

чески значимо снизить летальность в связи с развитием ТЭЛА.

ВЫВОДЫ

1. Венозные тромбэмболические осложнения значительно увеличивают одностороннюю летальность среди онкологических больных.

2. Периодические ультразвуковые исследования вен системы нижней полой вены позволяют достоверно выявить эмболоопасные венозные тромбозы у онкологических больных в течение первого года диспансерного наблюдения.

3. Своевременная диагностика венозных тромбозов и применение адекватных мер профилактики венозных тромбэмболических осложнений, основанных на результа-

тах ультразвуковой диагностики, позволяют предотвратить развитие тромбэмболии лёгочной артерии и снизить уровень одногодичной летальности у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thromb. Res.* — 2010. — Vol. 125, N 2. — P. 1-7.

2. Doisenko O., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 10. — P. 81-84.

3. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics // *J. Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 87. — P. 575-579.

4. Sorensen H.T., Mellemejaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1846-1850.

УДК 616.24006.6: 616.419-033.2: 616.831-033.2: 616-073.756.8: 615.849.2: 616-073.43

T04

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Андрей Викторович Ларюков^{1,2,*}, Елена Константиновна Ларюкова¹

¹Казанская государственная медицинская академия,

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань

Реферат

Цель. Разработать персонализированные подходы к использованию методов лучевой и ядерной диагностики с целью улучшения ранней диагностики метастатического поражения костной системы и головного мозга у больных периферическим немелкоклеточным раком лёгкого.

Методы. В первую группу выделены 1473 больных периферическим немелкоклеточным раком лёгкого, которым с 2006 по 2010 гг. с целью выявления отдалённых метастазов проводили рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфию, рентгеновскую компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Во второй группе с 2011 по 2013 гг. 55 пациентам с периферическим немелкоклеточным раком лёгкого проведено комплексное обследование скелета с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. Проанализированы результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга 40 пациентов (третья группа) с периферическим немелкоклеточным раком лёгкого и метастатическим поражением головного мозга.

Результаты. Среди всех отдалённых метастазов периферического немелкоклеточного рака лёгкого наибольшее количество случаев приходится на кости (23,9%) и головной мозг (14%). Вероятность костных метастазов оказалась статистически значимо выше при аденокарциноме лёгкого ($p < 0,05$). Статистически значимости частоты костных метастазов от размеров первичной опухоли не выявлено, однако отмечено преобладание метастатического поражения скелета у пациентов с размером опухоли T2. Статистически значимо чаще метастазы в головной мозг возникали при аденокарциноме и плоскоклеточном раке лёгкого ($p < 0,05$). Преобладающие сроки выявления метастазов в головной мозг по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с T2 составили от 0 до 6 мес с момента выявления первичной опухоли.

Вывод. С целью своевременного выявления метастатического поражения костной системы у больных периферическим немелкоклеточным раком лёгкого целесообразно всем потенциально операбельным пациентам проводить позитронно-эмиссионную компьютерную томографию с 18F-фтордезоксиглюкозой, что дополнительно позволяет выявить метастатические очаги в других органах; магнитно-резонансную томографию головного мозга целесообразно выполнять уже при выявлении первичного очага.

Ключевые слова: периферический немелкоклеточный рак лёгкого, костные метастазы, метастазы в головной мозг, лучевая диагностика.

DIAGNOSTIC IMAGING TECHNIQUES IN STAGING OF PERIPHERAL NON-SMALL CELL LUNG CANCER SPREADING

A.V. Laryukov^{1,2}, E.K. Laryukova²

¹Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia,

²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Адрес для переписки: laryoukov@mail.ru

Aim. To develop a personalized approach for using radiologic and nuclear examination methods diagnostics to improve early diagnosis of bone and brain metastases in patients with peripheral non-small cell lung cancer.

Methods. The first group included 1473 patients with peripheral non-small cell lung cancer, who underwent chest X-ray, abdominal and pelvic ultrasonography, bone scintigraphy, and chest, abdominal and pelvic X-ray computed tomography with intravenous contrast from 2006 to 2010 for diagnosing remote metastases. The second group included 55 patients with peripheral non-small cell lung cancer, who underwent comprehensive examination of the full skeleton using X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography, positron-emission tomography. The results of brain magnetic resonance imaging in 40 patients (group 3) with peripheral small cell lung cancer with brain metastases were also analyzed.

Results. In peripheral non-small cell lung cancer, bone (23.9%) and brain (14%) metastases were the most frequent. The risk for bone metastases was significantly higher in patients with adenocarcinoma ($p < 0.05$). No statistically significant association of the bone metastases rates and primary tumor size was revealed, however, T2 tumor stage was associated with higher risk for developing bone metastases. Brain metastases rates were significantly higher in cases of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ($p < 0.05$). Brain metastases development gap ranged from 0 to 6 months from the time of the primary tumor detection by magnetic resonance imaging.

Conclusion. For timely diagnosis of bone metastases, it is reasonable to administer positron-emission tomography with Fludeoxyglucose (18F) to all potentially resectable patients with peripheral small cell lung cancer, which in addition reveals metastases in other body regions. Brain magnetic resonance imaging should be administered if the primary tumor was detected.

Keywords: non-small cell lung cancer, bone metastases, brain metastases, diagnostic imaging.

Наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование — рак лёгкого, который занимает в структуре онкологической заболеваемости мужского населения стран СНГ первое место, его доля составляет 18–22% [7].

По данным литературы на долю периферического рака приходится 20–30% общего числа случаев рака лёгкого, а на долю периферического немелкоклеточного рака лёгкого (ПНМРЛ) — 70–80% [10].

Пятилетняя выживаемость пациентов с ПНМРЛ остаётся низкой, несмотря на проведение радикального хирургического лечения и использование современных методик консервативной терапии у потенциально курябельных больных [3, 8]. Часто это связано с не распознанными своевременно отдалёнными метастазами, неверной оценкой стадии заболевания и, как следствие, неадекватным выбором лечебной тактики.

Сведения о частоте и локализации отдалённых метастазов рака лёгкого основаны преимущественно на данных аутопсии [3, 8] и разноречивы.

Достаточно изучены подходы к диагностике метастатического поражения лёгких, печени, надпочечников и отдалённых лимфатических узлов.

Диагностические алгоритмы выявления метастатического поражения костной системы и головного мозга у больных ПНМРЛ в литературе практически не представлены. Именно эти вопросы и вызвали наш интерес.

Клинический симптом метастатического поражения костей — боль, возникающая у 67–68% больных, а припухлость мягких тканей отмечают у 17% больных [1, 2]. Однако следует помнить, что боль и припухлость появляются достаточно поздно и за редким исключением свидетельствуют о далеко за-

шедшем деструктивном процессе. На ранних этапах своего развития костные метастазы бывают «немими» очагами. Отсутствие клинических проявлений, бессимптомное течение костных метастазов рака лёгкого не является редкостью, их частота возрастает и составляет от 20 до 60%.

Подтверждением бессимптомного течения костных метастазов рака лёгкого служит высокая частота их обнаружения при аутопсии у больных, умерших в течение 1 года после проведённого оперативного лечения, что даёт возможность предположить бессимптомное течение метастазов и их наличие до оперативного вмешательства [9]. Высокий процент посмертного обнаружения метастазов в кости при раке лёгкого обусловлен не только их бессимптомным течением, но и недостаточно полным обследованием пациентов [5]. Среди первичных злокачественных опухолей рак лёгкого занимает первое место по частоте бессимптомного течения костных метастазов [6]. Это новообразование имеет склонность к метастазированию в кости на ранних стадиях.

Рак лёгкого — основной источник метастазов в головной мозг, на его долю приходится до 40–50% случаев, а у мужчин — до 80% случаев [3].

Клинические симптомы метастатического поражения головного мозга часто бывают неспецифическими. Очаговая симптоматика может быть мало выражена или не иметь чёткой локализации в связи с небольшими размерами метастазов, поражением немых зон или наличием нескольких очагов. Похожая клиническая картина может встречаться у пациентов пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью и атеросклерозом сосудов головного мозга [11]. Этим обусловлено нередко встречающееся

бессимптомное течение метастазов в головной мозг, что наиболее характерно для рака лёгкого.

В то же время общепринятый алгоритм обследования больных раком лёгкого относит магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга к дополнительным методам, применяемым лишь при наличии клинических показаний. Вместе с тем, значительное несоответствие между прогнозируемым и выявленным количеством больных с метастатическим поражением головного мозга [5] при раке лёгкого должно служить основанием для пересмотра алгоритма лучевых методов диагностики.

Цель исследования — разработать персонализированные подходы к использованию методов лучевой и ядерной диагностики с целью улучшения ранней диагностики метастатического поражения костной системы и головного мозга у больных ПНМРЛ.

В исследовании приняли участие 5887 больных раком лёгкого, проходивших лечение в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) МЗ РТ» с 2006 по 2010 гг. Периферический рак лёгкого был выявлен у 2347 (39,9%) больных, а ПНМРЛ — у 1473 больных (первая группа), что составило 62,8% всех больных периферическим раком лёгкого. Этой группе пациентов с целью выявления отдалённых метастазов проводили обследование, включающее рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфию, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием.

Вторую группу составили 55 пациентов с ПНМРЛ, проходивших обследование в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» с 2011 по 2013 гг., которым было проведено комплексное обследование скелета с использованием современных методов лучевой и ядерной диагностики, включающее РКТ костей, МРТ позвоночника, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещённую с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позитронно-эмиссионную томографию, совмещённую с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).

В третью группу вошли 40 пациентов с ПНМРЛ и метастатическим поражением головного мозга по данным МРТ, обследовавшихся в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» с 2009 по 2013 гг.

РКТ проводили на мультиспиральном (32 среза) рентгеновском компьютерном томографе фирмы GE (USA) «LightSpeedPro32» с применением внутривенного болюсного контрастного усиления с шагом сканирования 1,25–2,5 мм с использованием последующей мультипланарной реконструкции изображений.

МРТ головного мозга и позвоночника выполняли на высокопольном магнитно-резонансном томографе фирмы GE (USA) «SignaExcite 1,5T». Исследования проводили с использованием T1-, T2-последовательностей в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях с использованием внутривенного контрастирования в режиме EPI, диффузионно-взвешенных изображений, при необходимости исследование дополняли последовательностями Stir, Flair и др.

ОФЭКТ/КТ осуществляли на однофотонно-эмиссионном компьютерном томографе, совмещённом с рентгеновским компьютерным томографом фирмы Siemens (Германия) «Symbia 16» с использованием радиофармпрепарата технеция.

ПЭТ/КТ-исследования в режиме «всё тело» проводили на совмещённых позитронно-эмиссионных томографах фирмы GE (USA) «Discovery 690» (128 срезов) и «Discovery 600» (16 срезов), с использованием ¹⁸F-дезоксиглюкозы через 1 и 2 ч после введения радиофармпрепарата.

Выполнена статистическая компьютерная обработка результатов исследований с расчётом ошибки доли и доверительного интервала. При сравнении показателей критерием статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

На основании ретроспективного анализа данных 1473 больных ПНМРЛ (первая группа) отдалённые метастазы выявлены у 215 (14,59%) пациентов (всего 241 метастаз). Метастазы в кости обнаружены у 57 (23,6%), в лёгкое — у 62 (25,7%), в головной мозг — у 34 (14,1%), в печень — у 32 (13,3%), в надпочечники — у 28 (11,6%), в отдалённые лимфатические узлы — у 22 (9,1%), в почки — у 6 (2,5%) больных (в 25 случаях зарегистрированы сочетанные метастазы, табл. 1. Таким образом, среди всех отдалённых метастазов наибольшее количество случаев приходилось на кости и головной мозг.

Безусловный интерес представляет зависимость частоты костных метастазов от гистологической структуры и размеров первичной опухоли.

Анализ ретроспективных данных (первая

Таблица 1

Локализация и частота отдалённых метастазов периферического немелкоклеточного рака лёгкого в зависимости от размера первичной опухоли (1473 пациента – первая группа, общее число метастазов 241)

Локализация метастазов	T1 (n=117)	T2 (n=922)	T3 (n=252)	T4 (n=182)
Кости	5 (2,07%)	32 (13,2%)	12 (4,97%)	8 (3,3%)
Головной мозг	1 (0,4%)	25 (10,37%)	4 (1,65%)	4 (1,65%)
Печень	3 (1,24%)	16 (6,63%)	7 (2,9%)	6 (2,48%)
Лёгкое	5 (2,07%)	39 (16,2%)	9 (3,73%)	9 (3,73%)
Отдалённые лимфатические узлы	–	12 (4,97%)	6 (2,48%)	4 (1,65%)
Надпочечники	2 (0,82%)	18 (7,46%)	6 (2,48%)	2 (0,82%)
Почки	–	–	1 (0,4%)	5 (2,07%)

Таблица 2

Частота костных метастазов периферического немелкоклеточного рака лёгкого в зависимости от гистологической структуры и размера первичной опухоли (55 пациентов – вторая группа)

	Аденокарцинома (n=30)	Плоскоклеточный рак (n=14)	Низкодифференцированный рак (n=8)	Крупноклеточный рак (n=2)	Перстневидноклеточный рак (n=1)	Всего больных с метастазами в кости
T1	1	0	0	0	0	1
T2	14	4	1	1	0	20
T3	4	1	0	0	0	5
T4	2	1	1	0	0	4

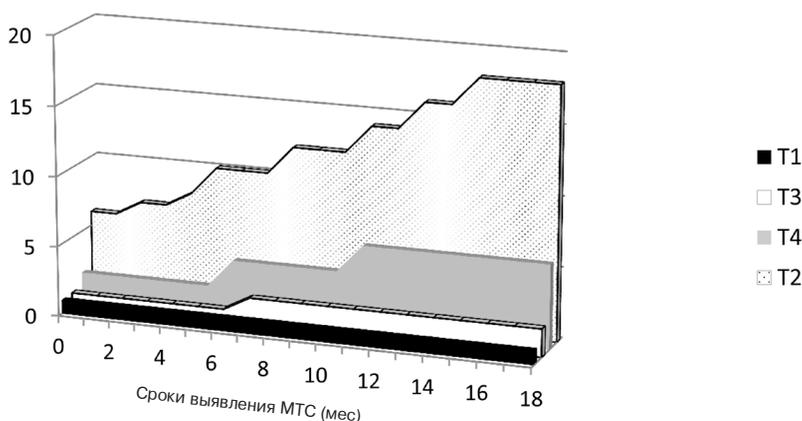


Рис. 1. Частота и сроки выявления костных метастазов (МТС) периферического немелкоклеточного рака лёгкого в зависимости от размеров первичной опухоли (вторая группа).

группа) показал, что среди гистологических вариантов ПНМРЛ вероятность костных метастазов статистически значимо выше при аденокарциноме ($p < 0,05$). Статистически значимой зависимости частоты костных метастазов от размеров первичной опухоли не выявлено, однако отмечено значимое преобладание метастатического поражения скелета у пациентов с размером опухоли T2.

Эти данные послужили основанием для проведения комплексного обследования с использованием методов лучевой и ядерной диагностики пациентов с ПНМРЛ вне зависимости от наличия клинической симптоматики поражения скелета.

При комплексном обследовании 55 пациентов (вторая группа) с морфологически подтверждённым ПНМРЛ у 30 (54,54%) больных выявлено метастатическое поражение костей. Кроме того, дополнительно у обследованных пациентов было обнаружено метастатическое поражение надпочечников, селезёнки и периферических лимфатических узлов.

Проанализирована частота метастатического поражения скелета в зависимости от размера и гистологической структуры первичной опухоли, а также сроки выявления костных метастазов в зависимости от размера первичного очага (табл. 2, рис. 1).

На основании данных ретроспективного анализа (первая группа) изучена зависимость частоты возникновения метастазов в головной мозг от гистологической структуры первичной опухоли и распространённости первичного очага (значение символа «Т»).

Выявлена статистически значимо более высокая частота метастазов в головной мозг у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком лёгкого ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимой зависимости частоты метастазов ПНМРЛ в головной мозг от размеров первичной опухоли, однако отмечено преобладание пациентов с «Т2» (см. табл. 1).

Кроме того, были проанализированы результаты обследования 40 больных ПНМРЛ с метастатическим поражением головного мозга, проходивших обследование и лечение в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» в 2011–2013 гг. (третья группа).

По данным МРТ у 30 больных выявлены множественные метастазы в головной мозг, у 10 – солитарные метастазы. Размеры обнаруженных метастатических очагов составляли от 3 до 58 мм. У 32 больных отмечены признаки объёмного воздействия в виде сглаженности борозд полушарий мозга, смещения срединных структур, деформации желудочков мозга. Метастатические очаги имели как солидный, так и кистозно-солидный или преимущественно кистозный характер. В большинстве случаев отмечалось наличие зоны перифокального отёка и интенсивное, чаще кольцевидное накопление контрастного препарата в очагах.

У этой группы больных была проанализирована частота выявленных метастазов

Таблица 3

Сроки выявления метастазов в головной мозг у больных периферическим немелкоклеточным раком лёгкого (Т2) по данным магнитно-резонансной томографии

Сроки выявления метастазов в головной мозг (экспозиция)	Количество пациентов
При обращении	2
1 мес	8
4-5 мес	10
6-7 мес	6
10 мес	2
12 мес	2

в головной мозг в зависимости от размеров первичного очага (символ «Т»).

При МРТ метастазы в головной мозг были зарегистрированы у 30 пациентов с размером первичного очага Т2 (75,0%), у 6 пациентов с Т3, у 2 пациентов с Т1 и у 2 пациентов с Т4. Таким образом, отмечено значимое преобладание больных с Т2 (рис. 2).

С нашей точки зрения, важным является изучение сроков выявления метастазов в головной мозг от момента оперативного вмешательства по поводу периферического рака лёгкого либо от момента выявления первичной опухоли, если оперативное вмешательство не проведено (в дальнейшем – экспозиция), а также гистологического варианта первичной опухоли у этих больных. Нами был проведён анализ этих параметров у пациентов с размером первичной опухоли Т2 (табл. 3).

Выявлено, что у 30 больных с метастатическим поражением головного мозга и

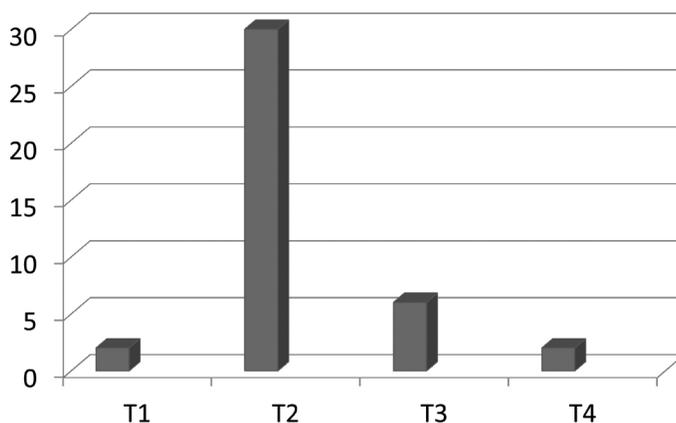


Рис. 2. Количество выявленных метастазов в головной мозг у больных периферическим немелкоклеточным раком лёгкого по данным магнитно-резонансной томографии в зависимости от размеров первичного очага (третья группа).

размером первичного очага T2 экспозиция в основном не превышала 5–6 мес и составила у 10 больных 0–1 мес, у 10 – 4–5 мес, у 6 – 6–7 мес. По гистологическому варианту первичной опухоли отмечено следующее распределение: у 14 больных – плоскоклеточный рак, у 16 – аденокарцинома.

На основании проведённого анализа обследования двух групп пациентов с ПНМРЛ (1473 и 40 больных) выявлена статистически значимо более высокая частота метастазов в головной мозг у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком лёгкого ($p < 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверной зависимости частоты метастазов в головной мозг ПНМРЛ от размеров первичной опухоли отмечено значимое преобладание пациентов с T2. В основном сроки выявления метастазов в головной мозг по данным МРТ у пациентов с T2 составляют от 0 до 6 мес от момента выявления первичной опухоли.

ВЫВОДЫ

1. С целью своевременного выявления метастатического поражения костной системы у больных периферическим немелкоклеточным раком лёгкого целесообразно всем потенциально операбельным пациентам, особенно с аденокарциномой и плоскоклеточным раком с размером первичной опухоли T1 и T2, с целью выявления метастатического поражения скелета проводить позитронно-эмиссионную томографию, совмещённую с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, что дополнительно позволяет выявить метастатические очаги в других органах, не обнаруженные другими методами.

2. Проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга целесообразно всем больным периферическим немелкоклеточным раком лёгкого уже при выявлении первичного очага, независимо от наличия соответствующих клинических жалоб.

3. Безусловные показания к проведению магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с периферическим немелкоклеточным раком лёгкого – размер первичной опухоли T2 и выше, плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Это будет способствовать своевременному выявлению

метастатического поражения головного мозга, уточнению стадии заболевания и выбору адекватной лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.Д., Попов С.Н. Некоторые клинико-рентгенологические проявления костных метастазов рака лёгкого // Советск. мед. – 1971. – №5. – С. 95–98. [Vasil'ev Yu.D., Popov S.N. Some clinical and radiologic manifestations of lung cancer bone metastases. *Sovetskaya meditsina*. 1971; 5: 95–98. (In Russ.)]
2. Гарин А.М. Клиника отдалённых метастазов рака лёгкого. В кн.: Рак лёгкого. – Под ред. Б.Е. Петерсона. – М.: Медицина, 1971. – С. 141–149. [Garin A.M. Clinical picture of the remote lung cancer metastases, in *Rak legkogo* (Lung cancer). Ed. by B.E. Peterson. Moscow: Meditsina. 1971; 141–149. (In Russ.)]
3. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак лёгкого. – М.: Медицина, 1997. – 207 с. [Davydov M.I., Polotskiy B.E. *Rak legkogo*. (Lung cancer.) Moscow: Meditsina. 1997; 207 p. (In Russ.)]
4. Данилов В.И., Хасанов Р.Ш., Алексеев А.Г. и др. О совершенствовании медицинской помощи больным с метастатическими опухолями центральной нервной системы в РТ // Казанский мед. ж. – 2012. – Т. 93, №2. – С. 241–245. [Danilov V.I., Khasanov R.Sh., Alekseev A.G. et al. On improving medical care for patients with metastatic tumors of the central nervous system in the Republic of Tatarstan. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012; 93 (2): 241–245. (In Russ.)]
5. Трапезников Н.Н., Ахмедов Б.П. Общие закономерности метастазирования злокачественных новообразований в кости // Хирургия. – 1977. – №2. – С. 65–72. [Trapeznikov N.N., Akhmedov B.P. Main principles of bone metastases formation in malignancies. *Khirurgiya*. 1977; 2: 65–72. (In Russ.)]
6. Трахтенберг А.Х., Франк Г.Н., Поддубный В.В. Особенности диагностики и лечения крупноклеточного рака лёгкого // Рос. онкол. ж. – 2007. – №3. – С. 4–8. [Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Poddubnyy V.V. Particularities of diagnosis and treatment of large-cell lung cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2007; 3: 4–8. (In Russ.)]
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. – 532 с. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu*. (Malignancies in Russia in 2010.) Moscow: Moscow Scientific and Research Cancer Institute named after P.A. Gertsen. 2011; 532 p. (In Russ.)]
8. Boring C., Squires T., Tong T. et al. Cancer statistics // C.A. Cancer S. Clin. – 1994. – Vol. 44. – P. 7–26.
9. Houssamil N., Costelloe C. Imaging bone metastases: evidence on comparative test accuracy // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 24, N 4. – P. 834–843.
10. Little A.G., Gay E.G., Gaspar L.E. et al. National survey of non-small cell lung cancer of the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care // *Lung Cancer*. – 2007. – Vol. 11, N 4. – P. 87–89.
11. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer // *Carcinoma of the lung*. – 1995. – Vol. 1, N 1. – P. 102–132.