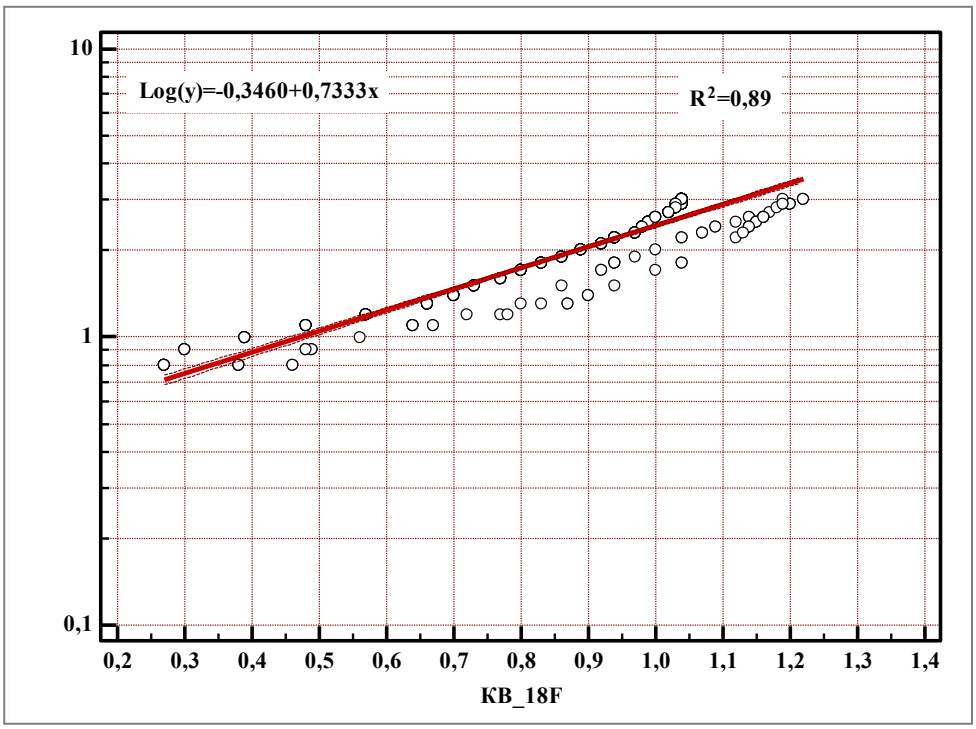


Рисунок 11 – Диаграмма рассеяния с регрессионной прямой (красная линия) и 95% ДИ (пунктирные линии), демонстрирующая характер взаимосвязи между логарифмированными значениями СЛР (см) и КВ радиоактивности по данным сканирований на трёх ПЭТ/КТ-аппаратах (ρ=0,91, 95% ДИ 0,89-0,93; p<0,0001, n=374)

Из рисунка 11 видно, что между величиной СЛР (см) и значениями КВ радиоактивности определяется прямая сильная корреляционная зависимость. На практике полученные результаты означали, что разница между значениями эталонной активности в сфере фантома и фактически накопленной активности в очаге в лёгком будет сокращаться по мере увеличения размера очага.

При сравнении групп патологии по показателю КВ установлены значимые различия ($p_{1,2}$<0,0001, $p_{2,3}$<0,0001, $p_{1,3}$<0,0001). В таблице 10 представлена описательная статистика КВ радиоактивности, применённых к значениям SUVочаг_^{18}F в очагах в лёгких.

Таблица 10 – КВ радиоактивности, применённые к значениям SUVочаг_^{18}F (n=374)

Группа	СЛР, (см)	КВ радиоактивности		
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	M±σ	λ-тест (p)
ЗО n=213	2,1 см (1,5 см; 2,8 см)	0,94 (0,77; 1,04)	0,88±0,21	0,0002
ВЗ n=101	2,8 см (2,5 мм; 3,0 см)	1,04 (1,00; 1,04)	1,03±0,07	<0,0001
ДО+ОПЗ n=60	1,3 см (1,1 см; 1,8 см)	0,70 (0,49; 0,86)	0,70±0,24	0,7974

Из таблицы 10 видно, что в группе ЗО, то есть у больных с размерами очагов в 75% случаев более 1,5 см, медианное значение КВ радиоактивности незначительно отклонялось от эталонного показателя 1,0 и составило 0,94, что указывало на ожидаемое занижение показателей SUV приблизительно на 6%. У больных ВЗ с самыми большими размерами очагов (в 75% случаев >2,5 см), медианное значение КВ существенно не отличалось от эталонного показателя 1,0 и определялось на уровне 1,04 что указывало на ожидаемое завышение показателей SUV приблизительно на 4%. Только в группе пациентов с ДО и ОПЗ, то есть у пациентов с наименьшими размерами очагов (в 75% случаев <1,8 см), медианное значение КВ составляло 0,70, что указывало на самое существенное ожидаемое отклонение уровней радиоактивности от эталонного показателя 1,0 (~30%).

Таким образом, полученные данные означали, что ожидаемая разница между фактическим количеством радиоактивности в очагах и эталонным количеством активности в сферах фантома аналогичного диаметра, составляла у больных ЗО ~ 6% в сторону занижения, у пациентов с ВЗ ~ 4% в сторону завышения, в группе ДО и ОПЗ ~ 30% в сторону занижения.

В таблице 11 представлены данные о значениях накопленной радиоактивности в очагах в лёгких до и после применения КВ в зависимости от группы патологии.

Таблица 11 – Значения радиоактивности в очагах в лёгких до и после применения КВ (n=374)

Группа патологии	СЛР, (см) Me (Q1; Q3)	**SUVочаг_^{18}F**			**SUVвосст_^{18}F**		
		Me	Q1; Q3	m±σ	Me	Q1; Q3	m±σ
ЗО n=213	2,1 см (1,5 см; 2,8 см)	6,2	2,4; 10,7	7,4±6,0	7,3	3,2; 11,3	8,1±6,0
ВЗ n=101	2,8 см (2,5 мм; 3,0 см)	2,3	1,4; 4,1	2,9±2,0	2,3	1,3; 4,0	2,8±2,0
ДО+ОПЗ n=60	1,3 см (1,1 см; 1,8 см)	0,8	0,6; 1,3	1,0±0,5	1,3	1,1; 1,8	1,5±0,8

Из таблицы 11 видно, что после применения КВ к значениям SUVочаг_^{18}F медианное значение этих показателей возрастало только в I и III группах: у больных ЗО с 6,2 до 7,3 (p=0,1055) и пациентов с ДО и ОПЗ с 0,8 до 1,3 (p<0,0001). Во II группе медианные значения радиоактивности до и после применения КВ не изменились и остались на уровне 2,3 (p=0,7050). Таким образом, значимые различия между показателями SUVочаг_^{18}F и SUVвосст_^{18}F установлены только у пациентов III группы, то есть у больных с наиме́ньшими размерами очагов (в 75% случаев <1,8 см).

На рисунке 12 представлены результаты сравнительного анализа эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике ПРЛ до и после применения КВ радиоактивности.

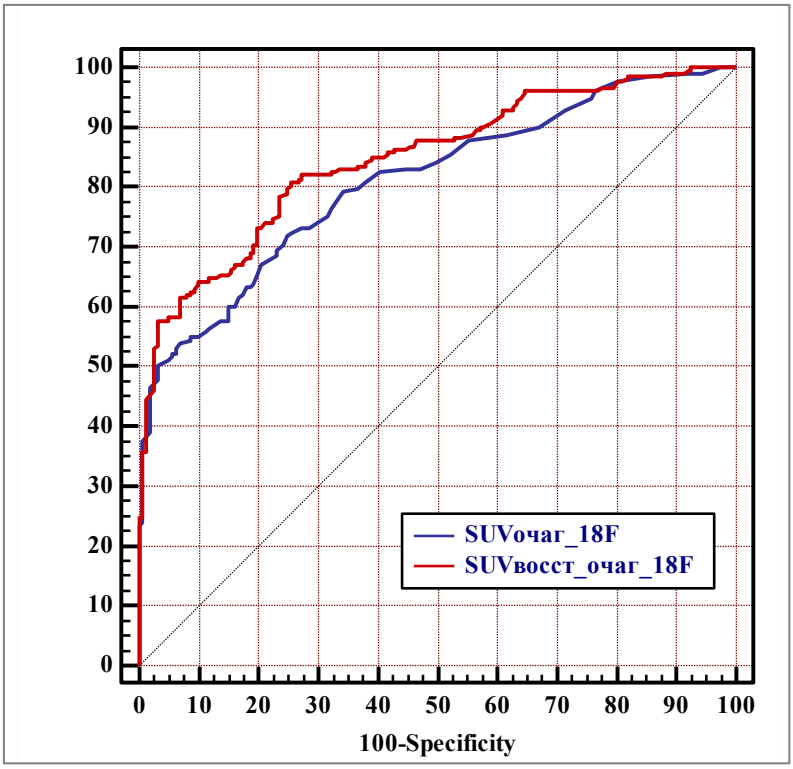


Рисунок 12 – Сравнение ROC-кривых, характеризующих качество стратификации очагов в лёгких с помощью бинарных моделей SUVочаг_^{18}F (синяя линия) и SUVвосст _^{18}F (красная линия). *До применения КВ* площадь под характеристической ROC-кривой составила AUC=0,81, 95%ДИ 0,77-0,85, p<0,0001. *После применения КВ* площадь под характеристической ROC-кривой составила AUC=0,85, 95%ДИ 0,81-0,88, p<0,0001

Из рисунка 12 видно, что применение КВ радиоактивности увеличивает эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике ПРЛ. Разница между значениями AUC составила ΔAUC=0,04 при уровне статистической значимости p<0,0001.

В таблице 12 представлены данные о фактических и эмпирических случаях ЗО лёгких до и после применения КВ радиоактивности.

Таблица 12 – Данные о фактических и эмпирических случаях ЗО лёгких до и после применения КВ радиоактивности (n=374)

Значение порогового показателя SUV	Всего больных	ИП	ИО	ЛП	ЛО
SUVочаг_18F>**5,3** (до применения КВ)	374	115	150	11	98
SUVвосст_18F>**2,6** (после применения КВ)	374	172	119	42	41

Из представленных в таблице 12 данных видно, что применение КВ радиоактивности увеличивало число диагностированных ЗО лёгких со 115 до 172 случаев (Δ57) и, тем самым, повышало показатель чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ с 54% до 80,8%. В то же время, вследствие значимого повышения значений SUV в ДО и ОПЗ, после применения КВ отмечался рост числа ложноположительных результатов с 11 до 42 случаев (Δ31), что снижало специфичность метода с 93,2% до 73,9%. Диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ до применения КВ радиоактивности составила 70,9%, после применения КВ увеличилась до 77,8% (Δ26).

Таким образом, результаты фантомных исследований показали, что отклонение фактических значений накопленной активности в очагах в лёгких от эталонных величин, зарегистрированных в сферах фантома аналогичного диаметра, наблюдалось на всех ПЭТ/КТ-аппаратах. При этом, чем меньше был диаметр сфер (очагов), тем более выраженной оказывалось несоответствие между эталонными и фактическими уровнями радиоактивности со значимым смещением в сторону занижения в небольших очагах (<2,0 см). Коррекция значений SUV с помощью КВ значимо увеличивает эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, прежде всего, за счёт улучшения идентификации небольших ЗО лёгких, что, с клинической точки зрения является самой главной задачей. Полученные результаты позволяют рассматривать метод «восстановления» значений SUV как дополнительный и перспективный способ повышения эффективности дифференциальной диагностики ПРЛ с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.

ВЫВОДЫ

1. Среди изученных ПЭТ-показателей наибольшая информативность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого установлена при использовании нового разработанного ПЭТ-критерия – SUVочаг/СЛР_^{18}F (AUC=0,84, p<0,0001).

2. В обследованной когорте пациентов независимыми предикторами периферического рака лёгкого являются: возраст>54,5 лет, средний линейный размер очага ≤2,2см, наличие эмфиземы, спикулообразные контуры очага, субсолидный тип очага, однородная структура очага, а также SUVочаг_^{18}F>5,3, SUVочаг/SUVлёгк_^{18}F>8,3, SUVочаг/SUVпул_^{18}F>3,8, SUVочаг/СЛР_^{18}F>2,0.

3. Эффективность модели Гердера в прогнозировании риска периферического рака лёгкого значимо превосходит предсказательную способность у моделей Брока и Мейо (AUC=0,68 против 0,63, 0,60 соответственно при p<0,0001). Модели Брока и Мейо имеют равные возможности в прогнозировании риска периферического рака лёгкого и являются взаимозаменяемыми; средняя разница между значениями риска составила 4,5% в сторону завышения у модели Мейо.

4. Эффективность разработанной и верифицированной математической модели в прогнозировании риска периферического рака лёгкого значимо

превышала предсказательную способность у моделей Брока, Мейо и Гердера (AUC=0,92 против 0,63, 0,60, 0,68 соответственно при p<0,0001). По данным разработанной модели увеличение возраста пациента на 1 год повышает вероятность периферического рака лёгкого на 4,9%, субсолидный тип – в 6,5 раз, однородность – в 7,1 раз, увеличение показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F на 1 пункт – в 4,5 раза.

5. Наибольшая эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ зарегистрирована при использовании двух ПЭТ-показателей – SUVочаг_^{11}C и SUVочаг/SUVпул_^{11}C, продемонстрировавших равные возможности в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого (AUC=0,96 против 0,93, p>0,05).

6. Эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C-МЕТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого у больных из группы промежуточного риска, определённого по данным моделей Брока, Мейо и Гердера, значимо превосходит возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ (AUC=0,93 и 0,77, p=0,0312).

7. Разработанные в ходе серии исследований специализированного фантома NEMA IEC PET Body Phantom Set коэффициенты восстановления радиоактивности, продемонстрировали отклонение уровней объёмной радиоактивности от оптимального значения 1,0 на всех ПЭТ/КТ-сканерах. Значения коэффициентов восстановления снижались по мере уменьшения диаметров сфер фантома.

8. Применение коэффициентов радиоактивности к значениям стандартизированных показателей захвата ^{18}F-ФДГ значимо увеличивает эффективность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике периферического рака лёгкого (AUC=0,85 против 0,81, p<0,0001).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная математическая модель с расчётом нового показателя SUVочаг/СЛР_^{18}F является более эффективной по сравнению с комбинированной моделью Гердера и может использоваться для прогнозирования риска периферического рака лёгкого после проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.

2. Известные математические модели Брока и Мейо характеризуются равными возможностями, являются взаимозаменяемыми и могут использоваться по отдельности для прогнозирования риска периферического рака лёгкого после проведения МСКТ.

3. Использование радиологических паттернов для классификации очагов в лёгких при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ позволяет стандартизировать подход врачей-радиологов к постпроцессинговой обработке результатов двух исследований, особенно, при их выполнении в разных ПЭТ-центрах.

4. Применение разработанного способа диагностики типичных карциноидов с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-МЕТ способствует повышению эффективности метода в диагностике карциноидов лёгких в ПЭТ-центрах, не имеющих возможности проведения исследований

с рецепторспецифичными радиофармпрепаратами, являющихся предпочтительными для выявления этих опухолей.

5. Для исключения негативного влияния технических факторов на точность количественных ПЭТ-показателей, а также достижения сопоставимости и воспроизводимости результатов ПЭТ/КТ-исследований, следует применять метод оценки коэффициентов восстановления радиоактивности, как часть процедур контроля качества ПЭТ-изображений и оборудования.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Гранов, А.М. Руководство для врачей / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.П. Фадеев, Н.А. Костеников, Д.В. Рыжкова, **М.С. Тлостанова,** А.А. Станжевский, А.А. Балабанова, М. Плоткин, В.Ю. Сухов, К.Л. Заплатников, Е.М. Зыков. – Санкт-Петербург, 2008. – 368 с.
2. Гранов, А.М. Применение позитронной эмиссионной томографии в онкологической клинике / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, Д.В. Рыжкова, **М.С. Тлостанова**, А.А. Балабанова, А.А.Станжевский, А.А. Панфиленко // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № S2. – С. 54-55.
3. Лишманов, Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, А.А. Станжевский, **М.С. Тлостанова** [и др.]. – Т. 1. – Томск : СТТ (Издательство "STT"), 2010. – 418 с.
4. Лишманов, Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, А.А. Станжевский, **М.С. Тлостанова** [и др.]. – Т. 2. – Томск : СТТ (Издательство "STT"), 2010. – 512 с.
5. **Тлостанова, М.С.** Стандартная и двухфазная ПЭТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике одиночных метаболически активных образований лёгких / М.С. Тлостанова, Д.В. Рыжкова, А.А. Станжевский, А.С. Петров // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 39-43.
6. Гранов, А.М. Оптимизация количественной обработки данных позитронно-эмиссионной томографии у больных раком лёгкого / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, **М.С. Тлостанова**, А.О. Аветисян, Д.В. Рыжкова // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 44-48 **(ВАК, Scopus, WoS(ESCI))**.
7. **Тлостанова, М.С.** Информативность позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой в дифференциальной диагностике рака лёгкого / М.С. Тлостанова, А.О. Аветисян // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 41-44 **(ВАК, Scopus, WoS(ESCI))**.
8. **Тлостанова, М.С.** Новые подходы к количественной обработке результатов позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой у пациентов

с различными заболеваниями бронхолёгочной системы / М.С. Тлостанова, П.К. Яблонский, В.Г. Пищик, Е.В. Левченко, А.О. Аветисян, А.С. Петров // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 6. – С. 45-48 **(ВАК, Scopus, WoS(ESCI))**.

9. **Тлостанова, М.С.** Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике рака лёгкого / М.С. Тлостанова, Л.А. Тютин, П.К.Яблонский, А.О. Аветисян, Е.В. Левченко, В.Г. Пищик, А.С. Петров // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 55-59.
10. Яблонский, П.К. Эффективность применения ПЭТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике рака лёгкого при вычислении стандартизированного показателя захвата и критерия очаг/лёгкое / П.К. Яблонский, **М.С. Тлостанова,** А.О. Аветисян // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – № 1. – С. 157-164 **(ВАК, MathScieNet, Scopus, Springer, WoS(ESCI), zbMATH).**
11. Гранов, А.М. Семнадцатилетний опыт использования позитронно-эмиссионной томографии в клинической практике (достижения и перспективы развития) / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, О.А. Штуковский, М.И. Мостова, Д.В. Рыжкова, **М.С. Тлостанова,** М.М. Ходжибекова, С.В. Шатик, А.А. Станжевский, А.Ф. Панфиленко, А.А. Панфиленко, В.В. Зайцев, Д.С. Сысоев, Б.Л. Жуйков, В.М. Чудаков, М.Ю. Головцова, Ю.Р. Илющенко, М.В. Артемов // Медицинская визуализация. – 2013. – № 2. – С. 41-52 **(ВАК, Scopus)**.
12. **Тлостанова, М.С.** Эффективность ПЭТ с ^{18}F-ФДГ в дифференциальной диагностике рака лёгкого и гранулематозных заболеваний при использовании двухфазного и динамического протоколов сканирования / М.С. Тлостанова // Медицинская визуализация. – 2013. – № 2. – С. 91-96 **(ВАК, Scopus)**.
13. **Тлостанова, М.С.** Эффективность ПЭТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой в диагностике нейроэндокринных опухолей / М.С. Тлостанова, А.М. Петрунькин // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 505-508 **(ВАК, Scopus)**.
14. Цинзерлинг, В.А. К вопросу об этиологии макрофагальных гранулём в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики / В.А. Цинзерлинг, В.Е. Карев, А.О. Аветисян, М.Д. Черных, **М.С. Тлостанова** // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 67-70 **(ВАК, Scopus)**.
15. **Тлостанова, М.С.** Возможности позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой и ^{11}C-метионином в определении активности туберкулёза лёгких: метаболические и морфологические параллели / М.С. Тлостанова, Е.А. Попова, А.О. Аветисян, Н.М. Блюм, А.Р. Козак, А.М. Петрунькин // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 78-84 **(ВАК, Scopus, WoS(ESCI)**.

16. **Тлостанова, М.С.** Клинический опыт применения позитронно-эмиссионной томографии с ^{11}C-метионином у больных с впервые выявленными одиночными образованиями в лёгких / М.С. Тлостанова, А.О. Аветисян, А.Р. Козак, В.Г. Пищик // Радиология-практика. – 2014. – № 2. – С. 26-36 **(ВАК)**.
17. **Тлостанова, М.С.** Сравнительный анализ информативности с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой и ^{11}C-метионином в дифференциальной диагностике одиночных образований в лёгком / **М.С. Тлостанова**, А.О. Аветисян, А.Р. Козак // Вестник радиологии и рентгенологии. – 2014. – № 3. – С. 13-19.
18. **Тлостанова М.С.** Эффективность применения позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой, ^{11}C-метионином и ^{82}Rb-хлоридом в дифференциальной диагностике опухолевых и некоторых воспалительных заболеваний лёгких / М.С. Тлостанова // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 45-50 **(ВАК, Scopus, WoS(ESCI))**.
19. Яблонский, П.К. Хирургическое лечение пациента с сочетанием типичного карциноида и активного туберкулёза лёгких / П.К. Яблонский, А.О. Аветисян, Г.Г. Кудряшов, Н.С. Якушенко, Н.М. Блюм, **М.С. Тлостанова**, Н.В. Овчинникова, А.А. Русанов, Н.В. Казаков // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 2. – С. 77-79 **(ВАК, Scopus)**.
20. Гранов, А.М. Патент RU 2539723 C1, 27.01.2015. Способ диагностики типичного карциноида лёгких (варианты) : № 2013152715/14 : заявл. 27.11.2013 : опубл. 27.01.2015 / Гранов А.М., Тютин Л.А., **Тлостанова М.С**., Станжевский А.А., Козак А.Р., Аветисян А.О.; патентообладатель ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России.
21. Петрякова, А.В. Сравнение методов оценки качества ПЭТ-изображения / А.В. Петрякова, Л.А. Чипига, А.А. Иванова, **М.С. Тлостанова**, А.А. Станжевский, Г.М. Митусова // Медицинская физика. – 2020. – Т. 88, № 4. – С. 62-73 **(ВАК)**.
22. **Тлостанова, М.С.** Влияние «эффекта частичного объёма» на уровни поглощения РФП в очагах в лёгких при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ / М.С. Тлостанова, Л.А. Чипига // Кардиоторакальная радиология : сборник тезисов VIII Международного конгресса и школы для врачей. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 86-87.
23. **Тлостанова, М.С.** Коррекция эффекта частичного объёма у больных с очагами в лёгких при ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином / М.С. Тлостанова, Л.А. Чипига // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 107-119 **(ВАК, Scopus)**.
24. **Тлостанова, М.С.** Оценка точности стандартизированных показателей захвата ^{18}F-фтордезоксиглюкозы в очагах в лёгких на основе фантомных исследований / М.С. Тлостанова, Л.А. Чипига // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 15-25 **(ВАК, Scopus, WoS(ESCI))**.
25. **Тлостанова, М.С.** Точность оценки стандартизированных показателей захвата ^{18}F-фтордезоксиглюкозы и ^{11}C-метионина в маленьких очагах в

лёгких на основе фантомных исследований / М.С. Тлостанова, Л.А. Чипига // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 250-251.

26. **Тлостанова, М.С.** Результаты применения коэффициентов восстановления радиоактивности у больных с одиночными очагами в легких при ПЭТ/КТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой / М.С. Тлостанова, Л.А. Чипига // Кардиоторакальная радиология : материалы IX Международного конгресса и школа для врачей. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 61-62.
27. Персонализированная онкология : монография / Ш.П. Абдуллаев, А.А. Станжевский, **М.С. Тлостанова** [и др.]; под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто. – Санкт-Петербург, 2023. – 528 с.
28. Петрякова, А.В. Методика экспертной оценки качества ПЭТ-изображений пациентов / А.В. Петрякова, Л.А. Чипига, **М.С. Тлостанова,** А.А. Иванова, Д.А. Важенина, А.А. Станжевский, Д.В. Рыжкова, В.Ю. Сухов, И.В. Бойков, Ю.В. Припорова, А.А. Балабанова, Д.В. Захс, Г.М. Митусова, Е.М. Зыков, А.И. Пронин, О.Д. Рыжова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68, № 1. – С. 78-85 **(Scopus).**
29. Granov, A.M. The possibilities of positron emission tomography with 18F-FDG and 82Rb chloride in the differential diagnosis of lung cancer, benign lung tumors and tuberculosis / A.M. Granov, L.A. Tyutin, **M.S. Tlostanova**, D.V. Ryzhkova, N.A. Kostenikov, M.M. Hodzhibekova, A.A. Stanzhevsky, V.G. Pishchik, A.O. Avetisyan, O.A. Shtukovsky, M.I. Mostova, V.V. Zaitsev, S.V. Shatik, B.L. Zhuikov, V.M. Chudakov // Medical Visualization. – 2013. – № 2. – P. 75-82.
30. Kostenikov, N.A. Positron Emission Tomography / N.A. Kostenikov, D.V. Ryzhkova, A.A. Stanzhevsky, **M.S. Tlostanova**, A. Balabanova, M. Plotkin, V. Sukhov, K. Zaplatnikov. – Berlin, 2013. – P. 384.
31. Petrov, A. Algorithm of preoperative N-staging of non-small cell lung cancer / A. Petrov, V. Pischik, **M. Tlostanova**, M. Atyukov, P. Yablonsky // European Respiratory Journal, Supplement. – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 65.
32. Popova, E. Method of PET/CT in determinining the activity of tb inflammation in patients with pulmonary tuberculomas / E. Popova, A. Avetisyan, **M. Tlostanova**, N. Blum, G. Marfina, P. Yablonsky // European Respiratory Journal, Supplement. – 2014. – Vol. 44, № S58. – P. 2437.
33. Zemtsova, I. Prognostic role of PET/CT in surgically treated pn0-1 non-small-cell lung cancer / I. Zemtsova, A. Petrov, M. Atiukov, **M. Tlostanova**, P. Yablonski // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52, № S62. – P. 2765.
34. Petryakova, A.V. Multicenter comparison of PET/CT examination protocols by image quantitative parameters / A.V. Petryakova, G.M. Mitusova, L.A. Chipiga, A.A. Ivanova, **M.S. Tlostanova**, D.V. Ryzhkova, V.Y. Sukhov, I.A. Kotomin, I.V. Boikov, Y.N. Priporova, T.M. Rakova, E.M. Zykov // AIP Conference Proceedings : 7th International Conference on X-ray, Electrovacuum and Biomedical Technique. – 2021. – P. 020018.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТС	– Британское торакальное сообщество
КВ	– коэффициент восстановления
СЛР	– средний линейный размер
^{11}C-метионин	– метионин, меченый углеродом-11
ПРЛ	– периферический рак лёгкого
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РФЛП	– радиофармацевтический лекарственный препарат
EANM	– European Association of Nuclear Medicine
^{18}F-ФДГ	– ^{18}F-фтордезоксиглюкоза
SUV	– Standardized Uptake Value