

doi: 10.18484/2305-0047.2019.5.553

В.А. ГОМБОЛЕВСКИЙ^{1,2}, А.Е. НИКОЛАЕВ¹, А.Н. ШАПИЕВ¹,
А.О. КОСОЛАПОВ², П.Б. ГЕЛЕЖЕ^{1,2}, А.А. БАРЧУК³, П.А. ДРЕВАЛЬ⁴,
Ю.С. ЕСАКОВ⁵, С.П. МОРОЗОВ¹



ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ ОЧАГАМИ В ЛЕГКИХ, ВЫЯВЛЕННЫМИ ПРИ СКРИНИНГЕ РАКА ЛЕГКОГО

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий¹,
Акционерное общество «Европейский медицинский центр»²,
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова³,
Московская городская онкологическая больница № 62⁴,
Институт хирургии им. А.В. Вишневского⁵,
г. Москва, Российская Федерация

По данным низкодозной компьютерной томографии, проводимой в рамках скрининга, очаг в легком является самой частой находкой, однако первичная низкодозная компьютерная томография не позволяет до конца определить этиологию, поэтому таким пациентам проводится повторная низкодозная компьютерная томография в зависимости от размера, либо выполняются дополнительные методики обследования и верификации.

В международных медицинских сообществах, разрабатывающих программы скрининга рака легкого, основополагающее место занимает тактика ведения очагов, выявленных при низкодозной компьютерной томографии.

Приведенный обзор литературы посвящен актуальности проблемы верификации очага в легком при помощи дополнительных исследований (компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) и разных вариаций биопсий под визуализационным контролем (компьютерной томографии, ультразвукового исследования). Показано, что те или иные способы верификации нужно использовать максимально рационально в зависимости от локализации очага в легком, а также на основе решения онкоконсилиума.

При анализе литературы не выявлено работ, показывающих плюсы и минусы субплеуральной биопсии под контролем компьютерной томографии и ультразвукового исследования очагов, выявленных в скрининге. При оценке очагов при помощи такого дорогого метода исследования как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, встречается много ложноположительных результатов, при субплеуральной локализации легочного очага рациональнее использовать биопсию под визуализационным контролем. Проведение в данном аспекте масштабных проспективных рандомизированных исследований позволило бы более обоснованно подходить к показаниям выбора как способов верификации, так и дополнительных методов оценки.

Ключевые слова: низкодозная компьютерная томография, скрининг рака легкого, рак легкого, субплеуральная биопсия, верификация очагов, тактика ведения очагов, солидные очаги

According to the low-dose computed tomography, conducted as a part of the screening, the pulmonary nodule is the most common finding, but the primary low-dose computed tomography does not allow determining the etiology, so these patients are repeated the low-dose computed tomography depending on the size, or additional methods of examination and verification are performed.

In the international medical communities that develop lung cancer screening programs, a fundamental place is occupied by guideline for pulmonary nodules identified by low-dose computed tomography.

The literature review is devoted to the relevance of the problem in pulmonary nodule verification with additional studies (computed tomography, positron emission tomography combined with computed tomography) and different variations of biopsies under visualization control (under the control of CT, ultrasound). It is shown that different methods of verification are to be used most efficiently depending on the localization of pulmonary nodule, as well as on the basis of the oncoconsilium decision.

Unfortunately, the analysis of the literature revealed no scientific papers showing the positive and negative sides of subpleural biopsy nodules identified in the screening under the control of ultrasound and computed tomography. When assessing pulmonary nodule using such an expensive method as positron emission tomography combined with computed tomography, which have many false positive results. In subpleural localization of the pulmonary nodule it is more rational to use biopsy under visualization control. Conducting in this aspect of large prospective randomized controlled studies would allow a more reasonable approach to the selection of the choice verification and additional methods for assessing pulmonary nodule.

Keywords: low-dose computed tomography, lung cancer screening, lung cancer, biopsy of subpleural nodules, nodule verification, guideline for pulmonary nodules, solid nodules



Введение

Рак легких является наиболее распространенной причиной смертности от злокачественных онкологических заболеваний в мире [1]. В мире смертность от рака легких как у мужчин, так и у женщин на протяжении многих лет занимает лидирующие позиции среди других злокачественных новообразований [2, 3, 4, 5, 6]. В России рак легкого также занимает лидирующее место в структуре заболеваемости злокачественными онкологическими заболеваниями среди мужского населения [7, 8].

В 2017 г в России показатель смертности от рака легкого составлял 34,18 на 100 000 человек (59,66 для мужчин и 12,15 для женщин), в Москве эти показатели несколько меньше, они достигают 26,13 на 100 000 человек (40,46 для мужчин и 13,82 для женщин) [8].

В России и Москве среди всех выявленных случаев рака легкого около 70% приходится на поздние стадии, что приводит к летальности на первом году жизни (около 50%) [9].

Цель: анализ рекомендаций по ведению пациентов с выявленными в скрининге рака легкого очагами с солидным компонентом размером более 8 мм для разработки экономически обоснованной и пациентоориентированной тактики.

Тактика ведения в скрининге рака легкого

После внедрения в широкую практику компьютерной томографии (КТ) предпринимались многие попытки изучить применение низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) органов грудной клетки для скрининга рака легкого, среди которых наиболее известны рандомизированные исследования DLST (Danish Lung Cancer Screening Trial) [10], MILD (Multicentric Italian Lung Detection) [11], ITALUNG [12], DANTE [13], LUSI [14], NLST (National Lung Screening Trial) [15]. На сегодняшний день исследование NLST позволило достоверно установить, что скрининг рака легких с использованием КТ с низкой дозой облучения приводит к снижению смертности от рака легких на 20% [16], а исследование MILD доказало снижение смертности от рака легкого до 39% в 10-летнем периоде [17].

Некоторые организации рекомендуют проводить скрининг рака легкого в клинической практике для лиц с высоким риском, если

доступно получение высококачественных изображений, а также использование других диагностических методов и современных способов лечения [18].

Кроме этого, в 2003 году стартовал проект NELSON, который еще не достиг стадии подведения результатов, но отличается от NLST прежде всего использованием критериев объемного измерения очаговых образований в легких [5]. Такой подход считается более перспективным и эффективным не только для раннего выявления, но прежде всего для верной оценки динамики роста очага.

С 2017 года в соответствии с Европейской позицией экспертов по скринингу рака легкого рекомендуется планировать развертывание национальных скрининговых программ на основе низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) в течение 48 месяцев [19]. Совокупность накопленного мирового опыта дает возможность рассчитывать на положительные сдвиги в области снижения смертности от рака легких при внедрении НДКТ в систему городского здравоохранения.

По данным НДКТ, проводимой в рамках скрининга, очаг в легком является самой частой находкой, однако первичная НДКТ не позволяет до конца определить этиологию, поэтому таким пациентам проводится повторная НДКТ в зависимости от размера либо выполняются дополнительные методики обследования и верификации.

Для того, чтобы не было путаницы в выборе метода дополнительного обследования, в международных медицинских сообществах, разрабатывающих программы скрининга рака легкого, основополагающее место занимает тактика ведения очагов, выявленных при НДКТ у пациентов в группе риска рака легкого. Самыми известными алгоритмами ведения данных находок в скрининге являются рекомендации ACR (American College of Radiology) от 2014 г. – Lung-RADS сообщества BTS (British Thoracic Society), разработанные на основании NLST (National Lung Screening Trial) от 2011 года, на основе которых базируется тактика ведения в европейских программах скрининга.

Одиночный легочный очаг – это структура сферической или близкой к сферической формы, хорошо или слабо ограниченная, размером до 30 мм в диаметре, окруженная со всех сторон легочной паренхимой, не распространяющаяся на корень легкого и средостение и не ассоции-

рованная с плевральным выпотом, ателектазом и аденопатией. Образование — любая внутрилегочная, субплевральная или медиастинальная солидная или частично солидная структура, размерами более 3 см в диаметре (без учета контуров, границ или плотностных характеристик) [20].

Согласно характеристикам очагов и образований, при визуализации выделяют солидные и субсолидные (среди которых частично солидный очаг и очаг по типу «матового стекла») [20]. Наибольшее внимание, согласно всем рекомендациям по тактике ведения очагов в скрининге, уделяется очагам солидного и частично солидного типа. Роль рентгенолога, радиолога, онколога — отдифференцировать доброкачественные находки от злокачественных, а также выбрать дальнейшую маршрутизацию согласно принятым в данном учреждении рекомендациям по ведению очагов в легком (таблица 1) [21].

Согласно тактике Lung-RADS, рекомендуемой для скрининга рака легкого, очаговые находки в легочной паренхиме разделяют на отрицательные (Lung-RADS 1), доброкачественные (Lung-RADS 2), вероятно доброкачественные (Lung-RADS 3), подозрительные (Lung-RADS 4a и 4b). В случае обнаружения подозрительных находок в легких требуется дополнительная диагностика или гистологическая верификация. При категории Lung-RADS 4a необходимо выполнение ультра-НДКТ через 3 месяца, а при категории Lung-RADS — 4b требуется выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с или без контрастирования, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) и/или биопсия в зависимости от вероятности малигнизации и сопутствующих заболеваний. ПЭТ-КТ можно использовать при обнаружении солидного компонента со средними линейными размерами ≥ 8 мм как при категории Lung-RADS 4a, так и 4b [22, 23].

Тактика ведения очагов Британского торакального общества также рекомендуется для оценки очагов, выявленных в скрининге рака легкого (рис.). Так, очаги со средними линей-

ными размерами ≥ 8 мм следует оценивать при помощи калькулятора Brock на предмет рисков [24, 25]. Данный калькулятор вероятностный и включает в себя следующие параметры:

- 1) размер очага;
- 2) количество очагов;
- 3) тип очага;
- 4) локализация очага;
- 5) наличие спикул у очага;
- 5) возраст;
- 6) пол;
- 7) семейный анамнез на рак легкого;
- 8) наличие эмфиземы.

При наличии рисков более 10% согласно калькулятору Brock обследуемый направляется на ПЭТ-КТ с целью оценки узла. По данным ПЭТ-КТ очаг в легком оценивается на предмет метаболизма, а дальнейшая тактика зависит от рисков, рассчитанных при помощи вероятностного калькулятора Herder, который включает в себя следующие параметры [26]:

- 1) возраст;
- 2) курение;
- 3) наличие экстраторакального рака;
- 4) размер узла;
- 5) локализация;
- 6) наличие спикул в очаге;
- 7) активность фтордезоксиглюкозы (ФДГ)

в очаге.

При вероятности рисков менее, чем 10%, пациенту рекомендовано КТ через 3 месяца для оценки роста узла. При вероятности от 10% до 70% необходимо выполнить биопсию данного очага. При вероятности более 70% рекомендуется выполнить резекцию, нехирургическое лечение с или без предшествующей биопсии. Накопление ФДГ в легочном очаге расценивается в сравнении с пулом средостения, соответственно калькулятор Herder различает по вероятности очаги без фиксации ФДГ, очаги со слабой фиксацией ФДГ (поглощение меньше или равно медиастинальному пулу крови), очаги с фиксацией ФДГ (поглощение больше медиастинального пула крови) и очаги с выраженной фиксацией ФДГ (поглощение значительно больше медиастинального пула крови). Данный

Таблица 1

Этиология и нозология легочных очагов

Этиология	Нозология
Неопластическая	Первичный и вторичный рак легкого
Доброкачественная	Гамартома, артериовенозная мальформация
Инфекционная	Гранулема, округлая пневмония, абсцесс, септическая эмболия
Неинфекционная	Амилоидома, субплевральный/внутрилегочный лимфатический узел, ревматоидный узелок, гранулематоз Вегенера, фокальный фиброз, инфаркт
Врожденная аномалия	Секвестрация, бронхогенная киста, бронхиальная атрезия с мукоидным уплотнением

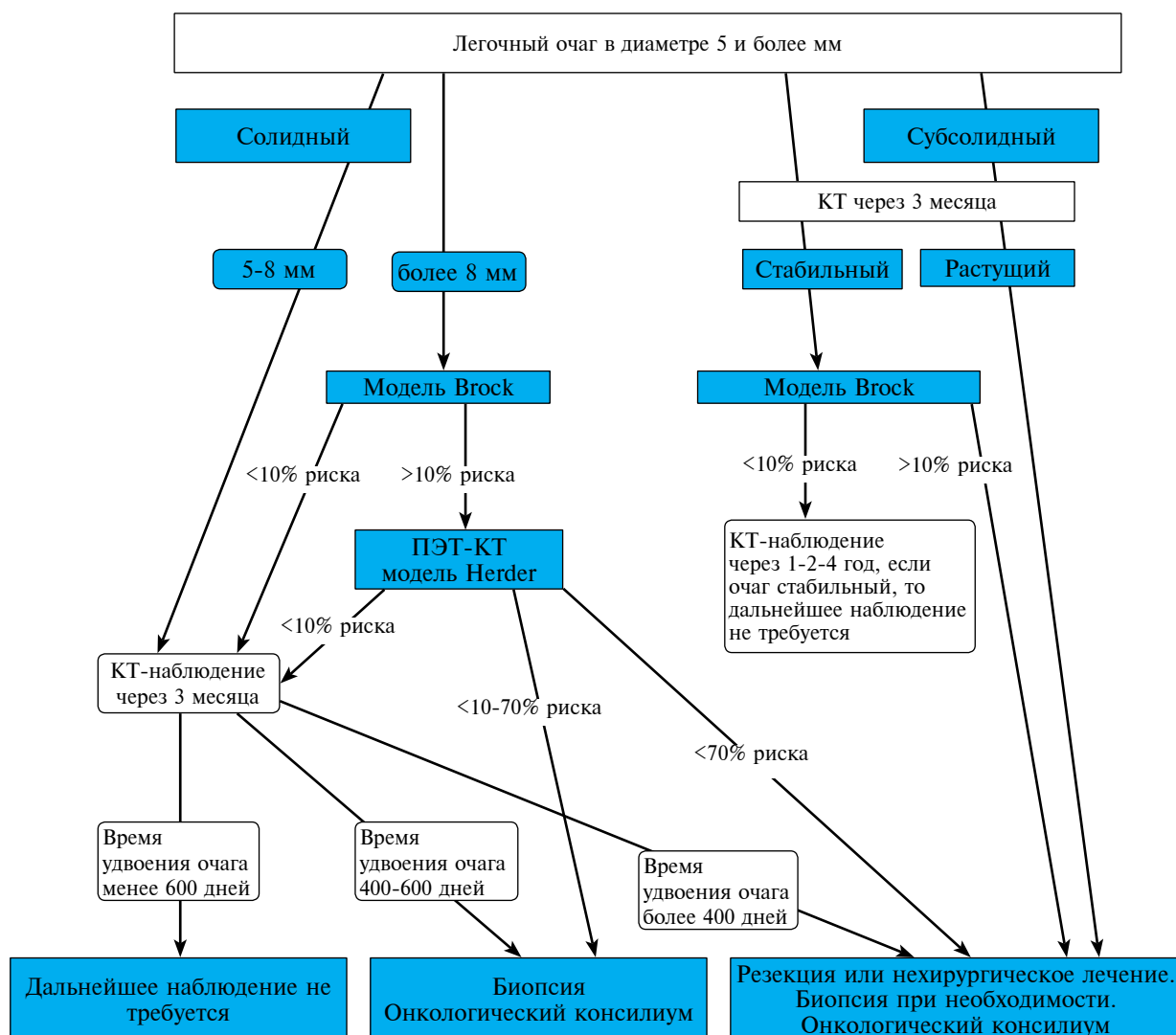
подход является инновационным, так как ранее активность в очаге считалась патологической при SUV (standardized uptake value) более 2,5, что способствовало большему количеству ложноположительных результатов [21, 27].

Московский скрининг рака легкого

В 2017 году в Москве стартовал пилотный проект скрининга рака легкого с помощью ультра НДКТ [28]. Ультра НДКТ проводились пациентам, соответствующим всем критериям включения (возраст старше 55 лет; стаж табакокурения >30 пачка/лет) и всем критериям исключения (наличие симптомов; наличие рака легкого, бронхов, трахеи в анамнезе; метастатическое поражение легкого при других онкологических заболеваниях в анамнезе; отказ от курения более 15 лет назад; проведение КТ грудной клетки в течение последнего года).

В пилотном проекте скрининга рака легкого была предоставлена возможность участвовать гражданам Москвы. Пациентов приглашали в пилотный проект несколькими путями: врачи-терапевты направляли в медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь взрослому населению (МО), для проведения ультра НДКТ в соответствии с группой риска рака легкого; гражданам отправлялись персональные приглашения в личный кабинет портала «Госуслуги» при поддержке Департамента Информационных Технологий города Москвы для участия в пилотном проекте скрининга рака легкого; пациентам, приходящим на профилактическое флюорографическое исследование, предлагали пройти анкетирование для выяснения отношения к группе риска рака легкого и получения направления на ультра НДКТ.

Рис. Тактика ведения пациентов с очагами в легких, предложенная Британским Торакальным обществом [25, 26].



Исследования ультра НДКТ проводились на 10 компьютерных томографах Toshiba Aquilion 64 и Toshiba CLX (64-срезовые аппараты). На каждом из томографов выполнена настройка специализированных ультранизкодозных протоколов сканирования, ограниченной предельной дозой лучевой нагрузки до 1 мЗв, что соответствует критериям СанПин 2.6.1.1192-03. Протоколы разделены по трем весовым категориям: до 69 кг, 70-89 кг, 90 кг и более. На двух томографах использовались системы шумоподавления AIDR 3D.

В первый год было проведено 5310 ультра-НДКТ, из них 4762 соответствовали группе риска рака легкого. 196 пациентов с очагами LungRADS 4 (3,7%), от которых были получены данные о верификации диагноза у 115 пациентов. Пациенты с очагами LungRADS 4 были направлены на ПЭТ-КТ в рамках территориальной программы ОМС. В зависимости от результатов ПЭТ-КТ пациентов направляли на верификацию и дальнейшее лечение. Диагнозы и распределение по стадиям представлены ниже (таблица 2, таблица 3)

Обсуждение

Биопсия под визуализационным контролем является решающим шагом в выборе тактики ведения пациента. На сегодняшнем этапе развития медицины рекомендуют выполнять биопсию под контролем КТ и ультразвукового исследования (УЗИ) в зависимости от локализации [29, 30]. Несмотря на то, что при биопсии легочного очага под контролем УЗИ количество осложнений встречается намного меньше, чем при биопсии очага легких под контролем КТ, выполнение биопсии под контролем УЗИ це-

лесообразно лишь при субплевральной локализации очага [30, 31].

ПЭТ-КТ проводят для оценки метаболизма в подозрительных очагах, выявленных на ультра НДКТ, что позволяет выявить патологические изменения, характерные для рака легкого, непосредственно в легочной паренхиме, а также визуализировать гиперметаболизм в лимфатических узлах, что важно для первичного стадирования и, как следствие, выбора тактики лечения.

Высокая стоимость ПЭТ-КТ и наличие ложноположительных результатов при интерпретации результатов данной гибридной методики, а также ограничения и осложнения при проведении биопсий как под контролем КТ, так и трансбронхиально явились причинами создания нового алгоритма ведения легочных очагов, выявленных в скрининге рака легкого (таблица 4). Предлагается разделить легкие на рабочие зоны, в которых рационально применение того или иного метода при наличии очага, подозрительного на рак легкого. Выбор малоинвазивного доступа будет основан на расположении патологического очага в четко определенной зоне с целью минимизации числа возможных осложнений при проведении процедуры. Данные зоны были определены условно, в первую очередь основываясь на возможностях трансбронхиального доступа. Более точно границы будут определены после дальнейшего проспективного исследования эффективности биопсии, выполняемой под КТ и УЗИ контролем.

Алгоритм следует использовать для оптимизации рисков возникновения осложнений при верификации в медицинских организациях второго этапа, участвующих в скрининге рака:

Таблица 2

Распределение случаев с окончательными диагнозами за первый год скрининга рака легкого

Параметр	Количество	% от Lung RADS 4 (n=196)	% от всех (n=4762)
Верифицированные	115	58%	2,4%
Злокачественные новообразования (ЗНО) трахеи, бронхов, легкого (С33, С34 по Международной классификации болезней)	84	42,8%	1,76%
Доброкачественные	31	15,8%	0,64%

Таблица 3

Распределение по стадиям злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого (С33, С34) с окончательными диагнозами за первый год скрининга рака легкого

Стадия	Количество	% от всех злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого (n= 84)	% от всех (n=4762)
I	23	27%	0,48%
II	10	12%	0,21%
III	18	22%	0,38%
IV	31	37%	0,65%
не установлена	2	2%	0,04%

Таблица 3

Алгоритм по выбору диагностических манипуляций в зависимости от локализации солидного очага более 8 мм без признаков доброкачественности в соответствии с рис.

Локализация солидного очага размером >8 мм без признаков доброкачественности	Первый диагностический шаг после ультра-НДКТ	Результат первого диагностического шага	Второй диагностический шаг
Эндобронхиальная локализация	Направление в стационар для эндобронхиальной биопсии	Злокачественное образование Доброкачественное образование	ПЭТ-КТ (для стадирования) Обсуждение индивидуальной тактики
Парамедиастинальная локализация в легком	ПЭТ-КТ	Риск, согласно калькулятору Herder, более 10% Риск, согласно калькулятору Herder, менее 10%	Онкоконсилиум для обсуждения метода верификации Контроль ультра НДКТ через 3 месяца: при отсутствии роста этот очаг не трактуется
Периферические отделы легкого, кроме субплеврального расположения	Чрескожная игольная биопсия под контролем КТ	Злокачественное образование Доброкачественное образование	ПЭТ-КТ (для стадирования) Обсуждение индивидуальной тактики Ультра-НДКТ через 3 месяца: при отсутствии роста этот очаг не трактуется в дальнейшем скрининге
Субплевральная локализация очага, прилежащего к костальной плевре	Чрескожная игольная биопсия под контролем УЗИ	Злокачественное образование Доброкачественное образование	ПЭТ-КТ (для стадирования) Обсуждение индивидуальной тактики Ультра НДКТ через 3 месяца: при отсутствии роста этот очаг не трактуется в дальнейшем скрининге

– при наличии очагов и образований прикорневой локализации, подозрительных на злокачественные, рекомендуется действовать согласно критериям Lung-RADS и выполнять ПЭТ-КТ;

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

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

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

Заключение

Современные тактики ведения пациентов в скрининге рака легкого при выявлении очага с солидным компонентом более 8 мм существенно различаются между собой, поэтому данная проблема актуальна по сей день. Важно отметить, что стоимость проведения биопсии под

контролем КТ в Российской Федерации (РФ) ниже по сравнению с ПЭТ-КТ, тогда как в европейских странах данные методы верификации эквивалентны по стоимости или превосходят ПЭТ-КТ.

Тактика ведения пациентов, предложенная в работе, является экономически целесообразной и пациентоориентированной в условиях системы здравоохранения РФ и может быть предложена к практическому применению. Проведение проспективных рандомизированных исследований с использованием предложенной тактики позволило бы более обоснованно подходить как к показаниям выбора способов верификации, так и дополнительных методов оценки очагов в легких, имеющих размер солидного компонента более 8 мм.

Финансирование

Работа выполнялась в рамках проекта «Московский скрининг рака легкого», статистические данные изображения получены в рамках данной НИР.

Авторы заявляют, что не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей лекарственных препаратов,

медицинского оборудования и материалов, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-24. doi: 10.3322/caac.21492
2. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873
3. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR, Sabichi AL, Smith-Bindman R, Wood DE, Qaseem A, Detterbeck FC. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA.* 2012 Jun 13;307(22):2418-29. doi: 10.1001/jama.2012.5521
4. Field JK, Smith RA, Aberle DR, Oudkerk M, Baldwin DR, Yankelevitz D, Pedersen JH, Swanson SJ, Travis WD, Wisnubala H, Noguchi M, Mulshine JL. International association for the study of lung cancer computed tomography screening workshop 2011 report. *J Thorac Oncol.* 2012 Jan;7(1):10-19. doi: 10.1097/JTO.0b013e31823c58ab
5. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, Lammers JW, Aerts JG, Scholten ET, van Rosmalen J, Mali W, Oudkerk M, de Koning HJ. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187(8):848-54. doi: 10.1164/rccm.201209-1651OC
6. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, Zakher B, Fu R, Slatore CG. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 17;159(6):411-20. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690
7. Петрова ГВ, Каприн АД (ред), Грецова ОП, Старинский ВВ (ред). Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993-2013 гг. [Интернет]. Москва, РФ; 2015. 511 с. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/1993-2013.pdf
8. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред). Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) [Интернет]. Москва, РФ; 2018. 250 с. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf
9. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году [Интернет]. Москва, РФ; 2018. 236 с. <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf>
10. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghier Z, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Hansen H, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thomsen LH, Tønnesen P, Pedersen JH. Results of the randomized danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Mar 1;193(5):542-51. doi: 10.1164/rccm.201505-1040OC
11. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, Fabbri A, Galeone C, Negri E, Sozzi G, Pelosi G, La Vecchia C. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev.* 2012 May;21(3):308-15. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6
12. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax.* 2017 Sep;72(9):825-31. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825
13. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, Angeli E, Chiarenza M, Aranzulla G, Cariboni U, Alloisio M, Incarbone M, Testori A, Destro A, Cappuzzo F, Roncalli M, Santoro A, Ravasi G. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer.* 2008 Mar;59(3):355-63. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.040
14. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Eichinger M, Optazait DE, Puderbach M, Wielpütz M, Kauczor HU, Tremper J, Delorme S. Randomised study on early detection of lung cancer with msct in germany: results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol.* 2015 Jun;10(6):890-96. doi: 10.1097/JTO.0000000000000530
15. Lee YJ, Choi SM, Lee J, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Park YS. Utility of the National Lung Screening Trial Criteria for Estimation of Lung Cancer in the Korean Population. *Cancer Res Treat.* 2018 Jul;50(3):950-55. doi: 10.4143/crt.2017.357
16. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, MacMahon H, Mulshine JL, Munden RF, Salgia R, Strauss GM, Swanson SJ, Travis WD, Sugarbaker DJ. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jul;144(1):33-38. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.060
17. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sverzellati N, Sozzi G, Corrao G, Marchiano A. Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1. pii: mdz117: 9-10. doi: 10.1093/annonc/mdz117
18. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer.* 2001 Feb-Mar;31(2-3):123-37. doi: 10.1016/S0169-5002(00)00197-5
19. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, Bastarrica G, Sverzellati N, Mascalchi M, Delorme S, Baldwin DR, Callister ME, Becker N, Heuvelmans MA, Rzyman W, Infante MV, Pastorino U, Pedersen JH, Paci E, Duffy SW, de Koning H, Field JK. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):e754-e66. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6

20. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697-22. doi: 10.1148/radiol.2462070712
21. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, Marom EM, Erasmus JJ. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics*. 2014 Oct;34(6):1658-79. doi: 10.1148/rg.346130092
22. Godoy MCB, Odisio EGLC, Truong MT, de Groot PM, Shroff GS, Erasmus JJ. Pulmonary nodule management in lung cancer screening: a pictorial review of lung-RADS version 1.0. *Radiol Clin North Am*. 2018 May;56(3):353-63. doi: 10.1016/j.rcl.2018.01.003
23. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. *J Am Coll Radiol*. 2015 Mar;12(3):273-76. doi: 10.1016/j.jacr.2014.08.004
24. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, Franks K, Gleeson F, Graham R, Malhotra P, Prokop M, Rodger K, Subesinghe M, Waller D, Woolhouse I. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015 Aug;70 Suppl 2:ii-ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168
25. BTS guideline for pulmonary nodules Guideline of the British Thoracic Society Onno Mets and Robin Smithuis the Academical Medical Centre, Amsterdam and the Alrijne Hospital, Leiderdorp, the Netherlands <http://www.radiologyassistant.nl/en/p59d9bb5a1bbd7/bts-guideline-for-pulmonary-nodules.html>
26. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2490-96. doi: 10.1378/chest.128.4.2490
27. Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemarignier C, Vercellino L, de Margerie-Mellon C, Merlet P, Querellou S. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: literature review. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Oct;97(10):1003-17. doi: 10.1016/j.diii.2016.06.020
28. Гомболевский ВА, Барчук АА, Лайпан АШ, Ветшева НН, Владимирский АВ, Морозов СП. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии. *Радиология - Практика*. 2018;1(67):28-36. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32383822>
29. de Margerie-Mellon C, de Bazelaire C, de Kerviler E. Image-guided biopsy in primary lung cancer: Why, when and how. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Oct;97(10):965-72. doi: 10.1016/j.diii.2016.06.016
30. Rednic N, Oran O. Subpleural lung tumors ultrasonography. *Med Ultrason*. 2010 Mar; 12(1):81-87. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/dc7d/58e521d7fbf74e7a6c4fde908d04bd797460.pdf>
31. Anzidei M, Porfiri A, Andrani F, Di Martino M, Saba L, Catalano C, Bezzi M. Imaging-guided chest biopsies: techniques and clinical results. *Insights Imaging*. 2017 Aug;8(4):419-28. doi: 10.1007/s13244-017-0561-6
- Clin*. 2018 Nov;68(6):394-24. doi: 10.3322/caac.21492
2. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873
3. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR, Sabichi AL, Smith-Bindman R, Wood DE, Qaseem A, Detterbeck FC. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jun 13;307(22):2418-29. doi: 10.1001/jama.2012.5521
4. Field JK, Smith RA, Aberle DR, Oudkerk M, Baldwin DR, Yankelevitz D, Pedersen JH, Swanson SJ, Travis WD, Wisnuba II, Noguchi M, Mulshine JL. International association for the study of lung cancer computed tomography screening workshop 2011 report. *J Thorac Oncol*. 2012 Jan;7(1):10-19. doi: 10.1097/JTO.0b013e31823c58ab
5. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, Lammers JW, Aerts JG, Scholten ET, van Rosmalen J, Mali W, Oudkerk M, de Koning HJ. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):848-54. doi: 10.1164/rccm.201209-1651OC
6. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, Zakher B, Fu R, Slatore CG. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 17;159(6):411-20. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690
7. Petrova GV, Kaprin AD (red), Gretsova OP, Starinskii VV (red). Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii obzor statisticheskoi informatsii za 1993-2013 gg. [Internet]. Moscow F; 2015. 511 p http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/1993-2013.pdf (in Russ.)
8. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV (red). Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Internet]. Moscow, RF; 2018. 250 p. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf (in Russ.)
9. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, red. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2017 godu [Internet]. Moscow, RF; 2018. 236 p. <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf> (in Russ.)
10. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Hansen H, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thomsen LH, Tønnesen P, Pedersen JH. Results of the randomized danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Mar 1;193(5):542-51. doi: 10.1164/rccm.201505-1040OC
11. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, Fabbri A, Galeone C, Negri E, Sozzi G, Pelosi G, La Vecchia C. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*. 2012 May;21(3):308-15. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6
12. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L,

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J*

- Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. 2017 Sep;72(9):825-31. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825
13. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, Angeli E, Chiarenza M, Aranzulla G, Cariboni U, Alloisio M, Incarbone M, Testori A, Destro A, Cappuzzo F, Roncalli M, Santoro A, Ravasi G. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer*. 2008 Mar;59(3):355-63. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.040
14. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Eichinger M, Optazait DE, Puderbach M, Wielpütz M, Kauczor HU, Tremper J, Delorme S. Randomized study on early detection of lung cancer with msct in germany: results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol*. 2015 Jun;10(6):890-96. doi: 10.1097/JTO.0000000000000530
15. Lee YJ, Choi SM, Lee J, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Park YS. Utility of the National Lung Screening Trial Criteria for Estimation of Lung Cancer in the Korean Population. *Cancer Res Treat*. 2018 Jul;50(3):950-55. doi: 10.4143/crt.2017.357
16. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, MacMahon H, Mulshine JL, Munden RF, Salgia R, Strauss GM, Swanson SJ, Travis WD, Sugarbaker DJ. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul;144(1):33-38. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.060
17. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sverzellati N, Sozzi G, Corrao G, Marchianò A. Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1. pii: mdz117: 9-10. doi: 10.1093/annonc/mdz117
18. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*. 2001 Feb-Mar;31(2-3):123-37. doi: 10.1016/S0169-5002(00)00197-5
19. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, Bastarrika G, Sverzellati N, Mascalchi M, Delorme S, Baldwin DR, Callister ME, Becker N, Heuvelmans MA, Rzyman W, Infante MV, Pastorino U, Pedersen JH, Paci E, Duffy SW, de Koning H, Field JK. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):e754-e66. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6
20. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697-22. doi: 10.1148/radiol.2462070712
21. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, Marom EM, Erasmus JJ. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics*. 2014 Oct;34(6):1658-79. doi: 10.1148/rg.346130092
22. Godoy MCB, Odisio EGLC, Truong MT, de Groot PM, Shroff GS, Erasmus JJ. Pulmonary nodule management in lung cancer screening: a pictorial review of lung-RADS version 1.0. *Radiol Clin North Am*. 2018 May;56(3):353-63. doi: 10.1016/j.rcl.2018.01.003
23. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. *J Am Coll Radiol*. 2015 Mar;12(3):273-76. doi: 10.1016/j.jacr.2014.08.004
24. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, Franks K, Gleeson F, Graham R, Malhotra P, Prokop M, Rodger K, Subesinghe M, Waller D, Woolhouse I. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015 Aug;70 Suppl 2:i1-ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168
25. BTS guideline for pulmonary nodules. Guideline of the British Thoracic Society Onno Mets and Robin Smithuis the Academical Medical Centre, Amsterdam and the Alrijne Hospital, Leiderdorp, the Netherlands <http://www.radiologyassistant.nl/en/p59d9bb5a1bbd7/bts-guideline-for-pulmonary-nodules.html>
26. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2490-96. doi: 10.1378/chest.128.4.2490
27. Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemaignier C, Vercellino L, de Margerie-Mellon C, Merlet P, Querellou S. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: literature review. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Oct;97(10):1003-17. doi: 10.1016/j.diii.2016.06.020
28. Gombolevsky VA, Barchuk AA, Laipan AS, Vetsheva NN, Vladzymyrskiy AV, Morosov SP. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: Management and efficiency. *Radiologiya - Praktika*. 2018;1(67):28-36. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32383822> (in Russ.)
29. de Margerie-Mellon C, de Bazelaire C, de Kerviler E. Image-guided biopsy in primary lung cancer: Why, when and how. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Oct;97(10):965-72. doi: 10.1016/j.diii.2016.06.016
30. Rednic N, Oran O. Subpleural lung tumors ultrasonography. *Med Ultrason*. 2010 Mar; 12(1):81-87. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/dc7d/58e521d7fbf74e7a6c4fde908d04bd797460.pdf>
31. Anzidei M, Porfiri A, Andrani F, Di Martino M, Saba L, Catalano C, Bezzi M. Imaging-guided chest biopsies: techniques and clinical results. *Insights Imaging*. 2017 Aug;8(4):419-28. doi: 10.1007/s13244-017-0561-6

Адрес для корреспонденции

109029, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Средняя Калитниковская,
д. 28, стр. 1,
Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
«Научно-практический клинический центр

Address for correspondence

109029, The Russian Federation,
Moscow, Srednyaya Kalitnikovskaya Str., 28-1,
Research and Practical Clinical
Center of Diagnostics
and Telemedicine Technologies,
Radiology Quality Development Department.

диагностики и телемедицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы»,
отдел развития качества радиологии,
тел.: +7 (930) 348-30-48,
e-mail: a.e.nikolaev@yandex.ru,
Николаев Александр Евгеньевич

Tel.: +7 (930) 348-30-48,
e-mail: a.e.nikolaev@yandex.ru,
Alexander E. Nikolaev

Сведения об авторах

Information about the authors

Гомболевский Виктор Александрович, к.м.н.,
руководитель отдела развития качества радиологии
ГБУЗ «Научно-практический клинический
центр диагностики и телемедицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы»,
г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-1816-1315>

Николаев Александр Евгеньевич, младший научный
сотрудник отдела развития качества радиологии
ГБУЗ «Научно-практический клинический
центр диагностики и телемедицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы»,
г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-5151-4579>

Шапиев Арсен Нуруллаевич, аналитик отдела координации
научной деятельности ГБУЗ «Научно-практический
клинический центр диагностики и телемедицинских
технологий Департамента здравоохранения
города Москвы», г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-1890-6711>

Косолапов Анатолий Олегович, врач-рентгенолог
АО «Европейский медицинский центр», г. Москва,
Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-6257-892X>

Гележе Павел Борисович, врач-рентгенолог,
радиолог АО «Европейский медицинский центр»,
научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический
клинический центр диагностики и телемедицинских
технологий Департамента здравоохранения города
Москвы», г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-1072-2202>

Барчук Антон Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, г. Москва,
Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>

Древаль Петр Алексеевич, к.м.н., врач-хирург ГБУЗ
«Московская городская онкологическая больница
№ 62 Департамента здравоохранения города
Москвы», г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-3641-868X>

Есаков Юрий Сергеевич, к.м.н., врач-хирург ФГБУ
НМИЦ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор, директор
ГБУЗ «Научно-практический клинический
центр диагностики и телемедицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы»,
г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>

Gombolevsky Victor A., PhD, Head of the Department
of Radiology Quality Development of Research and
Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine
Technologies, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1816-1315>

Nikolaev Alexander E., Junior Researcher of the
Department of Radiology Quality Development of
Research and Practical Clinical Center of Diagnostics
and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian
Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5151-4579>

Shapiev Arsen N., Analyst of the Department of Scientific
Activities Coordination of Research and Practical
Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine
Technologies, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-1890-6711>

Kosolapov Anatoly O., Radiologist of European Medical
Center, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-6257-892X>

Gelezhe Pavel B., Radiologist of European Medical
Center, Researcher of Research and Practical Clinical
Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies,
Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1072-2202>

Barchuk Anton A., PhD, Researcher of N.N. Petrov
National Medical Research Center of Oncology, Saint-
Petersburg, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>

Dreval Petr A., PhD, Surgeon of Moscow City
Oncological Hospital № 62, Moscow, Russian
Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3641-868X>

Esakov Yury S., PhD, Surgeon of A.V. Vishnevsky
Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>

Morozov Sergey P., MD, Director of Research and
Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine
Technologies, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>

Информация о статье

Article history

Получена 19 апреля 2019 г.
Принята в печать 16 сентября 2019 г.
Доступна на сайте 1 ноября 2019 г.

Arrived: 19 April 2019
Accepted for publication: 16 September 2019
Available online: 1 November 2019