



С 2019 г. «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия» включен в научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).
С 2019 г. журнал включен в CrossRef, все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика

лучевая терапия

- Лучевая терапия
- Ядерная медицина
- Лучевая диагностика
- Интервенционная радиология
- Комбинированные методы диагностики и лечения
- Медицинская физика
- Экспериментальная радиология
- Радиационная безопасность
- Профессиональное образование
- Клинические случаи

2020

Том 3

№ 1

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

Учредитель и издатель

НП «Общество интервенционных онкорádiологов», 115583, г. Москва, ул. Елецкая, д. 15

Адрес редакции

115478, Москва, Каширское ш., 23, зона Б2, 4-й эт., каб. 4117

Телефон: +7(903)1990722

E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru

Сайт журнала: <http://www.oncoradjournal.ru>

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-72406 от 28.02.2018

ISSN: 2587-7593 (Print)

ISSN: 2713-167X (Online)

Ответственный секретарь Т.Ю. Данзанова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

Подписано в печать 23.03.2020.
Свободная цена. Формат 60×88/8.
Печать офсетная. 12,5 усл. печ. л.
Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «ПРИНТ-ДИЗАЙН».
115280, г. Москва, ул. Восточная,
д. 2, корп. 1, пом. V, комната 6.
Заказ №

Москва

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Долгушин Борис Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии (Москва).

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наркевич Борис Ярославович — д.т.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Тюрин Игорь Евгеньевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Данзанова Татьяна Юрьевна — д.м.н., старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ РЕДКОЛЛЕГИИ

Акинфеев Владимир Владимирович — к.м.н., заведующий отделением ангиографии ГУ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова (Минск, Белоруссия).

Бойко Анна Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевой терапии с модификацией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Москва).

Борсуков Алексей Васильевич — д.м.н., профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», заведующий городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (Смоленск).

Бредер Валерий Владимирович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Буйденко Юрий Владимирович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Вайнсон Адольф Адольфович — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Голанов Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиологии и радиохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва).

Горлачев Геннадий Ефимович — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Долгушин Михаил Борисович — д.м.н., профессор, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва), Профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Климанов Владимир Александрович — д.ф.-м.н., профессор, Инженерно-физический институт биомедицины НИЯУ МИФИ (Москва).

Кочергина Наталия Васильевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва), профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Кравец Ольга Александровна — д.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Крылов Валерий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Обнинск).

Липенгольц Алексей Андреевич — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Мищенко Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Назаренко Алексей Витальевич — к.м.н., заведующий отделением радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Охотников Олег Иванович — д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФБГОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Курск).

Пронин Игорь Николаевич — академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва).

Станжевский Андрей Алексеевич — заместитель директора по научной работе в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Чекалова Марина Альбертовна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ультразвуковой диагностики, НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бейер Томас — профессор физики визуализации в медицине, заместитель заведующего кафедрой медицинской физики и биомедицинской инженерии Медицинского университета (Вена, Австрия).

Важенин Владимир Андреевич — академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, главный врач Челябинского областного клинического центра онкологии ядерной медицины, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный радиолог УоФО, главный онколог Челябинской области (Челябинск).

Вишнякова Мария Валентиновна — д.м.н., профессор, руководитель рентгенологического отдела, заведующая кафедрой лучевой диагностики ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт» им. М.Ф. Владимирского, главный специалист по лучевой диагностике МЗ Московской области (Москва).

Григорьева Елена Юрьевна — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

Гулидов Игорь Александрович — профессор, д.м.н, заслуженный деятель науки РФ, вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов (РАТРО), член ESTRO, член проблемной комиссии РАН по лучевой терапии, заведующий отделом лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ (Обнинск).

Каприн Андрей Дмитриевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Москва).

Лишманов Юрий Борисович — профессор, д.м.н., академик РАН, руководитель научного направления НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (Томск).

Митьков Владимир Вячеславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФБГОУ НПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва).

Новиков Сергей Николаевич — д.м.н., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Нуднов Николай Васильевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФБГОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ; профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва).

Погребняков Владимир Юрьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ФБГОУ «Читинская государственная медицинская академия» (Чита).

Рейнмюллер Райнер — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отделения общей радиологии Медицинского университета г. Грац (Австрия).

Скуридин Виктор Сергеевич — д.т.н., профессор, заведующий лабораторией №31 ядерного реактора, начальник производственного отдела радиофармпрепаратов Томского политехнического университета (Томск).

Суворова Юлия Владимировна — д.м.н., заместитель главного врача по научной работе, заведующий отделением реабилитации и паллиативного лечения ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН (Санкт-Петербург).

Таразов Павел Гадельгараевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, заведующий отделением ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Фролова Ирина Георгиевна — д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевой диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (Томск).

Хмелевский Евгений Витальевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой терапии, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Москва).

Чернов Владимир Иванович — д.м.н., профессор, заведующий отделением радионуклидной диагностики, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (Томск).

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, заведующий кафедрой онкологии ФБГОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Томск).

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Информационное письмо	9
------------------------------------	----------

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

<i>А.В. Назаренко, Э.Р. Мусаев, С.В. Медведев, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, С.М. Иванов, Д.С. Романов, Д.И. Софронов, О.А. Заспа, В.А. Болдырева, Д.И. Федосеев, И.И. Гришина, О.В. Булаева</i>	
Дистанционная лучевая терапия в лечении больных периваскулярными эпителиально-клеточными опухолями	11

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

<i>А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, С.М. Каспшик, М.А. Крылова, Е.Е. Станякина, М.Б. Долгушин</i>	
Роль остеосцинтиграфии в диагностике первичных пациентов детского возраста с ганглионеврогенным гистиоцитозом	21
<i>Б.Я. Наркевич, М.Б. Долгушин, В.В. Крылов, Н.А. Мещерякова, Д.И. Невзоров</i>	
Функциональная оптимизация радионуклидных пар в терапии рака предстательной железы	38

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

<i>И.В. Погребняков, Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, А.В. Кукушкин, В.А. Черкасов</i>	
Возможности интервенционных радиологических технологий при лечении ятрогенных повреждений мочеточников у онкологических больных	57

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

<i>И.А. Гладилина, А.А. Трякин, Ф.О. Захидова, О.А. Малихова, С.М. Иванов, О.А. Кравец, М.А. Шабанов</i>	
Рак пищевода: эпидемиология, факторы риска и методы диагностики	69

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

<i>В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова</i>	
Дискуссия о кратком словаре по ядерной медицине	77

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>А.А. Мартинович, А.И. Михайлов, Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин</i>	
Клиническое наблюдение: ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при рецидиве гормонально-неактивного аденокарциномы рака	79

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>А.В. Бурсуков, О.А. Горбатенко, Д.Ю. Вендиктова, А.О. Тагиль, А.А. Ковалев</i>	
Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациента без цирроза печени (клиническое наблюдение)	86

БИБЛИОГРАФИЯ

Правила оформления, рецензирования и опубликования научных статей в журнале «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия»	94
--	-----------



Since 2019, «Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy» is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI).
Since 2019, the journal is included in CrossRef, all articles are indexed with the digital object identifier DOI.

JOURNAL OF ONCOLOGY

Diagnostic Radiology and Radiotherapy

- **Radiotherapy**
- **Nuclear Medicine**
- **Diagnostic Radiology**
- **Interventional Radiology**
- **Combined Methods of Diagnostics and Treatment**
- **Medical Physics**
- **Experimental Radiology**
- **Radiation Safety**
- **Professional Education**
- **Clinical Cases**

2020

Volume 3

No. 1

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

FOUNDED IN 2018

Founder and Publisher

Non-Profit Partnership "Society of Interventional
Oncoradiologists"
115583, Moscow, Eletsкая st., 15

Address of Editorial Board

115478, Moscow, Kashirskoye highway, 23,
zone B2, 4th floor, office 4117.
Phone: +7(903)1990722
E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru
website: <http://www.oncoradjournal.ru>

The journal was registered at the Federal Service
for Surveillance of Communications, Information
Technologies and Mass Media.
Certificate ПИ N° ФC77-72406 dated 28.02.2018

ISSN: 2587-7593 (Print)
ISSN: 2713-167X (Online)

Executive Secretary T.Yu. Danzanova
Computer design and make-up V.V. Kolesnichenko

Signed to the print 23.03.2020.
Free price. Format 60×88/8.
Offset printing. 12.5 sh.
Circulation of 500 copies
Printed in the printing house
ООО «PRINT-DESIGN».
115280, Moscow, 2,
Vostochnaya str., build. 1,
quarters V, room 6.
Order # ____

Moscow

EDITOR-IN-CHIEF

Boris I. Dolgushin — Dr. Sci. Med., Prof., Academician of the RAS Deputy Director of Scientific and Therapeutic Work of the N.N. Blokhin NMRCO, Director of the Institute of Clinical and Experimental Radiology (Moscow).

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Boris Ya. Narkevich — Dr. Sci. Tech., Prof., Lead Researcher of Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Igor E. Tyurin — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Department of Diagnostic Radiology, Radiation Therapy and Medical Physics of the RMANPO (Moscow).

EXECUTIVE SECRETARY

Tatiana Yu. Danzanova — Dr. Sci. Med., Senior Researcher in the Department of Ultrasound Diagnostics at the Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Akinfeev — PhD Med., Head of the Angiography Department of State Scientific and Practical Center for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov (Minsk, Belarus)

Anna V. Boyko — Dr. Sci. Med., Prof., Chief of the Department of Radiation Therapy with Modification of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of FSBI NMRR (Moscow).

Alexei V. Borsukov — Dr. Sci. Med., Prof., Director of the Basic Research Laboratory «Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies»; Head of the City Department of Diagnostic and Minimally Invasive Technologies at «Clinical Hospital No. 1» (Smolensk)

Valery V. Breder — Dr. Sci. Med., Lead Researcher in the Department of Clinical Biotechnology at the Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Yurii V. Buidenok — Dr. Sci. Med., Prof., Lead Researcher in the Department of Interventional Radiology at the Institute of Clinical and Experimental Radiology at the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Adolf A. Vainson — Dr. Sci. Biol., Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Radionuclide and Radiology Methods at Experimental Oncology of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Andrei V. Golanov — Dr. Sci. Med., Prof., Member-Corr. RAS, the Chief of the Department of Radiology and Radiosurgery of N.N. Burdenko NMRRN (Moscow).

Gennadiy E. Gorlachev — PhD Phys.-Math., Senior Researcher of the Radiology Department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Mikhail B. Dolgushin — Dr. Sci. Med., Prof., the Chief of the Department of Positron Emission Tomography of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Vladimir A. Klimanov — Dr. Sci. Phys.-Math., Prof., National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Moscow).

Natalia V. Kochergina — Dr. Sci. Med., Prof., Lead Researcher of the Radiology Department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Olga A. Kravets — Dr. Sci. Med., Senior Researcher of the Radiology Department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Valery V. Krylov — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Department of Radionuclide Therapy — A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the NMRR (Obninsk).

Alexei A. Lipengolts — PhD Phys.-Math., Senior Researcher of the Laboratory of Radionuclide and Radiology Methods at Experimental Oncology, the Radiology Department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Andrei V. Mishenko — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Radiology Diagnostics Department of N.N. Petrov NMRCO (St. Petersburg).

Alexei V. Nazarenko — PhD Med., Head of the Radiotherapy Department of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Oleg I. Okhotnikov — Dr. Sci. Med., Prof., Professor of the Chair in Diagnostic Radiology and Radiotherapy of the Kursk State Medical University (Kursk).

Igor N. Pronin — Dr. Sci. Med., Prof., Academician of the RAS, Deputy Director of Scientific Work of N.N. Burdenko NMRCN (Moscow).

Andrei A. Stanghevskii — Deputy Director of Scientific Work at the A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies (St. Petersburg).

Marina A. Chekalova — Dr. Sci. Med., Prof., Lead Researcher at the Department of Ultrasound Diagnostics of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

EDITORIAL REVIEW BOARD

Thomas Beyer — PhD, MBA Center for Medical Physics and Biomedical Engineering Medical University of Vienna (Austria).

Vladimir A. Vazhenin — Academician of the RAS, Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Head Physician of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the South Ural State Medical University, Chief Radiologist of the Ural Federal District, Chief Oncologist of the Chelyabinsk Region (Chelyabinsk).

Maria V. Vishnyakova — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Radiological Department, Chief of the Radiology Department of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Chief Specialist in Diagnostic Radiology of the Ministry of Health of the Moscow Region (Moscow).

Elena Yu. Grigoryeva — Dr. Sci. Biol., Prof., Head of the Laboratory of Radionuclide and Radiation Technologies in Experimental Oncology, Institute of Clinical and Experimental Radiology of N.N. Blokhin NMRCO (Moscow).

Igor A. Gulidov — Dr. Sci. Med., Prof., Honored Scientist of the Russian Federation, Vice President of the Russian Association of Radiotherapeutic Oncologists (RATRO), Member of ESTRO, Member of the RAS Commission for Radiation Therapy, Head of the Department of Radiotherapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Scientific Center — Branch of the NMRCR (Obninsk).

Andrei D. Kaprin — Dr. Sci. Med., Prof., Academician of the RAS, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director of the NMRCR (Moscow).

Yurii B. Lishmanov — Dr. Sci. Med., Prof., Academician of the RAS, Head of the Scientific Direction of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Research Center of the RAS (Tomsk).

Vladimir V. Mitkov — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Ultrasound Diagnosis Department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education (Moscow).

Sergey N. Novikov — Dr. Sci. Med., Head of the Department of Radiotherapy, Head of Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of FSBI «Petrov Research Institute of Oncology» (St. Petersburg).

Nikolay V. Nudnov — Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Director for Scientific Work of the Federal State Budgetary Institution «The Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology», Professor of Oncology and Radiology Department of RUDN» (Moscow).

Vladimir Yu. Pogrebnyakov — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy with a Course of Oncology FSBEI «Chita State Medical Academy» (Chita).

Rainer Rienmüller — Univ. Prof., Dr. Sci. Med., Dr. H. C., Academician of the RAS, Head of the Department of General Diagnostic Radiology of the Medical University Graz (Austria).

Victor S. Skuridin — Dr. Sci. Engin., Prof., Head of Laboratory No. 31 of the Nuclear Reactor of Tomsk Polytechnic University, Head of the Production Department of Radiopharmaceuticals of TPU (Tomsk).

Julia V. Suvorova — Dr. Sci. Med., Deputy Chief Physician for Scientific Work, Head of the Rehabilitation and Palliative Treatment Department of the St. Petersburg CH RAS (St. Petersburg).

Pavel G. Tarazov — Dr. Sci. Med., Prof., Chief Researcher, Head of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Head of the Department of Angiography, A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies (St. Petersburg).

Irina G. Frolova — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Department of Diagnostic Radiology, Research Institute of Oncology, Tomsk Scientific and Research Center (Tomsk).

Evgeny V. Khmelevsky — Dr. Sci. Med., Prof., Head of the Department of Radiotherapy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow).

Vladimir I. Chernov — Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS (Tomsk).

Evgeny L. Choyznzonov — Dr. Sci. Med., Prof., Member of the RAS, Director of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Head of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute, Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk).

INFORMATION LETTER

Information Letter	9
---------------------------------	----------

RADIOTHERAPY

<i>A.V. Nazarenko, E.R. Musaev, S.V. Medvedev, S.I. Tkachev, S.B. Aliyeva, S.M. Ivanov, D.S. Romanov, D.I. Sofronov, O.A. Zaspas, V.A. Boldyreva, D.I. Fedoseenko, I.I. Grishina, O.V. Bulaeva</i> Remote Radiotherapy in the Treatment of Patients with Perivascular Epithelial Cell Tumors	11
--	-----------

NUCLEAR MEDICINE

<i>A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, S.M. Kaspshik, M.A. Krylova, E.E. Stanyakina, M.B. Dolguyshin</i> Bone Scintigraphy in the Examining of Treatment-Naïve Pediatric Patients With Langerhans Cell Histiocytosis	21
<i>B.Ya. Narkevich, M.B. Dolgushin, V.V. Krylov, N.A. Meshcheryakova, D.I. Nevzorov</i> Functional Optimization of Radionuclide Pairs in Theranostics of Prostate Cancer	38

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

<i>I.V. Pogrebnyakov, B.I. Dolgushin, E.R. Virshke, A.V. Kukushkin, V.A. Cherkasov</i> Possibilities of Interventional Technologies in Treatmng of Iatrogenic Ureteral Injuries in Oncological Patients	57
---	-----------

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

<i>I.A. Gladilina, A.A. Tryakin, F.O. Zakhidova, O.A. Malikhova, S.M. Ivanov, O.A. Kravets, M.A. Shabanov</i> Esophageal Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Diagnostic Methods	69
--	-----------

PROFESSIONAL EDUCATION

<i>V.V. Krylov, T.Yu. Kochetova</i> Discussion of a Concise Glossary of Nuclear Medicine Terms	77
--	-----------

CLINICAL CASES

<i>A.A. Martinovich, N.A. Meshcheriakova, A.I. Mikhaylov, M.B. Dolgushin</i> Case Report: ¹⁸F-FDG PET/CT in Nonfunctioning Adrenocortical Carcinoma Relapse	79
<i>A.V. Borsukov, O.A. Gorbatenko, D.Yu. Venidiktova, A.O. Tagil, A.A. Kovalev</i> Multiparametric Ultrasound in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients without Cirrhosis (Clinical Case)	86

BIBLIOGRAPHY

Rules For Registration, Review and Publication of Scientific Articles in the Journal «Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy»	94
--	-----------

**Уважаемые коллеги!**

В рамках III Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», который состоялся в Москве 14–15 февраля 2020 г., прошел семинар-совещание на тему: «Особенности реализации положений Федерального закона от 28.11.2018 № 449 при вводе в гражданский оборот радиофармацевтических лекарственных препаратов». На семинаре представители Федеральной службы по контролю в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), сотрудники аккредитованных лабораторий и производители радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) обсуждали положения ст. 52.1 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» применительно к РФЛП.

Часть 5 данной статьи устанавливает, что ежегодно не позднее 1 февраля произ-

водители лекарственных средств должны предоставлять в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), протокол испытаний поступившего в течение года в гражданский оборот лекарственного препарата, проводимых в аккредитованных в соответствии с законодательством Российской Федерации об аккредитации в национальной системе аккредитации испытательными лабораториями (центрами). Данный протокол необходимо предоставлять на одну серию каждого торгового наименования с учетом лекарственной формы и дозировки, т.е. в соответствии со сведениями, занесенными в Государственный реестр лекарственных средств при государственной регистрации препарата.

В настоящее время в России действует две лаборатории, аккредитованные в на-

циональной системе аккредитации для работы с РФЛП. Это ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21ФМ29) и ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (аттестат аккредитации RA.RU.21РИ30 и РОСС RU.0001.518626). Для того чтобы заключить договор с аккредитованной лабораторией, необходимо сделать запрос на официальном бланке предприятия-изготовителя с указанием наименования препарата, количества дозировок, перечнем контролируемых параметров, ориентировочными сроками предоставления продукции на экспертизу. Обязательным приложением к письму является спецификация на

препарат из нормативной документации, утвержденной при его государственной регистрации. При заключении договоров необходимо учитывать, что данные лаборатории являются бюджетными учреждениями, следовательно, документооборот, предшествующий заключению договора, может занять 1–2 месяца.

С уважением и наилучшими пожеланиями
*Президент Ассоциации «Национальный
центр онкорadiологической компетенции»,
директор Научно-исследовательского
института клинической и эксперименталь-
ной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
академик РАН, профессор
Б.И. Долгушин*

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИВАСКУЛЯРНЫМИ ЭПИТЕЛИОДНО-КЛЕТОЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

**А.В. Назаренко¹, Э.Р. Мусаев¹, С.В. Медведев², С.И. Ткачев¹, С.Б. Алиева¹,
С.М. Иванов¹, Д.С. Романов¹, Д.И. Софронов¹, О.А. Заспа¹, В.А. Болдырева¹,
Д.И. Федосеенко¹, И.И. Гришина¹, О.В. Булаева³**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20с1.

Контакты: Денис Сергеевич Романов, romanovronc@gmail.com

Аннотация

Основным методом лечения больных периваскулярными эпителиодно-клеточными опухолями (ПЭКомами) — редкими мезенхимальными опухолями — является хирургическое удаление опухоли, а дистанционная лучевая терапия исторически считается малоэффективной. Однако отдельные случаи, описанные в зарубежной литературе, а также опыт авторов данной статьи в виде приведённого в ней клинического примера, показывают возможность достижения определённого противоопухолевого эффекта за счёт использования агрессивных подходов в лучевой терапии. Перспективным выглядит применение вариаций стереотаксической радиотерапии с высокими разовыми и суммарными очаговыми дозами в качестве неoadъювантного и самостоятельного лечения.

Ключевые слова: ПЭКома, дистанционная лучевая терапия

Для цитирования: Назаренко А.В., Мусаев Э.Р., Медведев С.В., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Иванов С.М., Романов Д.С., Софронов Д.И., Заспа О.А., Болдырева В.А., Федосеенко Д.И., Гришина И.И., Булаева О.В. Дистанционная лучевая терапия в лечении больных периваскулярными эпителиодно-клеточными опухолями. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):11-20.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-11-20

Введение

ПЭКома, согласно определению Всемирной организации здравоохранения [1], — это крайне редко встречающаяся злокачественная мезенхимальная опухоль, представленная периваскулярными эпителиоидными клетками со специфическими гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками, впервые описанная в 1943 г. [2]. Несмотря на малую встречаемость ПЭКом, для прогноза веро-

ятности развития локального рецидива и отдалённых метастазов после лечения была разработана классификация, основанная на размерах и гистологических характеристиках опухоли [3] (рис. 1).

Тактика лечения больных ПЭКомой является предметом дискуссии. Ряд авторов полагает хирургический метод единственным способным привести к улучшению показателей выживаемости таких пациентов [2]. Описаны случаи формального излечения больных ПЭКомой на момент пу-

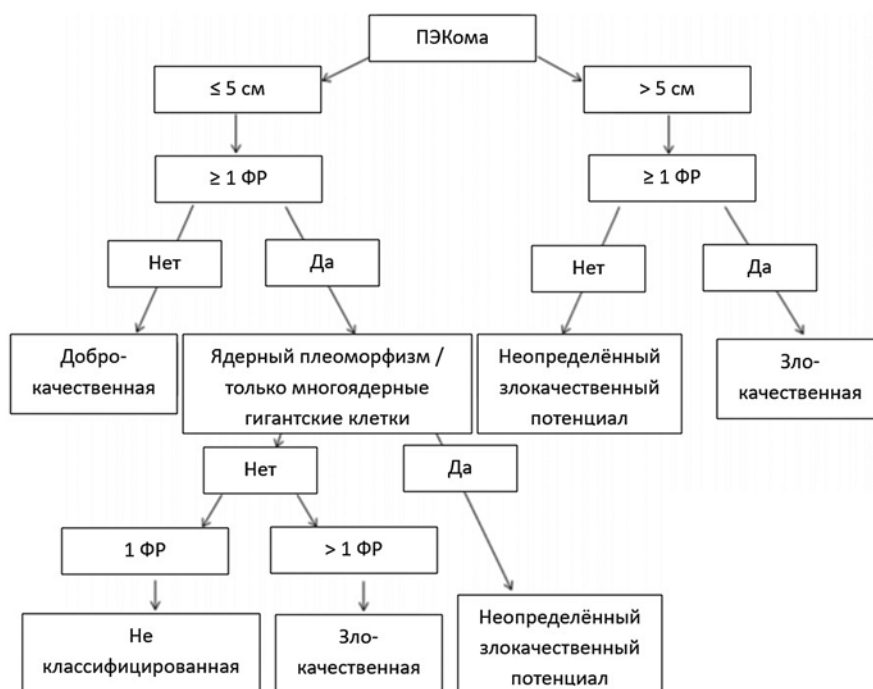


Рис. 1: Адаптированная классификация злокачественности по Folpe, et al. ФР — факторы риска: инфильтративный характер роста, тяжёлая ядерная атипия, некроз, митотический индекс >1/50 HPF, полиморфизм ядер / многоядерные гигантские клетки

Fig. 1. Adapted classification of malignancy by Wolfe, et al. FR-risk factors: infiltrative growth, severe nuclear atypia, necrosis, mitotic index >1/50 HPF, nuclear polymorphism / multi-core giant cells

бликации результатов наблюдения [4, 5]. Доказано, что R_0 -резекции опухоли позволяют привести к ремиссии в течение нескольких лет; циторедуктивные операции также могут оказать положительное влияние на продолжительность жизни пациентов. В частности, в 2018 г. был опубликован случай длительного наблюдения за больным ПЭКомой прямой кишки, которому в 2006 г. было выполнено удаление первичной опухоли, а в августе 2014 г. — резекция метастазов в печени, находившихся под динамическим наблюдением с 2010 г. На момент описания случая пациент находился в ремиссии уже 28 мес [6].

В целом же результаты лечения больных ПЭКомой остаются неудовлетворительными, поэтому поиск оптимальной тактики лечения продолжается и осложняется редкостью болезни и отсутствием координации между центрами, в которые обращаются за помощью такие пациенты. В частности, мета-анализ 2012 г., включивший в себя 234 пациента, описанных в ан-

глоязычной литературе, отражает самые разнообразные подходы к лечению больных ПЭКомой [7]. Ещё одной характерной чертой публикаций, затрудняющей анализ, является незначительный период (всего несколько месяцев после окончания лечения) наблюдения на момент публикации, встречающийся в большинстве из них. Эти проблемы не позволяют определить роль неоадъювантной и/или адъювантной терапии различного объёма (лучевая и лекарственная терапия).

Среди 222 пациентов из 234, в публикациях о которых приведены подробности выполненного им лечения, лишь у 6 перед операцией проводилась консервативная терапия различного объёма. Троем в неоадъювантном периоде была проведена только химиотерапия, двоим — только лучевая терапия, одному — последовательная химиолучевая терапия.

В одном случае 9-летней девочке с ПЭКомой матки было проведено 2 курса химиотерапии винкристином, ифосфа-

мидом и доксорубицином с уменьшением размеров опухоли на 10 %, однако без значимого терапевтического патоморфоза в послеоперационном материале, в связи с чем после операции была назначена конкурентная химиолучевая терапия. В течение 17 мес после операции не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, однако у пациентки развился острый лимфобластный лейкоз, который авторы связали с применением антрациклинов [8, 9].

У другого пациента заметный ответ в виде уменьшения размеров опухоли на 80 % был отмечен после проведения 6 курсов химиотерапии доксорубицином и ифосфамидом. Далее пациенту был выполнен курс дистанционной лучевой терапии до СОД 50 Гр. В мета-анализе и оригинальной статье есть разночтения: авторы мета-анализа утверждают о росте опухоли на фоне проводимой лучевой терапии, а в оригинальной статье — о стабилизации. Была выполнена резекция опухоли, при анализе операционного материала некроз составил 20 % объёма опухоли (что следует расценивать как признак I степени лечебного патоморфоза по шкале Лавниковой/Dworak) [10]. В течение 21 мес наблюдения локальный рецидив не был выявлен, однако были выявлены метастазы в лёгких.

Из двух других случаях предоперационного проведения химиотерапии в одном случае в процессе лечения была отмечена отрицательная динамика [11], а в другом — отсутствие признаков лечебного патоморфоза в операционном материале [3]. К сожалению, в публикациях клинических случаев с неoadъювантной лучевой терапией не отражены данные гистологического исследования операционного материала и, соответственно, степень лечебного патоморфоза [12, 13].

Авторы мета-анализа сообщают о том, что 5 из 6 приведённых случаев могут быть расценены как «злокачественные» в соответствии с критериями Folpe, и только один случай (последовательной химиолучевой терапии) может рассматриваться как значимый ответ на неoadъювантную терапию.

В 2018 г. Kriste et al. опубликовали случай успешного комбинированного лечения пациентки с исходно нерезектабельной ПЭКомой печени. Огромная опухоль суммарным объёмом 1280 см³ была подвергнута стереотаксической радиотерапии с РОД 7,5 Гр до СОД 60 Гр (BED₁₀ = 105 Гр). Из проявлений токсичности было отмечено лишь повышение содержания печёночных ферментов I и III степени. По данным ПЭТ/КТ, через 8 нед было отмечено снижение уровня накопления радиофармпрепарата (РФП) без уменьшения размеров опухоли, но через 17 нед — уменьшение объёма опухоли на 49 %. Через 21 нед после стереотаксической радиотерапии была выполнена тотальная резекция образования в печени, при гистологическом исследовании 80 % опухолевой ткани оказались некротизированы (III степень лечебного патоморфоза по Лавниковой/Dworak), были подтверждены интактные края резекции. На момент описания случая пациентка наблюдалась 21 мес без признаков рецидива и прогрессирования опухолевого процесса, так что данный случай свидетельствует о высокой эффективности такого комбинированного подхода [14].

Роль послеоперационной лучевой терапии также остаётся дискуссионной. Отдельные публикуемые случаи [15] не дают чёткого представления о преимуществах и недостатках такого комбинированного подхода по сравнению с только хирургическим. При этом ряд авторов полагает оправданным проведение адъювантного лечения, в том числе лучевой терапии как одного из вариантов, у пациентов с определёнными клиническими ситуациями, например, у пациенток с ПЭКомой тела матки высокого риска [16].

Таким образом, анализ имеющихся в мировой литературе данных демонстрирует в среднем невысокую эффективность лучевой терапии как метода лечения больных ПЭКомой. При этом отдельные клинические наблюдения свидетельствуют о возможности достижения приемлемых показателей локального контроля таких опухолей с использованием агрессивных нетривиальных схем фракционирования.

Одним из таких наблюдений, демонстрирующих определенную эффективность дистанционной лучевой терапии в сравнении с группой исторического контроля, является следующий клинический случай.

Клинический случай

Пациент Н., 43 года. Диагноз: внеорганная ПЭКома малого таза.

В мае 2015 г. больного начали беспокоить боли в области левого тазобедренного сустава. При обследовании по данным КТ от 30.07.2015 был выявлен асептический некроз головки левой бедренной кости IV стадии с её импрессионным переломом, синовит левого тазобедренного сустава. Кроме того, случайной находкой при обследовании оказалось узловое образование до 60×60×70 мм в параректальной клетчатке, тесно прилегающее (не исключая происхождение из стенки) к левой стенке прямой кишки без чёткой границы.

27.08.2015 было выполнено удаление опухоли. При гистологическом исследовании опухоль состоит из крупных клеток со светлой цитоплазмой и округлыми ядрами с ядрышками. Гем.-эозин, ×400

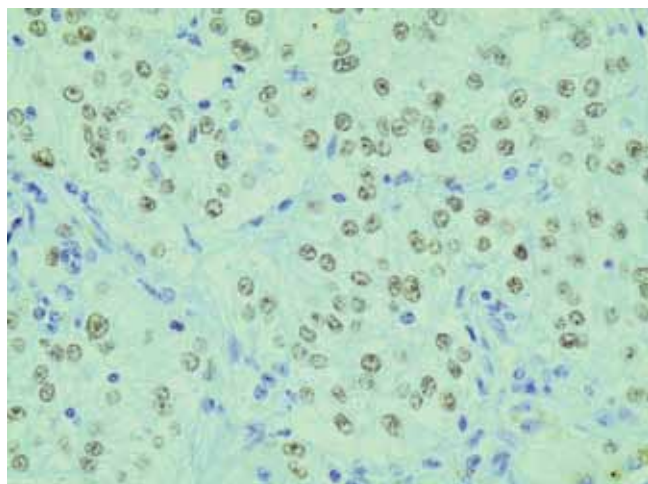


Рис. 2. Опухоль состоит из крупных клеток со светлой цитоплазмой и округлыми ядрами с ядрышками. Гем.-эозин, ×400

Fig. 2. The tumor consists of large cells with a light cytoplasm and rounded nuclei with nucleoli. Heme.-eosin, ×400

Гнезда разделены тонкими соединительно-тканными прослойками с капиллярами. Ядра опухолевых клеток относительно однотипны, с четкими ядрышками и единичными типичными митозами. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлена диффузная экспрессия HMB45 (рис. 3), Melan A и TFE3 (рис. 4). В части опухолевых клеток отмечается слабая экспрессия общего актина, тогда как экспрессия гладкомышечного актина, калпонина и h-калдесмона отсутствует. Основываясь на данных светооптической микроскопии и результатов иммуногистохимического исследования, был поставлен диагноз — ПЭКома.

В октябре 2015 г. был выявлен рецидив заболевания. По данным МРТ от 10.10.2015, в ложе ранее удаленного образования, тесно прилегая к стенке прямой кишки на протяжении 28 мм, определяется многоузловая опухоль размерами 31×35×37 мм (рис. 5).

С ноября 2015 г. по июнь 2016 г. проводилась гормональная терапия медроксипрогестероном с суточной дозой 500 мг (назначена в связи с 95 %-ной экспрессией рецепторов прогестерона в опухоли).

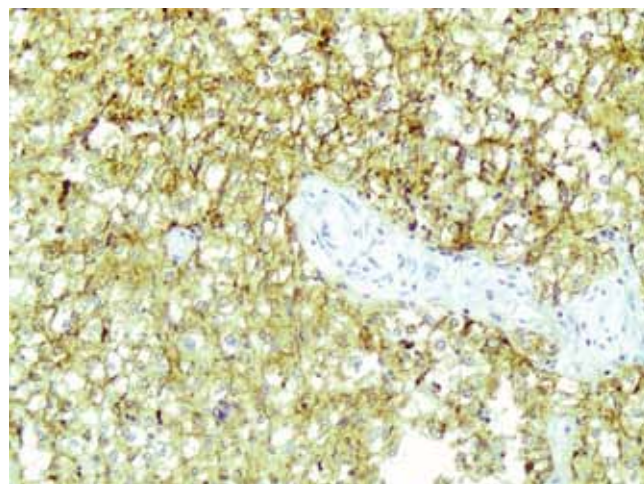


Рис. 3. Характерным признаком этой опухоли является экспрессия HMB45. ×200

Fig. 3. A characteristic feature of this tumor is the expression of HMB45. ×200

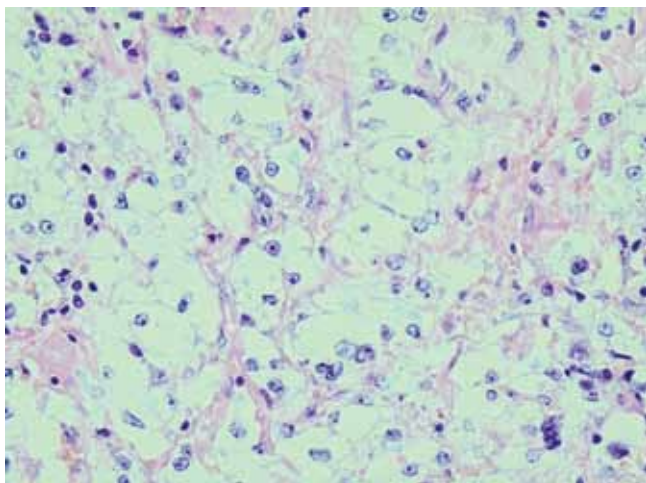


Рис. 4. Ядерная экспрессия TFE3. $\times 400$
Fig. 4. Nuclear expression of TFF3. $\times 400$

С 23 по 27.11.2015 проведён курс стереотаксической лучевой терапии на рецидивную опухоль в параректальной клетчатке с РОД 6 Гр, ежедневно, СОД 30 Гр.

По данным МРТ от 30.03.2016, было отмечено небольшое уменьшение размеров опухоли.

16.06.2016 было выполнено удаление рецидивной опухоли. После проведенного лечения размеры рецидивной опухоли составили $45 \times 25 \times 25$ мм. Около 70 % опухоли замещено соединительной тканью с кристаллами холестерина и отложениями гемосидерина. В остаточной опухоли отмечаются дистрофические изменения и мелкие очаги некроза. Выраженность вышеописанных изменений соответствовала II степени лечебного патоморфоза.

По данным КТ от 04.09.2017, признаки рецидива опухоли выявлены не были, однако при следующем обследовании 22.03.2018 было заподозрено метастатическое поражение лимфатических узлов таза.

Пациенту была назначена ПЭТ/КТ, которая была выполнена 04.06.2018. Пресакрально на уровне S1–4 и по ходу внутренних подвздошных сосудов была выявлена многоузловая опухоль до $64 \times 65 \times 57$ мм, распространяющаяся в крестцовые отверстия S1–2 и 2–3 слева с вовлечением одноимённых корешков, с узурацией передней поверхности позвонка S3. Нижний полюс образования прилегал к верхней левой стенке ректо-сигмоидного перехода, а ниже образования определялся участок фиброзных изменений послеоперационного генеза. Таким образом, локализация рецидивной опухоли не совпадала с первичной и её генез был не до конца ясен (имплантационный метастаз, метастатическое поражение лимфатических узлов).

15.08.2018 была предпринята попытка выполнения циторедуктивной операции, объём которой, по сути, был сведён к биопсии рецидивной опухоли, подтвердившей ранее известный диагноз.

По данным КТ от 03.10.2018, размеры рецидивного образования составили уже $95 \times 82 \times 89$ мм.

Резервы хирургического лечения пациента представлялись исчерпанными, поэтому было принято решение о выполнении курса дистанционной лучевой терапии на рецидивную опухоль. Эффект и потенци-



Рис. 5. Магнитно-резонансная и компьютерная томография до начала лечения
Fig. 5. Magnetic resonance and computed tomography before treatment

альные риски были труднопрогнозируемы из-за гигантских размеров опухоли, её радиорезистентности, курса стереотаксической радиотерапии в смежной зоне в анамнезе, а также в связи с тем, что участок

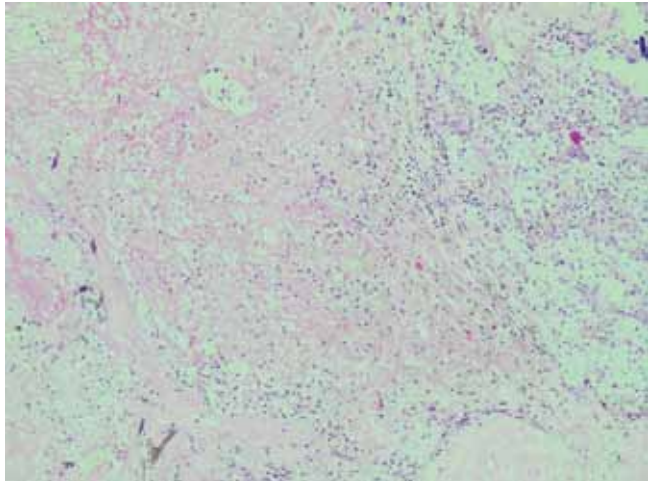


Рис. 6. Выраженный лечебный патоморфоз: островки остаточной опухоли (на фото справа) расположены среди малоклеточной соединительной ткани. Гем.-эозин, ×100

Fig. 6. Pronounced therapeutic pathomorphosis: Islands of residual tumor (in the photo on the right) are located among the small-cell connective tissue. Heme.-eosin, ×100

сигмовидной кишки был включён в состав опухолевого конгломерата, впрочем, без признаков кишечной непроходимости.

С 17.10 по 01.11.2018 был проведён курс дистанционной лучевой терапии на рецидивную опухоль в пресакральную клетчатку с РОД 4 Гр, СОД 48 Гр.

Из побочных эффектов в течение лечения и после него отмечались явления сигмоидита, нарушения дефекации не отмечались. По данным контрольной КТ от 21.03.2019, было отмечено некоторое уменьшение размеров опухолевого конгломерата (рис. 6–12), однако, к сожалению, не было зафиксировано явное метастатическое поражение парааортального лимфатического узла.

При следующей КТ от 30.07.2019 прогрессирование болезни было зафиксировано, а затем подтверждено данными ПЭТ/КТ от 20.09.2019 (множественное метастатическое поражение лёгких, жировой клетчатки брюшной полости, лимфатических узлов). Размеры подвергнутой дистанцион-

Рис. 7

Fig. 7

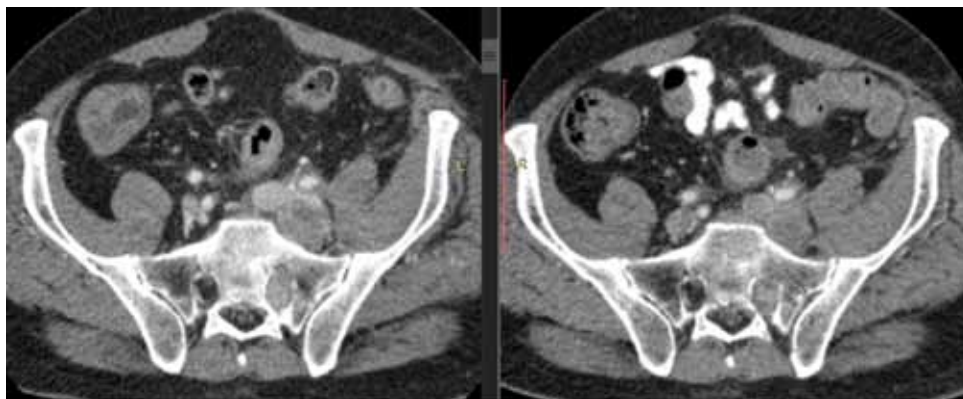


Рис. 8

Fig. 8

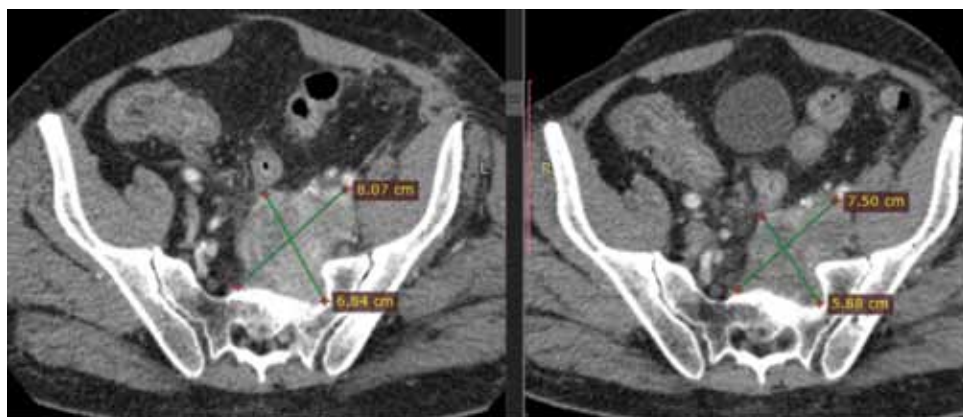


Рис. 9
Fig. 9

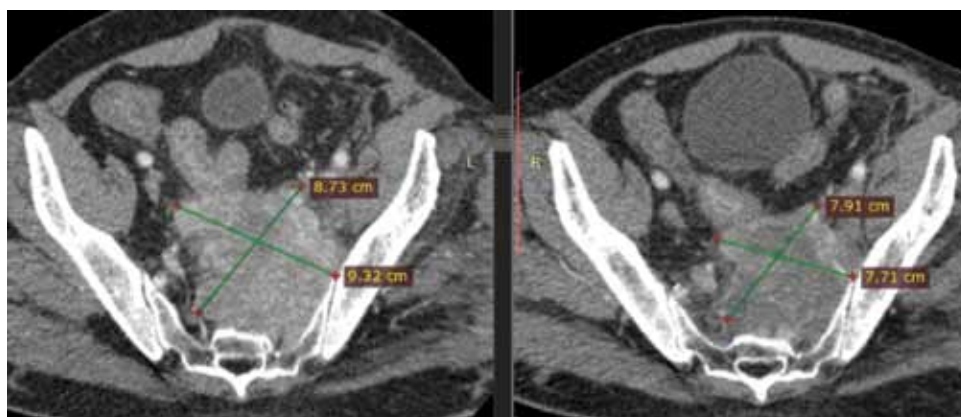


Рис. 10
Fig. 10

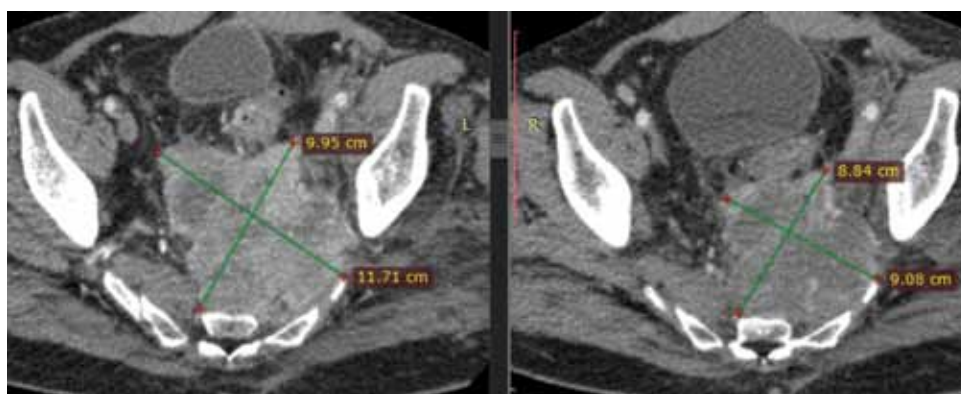


Рис. 11
Fig. 11

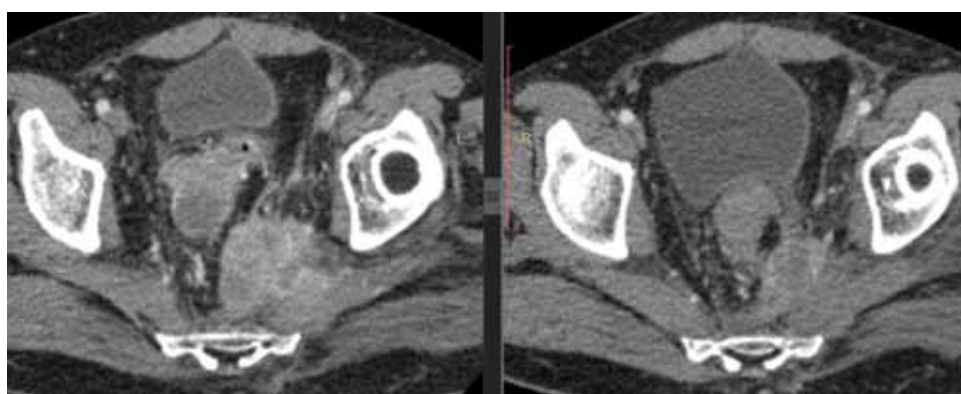


Рис. 12
Fig. 12

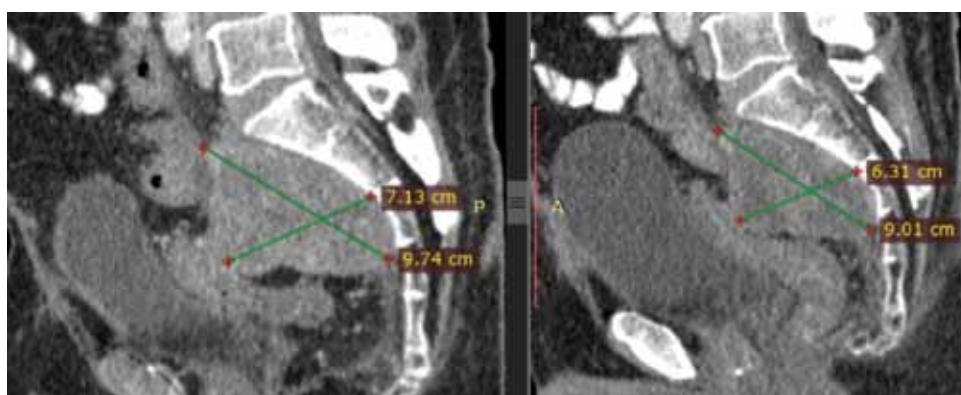


Рис. 7–12. Уменьшение размеров рецидивной опухоли после курса дистанционной лучевой терапии при сравнении данных КТ от 03.10.2018 (слева) и 21.03.2019 (справа)
Fig. 7–12. Reduction of the size of a recurrent tumor after a course of remote radiotherapy when comparing CT data from 03.10.2018 (left) and 21.03.2019 (right)

ной лучевой терапии рецидивной опухоли увеличились в рамках стабилизации.

Клиническая ситуация пациента была обсуждена на междисциплинарном консилиуме. С учётом отсутствия иных вариантов лечения было предложено проведение лекарственной терапии эверолимусом, в которой пациенту было отказано по месту жительства по причине назначения офф-лейбл.

Проживание пациента в маленьком региональном городе, отсутствие доступности надлежащего объёма возможностей обследования, лечения (хирургического, лучевого, лекарственного), социальные трудности пациента, сказывающиеся невозможностью частого и оперативного приезда в федеральный медицинский центр, которые выражались заметными в анамнезе значительными временными перерывами между обследованиями (и частично их несвоевременностью), привели к тому, что назначенное лечение было начато только 12.02.2020. Тем не менее, на данный момент состояние пациента остаётся удовлетворительным и надежды его семьи и лечащих его врачей основываются на потенциальной эффективности лечения эверолимусом.

Размер первичной опухоли более 5 см (перед первой операцией) и наличие некрозов указывают на возможность отнесения её к злокачественным ПЭКомам в соответствии с критериями Folpe. Тем не менее, в настоящее время пациент остаётся живым в течение 55 мес от её обнаружения. Определённые трудности, не относящиеся к клиническим, привели к несвоевременности выполнения ряда диагностических и лечебных мероприятий, однако в настоящее время состояние пациента продолжает быть удовлетворительным, а резервы лечения — не до конца исчерпанными. Приведённый пример указывает на отсутствие причин считать дистанционной лучевую терапию однозначно неэффективной в лечении больных ПЭКомой, а увеличение эффективности такого лечения предположительно может быть достигнуто использованием более агрессивных схем фракционирования лучевой терапии.

Заключение

Невзирая на сложившееся мнение о неэффективности лучевой терапии в качестве метода лечения больных ПЭКомой, современные возможности данного метода оставляют надежду на потенциальную эффективность в ряде клинических ситуаций. Возможности дистанционной лучевой терапии в качестве, в частности, неоадъювантной составляющей лечения пациентов с таким диагнозом требуют уточнения в рамках мультицентровых клинических исследований, что продиктовано редкостью развития данной опухоли.

Список литературы / References

1. Fadare O, Parkash V, Yilmaz Y, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intraabdominal «PEComatosis»: A clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. *World J Surg Oncol* 2004;2:35. PMID: 15494070. DOI: 10.1186/1477-7819-2-35.
2. Cuevas Herreros O, Escobar Lezcano L, Rodriguez Blaco M, Artigas Raventos V. PEComa, a Rare Epithelioid Cell Tumor. *Cir Esp* 2015;93:e65-7. DOI: 10.1016/j.cireng.2013.07.034.
3. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1558-75. PMID: 16327428.
4. Hussain T, Al-Hamali S. Pathophysiology and management aspects of adrenal angiomyolipomas. *Ann Roy Coll Surg Engl* 2012; 94:224-6. PMID: 22613297. DOI: 10.1308/003588412X13171221498541.
5. Нечушкина ИВ, Карселадзе АИ. Пекомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2016;2:32-43. [Nechushkina IV, Karseladze AI. PEComas. Literature review and clinical observation. *Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors*. 2016;2:32-43. (In Russ.)].
6. Lin K-H, Chang N-J, Liou L-R, et al. Successful management of perivascular epithelioid cell tumor of the rectum with recurrent liver metastases: A case report. *Medicine* 2018;97:31(e11679) DOI: 10.1097/MD.00000000000011679.
7. Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. "Malignant" Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm: Risk Stratification and Treatment Strategies. *Sarcoma*. Volume 2012, Article ID 541626. DOI: 10.1155/2012/541626.

8. Jeon IS, Lee SM. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy, and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *J Pediatr Hematol. Oncol.* 2005;27:681-4. PMID: 16344678.
9. Jeon IS, Yi DY. Acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for perivascular epithelioid cell tumor of uterus. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26:85-8. PMID: 19322738. DOI: 10.1080/08880010902754859.
10. Osei DA, Alvandi F, Brooks JS, Ogilvie CM. PEComa of the upper extremity: a unique case and description of an initial response to neoadjuvant chemotherapy. *Sarcoma. Volume 2007, Article ID 53056.* PMID: 18274609. DOI: 10.1155/2007/53056.
11. Ong LY, Hwang WS, Wong A, et al. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *J Pediatr Surg.* 2007;42(3):564-6. PMID: 17336201. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.10.050.
12. Weinreb I, Howarth D, Latta E, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Arch* 2007;450(4):463-70. PMID: 17377813. DOI: 10.1007/s00428-007-0378-7.
13. Yamashita K, Fletcher CD. PEComa presenting in bone: clinicopathologic analysis of 6 cases and literature review. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1622-9. PMID: 20975340. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f5974f.
14. Kriste S, Kayser G, Zipfel A, et al. Unresectable hepatic PEComa: a rare malignancy treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by complete resection. *Radiat Oncol.* 2018;13:28. DOI: 10.1186/s13014-018-0974-5.
15. Girardi FM, Nunes AB, Hauth LA. Malignant subcutaneous PEComa on the cheek. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):930-44. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187595.
16. Musella A, de Felice F, Kyriacou K, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus: A systematic review. *Int J Surg.* 2015;19:1-5. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах:

Назаренко Алексей Витальевич — к.м.н., заведующий отделением радиотерапевтическим НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Мусаев Эльмар Расимович — д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим №9 вертебральной хирургии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Медведев Сергей Васильевич — к.м.н., с.н.с. отделения нейрорадиологии отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена.

Ткачёв Сергей Иванович — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения радиотерапевтического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Алиева Севил Багатуровна — д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапевтического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Иванов Станислав Михайлович — к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапевтического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Романов Денис Сергеевич — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапевтического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Софронов Денис Игоревич — к.м.н., научный сотрудник отделения хирургическим №9 вертебральной хирургии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Заспа Оксана Андреевна — к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологоанатомического НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Болдырева Валерия Александровна — медицинский физик отделения радиотерапевтического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Федосеенко Дмитрий Игоревич — врач-радиолог дневного стационара онкоррадиологического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Гришина Ирина Игоревна — ординатор дневного стационара (хирургического и химиотерапевтического лечения) НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Булаева Ольга Владимировна — студент МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

RADIOTHERAPY

Remote Radiotherapy in the Treatment of Patients with Perivascular Epithelial Cell Tumors

**A.V. Nazarenko¹, E.R. Musaev¹, S.V. Medvedev², S.I. Tkachev¹, S.B. Aliyeva¹,
S.M. Ivanov¹, D.S. Romanov¹, D.I. Sofronov¹, O.A. Zaspas¹, V.A. Boldyreva¹,
D.I. Fedoseenko¹, I.I. Grishina¹, O.V. Bulaeva³**

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478.

² P.A. Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology — Branch of the «National Medical Research Center Of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

³ 2nd Botkin pr., Moscow, Russia, 125284;

³ A.I. Evdokimova Moscow State Medical and Dental University, 20s1, Delegatskaya st., Moscow, Russia, 127473.

Abstract

The main method of treating rare mesenchymal tumors PEComas is surgical removal of the tumor and external-beam radiation therapy has historically been considered ineffective. However, the individual cases in the foreign literature as well as this article authors' experience in the form of the clinical case provided in it shows the possibility of achieving some anti-tumor effect due to the use of aggressive variants of radiation therapy. The use of variations of stereotactic radiotherapy with high dose per fraction and sum dose as an neoadjuvant and definitive treatment looks promising.

Key words: *PEComa, external-beam radiation therapy*

For citation: Nazarenko AV, Musaev ER, Medvedev SV, Tkachev SI, Aliyeva SB, Ivanov SM, Romanov DS, Sofronov DI, Zaspas OA, Boldyreva VA, Fedoseenko DI, Grishina II, Bulaeva OV. Remote Radiotherapy in the Treatment of Patients with Perivascular Epithelial Cell Tumors. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):11-20. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-11-20

Information about the authors:

Nazarenko A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1273-2017>, llexoff@mail.ru

Musaev E.R., mer71@mail.ru

Medvedev S.V., <https://orcid.org/0000-0002-6057-1230>, oncologrgmu@yandex.ru

Tkachev S.I., <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>, sitkachev@gmail.com

Aliyeva S.B., <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>, drsevil@mail.ru

Ivanov S.M., rad.ivanov@yahoo.com

Sofronov D.I., <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>, mdsofronov@mail.ru

Zaspas O.A., oksanazaspas@yandex.ru

Boldyreva V.A., valeriyabanv@mail.ru

Fedoseenko D.I., <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>, dr.fedoseenko@gmail.com

Grishina I.I., irena.grishina@gmail.com

Bulaeva O.V., olga2003bulaeva2@gmail.com

РОЛЬ ОСТЕОСЦИНТИГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНЫМ ГИСТИОЦИТОЗОМ

**А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков¹, С.М. Каспшик¹, М.А. Крылова²,
Е.Е. Станякина¹, М.Б. Долгушин¹**

¹ НИИ клинической и экспериментальной радиологии
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

² ГБУЗ Москвы «Детская городская поликлиника № 11 ДЗМ города Москвы»;
Россия, 127224 Москва, ул. Грекова, 10 «А».

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@rambler.ru

Реферат

Введение: Гистиоцитоз — неоднородная группа редких заболеваний неясной этиологии, в основе которых лежит пролиферация клеток, принадлежащих к системе фагоцитирующих мононуклеаров и дендритических клеток. Лангергансоклочечный гистиоцитоз (ЛКГ) является самым распространённым вариантом из всех гистиоцитозов и относится к потенциально смертельным заболеваниям, в исходе которого имеет большое значение ранняя постановка диагноза. На данный момент роль ядерной медицины в диагностике ЛКГ не определена. В лаборатории радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен многолетний опыт наблюдения детей с ЛКГ.

Цель: Провести ретроспективный и проспективный анализ результатов остеосцинтиграфии у первичных пациентов детского возраста с ЛКГ и рассчитать диагностическую эффективность остеосцинтиграфии.

Материал и методы: Проанализированы результаты исследований 60 первичных пациентов с верифицированным диагнозом ЛКГ с 2014 г. по 2019 г. Сканирование на томографе Symbia E, T2 (Siemens, Германия) проводили в режиме «всё тело» с остеотропным РФП ^{99m}Tc-технефором через 3 ч после в/в введения. Средний возраст пациентов составил 5,6 лет.

Результаты: У 60 пациентов при остеосцинтиграфии было визуализировано 88 очагов в костях с патологическим уровнем накопления РФП. Из них: 84 с повышенным уровнем аккумуляции (>120 %); 3 с незначительно повышенным (100–120 %) и 1 с пониженным (<100 %) уровнем. Средний уровень накопления РФП в патологическом очаге составил 268 %. Максимальный — 1422 % у пациента с субтотальным поражением бедренной кости. Минимальный — 60 % у пациента с крупным литическим очагом в орбите. При рентгенографии зафиксировано 97 очагов остеолитической деструкции. У трех пациентов с полиоссальной формой поражения при остеосцинтиграфии обнаружены дополнительные очаги поражения, в дальнейшем подтверждённые рентгенологически. При остеосцинтиграфии были не распознаны 8 патологических очагов у 8 пациентов.

Выводы: Показатели диагностической эффективности ОСГ в выявлении очагов остеодеструкции у первичных пациентов с ЛКГ составляют: чувствительность — 91,6 %, специфичность — 50,0 %, отрицательная прогностическая ценность — 11,1 %, положительная прогностическая ценность — 98,9 %.

Ключевые слова: лангергансоклочечный гистиоцитоз, онкопедиатрия, остеосцинтиграфия

Для цитирования: Крылов А.С., Рыжков А.Д., Каспшик С.М., Крылова М.А., Станякина Е.Е., Долгушин М.Б. Роль остеосцинтиграфии в диагностике первичных пациентов детского возраста с лангергансоклочечным гистиоцитозом. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):21-37

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-21-37

Введение

Гистиоцитоз — неоднородная группа редких заболеваний неизвестной этиологии, в основе которых лежит пролиферация клеток, принадлежащих к системе фагоцитирующих мононуклеаров моноцитарно-макрофагальной системы и дендритических клеток.

Выделяют более распространенную группу гистиоцитозов из клеток Лангерганса, а также существенно реже встречающиеся гистиоцитозы нелангергансового типа и злокачественные гистиоцитарные заболевания [1]. Прошло более 100 лет с момента первого описания заболевания. За это время был достигнут определенный прогресс, преимущественно касающийся описания клинической картины и лечения заболевания, но в меньшей степени — понимания причин и патофизиологии процесса.

Впервые болезнь описал английский патолог Томас Смит в 1865 г. (вариант болезни Хенда-Шюллера-Крисчена). Позже Л. Лихтенштейн и Х.Л. Яффе в 1941 г. предложили термин «эозинофильная гранулема», а уже в 1953 г. было предложено объединить эозинофильную гранулему, болезни Хенда-Шюллера-Крисчена и Абта-Леттера-Сиве под общим названием «гистицитоз Х». С 1973 г. утвержден и действует термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Одно из первых описаний гистиоцитоза в России относится к 1982 г. [2].

Гистологическая классификация гистиоцитозов подразумевает деление на две группы. *Лангергансовые гистиоцитозы*: болезнь Абта-Леттерера-Сиве, болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена, болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема) и врожденный саморазрешающийся ретикулогистиоцитоз. *Нелангергансовые гистиоцитозы* представлены более разнообразно: ювенильная ксантогранулема, диссеминированная ксантома, доброкачественный цефальный гистиоцитоз, гистиоцитоз из клеток промежуточного типа, некробиотическая ксантогранулема, генерализованная эруптивная гистиоцитоза, синусовый

гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи-Дорфмана).

Клиническая классификация подразумевает разделение на формы поражения систем и органов [3].

I. Моносистемная форма:

1. Единичное поражение одной анатомической области (один лимфатический узел, кожа, легкое, гипофиз, кость).

2. Множественное поражение одной анатомической области (несколько лимфатических узлов, очаги в костях).

II. Мультисистемная форма.

1. Вовлечение двух и более органов без признаков органной дисфункции.

2. Вовлечение двух и более органов с признаками органной дисфункции.

а) Высокий риск (неблагоприятный прогноз): вовлечение одного и более органов риска (печень, легкие (за исключением Америки и Европы), селезенка, костный мозг).

б) Низкий риск (благоприятный прогноз): вовлечение других органов.

В настоящее время существует несколько международных профессиональных сообществ, занимающихся проблемой изучения гистиоцитоза: Ассоциация гистиоцитоза (Histiocytosis Association — www.histio.org), Общество гистиоцитозов (Histiocyte Society — www.histiocytesociety.org) и Европейское общество гистиоцитозов (Euro Histio Net — www.eurohistio.net).

На сайте Европейского общества гистиоцитозов доступно руководство по диагностике, клиническому обследованию и лечению ЛКГ в детском возрасте (версия 1.1) [4]. Следует подчеркнуть, что разработанные в нём рекомендации официально не зарегистрированы в каких-либо совместных национальных или международных исследованиях или клинических испытаниях.

В России существуют утверждённые «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитозов из клеток Лангерганса» от 2014 г., которые на данный момент не полностью отражают современные подходы к диагностике и терапии.

ЛКГ у детей является наиболее распространенным из всех гистиоцитарных

нарушений и возникает, когда организм накапливает слишком много незрелых клеток Лангерганса (подтип лейкоцитов), которые помогают организму бороться с инфекцией. При развитии заболевания наблюдается избыточное накопление клеток Лангерганса в различных частях тела, с образованием опухолевых узлов и поражением органов. Причина заболевания до конца не изучена. Было проанализировано много факторов, влияющих на развитие заболевания, включая вирусы, токсины, наследственность и регион проживания, но связи найти не удалось. Есть данные об ассоциации мутации V600E в гене BRAF примерно в половине случаев развития ЛКГ [5]. Эксперты по-прежнему расходятся во мнениях относительно того, является ли гистиоцитоз раком или нет.

Считается, что статистика недостаточно точно фиксирует количество пациентов с ЛКГ, поскольку у некоторых пациентов симптомы заболевания могут отсутствовать, а у других ошибочно принимаются за травму или другую патологию. Болезнь

чаще развивается в возрасте 1–3 лет и может проявляться в виде поражения кожи, костей, лимфатических узлов, печени, легких, селезенки, головного мозга (в частности гипопиза) и костного мозга.

В различных исследованиях собрана информация, указывающая, что поражение костей происходит примерно у 78 % пациентов с ЛКГ и часто с вовлечением черепа (49 %), бедренных и костей таза (23 %), костей голени (17 %) и ребер (8 %). Кожные проявления ЛКГ наблюдаются у 50 % пациентов. Поражение легких наблюдается реже — у 20–40 % пациентов, у 30 % пациентов поражаются лимфатические узлы.

Клинические проявления заболевания зависят от локализации процесса. Прогноз выживаемости различен и зависит от многих факторов. Чем в более раннем возрасте началось заболевание, тем пессимистичнее его прогноз. Другие факторы, влияющие на прогноз, включают в себя тип заболевания, площадь поражения кожи, вовлеченность в патологический процесс висцеральных органов и ответ организма на проводимую

Таблица 1

Дифференциальная диагностика ЛКГ с другими заболеваниями и патологическими состояниями

Differential Diagnosis for Manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis

Орган	Локализация	Дифференциальный диагноз
Кости	Позвоночник	Саркома Юинга, септический остеомиелит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, лейкоemia, лимфома, аневризальная костная киста, ксантогранулема, остеопороз
	Височная кость	Хронический средний отит, мастоидит, холестеатома, саркома мягких тканей
	Орбита	Острая инфекция, дермоидная киста, рабдомиосаркома, нейробластома, болезнь Эрдхайма–Честера, псевдовоспалительная опухоль
	Длинные трубчатые кости	Остеомиелит, ХРМО, аневризальная костная киста, ангиоматоз костей (болезнь Горхема), волокнистая дисплазия, атипичная микобактериальная инфекция, остеогенная саркома, саркома Юинга
Кожа		Токсическая эритема, простой герпес, ветряная оспа, себорейный дерматит, мастоцитоз, ксантогранулема, саморазрешающийся ретикулогистиоцитоз Хашимото–Притцкера, нейробластома, лейкоemia, чесотка
Лёгкие		Микобактериальные или другие легочные инфекции, саркоидоз, лимфангиолейомиосаркома (только у молодых женщин), септическая эмболия
Печень		Хронический холангит, метаболический синдром, гепатит; Опухоли, синдром Рейе, хроническое воспалительное заболевание кишечника, неонатальный гемохроматоз

терапию. Летальность увеличивается при прогрессирующем течении заболевания или наличии осложнений, которые включают в себя скелетные дефекты костей и зубов, несахарный диабет, другие эндокринопатии, поражение легких, сердца и центральной нервной системы [6]. В зависимости от вовлеченности органов и систем, спектр клинических симптомов широк и часто требует расширенной дифференциальной диагностики со многими онкологическими и другими заболеваниями (табл. 1). Важным аспектом заболевания является то, что у 30–40 % пациентов могут развиваться осложнения, серьезно влияющие на качество их жизни. Примерами являются нейроэндокринные дефициты (несахарный диабет, как следствие инфильтрации клетками Лангерганса гипоталамуса или гипофиза), ортопедические осложнения, хроническая дисфункция легких, неврологический или нейропсихологический дефицит, склерозирующий холангит, потеря зубов и глухота. В щитовидной железе могут формироваться гранулемы, что приводит к развитию гипотиреоза. Обычно поражение щитовидной железы сочетается с несахарным диабетом [7].

Постановка диагноза ЛКГ должна базироваться исключительно на гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании биоптата поврежденной ткани. Пациентам, не имеющим гистологически подтвержденного диагноза, необходим контрольный осмотр, по крайней мере, в течение следующих 6 мес, чтобы повторно рассмотреть необходимость биопсии. Главной диагностической особенностью является морфологическая идентификация характерных клеток Лангерганса, но для окончательного диагноза требуется положительное окрашивание клеток на CD1a и CD207 (Лангерин) [4]. Электронная микроскопия больше не рекомендуется, поскольку было показано, что экспрессия Лангерина полностью коррелирует с присутствием на электронной микроскопии гранул Бирбека, которые ранее считались одним из критериев, необходимых для окончательной постановки диагноза.

После того, как был поставлен диагноз ЛКГ, важно собрать дополнительную базовую информацию, чтобы принять решение о виде лечения. Анамнез должен включать информацию о характере и продолжительности симптомов. Особенными симптомами, которые необходимо выявить, являются: боль, отек, кожная сыпь, оторрея, раздражительность, лихорадка, потеря аппетита, диарея, потеря веса или плохая прибавка в весе, нарушение роста, полидипсия, полиурия, изменения уровня активности, одышка, а также поведенческие и неврологические изменения.

В настоящее время нет специфического биологического маркера активности заболевания, однако существует экспертное мнение в отношении того, что биохимическая и радиологическая оценка при постановке диагноза должна базироваться на таких анализах, как: общий и биохимический анализ крови, включающий электролиты, коагулограмма, УЗИ брюшной полости (особенно для детей младшего возраста), рентгенограмма грудной клетки, рентгенограмма черепа и, при необходимости, других отделов скелета.

Из руководства следует, что другие методы визуализации, такие как сканирование скелета, ПЭТ и МРТ, не являются альтернативой стандартной рентгенографии скелета. Практическая роль этих исследований в диагностике ЛКГ все еще изучается. В частности, информация, полученная при сканировании костей, не должна рассматриваться в качестве достоверного критерия стадирования заболевания. ПЭТ-исследование считается самым чувствительным функциональным тестом, используемым для оценки эффективности терапии ЛКГ. Однако ПЭТ в настоящее время продолжает оставаться дорогой и недоступной услугой [4]. Не рекомендуется менять радиологический метод оценки состояния костной системы в процессе наблюдения за пациентом, так как это может привести к расхождению диагностических результатов.

Варианты терапии варьируются в зависимости от степени и тяжести дебюта заболевания, а также от ответа на лечение.

За прошедшие годы в рамках Общества гистиоцитозов было разработано несколько международных протоколов лечения ЛКГ: LCH-I, LCH-II, LCH-III и LCH-IV. Пациенты набирались из разных стран, а результаты опубликованы в литературных источниках [8–10].

Последний вариант протокола LCH-IV, утвержденный в 2018 г., был распространен среди национальных координаторов для предоставления этическим советам с целью утверждения.

Как упоминалось выше, существует две общепризнанные категории заболевания: моносистемный ЛКГ (вовлечение одного органа или системы) и мультисистемный ЛКГ (вовлечение двух и более систем или органов). Пациенты с моносистемной формой поражения имеют хороший прогноз жизни, и считается, что им требуется минимальное лечение, а в ряде случаев достаточно динамического наблюдения.

Течение мультисистемного гистиоцитоза является непредсказуемым при постановке диагноза — от спонтанного разрешения до молниеносного прогрессирования и летального исхода. Было установлено, что вовлечённость критических органов, таких как костный мозг, печень или селезёнка, предвещает плохой прогноз заболевания. Недавние обширные клинические испытания показали, что положительный клинический ответ после первых 6 нед лечения является хорошим прогностическим признаком.

Пациенты с моносистемной формой поражения без участия органов риска имеют очень высокую (> 95 %) вероятность выживания при лечении по стандартной схеме, включающей винбластин и глюкокортикостероиды, причем последние могут использоваться в качестве стартовой терапии [9].

Международные усилия последних 20 лет показали, что комбинированная терапия с винбластином и преднизолоном является эффективной терапией для моносистемного ЛКГ. Предыдущее проспективное исследование протокола LCH-III подтвердило эту схему как стандартную для моносистемного ЛКГ у пациентов с и без вовлечения органов риска. Также было по-

казано, что длительное лечение в моносистемной группе (продолжительность лечения 12 против 6 мес) снижает риск рецидива заболевания.

Имеется сообщение об удачном применении деносумаба у взрослых пациентов с гистиоцитозом. Описывается быстрая регрессия болевого синдрома, снижение метаболической активности очагов не только в костях, но в лёгких, по данным ПЭТ/КТ. Побочных эффектов не зафиксировано [11].

В отечественной литературе имеются немногочисленные описания ЛКГ и чаще всего как отдельные клинические случаи.

Таким образом:

1. ЛКГ — чрезвычайно редкое заболевание. В разных странах частота встречаемости заболевания колеблется от 2,9 до 8,9 случаев на 1 млн детского населения в год. Мальчики болеют в 2 раза чаще. По нашим расчётам, в России этот недуг может поражать до 300 детей в год.

2. Заболевание является потенциально смертельным, в исходе которого имеет большое значение ранняя постановка правильного диагноза.

3. Современные диагностические и лечебные алгоритмы до сих пор совершенствуются.

4. В России отсутствуют эксперты, входящие в международное общество по изучению ЛКГ, что накладывает ограничения на быстрый обмен опытом в изучении этого заболевания.

5. В лаборатории радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен уникальный опыт диагностики ЛКГ у детей (более 200 детей), но без полноценного анализа и со сложившимся субъективным мнением о низкой эффективности остеосцинтиграфии (ОСГ) в визуализации исключительно литических остеодеструктивных очагов, которые наблюдаются при ЛКГ.

6. Представленная работа уникальна по количеству исследованных детей — 60 человек обследовано до начала лечения. По зарубежным источникам, максимальное количество пациентов, у которых изучалась роль методов ядер-

ной медицины в диагностике ЛКГ, не превышает 17 человек [12].

Цель исследования — провести ретроспективный и проспективный анализ результатов ОСГ у первичных пациентов детского возраста с ЛКГ и рассчитать диагностическую эффективность ОСГ.

Материал и методы

В исследование включены пациенты до начала противоопухолевого лечения с морфологически подтвержденным диагнозом ЛКГ, установленном в патоморфологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Ретроспективно проведен анализ 55 впервые выявленных случаев ЛКГ у детей в возрасте 1–18 лет (18 девочек и 42 мальчика), наблюдавшихся с января 2014 г. по декабрь 2019 г. и имеющих очаговое поражение костной системы. Еще 5 пациентов были включены в исследование проспективно. Средний возраст пациентов составил 5,6 лет.

Через 3 ч после внутривенного введения остеотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технефор (Диамед, Москва) проводилось исследование в режиме «всё тело» по стандартной программе. Сцинтиграфия проводилась в положении больного лежа на

Таблица 2

Варианты поражения костной системы у пациентов, включённых в исследование

The Number of Patients with Unifocal and Multifocal Bone Involvement

Форма поражения	Количество пациентов
Монооссальная	43
Полиоссальная	17

спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Использовалась гамма-камера Symbia E или T2 (Siemens, Германия). Вводимая активность варьировала в зависимости от массы тела пациента и составляла от 26 до 370 МБк. Лучевые нагрузки при ОСГ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151–13, в соответствии с которыми эффективная доза варьировала от 0,7 до 4,1 мЗв. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 кэВ. Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 10–15 мин (скорость движения стола 15 см/мин).

Статистический анализ. Расчёты велись при помощи онлайн калькулятора — <http://statpages.org/ctab2x2.html>.

Таблица 3

Локализация остеодеструктивных очагов у пациентов, выявленных при сцинтиграфии

The Site of Lytic Bone Destruction, Visualized by Bone Scintigraphy

Кость	Количество очагов (абс., шт.)	Количество очагов (отн., %)
Череп	46	52,3
Позвоночник	11	12,5
Трубчатые кости	10	11,4
Рёбра	10	11,4
Таз	5	5,7
Ключица	3	3,4
Лопатка	2	2,3
Грудина	1	1,1

Результаты

После получения скintiграфического изображения всего тела производилась визуальная оценка полученного изображения с целью определения размеров, количества и локализации очагов патологического накопления РФП. На втором этапе проводили упрощенный анализ (без забора проб крови пациента с последующей радиометрией) уровня накопления РФП в патологическом очаге. Для этого на мониторе компьютера выбирались две зоны интереса. Первая зона интереса соответствовала патологическому очагу, а вторая отмечалась на симметричном участке в проекции здоровой кости. Рассчитывали относительное накопление ($ОН_{ср}$) РФП в очаге по сравнению с симметричной «здоровой» областью. В работе учитывался только средний уровень накопления РФП во всём очаге.

У 60 пациентов при ОСГ было визуализировано 88 очагов в костях с патологическим уровнем накопления РФП (табл. 2 и 3). Из них: 84 с повышенным уровнем аккумуляции радиоиндикатора (более 120 %); 3 с незначительно повышенным (100–120 %) и 1 с пониженным (менее 100 %) уровнем. Средний уровень накопления РФП в патологическом очаге составил 268 %, максимальный — 1422 % у пациента с субтотальным поражением бедренной кости, минимальный — 60 % у пациента с крупным литическим очагом в орбите. При рентгенографии у этих пациентов зафиксирован 97 очаг остеолитической деструкции. У трех пациентов с полиоссальной формой поражения при ОСГ были обнаружены дополнительные очаги поражения, в дальнейшем подтвержденные рентгенологически. При ОСГ остались не распознанными 8 патологических очагов у 8 пациентов — ложноотрицательные результаты.

В большинстве диагностированных случаев уровень распределения РФП в патологических очагах носил неравномерно-повышенный характер. Как правило, в небольших очагах до 2 см распределение РФП было более равномерным, чем в крупных очагах. В крупных областях литической остеодеструкции, выявленных при рент-

генографии, часто наблюдали пониженное или фоновое включение РФП в центре очага и повышенное по периферии. Анализ уровня накопления РФП проводили путем оконтуривания всей патологической зоны и сравнения её со интактной контрлатеральной областью. Максимальные и минимальные уровни аккумуляции РФП в каждом очаге не рассчитывали. Для принятия диагностического решения о наличии или отсутствия очагового поражения скелета использовали, в первую очередь, визуальную оценку распределения РФП соответственно индивидуальным возрастным особенностям каждого пациента. Наличие областей с ненормальным физиологическим распределением РФП (как с гипо-, так и с гипераккумуляцией РФП) интерпретировались как патологические очаги. В большинстве случаев ЛКГ, ассоциированных с поражением скелета, отмечалась повышенная аккумуляция РФП в патологических очагах — 95,4 % случаев. Нормальное распределение РФП даже в заведомо пораженных костях интерпретировалось как отсутствие очаговой патологии. Все радионуклидные исследования оценивались независимо двумя врачами-радиологами для минимизации ошибок диагностики. Все результаты остеосцинтиграфии сравнивались с эталонным методом и ранжировались соответственно получаемым значениям. За эталонный метод диагностики в нашем исследовании была принята рентгенография. За истинно отрицательный (ИО) результат исследова-

Таблица 4

Результаты остеосцинтиграфии в первичной диагностике ЛКГ у детей

Results of Bone Scintigraphy in Diagnostic of LCH of Treatment-Naive Pediatric Patients

Результат остеосцинтиграфии	
ИО	1
ИП	87
ЛО	8
ЛП	1

ния принимали совпадение мнений рентгенолога и радиолога об отсутствии костной патологии, за истинно положительный (ИП) — наличие патологии, подтверждённое двумя диагностическими методами. Ложноотрицательный (ЛО) результат соответствовал очаговой патологии, не распознанной при сцинтиграфии, а ложноположительный (ЛП) — при рентгенографии (табл. 4).

Расчётные показатели диагностической эффективности изучаемого метода составили:

1. Чувствительность (Ч) — 91,6 % (95 % ДИ = 90,6–92,6 %)
2. Специфичность (С) — 50,0 % (95 % ДИ = 27,0–97,3 %)
3. Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) — 11,1 % (95 % ДИ = 6,0–21,6 %)
4. Положительная прогностическая ценность (ППЦ) — (95 % ДИ = 97,8–99,9 %)

Рассмотрим ложные результаты остеосцинтиграфии.

Редкое клиническое наблюдение у мальчика с изолированным поражением грудины при ЛКГ. На остеосцинтиграммах явных очагов патологической гипераккумуляции РФП не выявлено. В теле грудины отмечается диффузно-пониженное включение радиоиндикатора без гипераккумуляции по периферии очага. При КТ грудной клетки определяется массивный очаг остеолитической деструкции тела грудины с мягкотканым компонентом, выходящим за пределы грудины. Результат ОСГ был интерпретирован как ЛО, хотя о поражении грудины было известно заранее. Еще один схожий описанному выше случай наблюдали у ребёнка Ч. с изолированным поражением костей правой орбиты и размерами очага по КТ 2,7×4,4 см.

У ребёнка А. с монооссальной формой поражения при сцинтиграфии в проекции позвонка Th₂ отмечается близкое к нормальному включение РФП. При КТ тело 2-го грудного позвонка было деструктивно изменено с наличием компрессионного перелома и внекостным компонентом, опре-

деляемым по передней поверхности тела позвонка, максимальной толщиной 0,7 см. Результат сцинтиграфии интерпретирован как ЛО.

У девочки К. при ОСГ определялся единственный крупный очаг в правой бедренной кости — ИП результат. При рентгенографии и КТ обнаружено очаговое поражение обоих бедренных и правой подвздошной костей. При динамическом наблюдении выяснилось, что один очаг в левой бедренной кости имеет доброкачественную природу: крупный эностоз, локализующийся по внутренней поверхности левой бедренной кости на границе средней и нижней трети диафиза с неравномерным уплотнение коркового слоя до 1,2 см на протяжении 6,0 см и поэтому не визуализировался при сканировании — ИО результат сцинтиграфии. В передних отделах крыла правой подвздошной кости обнаружен участок деструкции с зоной уплотнения в латеральных отделах и четким склеротическим ободком (1,8×0,7 см) — ЛО результат сцинтиграфии.

Ещё один случай мальчика Ю. с полиоссальной формой поражения и вовлечением костей лицевого черепа, костей таза, двух ребер и правой бедренной кости. Уровень накопления РФП в костях таза не носил очагового характера и при интерпретации сцинтиграмм было поставлено под сомнение их поражение. Также при сцинтиграфии подозрительными показались отдельные грудные и поясничные позвонки, однако при рентгенографии признаков деструкции выявлено не было, но в левой подвздошной кости было обнаружено 2 очага размерами 1,2×0,8 и 2,2×0,8 см соответственно — ЛО результат сцинтиграфии.

Ребёнок П. с полиоссальной формой поражения. При рентгенографии обнаружены множественные литические очаги в позвоночнике, костях таза, отдельных рёбрах. Наиболее мелкие очаги не визуализировались при сцинтиграфии.

У мальчика Ф. с поражением костей свода черепа и позвонка С₁ (небольшой литический очаг 0,5 см слева) при сцинтигра-

фии выявлены изменения только в костях свода черепа.

Ещё у одной девочки К. с полиоссальной формой поражения при ОСГ визуализировались 3 очага с разным уровнем повышенного включения РФП. При проведении КТ обнаружен дополнительный четвертый очаг в проксимальном метафизе левой плечевой кости (зона роста) — ЛО результат сцинтиграфии, обусловленный невозможностью объективного анализа состояния зон роста у маленьких детей из-за выраженной физиологической гипераккумуляции РФП в них.

У пациентки Б. при первичном сканировании были выявлены очаги патологической гипераккумуляции РФП в костях свода черепа, C_6 и Th_8 — полиоссальная форма поражения. При рентгенографии и диагностической КТ подтвердилось наличие очагов литической остеодеструкции в костях свода черепа и Th_8 . В шейном отделе позвоночника костно-деструктивных изменений не выявлено. При динамическом наблюдении

поражение C_6 также не подтвердилось. Полученный ЛП результат первичного сканирования, вероятно, был обусловлен реактивными изменениями в межпозвонковых сочленениях.

Таким образом, из восьми описанных пациентов было получен один ЛО результат сканирования, у пяти не удалось визуализировать крупные очаги деструкции более 5 см, у двух были не распознаны мелкие очаги размерами менее 0,5 см. И ещё у одного пациента очаг не был распознан из-за его локализации в зоне роста кости, где наблюдается физиологическая гипераккумуляция РФП.

Ниже приводим наиболее интересные клинические случаи.

Изолированное поражение грудины при ЛКГ в клинической практике встречается чрезвычайно редко. Последняя статья, описывающая 14-й случай поражения грудины, датируется 2017 г. [13]. В своей работе мы демонстрируем 15-й такой случай (рис. 1).

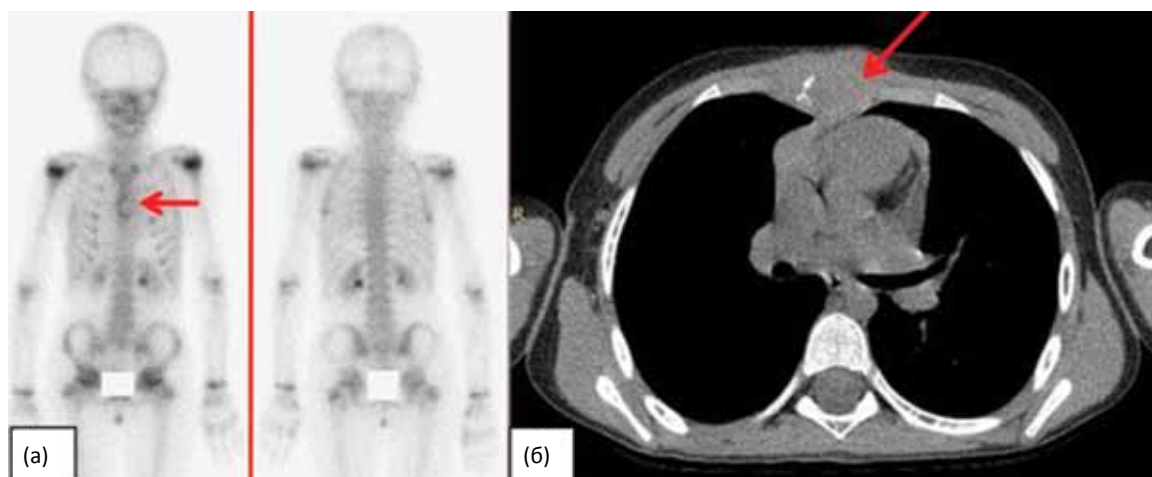


Рис. 1. Редкий клинический случай. Изолированное поражение грудины у ребенка 7 лет при ЛКГ. На остеосцинтиграммах (а) явных очагов патологической гипераккумуляции не выявлено. В теле грудины отмечается диффузно-пониженное включение радиоиндикатора (стрелка). На аксиальных срезах КТ грудной клетки (б) определяется массивный очаг остеолитической деструкции тела грудины с мягкотканым компонентом, выходящим за пределы грудины (стрелка). Результат ОСГ интерпретирован как ЛО

Fig. 1. A rare case of LCH. A 7 years old child presented with unifocal bone involvement of the sternum. No pathological accumulation of radiopharmaceutical on bone scintigraphy were found (a). Arrow indicates a low accumulation of radiopharmaceutical in corpus of sternum. On CT (b) we see a mass lytic bone destruction of sternum with soft tissue mass (arrow). The result of bone scintigraphy were interpreted as false-negative

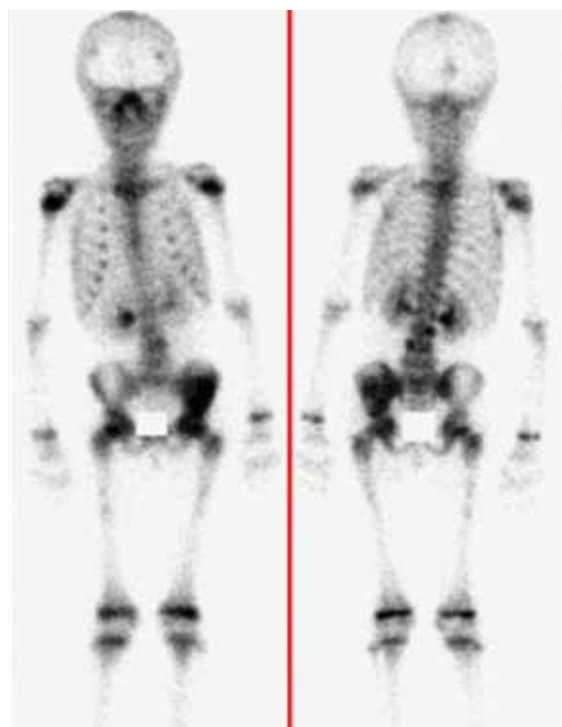


Рис. 2. Девочка 5 лет. Полиоссальная форма поражения при ЛКГ. На остеосцинтиграммах определяются множественные очаги гипераккумуляции РФП в костях черепа, отдельных позвонках, костях таза, проксимальном отделе правой плечевой кости, правой лопатке и бедренных костях

Fig. 2. A 5-year-old girl presented with multifocal form of bone involvement with proven case of LCH. On bone scintigraphy we visualized a lot of pathological lesions with high accumulation level of radiopharmaceutical in skull bones, in spine, pelvis, proximal zone of right humeral bone, right shoulder blade and femoral bones

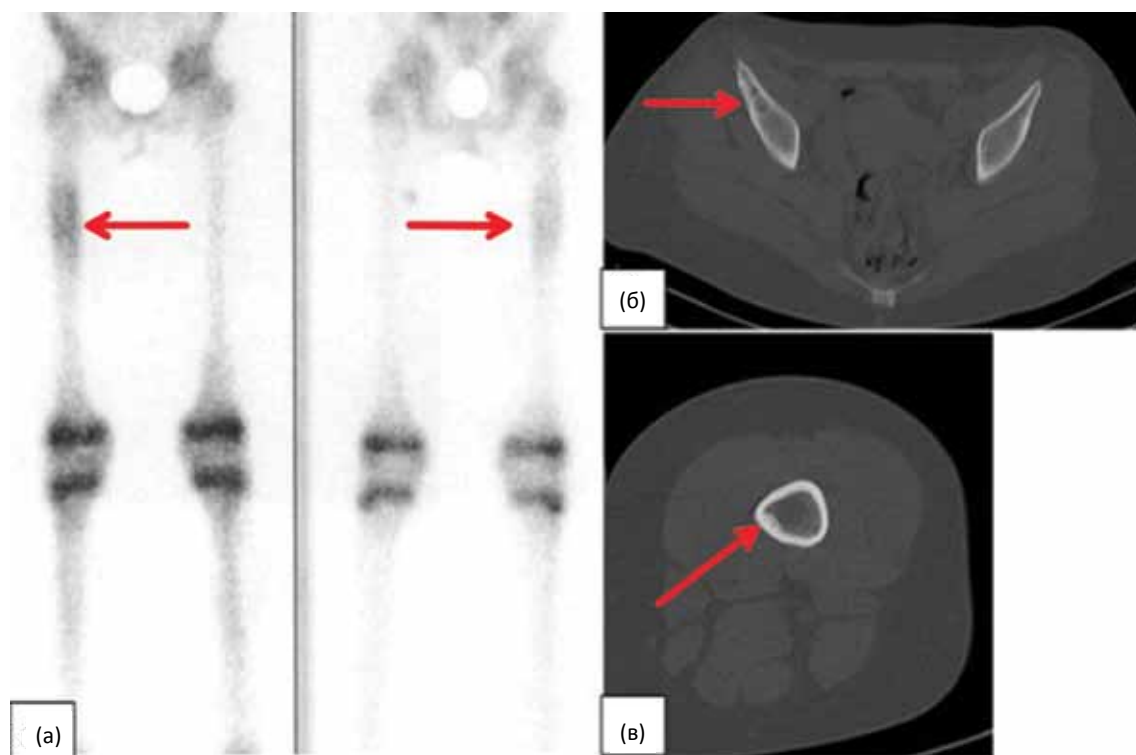


Рис. 3. Девочка 9 лет. На остеосцинтиграммах (а) отмечается интенсивное повышенное накопление РФП в диафизе правой бедренной кости (стрелки). В других отделах скелета без особенностей. На срезах КТ в передних отделах крыла правой подвздошной кости (б) — участок деструкции с зоной уплотнения в латеральных отделах и четким склеротическим ободком размерами 1,8×0,7 см (стрелка). По внутренней поверхности левой бедренной кости (в) на границе средней и нижней трети диафиза — неравномерное уплотнение коркового слоя до 1,2 см на протяжении 6,0 см — эностоз (стрелка)

Fig. 3. A 9-year-old girl with proven case of LCH. On skeletal scintigraphy (a) high accumulation of radiopharmaceutical in right femur we detected (arrows). Nothing specific in other skeletal regions. On CT (б) in right wing of ilium we see bone destruction with zone of sclerosis 1,8×0,7 sm (arrow). In the lower third of left femoral bone (в) with diffuse thickening up to 1,2×0,6 sm — enostosis

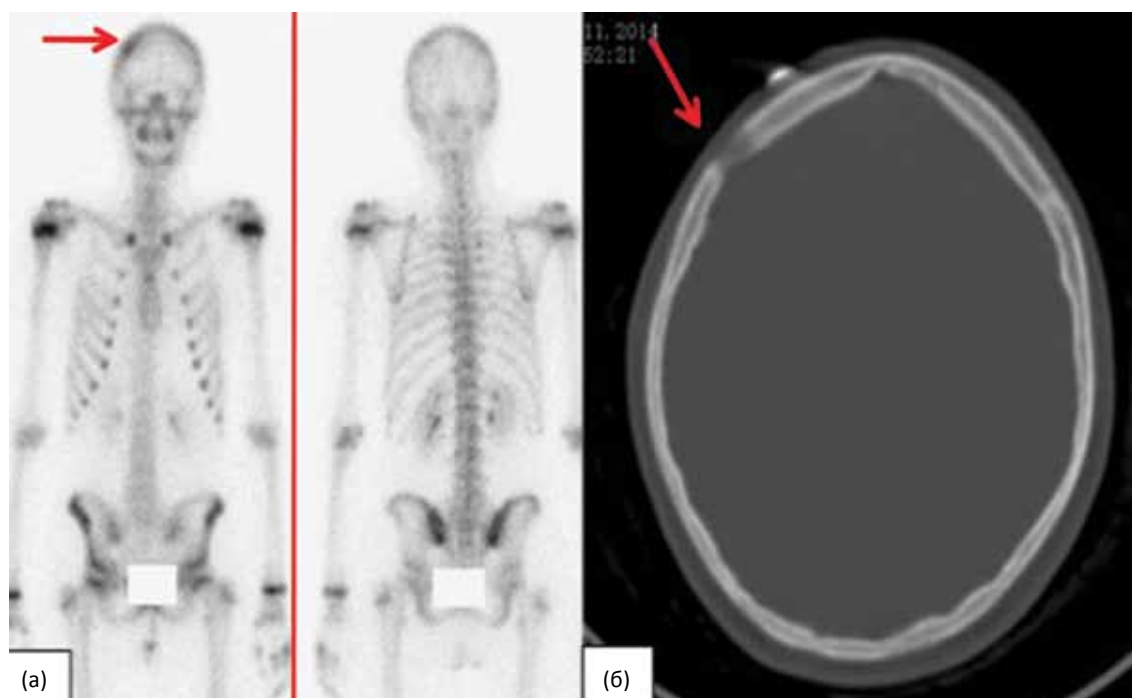


Рис. 4. Девочка 12 лет. Поражение костей свода черепа при ЛКГ. Стартовое исследование. На остеосцинтиграммах (а) определяется повышенное накопление РФП в правой теменной кости (стрелка). На аксиальном срезе КТ головы (б) обнаруживается очаг литической остеодеструкции в правой теменной кости (стрелка)

Fig. 4. A 12 year-old girl presented with lesions of the skull bones with proven case of LCH. First procedure. On bone scintigraphy (a) we visualized high accumulation of radiopharmaceutical in right parietal bone (arrow). On axial section of CT (б) we found lytic bone destruction in right parietal bone

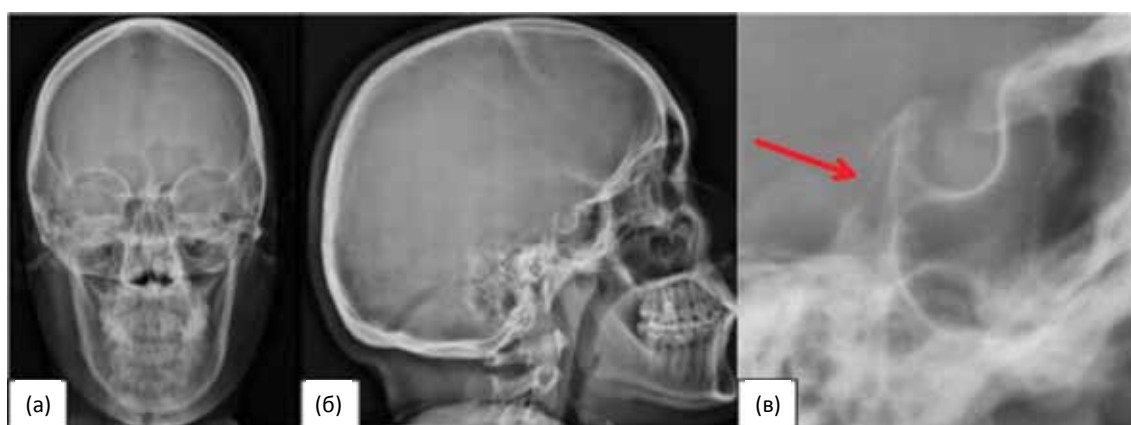


Рис. 5. Тот же пациент через 3 года. Рентгенограммы головы в прямой (а), боковой (б) и боковой увеличенной (в) проекциях. Заподозрена деструкция спинки турецкого седла (стрелка).

Fig. 5. The same patient. Follow up after 3 years. X-Ray of the skull frontal (a) and lateral scan (б), lateral enlarged (в). Suspicion in destruction of clinoid plate

На рис. 2 представлен пример редко встречающегося в клинической практике множественного поражения костной системы при ЛКГ.

На рис. 3 представлен случай, разобранный выше, и демонстрирующий одновременно ИО и ЛО результаты.

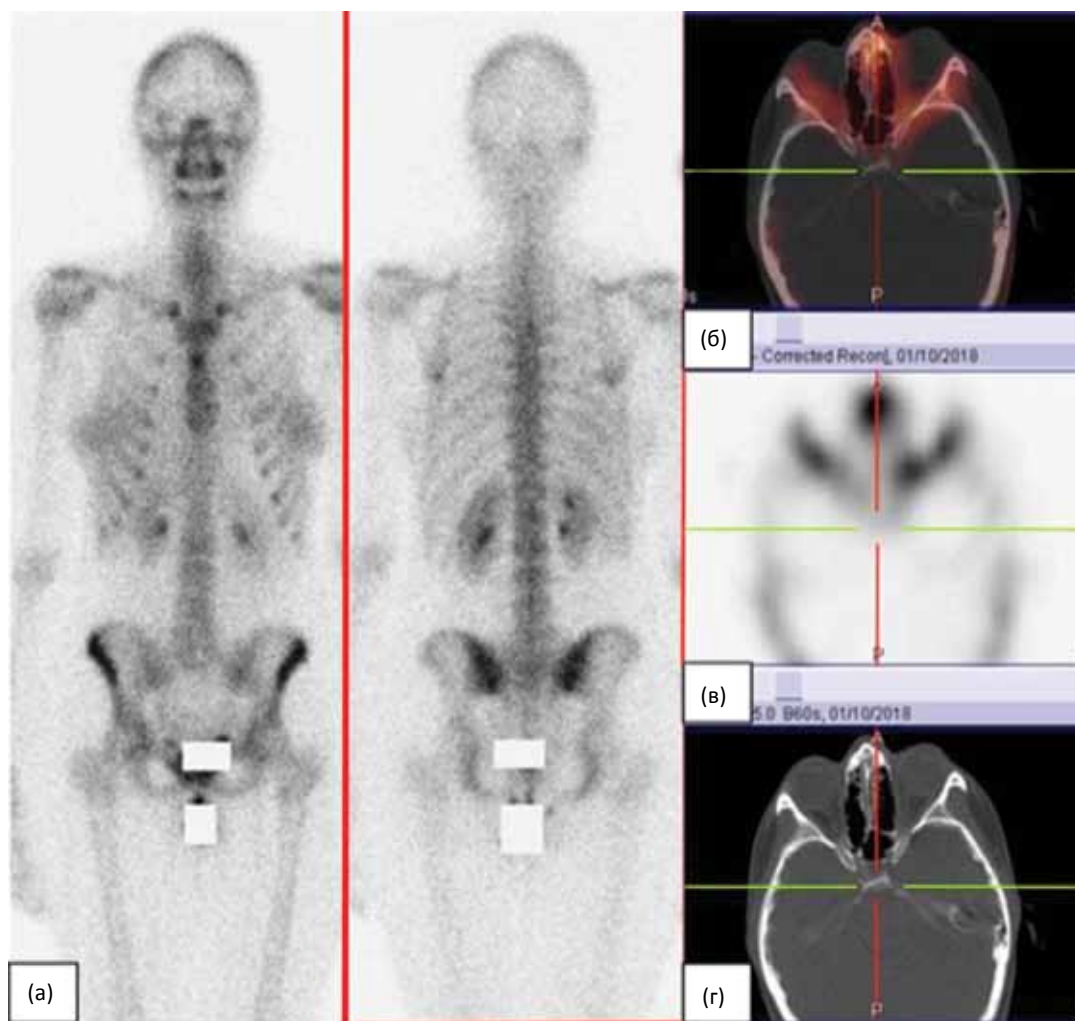


Рис. 6. Остеосцинтиграммы (а) и ОФЭКТ/КТ головы. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (б), ОФЭКТ (в), КТ (г). Очаговой патологии не выявлено

Fig. 6. Bone scintigraphy (a) and SPECT/CT of the head. Axial section on SPECT/CT mode (б), SPECT (в), CT (г). No pathological foci were found

Отдельно хотим остановиться на возможностях гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ и продемонстрировать её преимущества. Ниже приводим проспективный случай наблюдения ребёнка, который при ретроспективном анализе материала был включён в исследование (рис. 4), а во время работы над статьёй был направлен к нам на контрольное исследование с подозрением на рецидив заболевания в виде деструкции спинки турецкого седла (рис. 5).

Ребёнок направлен в лабораторию радиоизотопной диагностики для проведения сканирования скелета. По планарным скintiграммам однозначно высказаться о вовлечённости костных структур турецко-

го седла в патологический процесс не представляется возможным из-за малых размеров и анатомической сложности структур головы. Принято решение о дополнительном томографическом исследовании в режиме ОФЭКТ/КТ, не снимая ребёнка со стола (рис. 6).

Анализируя результаты комплексного обследования, было установлено, что имела место погрешность укладки пациента при проведении боковой рентгенограммы головы и создавалась иллюзия о деструкции спинки турецкого седла. Надо отметить, что погрешности укладки у педиатрического контингента часто встречаются в клинической практике и чаще обуслов-

лены эмоциональным состоянием ребёнка. Настоящий случай демонстрирует преимущества гибридной визуализации в томографическом режиме.

Обсуждение

Представленная работа посвящена исключительно радионуклидной диагностике скелета у детей с ЛКГ и охватывает большую статистическую выборку первичных пациентов ($n = 60$). Несмотря на развитие перспективных методов диагностики таких, как МРТ всего тела, ПЭТ/КТ и даже ПЭТ/МРТ, процедура ОСГ, будучи не включённой в стандартный алгоритм обследования детей с гистиоцитозом, имеет все шансы надёжно утвердиться в клинической практике как скрининговый метод оценки состояния костной системы. Как было показано, у метода высокая чувствительность (91,6 %) в выявлении патологических костных очагов у первичных пациентов с ЛКГ. Также, как нам представляется, ОСГ является наиболее экономически обоснованным методом диагностики по сравнению с МРТ и ПЭТ. Лучевая нагрузка меньше чем при ПЭТ, что особенно важно для пациентов детского возраста. Относительно хорошая распространённость технологии гамма-сцинтиграфии и простота в исполнении ОСГ наделяют метод конкурентными преимуществами.

Принимая во внимание исключительно литический вариант остеодеструкции при поражении ЛКГ, на сцинтиграммах мы в ряде случаев фиксировали пониженное включение РФП в центре очага и повышенное — по периферии. В этих случаях результат сцинтиграфии фиксировался как ИП. Так, у пациента Ш. с полиоссальной формой поражения с вовлечением костей свода черепа и L_4 при сцинтиграфии отмечается гипераккумуляция РФП в костях свода черепа и гипоаккумуляция в теле L_4 — 2 ИП результата. В случае отсутствия дефекта накопления РФП в очаге (как гипер-, так и гипоаккумуляция) — как ЛО. В большинстве случаев (95,4 %) мы наблюдали среднее повышенное включение

индикатора по всему очагу. В ряде случаев нам удалось выявить дополнительные асимптоматичные очаги поражения костей. Считается, что в стандартное обследование при подозрении на ЛКГ должны быть включены рентгенография черепа и органов грудной клетки. При таком подходе повышается риск необнаружения асимптоматичных остеодеструктивных очагов. В нашем исследовании поражение костей черепа наблюдалось чаще (52,3 %) других локализаций, что соответствует данным других авторов [4, 6, 10]. В то же время, 11,4 % очагов при ОСГ были зафиксированы в длинных трубчатых костях, и не все они сопровождались проявлением клинической симптоматики. Всё вышесказанное позволяет нам считать ОСГ надёжным и безопасным скрининговым методом в первичной диагностике поражения скелета у детей с ЛКГ.

Обращаясь к опыту других коллег, занятых в ядерной медицине, следует отметить малое количество опубликованных работ по диагностике ЛКГ. Obert J, et al. проанализировали роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике взрослых пациентов с мультисистемным гистиоцитозом. Было обследовано 14 пациентов до начала лечения и по его окончании. ПЭТ позволила выявить дополнительные очаги поражения у 7 первичных пациентов с локализацией преимущественно в костях, тогда как гипераккумуляция ФДГ в патологических очагах в лёгких наблюдалась лишь в 25 % случаях. Авторы полагают, что ПЭТ может заменить традиционную диагностику для стадирования гистиоцитоза у взрослых пациентов за исключением поражения лёгких и гипофиза [14]. Другие исследователи показывают, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ одинаково хорошо позволяет визуализировать как костные, так и экстраосальные очаги поражения при ЛКГ [15].

Mueller WP et al, проведя ретроспективный анализ наблюдений 15 детей с гистиоцитозом, полагают, что ключевую роль в диагностике играет ПЭТ с ^{18}F -ФДГ вследствие более низкого количества ЛП результатов после химиотерапии, а МРТ обладает более высокой чувствительностью

и незаменима в первичной диагностике. Гибридный метод ПЭТ/МРТ в перспективе будет иметь лидирующую роль в первичной диагностике гистиоцитозов [16].

Sher AC et al. сравнили возможности ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, обследовав 17 детей с гистиоцитозом. При ПЭТ/МРТ выявлено 96 % всех очагов, выявленных при ПЭТ/КТ. Авторы полагают, что в педиатрической практике у ПЭТ/МРТ имеется единственное преимущество, достигаемое за счёт более низкой лучевой нагрузки [12].

Значительно чаще в литературе встречаются описания единичных клинических случаев, посвященных диагностике, в том числе радионуклидной, и лечению гистиоцитоза [17, 18].

Встречаются экзотические диагностические случаи. Ramírez D. приводит клинический случай исследования пациента с ретикулогистиоцитозом при помощи остеосцинтиграфии и ^{67}Ga -цитрата — РФП, который раньше активно использовался в онкогематологии [19].

Bar-Sever Z описывает успешную визуализацию костных очагов поражения у пациента с ЛКГ при помощи сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом [20].

Поражение грудины при ЛКГ встречается крайне редко. В научной литературе на сегодняшний день описано всего 14 случаев изолированного поражения грудины [13, 21]. В нашей работе мы описываем 15-й такой случай.

Заключение

Настоящая статья является продолжением ранее нами начатой работы с опубликованными промежуточными результатами [22]. Был продолжен проспективный набор первичных пациентов с ЛКГ, также проанализированы результаты ретроспективных остеосцинтиграфических исследований за период с 2014 по 2019 гг. Всем пациентам ОСГ проводилась до начала лечения. В ситуации со сканированием скелета при ЛКГ, как казалось, методика имеет заведомо проигрышную позицию, поскольку остеотропный РФП обладает

сниженными возможностями выявления исключительно литических скелетных очагов при гистиоцитозе. Принимая во внимание постоянное развитие медицины и появление новых диагностических перспективных методов, с одной стороны, и существующий запрос клиницистов на услуги ядерной медицины, с другой, пришло понимание необходимости анализа накопленного массива данных для принятия решения о целесообразности данного исследования при ЛКГ. ОСГ как скрининговый метод оценки состояния костной системы, заведомо уступает по эффективности передовым методом диагностики ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. Однако проанализированные результаты работы показали заниженность ожиданий от эффективности ОСГ. Так, от общего количества очагов, выявляемых при рентгенографии, было правильно распознано 95,4 %. Применение дополнительного гибридного метода ОФЭКТ/КТ позволит существенно повысить диагностическую ценность радионуклидного сканирования скелета, так как обладает преимуществами сразу двух методов визуализации и может прояснить диагностическую картину, не направляя пациента на дополнительное исследование. Хотя в проанализированном материале не ставилась цель оценки эффективности терапии ЛКГ при помощи ОСГ, однако накопленный материал и обнадеживающие результаты настоящей работы позволяют запланировать проспективное исследование в обозримом будущем уже с применением технологии ОФЭКТ/КТ.

Выводы

1. Представленная работа уникальна по количеству включенных пациентов в исследование — 60 первичных пациентов.
2. ОСГ является методом выбора в диагностическом алгоритме обследования больных детей с ЛКГ при невозможности проведения ПЭТ/КТ и МРТ.
3. ОСГ обладает высокой чувствительностью (91,6 %) и ППЦ (98,6 %) в диагности-

ке ЛКГ у первичных пациентов детского возраста.

4. В большинстве случаев ЛКГ, ассоциированных с поражением скелета, отмечалась повышенная аккумуляция РФП в патологических очагах — 95,4 % случаев.

5. ОСГ позволяет выявлять асимптоматичные очаги поражения костей с различной анатомической локализацией при меньшей лучевой нагрузке, чем рентгенография всего тела и/или ПЭТ/КТ.

6. ОСГ всего тела, являясь скрининговым методом диагностики, потенциально может повысить количество выявляемых очагов, особенно при полиоссальной форме поражения.

Список литературы / References

1. Львов АН, Волощук ИН, Варшавский ВА и др. Синусный гистиоцитоз (болезнь Розай-Дорфмана): клиническое наблюдение. Вестник дерматологии и венерологии. 2001;(5):115-20. [Lvov AN, Voloshchuk IN, Varshavsky VA, et al. Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): a clinical observation. Vestn Dermatol Venerol. 2011;(5):115-120. (In Russ.)].
2. Леменева ЗЛ, Иванов ОЛ, Мельниченко ГА и др. Множественные эндокринные нарушения при гистиоцитозе Х (болезни Хенда-Шюллера-Крисчена). Проблемы эндокринологии. 1982;28(6):57-8. [Lemeneva ZL, Ivanov OL, Melnichenko GA, et al. Multiple endocrine disorders in histiocytosis X (Hend — Schüller — Christian disease). Problems of Endocrinology. 1982;28(6):57-8. (In Russ.)].
3. Валиев ТТ, Попа АВ. Проект. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных лангергансоподобным гистиоцитозом. Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России. 2014. [Valiev TT, Popa AV. Project. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of children with Langerhans cell histiocytosis. All-Russian Union of Public Associations Russian Association of Oncologists. 2014. (In Russ). http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_kids/gistiocitoz.pdf].
4. Haupt R (Leader and Editor), Astigarraga I, Schaefer E, et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) — Children. Guidelines for diagnosis, clinical work-up and treatment during childhood; Version 1.1, March 2011. Euro Histio Net Work Group for LCH Guidelines. https://www.eurohistio.net/e1623/e1554/e1856/index_eng.html.
5. McGinnis LM, Nybakken G, Ma L, Arber DA. Frequency of MAP2K1, TP53, and U2AF1 Mutations in BRAF-mutated Langerhans Cell Histiocytosis: Further Characterizing the Genomic Landscape of LCH. Am J Surg Pathol. 2018;42(7):885-90. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001057.
6. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(2):175-84. DOI: 10.1002/pbc.24367.
7. Шатохин ЮВ, Снежко ИВ, Кузуб ЕИ, и др. Трудности диагностики лангергансоподобного гистиоцитоза. Медицинский алфавит. 2017;2(21):19-22. [Shatokhin YuV, Snezhko IV, Kuzub EI, et al. Difficulties of diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. Medical Alphabet. 2017;2(21):19-22. (In Russ.)].
8. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr. 2001;138(5):728-34. DOI: 10.1067/mpd.2001.111331.
9. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood. 2008;111(5):2556-62. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106211.
10. Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. DAL-HX Study Group: Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. Med Pediatr Oncol. 2002;39(6):581-5. DOI: 10.1002/mpo.10166.
11. Makras P, Tsoli M, Anastasilakis AD, et al. Denosumab for the treatment of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. Metabolism. 2017;69:107-11. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.004.
12. Sher AC, Orth R, McClain K, et al. PET/MR in the Assessment of Pediatric Histiocytoses: A Comparison to PET/CT. Clin Nucl Med. 2017;42(8):582-8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001717.
13. Huang YJ, Lin KH, Chao TK, et al. Adult-onset Langerhans cell histiocytosis of the sternum. J Thorac Dis. 2017;9(9):783-6. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.51.
14. Obert J, Vercellino L, Van Der Gucht A, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(4):598-610. DOI: 10.1007/s00259-016-3521-3.
15. Zhou W, Wu H, Han Y, et al. Preliminary study on the evaluation of Langerhans cell histiocytosis using F-18-fluoro-deoxy-glucose PET/CT. Clin Med J (Engl). 2014;127(13):2458-62.
16. Mueller WP, Melzer HI, Schmid I, et al. The diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET and MRI in paediatric histiocytosis. Eur J Nucl Med Mol

- Imaging. 2013;40(3):356-63. DOI: 10.1007/s00259-012-2278-6.
17. Koç ZP, Şimşek S, Akarsu S, et al. Insufficiency of bone scintigraphy in vertebral lesions of langerhans cell histiocytosis compared to F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and diagnostic computed tomography. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24(1):21-4. DOI: 10.4274/mirt.58066.
18. Berber I, Erkurt MA, Kuku I, et al. A Rare Disease in Adult: Langerhans Cell Histiocytosis. *World J Oncol.* 2013;4(3):165-8. DOI: 10.4021/wjon663w.
19. Ramírez Ocaña D, Cañada Rodríguez MJ, Ruiz García J, Puentes Zarzuela C. The usefulness of the scan with ^{67}Ga -citrate in the multicentric reticulohistiocytosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013;32(4):253-6. DOI: 10.1016/j.remnm.2012.10.003.
20. Bar-Sever Z, Connolly LP, Jaramillo D, Treves ST. Thallium-201 uptake in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Pediatr Radiol.* 1996;26(10):739-41; discussion 742-3.
21. Tsuchie H, Okada K, Nagasawa H, et al. Langerhans cell histiocytosis of the sternum. *Ups J Med Sci.* 2009;114(2):121-5. DOI: 10.1080/03009730802642360.
22. Крылов АС, Каспшик СМ, Рыжков АД и др. Актуальность остеосцинтиграфии в диагностическом алгоритме обследования первичных пациентов детского возраста с langerhans-клеточным гистиоцитозом: ретроспективное когортное исследование. *Онкопедиатрия.* 2019;6(2):94-105. [Krylov AS, Kaspshik SM, Ryzhkov AD, et al. Relevance of Bone Scintigraphy in the Diagnostic Algorithm for Examining treatment-naïve Pediatric Patients with Langerhans Cell histiocytosis: a Retrospective Cohort Study. *Onkopediatria.* 2019;6(2):94-105. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v6i2.2021.

Вклад авторов

А.С. Крылов: концепция исследования; написание текста рукописи.

А.С. Крылов, С.М. Каспшик, М.А. Крылова: сбор данных.

А.Д. Рыжков, Е.Е. Станякина, М.Б. Долгушин: критические замечания к тексту рукописи.

А.Д. Рыжков, М.А. Крылова, Е.Е. Станякина: редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета в рамках территориальной программы ОМС.

Financing source. This study was conducted at the expenses of Russian federal government medical care insurance system.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. All parent patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Крылов Александр Сергеевич, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н., SPIN-код: 4254-393.

Рыжков Алексей Дмитриевич, ведущий научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор, e-mail: adryzhkov60@yandex.ru.

Каспшик Степан Максимович, аспирант лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: rabbit5@mail.ru.

Крылова Марина Александровна, врач-офтальмолог, ГБУЗ города Москвы «Детская Городская поликлиника №11 ДЗМ», e-mail: marina-kaufman@yandex.ru.

Станякина Елена Евгеньевна, старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.б.н., e-mail: stanyakinaelena@rambler.ru.

Долгушин Михаил Борисович, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии, НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор, e-mail: mdolgushin@mail.ru.

Bone Scintigraphy in the Examining of Treatment-Naïve Pediatric Patients With Langerhans Cell Histiocytosis

A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov¹, S.M. Kaspshik¹, M.A. Krylova², E.E. Stanyakina¹, M.B. Dolguyshin¹

¹ Clinical and Experimental Radiology Research Institute, Interventional Radiology Laboratory, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;

² Children's City Polyclinic No. 11 of the Moscow City Health Department; 10 "A", Grekova, Moscow, Russia, 127224

Abstract

Introduction: Histiocytosis is a heterogeneous group of rare diseases of unknown etiology. LCH is characterized by an abnormal proliferation of histiocytes (activated dendritic cells and macrophages). Langerhans cell histiocytosis (LCH) is the most common form of histiocytosis, it is a potentially fatal disease. Early detection of LCH plays an important role in its prognosis and outcome. However, the role of advanced methods of nuclear medicine in diagnosis of LCH is still to be researched. We have long-term experience in observing pediatric patients with LCH. Taking into account the difficulty of diagnostic task for bone scintigraphy in identifying lytic bone destruction, we stated the following objective of the study.

Purpose: Retrospective and prospective analysis of bone scintigraphy examinations of treatment-naïve pediatric patients with LCH and calculate the diagnostic efficacy of bone scintigraphy.

Material and methods: We analyzed 60 examinations of treatment-naïve pediatric patients with proven case of LCH (2014–2019). The scanning was performed using whole body mode, 3 hours after intravenous injection of bone-seeking radiopharmaceutical ^{99m}Tc-MDP on Symbia E, T2 (Siemens, Germany). The median age was 5.6 years.

Results: During examination we visualized 88 lesions with pathological level of accumulation of radiopharmaceutical in 60 patients. 84 with high level of accumulation (>120 %); 3 with slightly increased level of accumulation (100–120 %) and 1 with lower than normal level of accumulation (<100 %). The median level of accumulation of radiopharmaceutical was 268 %. Max level of accumulation was 1422 % (patient with subtotal involvement of femoral bone). Min — 60 % (patient with lytic destruction in orbital bone). During X-Ray we found out 97 pathological focuses of bone lytic destruction. In 3 patients with polyostotic form we found extra focuses on scintigraphy, which were confirmed with following examination and X-Ray. 8 lesions were not found on scintigraphy in 8 patients.

Conclusions: We evaluated diagnostic accuracy of bone scintigraphy with ^{99m}Tc-MDP in treatment-naïve pediatric patients with proven case of LCH. Sensitivity, specificity, NPV and PPV — 91.6, 50.0, 11.1, 98.6 %, respectively.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, oncology, pediatry, bone scan

For citation: Krylov AS, Ryzhkov AD, Kaspshik SM, Krylova MA, Stanyakina EE, Dolguyshin MB. Bone Scintigraphy in the Examining of Treatment-Naïve Pediatric Patients With Langerhans Cell Histiocytosis. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):21-37. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-21-37

Information about the authors:

Krylov A.S., <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Ryzhkov A.D., <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

Kaspshik S.M., <http://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

Krylova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-4147-0389>

Stanyakina E.E., <https://orcid.org/0000-0002-0949-0320>

Dolguyshin M.B., <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ РАДИОНУКЛИДНЫХ ПАР В ТЕРАНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Б.Я. Наркевич^{1,2}, М.Б. Долгушин¹, В.В. Крылов³, Н.А. Мещерякова¹, Д.И. Невзоров¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

² Ассоциация медицинских физиков России, Москва; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Россия, 249031 Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4;

Контакты: Наркевич Борис Ярославович, narvik@yandex.ru

Реферат

Проведена функциональная оптимизация состава радиофармацевтических пар на основе простат-специфического мембранного антигена (PSMA) для радионуклидной тераностики кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Проведен анализ радиационно-физических и дозиметрических характеристик 9 радионуклидов для диагностических компонент тераностических пар и 6 радионуклидов для терапевтических компонент. Показано, что оптимальными для диагностики и контроля эффективности лечения следует считать позитронно-излучающие радионуклиды ^{18}F и ^{68}Ga , а для радионуклидной терапии — бета-излучающий радионуклид ^{177}Lu и альфа-бета-излучающий радионуклид ^{225}Ac . Рассчитаны значения общего и органного радиационного риска возникновения вторичных радиационно-индуцированных раков у больных, прошедших по несколько курсов радионуклидной терапии. Показано, что для 2 тераностических пар на основе ^{177}Lu -PSMA радиационный риск выше существенного, тогда как для 2 тераностических пар на основе ^{225}Ac риск укладывается в диапазон существенного уровня. Рассчитанные радиологические критерии выписки больных после курса тераностики из подразделений ядерной медицины показывают принципиальную возможность выполнения лечения в амбулаторном режиме при использовании любой из 4 рассмотренных тераностических пар.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радионуклидная тераностика, тераностические пары радионуклидов, ПСМА, радиационный риск, радиационная безопасность

Для цитирования: Наркевич Б.Я., Долгушин М.Б., Крылов В.В., Мещерякова Н.А., Невзоров Д.И. Функциональная оптимизация радионуклидных пар в тераностике рака предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):38-56

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-38-56

Введение

Активное внедрение высокотехнологичных методов позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) вместе с постоянно разрабатываемыми новыми радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) позволило поднять на новый уровень диагностические и терапевтические возможности для ряда самых разнообразных социально значимых заболеваний, прежде всего онкологических.

В свою очередь, это привело к возникновению в ядерной медицине принципиально нового направления — радионуклидной тераностики, представляющей собой клинически эффективный подход для комплексного решения задач терапии (тера...) и диагностики (...ностика) с использованием одного и того же нерадиоактивного предшественника, но меченного разными радионуклидами. Подобные РФЛП называются радионуклидными тераностическими парами. В настоящее время количество таких

тераностических пар для различных опухолевых локализаций увеличивается все более возрастающим темпом. Если физико-химические и биохимические характеристики нерадиоактивного предшественника позволяют метить его несколькими различными диагностическими и разными терапевтическими радионуклидами, то возникает вопрос выбора из них оптимальной тераностической пары, одновременно удовлетворяющей совокупности сразу нескольких критериев: радиационно-физического, радиофармацевтического, радиационно-гигиенического, клинического, логистического и экономического.

Именно такая проблема теперь имеет место для наиболее клинически эффективного варианта радионуклидной тераностики рака предстательной железы, который основан на диагностическом и терапевтическом применении простатического специфического мембранного антигена (ПСМА — PSMA). Лекарственный препарат PSMA является трансмембранным гликопротеином, который выполняет различные клеточные функции, в том числе действует как фермент при поглощении питательных веществ (фолатов), участвует в миграции клеток, влияет на их выживаемость и пролиферацию [1]. Точная функция PSMA до сих пор полностью не исследована. Считается, что он играет важную роль в клеточной передаче сигналов и поглощении питательных веществ. Сегодня известно, что PSMA является ключевым «игроком» в канцерогенезе предстательной железы и прогрессировании заболевания, глутаматергической нейротрансмиссии и абсорбции фолатов [2]. Высокая плотность PSMA обнаруживается на поверхности большинства клеток предстательной железы, клетках слюнных и слезных желез, а также почек и тонкой кишки. Почти все аденокарциномы предстательной железы демонстрируют сверхэкспрессию PSMA в большинстве первичных и метастатических очагов (плотность PSMA возрастает в них практически в 1 тыс. раз по сравнению с интактной тканью) [1, 2].

Анализ литературных данных показывает, что PSMA обладает уникальными физико-химическими и радиохимическими характеристиками, позволяющими метить

его целым рядом различных радионуклидов диагностического и терапевтического назначения. В частности, диагностические РФЛП тераностических пар могут быть помечены такими радионуклидами, как ^{18}F , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{124}I , ^{203}Pb , а терапевтические РФЛП — радионуклидами ^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac . Большинство из них уже используются в клинических исследованиях, особенно в радионуклидной диагностике рака простаты. На разных стадиях доклинических испытаний в качестве меток для различных диагностических соединений PSMA исследуются радионуклиды ^{11}C , ^{111}In , а для терапевтических — ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{125}I , ^{149}Tb , ^{188}Re , ^{211}At , ^{227}Th .

Целью данной работы является оптимизация состава тераностических пар на основе PSMA только по функциональному критерию (наилучшей пригодности) без рассмотрения чисто клинических аспектов. В частности, будет проанализированы взаимосвязи методов и характеристик визуализации и лучевой нагрузки на пациента при использовании диагностических РФЛП на основе PSMA, рассмотрены эквивалентные и эффективные дозы внутреннего облучения и соответствующие радиационные риски для тераностических пар на основе PSMA, в том числе и при наблюдении за больными в динамике, а также будут предложены критерии обеспечения радиационной безопасности при выписке больных раком предстательной железы из подразделений ядерной медицины после тераностических процедур с оптимизированными параметрами диагностических и терапевтических РФЛП на основе PSMA.

Диагностические радионуклиды для тераностики

В радионуклидной диагностике *in vivo* к радионуклидам, используемым для мечення диагностических РФЛП, предъявляется ряд общих требований:

- Отсутствие или минимальный радиационный выход β^- -частиц, которые вследствие короткого пробега в биологических тканях не могут выйти из тела пациента и поэтому не несут диагностическую информацию, обуславливая дополнитель-

ную лучевую нагрузку на нормальные органы и ткани.

- Максимально возможный радиационный выход β^+ -частиц (позитронов), если данный РФЛП используется для радионуклидной диагностики методом ПЭТ.
- Минимально возможный средний пробег позитронов в биологических тканях, что обеспечивает минимизацию расстояния от точки эмиссии β^+ -частицы до точки ее аннигиляции и, тем самым, более высокое качество ПЭТ-визуализации.
- Максимально возможный радиационный выход аннигиляционного излучения для позитронных эмиттеров, используемых для ПЭТ, или наличие единственной линии γ -излучения с энергией от ~ 100 до ~ 200 кэВ для радионуклидов, используемых при ОФЭКТ.
- Отсутствие или минимальный выход побочного γ -излучения, возникающего при распаде некоторых позитронно-излучающих радионуклидов и приводящего к возрастанию числа ложных совпадений импульсов при ПЭТ.
- Период полураспада должен составлять не более нескольких часов, чтобы снизить лучевую нагрузку на пациента за счет чрезмерно продолжительного внутреннего облучения пациента после проведения исследований, но не менее нескольких часов, чтобы не было необходимости введения поправки на распад при проведении этих исследований соответственно.
- Удельная эффективная доза диагностического облучения в единицах мЗв/МБк (то есть на 1 МБк активности введенного в организм пациента РФЛП) должна быть минимально возможной.
- Технология наработки радионуклида-метки должна быть доступной для ее применения в серийном производстве и экономически приемлемой.
- Технология получения РФЛП должна быть достаточно простой для ее успешной реализации непосредственно в клинических условиях подразделения ядерной медицины.
- Должно быть обеспечено надежное удержание радионуклида-метки в молекулах РФЛП на всех фазах его транспорта в организме пациента.

Кроме общих требований, к диагностическому компоненту тераностической пары предъявляется еще одно, но уже специфическое требование: фармакокинетика диагностического и терапевтического РФЛП должна быть одинаковой, чтобы результаты диагностического исследования можно было использовать для дозиметрического планирования радионуклидной терапии, проводимой терапевтическим компонентом тераностической пары. Такое требование можно выполнить только при условии, что фармацевтические молекулярные носители обоих компонент данной тераностической пары являются одними и теми же или, по крайней мере, биоэквивалентными. Если же для более достоверной визуализации (например, для повышения величины отношения накопления РФЛП опухоль/тканевой фон) используется другая химическая версия терапевтического аналога, то при дозиметрическом планировании возникнет неконтролируемая систематическая погрешность.

Сравнительный анализ на основе перечисленных критериев можно провести по данным табл. 1, где приведены радиационно-физические характеристики диагностических радионуклидов для тераностики рака предстательной железы. Значения удельной эффективной дозы взяты из литературных источников, также указанных в табл. 1.

По сравнению с остальными радионуклидами в табл. 1 радионуклид ^{18}F можно охарактеризовать как практически идеальную радиоактивную метку. Период полураспада ^{18}F обеспечивает возможность как реализации любой, даже достаточно продолжительной, известной технологии меченых соединений, в том числе и различных химических версий PSMA, так и достаточно продолжительной транспортировки от места наработки ^{18}F до клинического пользователя. Показатели радиационного выхода позитронов и, следовательно, аннигиляционного излучения близки к теоретически максимально возможным значениям, причем средний пробег позитронов в биологических тканях наименьший по сравнению с остальными позитронными излучателями. У ^{18}F нет эмиссии как побочного

Таблица 1

Радиационно-физические характеристики диагностических радионуклидов
Radiation-Physical Characteristics of Diagnostic Radionuclides

Радио- нуклид	$T_{1/2}$	Фотонное излучение		Корпускулярное излучение (позитроны и/или электроны)			Дозиметрия		Технологии	
		Энергия, кэВ	Выход на распад, %	Средняя энергия, кэВ	Выход на рас- пад, %	Средний про- бег позитро- нов, мм	E/Q , мкЗв/ МБк	Номер ссылки	полу- чения	иссле- дования
^{18}F	110 мин	511	194	250	96,7	0,651	12,8 22,0	[3] [4]	Ц	ПЭТ
^{44}Sc	4,0 ч	511 1157	197,8 99,8	632	94,0	2,453	—	[5]	Ц Г	ПЭТ
^{64}Cu	12,7 ч	511	34,8	190* 278	39,0* 17,4	0,770	17,7	[6]	Ц	ПЭТ
^{68}Ga	68,3 мин	511	178	836	87,7	3,523	23,4 16,8 22,4	[7] [8] [9]	Г Ц	ПЭТ
^{89}Zr	78,4 ч	511 909	45,5 99,0	396	22,7	1,295	410	[10]	Ц	ПЭТ
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,05 ч	140	89,1	—	—	—	4,6	[11]	Г	ОФЭКТ
^{123}I	13,3 ч	159	83,3	127**	13,7**	—	27,2	[12]	Ц	ОФЭКТ
^{124}I	4,18 ч	511 541 603 723 1690	45,7 20,8 62,9 10,4 10,9	687 974	11,7 10,8	2,736 4,237	580	[13]	Ц	ПЭТ, ОФЭКТ
^{203}Pb	51,9 ч	193 279	80,8 13,6	—	—	—	24,0	[14]	Ц	ОФЭКТ

Примечания:1)* — компонента β^- -излучения;

2)** — моноэнергетические электроны внутренней конверсии;

3) E/Q — удельная эффективная доза (эффективная доза на единицу активности Q введенного в организм радиофармпрепарата), мкЗв/МБк;

4) Ц — циклотрон; Г — радионуклидный генератор;

5) данные для γ -квантов и β -частиц с радиационным выходом менее 10 % в таблице не приведены**Notes:**1) * — component of β^- -radiation;

2) ** — monoenergetic electrons of internal conversion;

3) E/Q — specific effective dose (effective dose per unit of activity Q of the radiopharmaceutical introduced into the body), $\mu\text{Sv} / \text{MBq}$;

4) Ц — cyclotron; Г — radionuclide generator;

5) the data for γ -rays and β -particles with a radiation yield of less than 10 % are not shown in the table

γ -излучения, так и бесполезных для диагностики β^- -частиц, благодаря чему минимизируется лучевая нагрузка на пациента [3, 4]. Наконец, при мечении нерадиоактивных предшественников ^{18}F не изменяет биологического поведения их молекул, обеспечивая высокое отношение накопления РФП опухоль/интактные ткани. Единственным недостатком ^{18}F следует считать более высокую стоимость технологии его наработки на циклотроне по сравнению с генераторными радионуклидами, хотя циклотронная технология также уже хорошо проработана и доступна для любого ПЭТ-центра.

Позитронный излучатель ^{44}Sc характеризуется удобным для изготовителей и клинических пользователей периодом полураспада, в том числе в плане транспортной логистики, очень высоким выходом как позитронов, так и аннигиляционного излучения, и его можно получать как на циклотроне, так и с помощью радионуклидного генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. Однако обе технологии получения ^{44}Sc , а также технология мечения молекул PSMA радионуклидом ^{44}Sc до сих пор еще не отработаны до возможности их использования в клинической практике, и пока проведены только доклинические испытания ^{44}Sc -PSMA [5]. Вследствие этого в табл. 1 отсутствуют данные по эффективной дозе облучения пациентов для этого РФЛП. Тем не менее, ожидаемая удельная эффективная доза будет заведомо очень высокой из-за побочной эмиссии жесткого γ -излучения с энергией 1157 кэВ с выходом 100 % на один распад. Вследствие достаточно большого значения среднего пробега позитронов следует предполагать невысокое качество ПЭТ-изображений с ^{44}Sc -PSMA.

Как и ^{44}Sc , излучатель β^+ - и β^- -частиц ^{64}Cu обладает периодом полураспада, удобным как для логистики РФЛП, так и для его применения в исследованиях физиологических процессов, протекающих со средними скоростями. Средний пробег позитронов ^{64}Cu близок к минимальному из всех радионуклидов в табл. 1, что гарантирует высокое качество ПЭТ-изображений. Однако радиационный выход позитронов у ^{64}Cu наименьший среди тех же позитронных излучателей. С одной стороны, эмиссия β^- -частиц с достаточно высоким выходом на распад

позволяет использовать ^{64}Cu -PSMA не только для диагностики методом ПЭТ, но и для проведения радионуклидной терапии с тем же РФЛП. Но, с другой стороны, если ^{64}Cu используется только для диагностики, то наличие эмиссии β^- -частиц обуславливает радиационно-гигиенически неоправданную лучевую нагрузку на пациента [6].

Основным конкурентом для ^{18}F считают ^{68}Ga благодаря уникальным химическим характеристикам, обеспечивающим возможность его использования для мечения большого количества нерадиоактивных предшественников, в том числе и всех известных версий PSMA. По оценкам ряда авторов, данный радионуклид в перспективе будет играть такую же роль в радионуклидной диагностике, как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [2]. Прежде всего, серийно выпускаются коммерчески доступные радионуклидные генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, в том числе и в России, что обуславливает сравнительно невысокую стоимость ПЭТ-исследований с ^{68}Ga -РФП и удобство его применения в ПЭТ-центрах, не оснащенных циклотроном. У ^{68}Ga нет эмиссии β^- -частиц и побочного γ -излучения. Однако у него имеется ряд недостатков: сравнительно короткий период полураспада, требующий вводить соответствующую поправку при проведении ПЭТ; меньшие, чем у ^{18}F , значения радиационного выхода позитронов и аннигиляционного излучения; более высокая лучевая нагрузка на пациента по сравнению с ^{18}F [7–9]; и, самое главное, средний пробег позитронов в биологических тканях у него более чем в 5 раз выше, чем у ^{18}F , приводя к негативному явлению «размывания» границ патологических очагов на ПЭТ-изображениях и появлению неконтролируемых погрешностей при использовании этих ПЭТ-изображений для дозиметрического планирования дистанционного облучения и радионуклидной терапии.

Позитронный излучатель ^{89}Zr считают весьма перспективным для ПЭТ благодаря значительному периоду полураспада, что обеспечивает возможность исследования в динамике длительно протекающих физиологических процессов, например, оценки эффективности лучевой терапии пучками тормозного излучения ускорителей электронов, а также снимает все вопросы его

своевременной транспортировки к клиническим пользователям от места наработки. Однако удельная эффективная доза облучения пациентов достаточно большая, в том числе и вследствие невысокого выхода позитронов и наличия почти 100 %-го выхода побочного жесткого γ -излучения с энергией 909 кэВ [10]. Кроме того, пока в клинике для ПЭТ рака простаты удалось использовать только меченные ^{89}Zr антитела к PSMA и их фрагменты, но не терапевтические версии данного антигена, из-за чего он не может быть использован для дозиметрического планирования радионуклидной терапии с этими версиями.

Радионуклиды $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{123}I не являются позитронными излучателями и поэтому пригодны не для ПЭТ, а для планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ. По своим радиационно-физическим и химическим характеристикам они близки друг к другу, за тем лишь исключением, что вследствие заметного радиационного выхода электронов внутренней конверсии и более длительного периода полураспада ^{123}I лучевая нагрузка на пациента с ^{123}I -PSMA гораздо выше, чем для их аналогов с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [11, 12]. Поскольку $^{99\text{m}}\text{Tc}$ получают на широко используемых и коммерчески вполне доступных радионуклидных генераторах $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, стоимость исследований с мечеными им РФЛП наименьшая среди всех радионуклидов из табл. 1. Однако следует указать, что вследствие принципиального различия радиационно-физических процессов формирования ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений, по пространственному разрешению первые существенно хуже вторых. При этом, как и для ^{89}Zr , удалось синтезировать и провести клинические испытания только тех химических версий PSMA, которые пока не имеют таких же терапевтических аналогов.

Несмотря на хорошо известную и отработанную технологию получения радионуклида ^{124}I на циклотроне, возможность его использования как в ПЭТ, так и в ОФЭКТ, и приемлемый период полураспада, данный позитронный излучатель по совокупности всех приведенных выше критериев следует оценить как наихудший из всех упомянутых в табл. 1. Такая оценка обусловлена мощным выходом побочного γ -излучения

со сложным спектром, сравнительно низкими значениями радиационного выхода позитронов и аннигиляционного излучения, высоким значением среднего пробега позитронов и, самое важное, более чем в 20 раз высокой лучевой нагрузкой на пациента по сравнению с остальными позитронными излучателями [13].

Радионуклид ^{203}Pb по всем своим радиационно-физическим характеристикам проигрывает радионуклиду $^{99\text{m}}\text{Tc}$ как основной радиоактивной метке тех РФЛП, визуализация распределения которых выполняется методом ОФЭКТ. Это касается и наличия двух (а не одной) γ -линий с энергиями, не укладывающимися в оптимальный диапазон 100 — 200 кэВ, в ~5 раз более высокой лучевой нагрузки на пациента [14], а также более высокой стоимости получения на циклотроне по сравнению с радионуклидным генератором $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Единственное его преимущество — больший период полураспада, что позволяет легче решать вопросы транспортной логистики.

Таким образом, оптимальным радионуклидом для диагностической компоненты тераностической пары на основе PSMA является, безусловно, радионуклид ^{18}F , удовлетворяющий практически всем указанным выше критериям отбора радиоактивных меток. Важно подчеркнуть, что этим позитронным эмиттером можно метить наиболее применяемые терапевтические версии PSMA, а именно PSMA-1007 или его аналоги, причем метаболизм ^{18}F -PSMA в организме человека точно такой же, как у этих терапевтических компонент. На второе место среди диагностических компонент при компоновке тераностической пары следует поставить ^{68}Ga благодаря его доступности как генераторного радионуклида и возможности эффективно метить PSMA-617, PSMA-1007, PSMA-I&T, но он значительно проигрывает ^{18}F в качестве ПЭТ-визуализации.

Терапевтические радионуклиды для тераностики

В радионуклидной терапии к радионуклидам, используемым для мечения терапевтических радиофармпрепаратов, предъявляется ряд общих требований:

- Максимально возможный радиационный выход корпускулярного излучения (α - и β -частиц, электронов Оже и внутренней конверсии) для обеспечения максимальной поглощенной дозы внутреннего облучения на единицу активности введенного в организм терапевтического радиофармпрепарата.
- Средняя энергия непрерывного спектра β -излучения, а также энергия моноэнергетических электронов Оже и внутренней конверсии должна быть минимально возможной для снижения лучевой нагрузки на нормальные ткани, окружающие патологические очаги.
- Период полураспада должен быть не менее нескольких часов, но не более нескольких суток, чтобы решать вопросы транспортной логистики и не затягивать процесс внутреннего облучения больного с терапевтически неэффективной мощностью дозы соответственно.
- Совокупный радиационный выход γ -излучения материнского радионуклида и дочерних продуктов его распада (если они есть) должен быть минимально возможным для снижения уровня нецелевого облучения организма больного в целом.
- Если радиационный выход γ -излучения все же имеется, его значение должно быть не более 10–20 %, а энергия γ -квантов — в диапазоне ~100–200 кэВ, чтобы можно было оценивать эффективность радионуклидной терапии в динамике методами планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ без импульсной перегрузки регистрирующей аппаратуры, а также чтобы можно было курс радионуклидной терапии проводить в амбулаторном режиме или режиме дневного стационара.
- Терапевтически значимую активность вводимого в организм РФЛП рекомендуется минимизировать, чтобы легче было выполнить требования по обеспечению радиационной безопасности пациентов, персонала, отдельных лиц из населения (при выписке больного из стационара) и окружающей среды.
- Технология наработки радионуклида-метки должна быть доступной для ее применения в серийном производстве и экономически приемлемой.

- Должно быть обеспечено надежное удержание радионуклида-метки в молекулах РФЛП на всех фазах его транспорта в организме пациента.

Желательно также, чтобы диагностическая и терапевтическая компоненты тераностической пары были бы помечены разными радиоизотопами одного и того же радионуклида, например $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$, $^{123,124}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$, при условии, что нерадиоактивные носители обоих компонент данной тераностической пары являются одними и теми же или, по крайней мере, биоэквивалентными.

Сравнительный анализ на основе перечисленных здесь критериев можно провести по данным табл. 2, где приведены радиационно-физические и дозиметрические характеристики терапевтических радионуклидов для тераностики рака предстательной железы. Значения удельной эквивалентной дозы облучения слюнных желез и почек (как органов с наиболее высокой вероятностью возникновения лучевых осложнений для любых меченых соединений PSMA), а также удельной эффективной дозы взяты из литературных источников, указанных в табл. 2.

Отметим, что значения эффективной дозы, в том числе и для конкретных больных, обычно определяются только для тех РФЛП, которые используются в диагностических исследованиях (см. табл. 1), тогда как для терапевтических РФЛП пока подобные расчеты не проводят. Однако в литературе сейчас идут оживленные дискуссии о правомерности такой дифференцировки, особенно с учетом бурного развития терапевтической радиофармацевтики и оснащения аппаратов для дистанционной лучевой терапии средствами рентгеновской визуализации для контроля облучения по КТ-изображениям, когда соответствующие значения эффективной дозы рентгеновского излучения следует вычислять и учитывать. Поэтому в табл. 2 мы посчитали целесообразным привести соответствующие расчетные данные по эффективным дозам.

Радионуклид ^{90}Y является «чистым» β -излучателем без эмиссии γ -излучения. С одной стороны, это обуславливает низкую лучевую нагрузку как на критические по радиочувствительности органы, так и на

Таблица 2

Радиационно-физические характеристики терапевтических радионуклидов
Radiation-Physical Characteristics of Therapeutic Radionuclides

Радио- нуклид	$T_{1/2}$	Фотонное излучение		β -излучение		α -излучение		Дозиметрия			
		Энер- гия, кэВ	Выход на рас- пад, %	Средняя энергия, кэВ	Выход на рас- пад, %	Энергия, кэВ	Выход на рас- пад, %	H_1/Q , мЗв/ /МБк	H_2/Q , мЗв/ /МБк	E/Q , мЗв/ /МБк	Номер ссылки
^{90}Y	64,1 ч	—	—	933	100	—	—	5,6	3,5	0,25	[15]
^{131}I	8,0 сут	364	81,7	192	89,5	—	—	3,8	1,4	0,54	[13]
^{177}Lu	6,65 сут	208	11,0	47,5 149	12,2 78,6	—	—	1,2	0,6	0,06	[17]
^{212}Pb	10,0 ч	239 583	47,2 30,4	94,8 173 647 832	82,5 12,3 17,6 35,5	5606 – – 6090 8785	36,0 64,0	43,2	49,1	4,15	[14]
^{213}Bi	45,6 мин	441	26,1	320 492	31,0 65,9	8377	98,0	8,1	8,0	0,56	[18]
^{225}Ac	10,0 сут	218 441	11,6 26,1	320 492	31,0 65,9	5287 – – 5830 5937 – – 6341 7069 5606 – – 6090 8785	100 100 99,9 36,0 64,0	2300	700	1,82	[19]

Примечания:

1) H_1/Q — удельная эквивалентная доза в слюнных железах, мЗв/МБк; H_2/Q — удельная эквивалентная доза в почках, мЗв/МБк; E/Q — удельная эффективная доза, мЗв/МБк; Q — активность введенного пациенту РФЛП;

2) для α -излучающих радионуклидов ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac значения H_1 , H_2 и E рассчитывались исходя радиационного весового фактора α -частиц $W = 5$;

3) данные для γ -квантов, α - и β -частиц с радиационным выходом менее 10 % в таблице не приведены и при расчетах не учитывались;

4) данные по α -, β - и γ -излучению приведены как для материнских радионуклидов ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac , так и для дочерних продуктов в цепочках их радиоактивных распадов (см. рис. 1 и 2)

Notes:

1) H_1/Q — specific equivalent dose in the salivary glands, mSv/MBq; H_2/Q — specific equivalent dose in the kidneys, mSv/MBq; E/Q — specific effective dose, mSv / MBq; Q is the activity of the radiopharmaceutical administered to the patient;

2) for α -emitting radionuclides ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac , the values of H_1 , H_2 and E were calculated based on the radiation weight factor of α -particles $W = 5$;

3) the data for γ -rays, α - and β -particles with a radiation yield of less than 10 % are not shown in the table and were not taken into account in the calculations;

4) data on α -, β -, and γ -radiation are given both for maternal radionuclides ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac , and for daughter products in the chains of their radioactive decays (see Figs. 1 and 2)

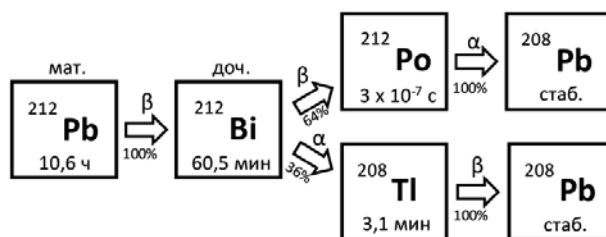
все тело в целом, обеспечивая при активности 3,2 ГБк вводимого ^{90}Y -PSMA-617 или его аналогов полную эффективную дозу 800 мЗв. Но, с другой стороны, это не позволяет отслеживать распределение данного РФЛП в теле больного в ходе и после курса радионуклидной терапии. К другим недостаткам данного радионуклида относятся сравнительно короткий период полураспада, чрезмерно высокая средняя энергия эмиссии β -частиц, а также сложность технологий как наработки ^{90}Y на ядерном реакторе, так и синтеза ^{90}Y -PSMA с использованием радионуклидного генератора $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ (серийно не выпускается). В широкой клинической практике данный РФЛП пока не используется, имеется только единственная работа [15], где его применимость оценивается на 11 больных, а дозиметрические оценки получены путем экстраполяции по программе OLINDA соответствующих данных ^{68}Ga -PSMA-617 с поправками на различия схем и периодов полураспада ^{68}Ga и ^{90}Y .

Радиоизотоп йода ^{131}I является наиболее используемым в радионуклидной терапии различных заболеваний вообще, и технология его получения в промышленных масштабах хорошо налажена. Производство диагностических радиоизотопов йода ^{123}I и ^{124}I также не вызывает принципиальных затруднений, и поэтому тераностическая пара $^{123,124}\text{I}/^{131}\text{I}$ на основе низкомолекулярной версии MIP-1095 соединения PSMA представляется перспективной для клиники рака простаты. Однако высокий радиационный выход жесткого γ -излучения с энергией 364 кэВ и достаточно продолжительный период полураспада при введении в организм 4,8 ГБк РФЛП обуславливают сравнительно высокое значение полной эффективной дозы 2600 мЗв [13]. В свою очередь, это требует достаточно продолжительной госпитализации больных, а также сбора и выдержки на распад возникающих при этом жидких радиоактивных отходов, поскольку амбулаторный режим лечения не будет соответствовать установленным требованиям по обеспечению радиационной безопасности.

В настоящее время наибольшее количество работ опубликовано по радионуклидной терапии с соединениями PSMA, мечеными ^{177}Lu , прежде всего ^{177}Lu -PSMA-617,

-I&T и другими аналогами. Получены настолько обширные результаты, что это дало возможность Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) опубликовать унифицированные методические рекомендации по проведению курсов радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA [16]. Радиационно-физические характеристики ^{177}Lu близки к идеальным для β -излучающих терапевтических РФЛП. Радиационный выход 11 % γ -излучения с оптимальной энергией 208 кэВ позволяет методами планарной скintiграфии всего тела и ОФЭКТ патологических участков получать в динамике ценную информацию о пространственно-временном распределении РФЛП для оценки эффективности и прогнозирования лечения. Невысокая средняя энергия и хороший радиационный выход β -частиц обеспечивает практически локальное облучение метастазов. Наименьшую из всех РФЛП в табл. 2 лучевую нагрузку получают критические по радиочувствительности органы (слюнные железы и почки), то же самое относится как к удельной эффективной дозе 0,06 мЗв/МБк, так и к полной эффективной дозе на 1 курс (всего 438 мЗв при введенной активности 7,3 ГБк) [17].

Радионуклид ^{212}Pb тераностической пары $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ -PSMA относится к «смешанным» α - β -излучателям, причем со значительным радиационным выходом γ -излучения достаточно высокой энергии. И хотя при распаде его дочернего продукта ^{212}Bi происходит эмиссия α -частицы, обладающей высокой плотностью ионизации на всем своем коротком пробеге (десятки микрометров в биологических тканях), и нескольких β -частиц с широким диапазоном средних энергий (см. рис. 1), РФЛП ^{212}Pb -PSMA еще не нашел широкого применения в радионуклидной терапии рака предстательной железы. Причины этого разбираются в единственной доступной нам работе [14], где представлены результаты использования ^{203}Pb -PSMA для визуализации его распределения у лабораторных животных и у 2 пациентов, а дозиметрические оценки для ^{212}Pb -PSMA были получены путем экстраполяции по программе OLINDA соответствующих данных ^{203}Pb -PSMA с поправками на различия схем и периодов по-

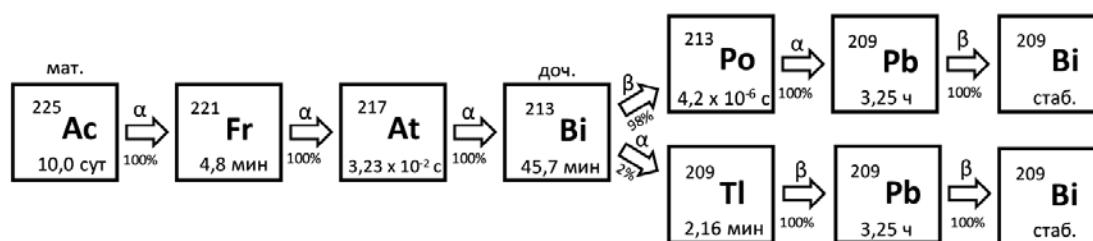
Рис. 1. Схема радиоактивного распада терапевтического радионуклида ^{212}Pb Fig. 1. Scheme of radioactive decay of therapeutic radionuclide ^{212}Pb

лураспада ^{203}Pb и ^{212}Pb . Обращают на себя внимание существенное значение удельной эффективной дозы (полная эффективная доза составляет 623 мЗв при вводимой активности 150 МБк и радиационном весовом факторе α -частиц, равном 5), а также очень высокие значения лучевой нагрузки на слюнные железы и почки, то есть критические по радиочувствительности органы для всех меченых соединений PSMA.

Радионуклид ^{213}Bi одновременно можно считать как материнским, распадающимся на дочерние продукты ^{213}Po и ^{209}Tl , которые в свою очередь превращаются в ^{209}Pb , так и промежуточным дочерним продуктом распада ^{225}Ac (см. рис. 2). Он также относится к «смешанным» α - β - γ -излучателям, причем со значительным радиационным выходом β -излучения и удобным для сцинтиграфии и ОФЭКТ радиационным выходом γ -излучения. При распаде ^{213}Bi с вероятностью 98 % происходит эмиссия одной высокоэнергетической α -частицы. Вследствие короткого периода полураспада 45,6 мин ^{213}Bi можно получать только с помощью ра-

дионуклидного генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$. Судя по литературным данным, ^{213}Bi пока еще в клинических исследованиях не применялся, а приведенные в табл. 2 дозиметрические данные были получены путем экстраполяции по программе OLINDA соответствующих данных ^{68}Ga -PSMA с поправками на различия схем и периодов полураспада ^{68}Ga и ^{213}Bi [18]. Благодаря короткому периоду полураспада ^{213}Bi оказывает существенно более низкое радиационное воздействие как на критические по радиочувствительности органы, так и на организм в целом по сравнению с ^{212}Pb .

Согласно литературным данным, на текущий момент времени по количеству пролеченных больных запущенным раком предстательной железы α -излучающий РФЛП ^{225}Ac -PSMA уступает только β -излучающему ^{177}Lu -PSMA. Мало того, использование ^{225}Ac -PSMA было клинически показано и оказалось эффективным у тех больных, у которых предыдущие курсы с ^{177}Lu -PSMA вызвали заметные миелотоксические осложнения [19]. Основным пре-

Рис. 2. Схема радиоактивного распада терапевтического радионуклида ^{225}Ac Fig. 2. Radioactive decay scheme of a therapeutic radionuclide ^{225}Ac

имуществом ^{225}Ac -PSMA является эмиссия сразу 4 α -частиц при распаде каждого атома ^{225}Ac , в отличие от остальных α -эмиттеров, указанных в табл. 2. Дочерние продукты его распада отличаются также высоким радиационным выходом β^- -излучения и средним выходом γ -излучения, позволяющим оценивать эффективность радионуклидной терапии методом посттерапевтической ОФЭКТ. Однако это обуславливает очень высокие лучевые нагрузки на критические по радиочувствительности органы (см. табл. 2), из-за чего активность вводимого РФЛП приходится удерживать на уровне не более 100 кБк/кг массы тела пациента, чтобы обеспечить выраженный противоопухолевый эффект без клинически выраженных проявлений ксеростомии, нефрологических и гематологических осложнений. Далее, технология получения ^{225}Ac путем радиохроматографической реакции из долгоживущего ^{229}Th еще не отработана до ее клинического применения. Наконец, у ^{225}Ac имеется еще одна особенность его радиоактивного распада: при эмиссии α -частиц из самого ^{225}Ac и его короткоживущих дочерних продуктов возникает так называемый эффект отдачи, когда остающийся после распада дочерний радиоактивный атом может покинуть хелат, удерживающий его на молекуле PSMA, в результате чего он кровотоком может быть перенесен от опухолевого очага к клеткам нормальных тканей, приводя к их избыточному облучению [20].

Таким образом, вполне очевиден вывод, что наилучшими компонентами терапевтической компоненты тераностических пар для лечения метастазов кастрационно-резистентного рака предстательной железы по совокупности радиационно-физических характеристик и противоопухолевой активности являются радиофармпрепараты ^{177}Lu -PSMA и ^{225}Ac -PSMA.

Оптимизация тераностических пар по критерию радиационного риска

Отбор по радиационно-физическим характеристикам позволил конкретизировать оптимальные диагностические компоненты PSMA, меченные радионуклидами ^{18}F и ^{68}Ga , и терапевтические компоненты PSMA,

меченные ^{177}Lu и ^{225}Ac . К настоящему времени наиболее часто в клинике рака предстательной железы применяется тераностическая пара ^{68}Ga -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617, но наиболее перспективной представляется пара ^{18}F -PSMA-1007/ ^{225}Ac -PSMA-617. Следует отметить, что в последнее время стала применяться технология, названная «тандемной радионуклидной терапией», суть которой состоит в последовательном введении ^{177}Lu -PSMA и ^{225}Ac -PSMA [19].

Важнейшим критерием радиационно-гигиенического сопровождения тераностики является радиационный риск возникновения радиационно-индуцированных солидных опухолей и лейкозов. С клинической точки зрения не совсем корректно говорить о возникновении вторичного радиационно-индуцированного рака у больных с уже имеющимся метастатическим поражением костей скелета и других органов. Эти пациенты имеют небольшой шанс дожития до появления вторичных опухолей. Тем не менее, при реализации методов радионуклидной терапии интенсивному внутреннему облучению подвергаются не только опухолевые очаги, но и другие нормальные органы и ткани, для которых угроза радиационного канцерогенеза становится вполне реальной при успешном исходе лечения основного заболевания, что обуславливает актуальность получения соответствующих оценок радиационного риска.

С клинической точки зрения было бы более уместным говорить о риске не радиационно-индуцированного канцерогенеза, а возникновения миелотоксичности, которая может стать препятствием для проведения дальнейших курсов радионуклидной терапии, и/или синдромов нефротоксичности и поражений слюнных и слезных желез, которые существенно снижают качество жизни пациента. Однако, в отличие от стохастического радиобиологического эффекта канцерогенеза, указанные лучевые осложнения относятся к детерминированным (пороговым) радиобиологическим эффектам, для которых вероятность возникновения и степень тяжести зависят не только от полученной дозы и мощности дозы внутреннего облучения, но и, прежде всего, от индивидуальной радиочувствительности критиче-

ских органов и общего состояния организма больного. В связи с этим зависимость проявления клинически значимых лучевых осложнений от плохо формализуемых факторов в настоящее время обуславливает отсутствие исследований по оценке радиационных рисков подобных осложнений при радионуклидной терапии.

Для расчета полного радиационного риска канцерогенеза необходимо оценить вклады в суммарную эффективную дозу облучения от всех источников ионизирующей радиации, которые используются при проведении полного цикла тераностики. Типовой алгоритм такого лечения состоит из следующих процедур лучевой диагностики и ядерной медицины:

1. Рентгенография органов грудной клетки.
2. При подозрении на изменения в легких — рентгеновская КТ.
3. Сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc -фосфотехом.
4. ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -PSMA-1007 или ^{68}Ga -PSMA-617 — одно исследование до и три исследования через каждые два курса радионуклидной терапии.
5. ОФЭКТ/КТ всего тела после каждого курса радионуклидной терапии.
6. Радионуклидная терапия с ^{177}Lu -PSMA-617 или ^{225}Ac -PSMA-617 — до 6 курсов.

Кратность повторения этих процедур, активности вводимых диагностических и терапевтических РФЛП, соответствующие эффективные дозы, эквивалентные дозы облучения критических по радиочувствительности органов и рассчитанные значения соответствующих радиационных рисков для всех перечисленных выше процедур представлены в табл. 3. Расчеты значений радиационного риска проводились в соответствии с методическими рекомендациями [21], ориентированными только на диагностические исследования методами рентгенодиагностики и радионуклидной диагностики. В нашей работе сделана попытка распространить их действие и на радионуклидную терапию.

Общий радиационный риск был вычислен на основе концепции эффективной дозы с использованием номинальных коэффици-

ентов риска МКРЗ с поправкой на возрастную радиочувствительность:

$$R(A) = E(A) \times r_n \times k(A) \quad (1)$$

где: $R(A)$ — пожизненный радиационный риск у пациента любого пола в возрасте A (лет) вследствие рентгенорадиологической процедуры, отн. единиц;

$E(A)$ — эффективная доза у пациента любого пола в возрасте A (лет) от такой процедуры, мЗв;

r_n — номинальный коэффициент пожизненного радиационного риска, равный $5,7 \cdot 10^{-5} \text{ мЗв}^{-1}$ для лиц любого пола и возраста; $k(A)$ — поправочный множитель на возрастную радиочувствительность, равный 2,3 для детей (до 18 лет), 0,9 для взрослых (18–65 лет) и 0,1 для лиц старшего возраста (старше 65 лет), отн. единиц.

Рак предстательной железы — болезнь мужчин пожилого возраста. Тогда будем считать, что по консервативному сценарию средний возраст пациентов не превышает 65 лет, в связи с чем поправочный множитель $k(A)$ был принят равным 0,9. При расчете радиационного риска облучения критических по радиочувствительности органов величина эффективной дозы в формуле (1) заменяется соответствующей эквивалентной дозой $H(A)$, а коэффициент r_n нужно заменить значением половозрастного коэффициента радиационного риска от облучения критического органа пациента в возрасте A (лет), мГр^{-1} . Однако данная информация для внутреннего облучения слюнных желез и почек при использовании рассматриваемых тераностических пар в литературе отсутствует, в связи с чем по консервативному сценарию принято решение использовать указанный $r_n = 5,7 \cdot 10^{-5} \text{ мЗв}^{-1}$, относящийся к радиационному риску возникновения вторичного солидного рака любой локализации.

С целью классификации пожизненного атрибутивного риска для здоровья пациента, связанного с диагностическими исследованиями или лечебными процедурами, в [21] используется следующая международная шкала риска:

- пренебрежимый — меньше 10^{-6} (менее 1 случая на 1 млн чел.);

Таблица 3

Радиационно-гигиенические характеристики процедур радионуклидной тераностики рака предстательной железы с РФЛП на основе PSMA

Radiation and Hygienic Characteristics of Procedures for Radionuclide Theranostics of Prostate Cancer with Radiopharmaceuticals Based on PSMA

Процедуры тераностики	Кратность выполнения	Активность РФЛП, МБк	Суммарная эффективная доза E, мЗв	Общий РР, отн. ед.×10 ⁻⁴	Слюнные железы		Почки	
					H ₁ , мЗв	РР ₁ , отн. ед.×10 ⁻⁴	H ₂ , мЗв	РР ₂ , отн. ед.×10 ⁻⁴
Rg грудной клетки	1	—	0,20	0,1	—	—	—	—
КТ всего тела	1	—	15,0	7,7	12,4	6,4	11,8	6,0
Сцинтиграфия костей	1	400	3,6	1,8	5,1	2,6	6,4	3,3
¹⁸ F-ПЭТ/КТ	3	300×3	60,8	31,2	269	138	174	89,2
⁶⁸ Ga-ПЭТ/КТ	3	140×3	53,8	27,6	243	124	155	79,5
ОФЭКТ/КТ после курса радионуклидной терапии	1	доза от КТ только	15,0	7,7	12,4	6,4	11,8	6,0
¹⁷⁷ Lu-PSMA	6 курсов	6000 × 6	2160	1108	14400	7387	10800	5540
²²⁵ Ac-PSMA	6 курсов	14 × 6	179	91,8	2300	1180	700	359

Примечания:

- 1) При расчете суммарной эффективной дозы учитывались вклады в дозу как от диагностического РФЛП, так и от рентгеновской компьютерной томографии всего тела.
- 2) РР — радиационный риск, вычисленный по формуле (1)

Notes:

- 1) When calculating the total effective dose, the contributions to the dose from both diagnostic radiopharmaceuticals and whole body x-ray computed tomography were taken into account.
- 2) PP — radiation risk calculated by the formula (1)

- минимальный — 10⁻⁶–10⁻⁵ (от 1 до 10 случаев на 1 млн чел.);
- очень низкий — 10⁻⁵–10⁻⁴ (от 1 до 10 случаев на 100 тыс. чел.);
- низкий — 10⁻⁴–10⁻³ (от 1 до 10 случаев на 10 тыс. чел.);
- умеренный — 10⁻³–3·10⁻³ (от 1 до 3 случаев на 1 тыс. чел.);
- существенный — 3·10⁻³–10⁻² (от 3 до 10 случаев на 1 тыс. чел.).

В табл. 4 представлены расчетные данные общей эффективной дозы внутреннего (от радиофармпрепаратов) и внешнего (от КТ) облучения организма пациента в целом, полученные в результате суммирования

отдельных эффективных доз соответствующих рентгенорадиологических процедур для каждой из 4 возможных тераностических пар, данные по эквивалентным дозам облучения слюнных желез и почек, а также соответствующие этим данным значения общего и парциального (органного) риска.

Из табл. 2 и 4 можно видеть, что хотя по удельной эффективной дозе E/Q ¹⁷⁷Lu-PSMA более чем в 30 раз безопаснее ²²⁵Ac-PSMA, но из-за существенного различия активностей вводимых РФЛП радиационный риск от использования совокупности рентгенорадиологических процедур с обоими тераностическими парами на основе ¹⁷⁷Lu-PSMA оказывается значительно выше, чем для обоих тераностических пар на ос-

Таблица 4

Сводные данные по дозиметрии и радиационному риску для 4 тераностических пар
Summary of Dosimetry and Radiation Risk for 4 Theranostic Pairs

№ п/п	Тераностические пары	E , мЗв	$PP(E)$, отн. ед. $\times 10^{-4}$	H_1 , мЗв	$PP(H_1)$, отн. ед. $\times 10^{-4}$	H_2 , мЗв	$PP(H_2)$, отн. ед. $\times 10^{-4}$
1	^{18}F -PSMA + ^{177}Lu -PSMA	2250	1154	14700	7541	11000	5643
2	^{18}F -PSMA + ^{225}Ac -PSMA	274	140,5	2600	1334	904	464
3	^{68}Ga -PSMA + ^{177}Lu -PSMA	2243	1151	14670	7528	10810	5546
4	^{68}Ga -PSMA + ^{225}Ac -PSMA	267	137,0	2574	1320	885	454

Примечания:

- 1) E — суммарная эффективная доза каждой тераностической пары, мЗв; H_1 — эквивалентная доза облучения слюнных желез, мЗв; H_2 — эквивалентная доза облучения почек, мЗв.
- 2) $PP(E)$ — суммарный радиационный риск облучения для организма в целом при использовании данной тераностической пары, отн. ед. $\times 10^{-4}$; $PP(H_1)$ — суммарный радиационный риск облучения слюнных желез, отн. ед. $\times 10^{-4}$; $PP(H_2)$ — суммарный радиационный риск облучения почек, отн. ед. $\times 10^{-4}$

Notes:

- 1) E is the total effective dose of each theranostic couple, mSv; H_1 — equivalent dose of salivary glands, mSv; H_2 is the equivalent dose to the kidneys, mSv.
- 2) $PP(E)$ — the total radiation exposure risk for the body as a whole when using this theranostic couple, rel. units $\times 10^{-4}$; $PP(H_1)$ — total radiation risk of irradiation of the salivary glands, rel. units $\times 10^{-4}$; $PP(H_2)$ — total radiation risk of kidney irradiation, rel. units $\times 10^{-4}$

нове ^{225}Ac -PSMA. Аналогичная ситуация имеет место и для радиационных рисков лучевого канцерогенеза в слюнных железах и почках. При этом по абсолютным значениям радиационных рисков тераностические пары с ^{177}Lu -PSMA следует характеризовать как превышающие существенный, тогда как для обоих тераностических пар на основе ^{225}Ac -PSMA радиационные риски оказываются в диапазоне существенного радиационного риска.

Обеспечение радиационной безопасности при выписке пациентов из стационара после проведения тераностических процедур

Не менее важным аспектом радиационно-гигиенического сопровождения тераностики рака предстательной желе-

зы является установление регламента по ограничению мощности дозы γ -излучения, испускаемого из тела больного после его выписки из стационара подразделения радионуклидной терапии.

Для расчета радиологического критерия выписки больных после курсов радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA и ^{225}Ac -PSMA был использован тот же алгоритм, по которому разработчики Норм радиационной безопасности НРБ-99/2009 вычисляли аналогичные радиологические критерии для радионуклидов ^{125}I , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{188}Re , приведенные в разделе «Ограничение медицинского облучения» НРБ-99/2009. Данный алгоритм ранее был опубликован в статье [22].

Сначала рассмотрим критерии выписки пациентов после однократного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA.

Мощность поглощенной дозы в воздухе $\dot{D}$ на расстоянии 1 м от точечного изотропного источника γ -излучения активностью Q (ГБк), моделирующего тело пациента с инкорпорированной активностью ^{177}Lu , вычисляется по формуле:

$$\dot{D} = 3600 \cdot 10^6 \cdot 10^9 \cdot Q \cdot \Gamma_k (1 - AF) \text{ мкГр/ч}, \quad (2)$$

где: AF (*absorption factor*) — доля излучения источника, поглощенная в тканях тела пациента, отн. ед., принята равной 0 для всех радионуклидов со средней энергией спектра γ -излучения не менее 0,1 МэВ. Для ^{177}Lu $E_\gamma = 0,208$ МэВ, так что $AF = 0$.

3600 — число секунд в часе; 10^6 и 10^9 — коэффициенты перевода Гр в мкГр и ГБк в Бк соответственно;

Γ_k — керма-постоянная радионуклида, составляющая $1,32 \cdot 10^{-18}$ Гр·м²/Бк·с;

Q — активность, ГБк. Согласно многочисленным литературным данным по радионуклидной терапии рака простаты с ^{177}Lu -PSMA, она варьирует от 3,0 до 8,5 ГБк, средняя величина составляет 7,5 ГБк. В наших расчетах консервативно принимается $A = 10$ ГБк.

Накопленная эффективная доза $E(Q_0)$ в единицах мЗв у человека, находящегося на расстоянии 1 м от пациента с инкорпорированной активностью Q_0 (ГБк) на момент выписки, консервативно определяется за время полного физического распада радионуклида без учета его биологического выведения из организма пациента по следующей формуле:

$$E(Q_0) = 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot \dot{D}_0 \cdot T \cdot OF \cdot CC, \text{ мЗв} \quad (3)$$

где: Q_0 — активность в теле пациента на момент выписки, для которой консервативно принимается, что она осталась такой же, как и в момент введения РФЛП пациенту, то есть $Q \equiv Q_0$, ГБк.

$\dot{D}_0$ — мощность поглощенной дозы в воздухе на расстоянии 1 м от пациента на момент выписки, для которой консервативно принимается, что она остается такой же, как и сразу после введения РФЛП пациенту, то есть $\dot{D} \equiv \dot{D}_0$, мкГр/ч.

$T_{1/2}$ — период полураспада радионуклида, 6,65 сут.

OF (*occupation factor*) — доля времени в контакте пациента с окружающими лицами, отн. ед. Консервативно принимается, что наибольшее значение фактора OF составляет 0,3 для взрослых, ухаживающих за пациентом (супруги, 7 ч) и 0,15 для детей (3–4 ч).

CC (*conversion coefficient*) — коэффициент перехода от поглощенной дозы в воздухе к эффективной дозе, Зв/Гр. Принят равным 1 для всех радионуклидов со средней энергией спектра γ -излучения не менее 0,1 МэВ. Для ^{177}Lu $E_\gamma = 0,208$ МэВ, так что $CC = 1$.

34,6 — коэффициент, равный $24 \text{ (ч/сут)}/\ln 2$; 10^{-3} — коэффициент перевода мкЗв в мЗв.

Подставляем все перечисленные величины в формулы (2) и (3):

$$\begin{aligned} \dot{D} &= 3600 \cdot 10^6 \cdot 10^9 \cdot 10 \cdot 1,32 \cdot 10^{-18} = \\ &= 47,52 \text{ мкГр/ч} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} E(Q_0)_1 &= 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot 47,52 \cdot 6,674 \cdot 0,3 = \\ &= 3,29 \text{ мЗв (взрослые)} \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} E(Q_0)_2 &= 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot 47,52 \cdot 6,674 \cdot 0,15 = \\ &= 1,65 \text{ мЗв (дети)} \end{aligned} \quad (6)$$

В соответствии с п. 5.4.5 НРБ-99/2009 установлены как ограничение по эффективной дозе $E_1 = 5$ мЗв/год для лиц, ухаживающих за пациентом после курса радионуклидной терапии, так и предел эффективной дозы $E_2 = 1$ мЗв/год для детей и беременных женщин, проживающих с этим пациентом. Тогда с использованием формулы (5) и первого из этих нормативов получаем радиологический критерий $\dot{D}_1$ выписки пациента:

$$\dot{D}_1 = \frac{E_1 \cdot \dot{D}_0}{E(Q_0)_1} = \frac{5,0 \cdot 47,52}{3,29} = 72,2 \approx 70 \text{ мкГр/ч}. \quad (7)$$

Аналогичным образом, с использованием формулы (6) и второго из этих нормативов получаем радиологический критерий $\dot{D}_2$ выписки пациента:

$$\dot{D}_2 = \frac{E_2 \cdot \dot{D}_0}{E(Q_0)_2} = \frac{1 \cdot 47,52}{1,65} = 28,8 \approx 30 \text{ мкГр/ч}. \quad (8)$$

Из двух наборов критериев получено меньшее значение исходя из дозового норматива и значений OF и CC для детей по формуле (8). Поэтому в качестве оператив-

ного радиологического критерия выбирается значение мощности поглощенной дозы в воздухе на расстоянии 1 м от поверхности тела пациента **30 мкГр/ч**, при котором разрешается выписка пациента из клиники. В то же время допустимо выписывать пациента из клиники по радиологическому критерию **70 мкГр/ч**, вычисленному по формуле (7), если в семье нет детей и беременных женщин.

Вместо радиологических критериев по мощности дозы можно использовать радиологический критерий по остаточной активности Q_{01} в теле пациента на момент выписки для ограничения облучения только тех лиц, которые ухаживают за пациентом:

$$Q_{01} = \frac{E_1 \cdot Q_0}{E(Q_0)_1} = \frac{5,0 \cdot 10}{3,29} = 15,2 \cong 15 \text{ ГБк.} \quad (9)$$

Аналогичным образом, радиологический критерий Q_{02} для случая, когда в семье пациента имеются дети и беременные женщины, вычисляется по формуле:

$$Q_{02} = \frac{E_2 \cdot Q_0}{E(Q_0)_2} = \frac{1,0 \cdot 10}{1,65} = 6,06 \cong 6 \text{ ГБк.} \quad (10)$$

Таким образом, если больному введен РФЛП $^{177}\text{Lu-PSMA}$ активностью не более **6 ГБк** или если на выходе из отделения радионуклидной терапии мощность дозы на расстоянии 1 м от его тела не превышает 30 мкГр/ч, то пациент может сразу после введения РФЛП покинуть клинику (лечение в амбулаторном режиме). Если больному введен РФЛП $^{177}\text{Lu-PSMA}$ активностью более 6 ГБк, но менее 15 ГБк, то:

1) при наличии в семье только ухаживающих за пациентом взрослых по-прежнему вполне допустим амбулаторный режим лечения;

2) при наличии в семье детей и беременных женщин следует через 4–5 ч с двукратным мочеиспусканием больного дождаться уменьшения мощности дозы до пороговой величины 30 мкГр/ч, после чего пациент может покинуть клинику (лечение в режиме дневного стационара).

Интересно, что точно такой же критерий по мощности дозы 30 мкГр/ч при выписке пациентов был получен и в работе [23], хотя расчетные формулы там не приводятся.

Аналогичный расчет для $^{225}\text{Ac-PSMA}$ ($Q = 14$ МБк, $\Gamma_k = 14 \cdot 10^{-18}$ Гр·м²/Бк·с) дает значения критериев по мощности дозы 72,3 и 36,1 мкГр/ч и значения критериев по остаточной активности 14,3 и 5,73 ГБк соответственно. Ясно, что при реальной вводимой активности 14 МБк подобные ограничения выглядят полной казуистикой и являются чисто формальными. Это означает, что лечение с $^{225}\text{Ac-PSMA}$ следует проводить только в амбулаторном режиме, если нет клинических показаний для госпитализации пациента.

Как известно, в соответствии с приказом Минздрава России от 02.12.2014 № 796н, высокотехнологическая медицинская помощь, в том числе радионуклидная терапия и, следовательно, тераностика, должны реализовываться в режиме госпитализации или в режиме дневного стационара, то есть в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения [24]. По клиническим показаниям больных с введенным РФЛП $^{177}\text{Lu-PSMA}$, как правило, госпитализируют на 2 сут. Однако наши расчеты показали, что для подавляющего большинства пациентов все необходимые требования к обеспечению радиационной безопасности отдельных лиц из населения, вступающих в эпизодические и систематические контакты с больным после его выписки, будут полностью соблюдены, в связи с чем курсы радионуклидной терапии с этим РФЛП вполне допустимо проводить и в амбулаторном режиме, то есть без госпитализации.

Необходимо отметить, что в проекте разрабатываемого нормативного документа НРБ-2020 предполагается для ^{177}Lu использовать критерии 29 мкГр/ч и 6,1 ГБк, что совпадает с нашими результатами, тогда как для ^{225}Ac эти критерии составляют 19 мкГр/ч и 0,8 ГБк соответственно [25]. Это оставляет в силе наши рекомендации о допустимости амбулаторного режима радионуклидной терапии с ^{225}Ac при любых обстоятельствах пребывания больного у себя дома.

Наконец, полученные здесь результаты о допустимости амбулаторного режима лечения автоматически снимают вопрос

об ограничениях на обращение с жидкими радиоактивными отходами — еще одним важным аспектом радиационно-гигиенического сопровождения радионуклидной терапии. Поскольку больной может покидать стационар сразу после внутривенного введения ^{177}Lu -PSMA или ^{225}Ac -PSMA, в подразделении ядерной медицины его загрязненные радиоактивностью мочу и фекалии собирать на радиоактивный распад не нужно в связи с их полной радиационной безопасностью для окружающей среды.

Выводы

1. Проведенный анализ радиационно-физических характеристик 9 радионуклидов-кандидатов на их использование в качестве метки диагностической компоненты тераностических пар позволил конкретизировать как оптимальные 2 из них — позитронно-излучающие ^{18}F и ^{68}Ga .

2. Проведенный анализ радиационно-физических и дозиметрических характеристик 6 радионуклидов-кандидатов на их использование в качестве метки терапевтической компоненты тераностических пар позволил конкретизировать как оптимальные 2 из них — ^{177}Lu и ^{225}Ac .

3. Совокупность рентгенорадиологических процедур, выполняемых при радионуклидной тераностике рака предстательной железы с тераностическими парами на основе ^{177}Lu -PSMA обуславливает радиационный риск вторичного рака на уровне выше существенного вследствие введения в организм высокой активности этого препарата. Аналогичная совокупность процедур с тераностическими парами на основе ^{225}Ac -PSMA приводит к радиационному риску на уровне существенного.

4. Радиационная безопасность отдельных лиц из населения и окружающей среды надежно обеспечивается при амбулаторном режиме лечения рака предстательной железы с использованием любой из 4 рассмотренных тераностических радионуклидных пар.

Список литературы / References

1. Долгушин МБ, Мещерякова НА, Оджарова АА и др. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -PSMA-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение. Онкоурология. 2018;14(3):134-8. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-134-138. [Dolgushin MB, Meshcheryakova NA, Odzharova AA, et al. ^{18}F -PSMA-1007 Positron Emission Tomography/Computed Tomography In The Diagnosis Of Recurrent Prostate Cancer: Clinical Observation. Cancer Urology. 2018;14(3):134-8. (In Russ.)].
2. Ларенков АА, Кодина ГЕ. Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -PSMA ингибиторами и их фармразработка. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017;62(6):58-74. [Larenkov AA, Kodina GE. Radionuclide Diagnosis of Prostate Cancer: Positron Emission Tomography with ^{68}Ga -PSMA Inhibitors and Their Pharmaceutical Development. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62(6):58-74. (In Russ.)].
3. Piron S, De Man K, Van Laen N, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution of ^{18}F -PSMA-11 for PET Imaging of Prostate Cancer. J Nucl Med 2019;60(12):1736-42. DOI: 10.2967/jnumed.118.225250.
4. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:678-88. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4.
5. Umbricht CA, Benešová M, Schmid RM, et al. ^{44}Sc -PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with ^{177}Lu -PSMA-617 – preclinical investigations in comparison with ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{68}Ga -PSMA-617. EJNMMI Research. 2017;7:9-19. DOI: 10.1186/s13550-017-0257-4.
6. Sang-Keun Woo, Wook Kim, Sang Moo Lim, et al. Estimation of Internal Dosimetry of ^{64}Cu and ^{225}Ac Labeled PSMA-617. Proc. the TAT11. J Med Imaging and Radiat Sci. 2019;50:S6-S7.
7. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kübler W, et al. Radiation dosimetry of ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(9):1611-20. DOI: 10.1007/s00259-016-3419-0.
8. Pfob ChH, Ziegler S, Graner FPh, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of ^{68}Ga -PSMA HBED CC – a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:1962-70. DOI: 10.1007/s00259-016-3424-3.

9. Sandgren K, Johansson L, Axelsson J, et al. Radiation dosimetry of [^{68}Ga]PSMA-11 in low-risk prostate cancer patients. *EJNMMI Physics*. 2019;6:2-11. DOI: 10.1186/s40658-018-0239-2.
 10. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Ruan Sh, et al. First-in-Human Imaging with ^{89}Zr -Df-IAB2M Anti-PSMA Minibody in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Pharmacokinetics, Biodistribution, Dosimetry, and Lesion Uptake. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1858-64. DOI:10.2967/jnumed.116.176206.
 11. Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol*. 2017;52:1-6. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005.
 12. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:380-7.
 13. Zechmann ChM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1280-92. DOI: 10.1007/s00259-014-2713-y.
 14. Dos Santos JC, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Development and dosimetry of $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ -labelled PSMA ligands: bringing "the lead" into PSMA-targeted alpha therapy?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(5):1081-91. DOI: 10.1007/s00259-018-4220-z.
 15. Rathke H, Flechsig P, Mier W, et al. Dosimetry estimate and initial clinical experience with ^{90}Y -PSMA-617. *J Nucl Med*. 2018. Nov. 2. DOI: 10.2967/jnumed.118.218917.
 16. Kratochwil C, Fendle WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2536-44. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3.
 17. Okamoto Sh, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation Dosimetry for ^{177}Lu -PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med*. 2017;58:445-50. DOI: 10.2967/jnumed.116.178483.
 18. Kratochwil C, Schmidt K, Afshar-Oromieh A, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of ^{213}Bi -PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:31-37. DOI: 10.1007/s00259-017-3817-y.
 19. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med*. 2017;58:1624-31. DOI: 10.2967/jnumed.117.191395.
 20. Chakravarty R, Siamof CM, Dash A, Cai W, et al. Targeted α -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol. Imaging*. 2018;8(4):247-67.
 21. МР 2.6.1.0098–15. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. [MP 2.6.1.0098–15. Assessment of radiation risk in patients during x-ray radiological studies (In Russ.)].
 22. Балонов МИ, Голиков ВЮ, Звонова ИА. Радиологические критерии выписки пациента из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников. *Радиационная гигиена*. 2009;2(4):5-9. [Balonov MI, Golikov VY, Zvonova IA. Radiological criteria for patient release from clinic after radionuclide therapy of brachytherapy with sealed source implantation. *Radiation Hygiene*. 2009;2(4):5-9. (In Russ.)].
 23. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in ^{177}Lu -PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol. Prot.* 00. 2016:1–10.
 24. Положение об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Приказ Минздрава России от 02.12.2014 №796н. [Regulations on the organization of specialized, including high -tech, medical care. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 02.12.2014 No. 796n (In Russ.)].
 25. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по результатам заседания 13.05.2019. Радиация и риск. 2019;28(2):5-7. [RSCRП conclusion on the results of meeting on 13.05.2019. *Radiation and Risk*. 2019;28(2):5-7. (In Russ.)].
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Conflict of interests.** Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
- Financing.** The study had no sponsorship.
- Сведения об авторах**
- Наркевич Борис Ярославович, д.т.н., к.ф.-м.н., проф., SPIN-код: 4931-8384.
- Долгушин Михаил Борисович, д.м.н., профессор РАН, SPIN-код: 6388-9644, e-mail: mdolgushin@mail.ru.
- Крылов Валерий Васильевич, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России, д.м.н., e-mail: krylov@mrrc.obninsk.ru.
- Мещерякова Надежда Андреевна, к.м.н., SPIN-код: 9558-2761, e-mail: mdnadya@gmail.com.

NUCLEAR MEDICINE

Functional Optimization of Radionuclide Pairs in Theranostics of Prostate Cancer**B.Ya. Narkevich^{1,2}, M.B. Dolgushin¹, V.V. Krylov³, N.A. Meshcheryakova¹, D.I. Nevzorov¹**

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;

² Association of Medical Physicists of Russia, 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;

³ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, 4 Koroleva st., Obninsk, Kaluga region, Russia 249031.

Abstract

The functional optimization of the composition of radiopharmaceutical pairs based on the prostate-specific membrane antigen (PSMA) for the radionuclide theranostics of castration-resistant prostate cancer was carried out. The analysis of radiation-physical and dosimetric characteristics of 9 radionuclides for diagnostic components of theranostic pairs and 6 radionuclides for therapeutic components is carried out. It was shown that positron-emitting radionuclides ¹⁸F and ⁶⁸Ga should be considered optimal for the diagnosis and monitoring of the effectiveness of theranostics, and ¹⁷⁷Lu beta-emitting radionuclide and ²²⁵Ac alpha-beta-emitting radionuclide should be considered as the radionuclide therapy. The values of the total and organ radiation risks of secondary radiation-induced cancers in patients who have completed several courses of theranostics are calculated. It is shown that for 2 teranostic pairs based on ¹⁷⁷Lu-PSMA the radiation risk is higher than significant, while for 2 teranostic pairs based on ²²⁵Ac the risk falls within the range of a significant level. The calculated radiological criteria for discharge of patients after a course of theranostics from nuclear medicine departments show the fundamental possibility of performing an outpatient treatment regimen using any of the 4 considered theranostic pairs.

Key words: *prostate cancer, radionuclide theranostics, theranostic pairs of radionuclides, PSMA, radiation risk, radiation safety*

For citation: Narkevich BYa, Dolgushin MB, Krylov VV, Meshcheryakova NA, Nevzorov DI. Functional Optimization of Radionuclide Pairs in Theranostics of Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):38-56. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-38-56

Information about the authors:

Narkevich B.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-4293-7358>

Dolgushin M.B., <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Krylov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Meshcheriakova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЧЕТОЧНИКОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.В. Погребняков, Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, А.В. Кукушкин, В.А. Черкасов

НИИ клинической и экспериментальной радиологии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Погребняков Игорь Владимирович, i.pogr@mail.ru

Реферат

Ятрогенные интраоперационные травмы мочеточников являются редкими осложнениями в медицинской практике, которые могут представлять серьезную угрозу для жизни пациента. В настоящее время нет стандартизированных подходов к лечению данного состояния, что и предопределило цель нашего исследования: оценить возможности интервенционных радиологических технологий для восстановления целостности и проходимости мочеточников при их ятрогенном повреждении. В данной работе приведен опыт нашей клиники по нестандартному миниинвазивному лечению пациентов с применением методики «Рандеву», что позволило восстановить целостность верхних мочевых путей и естественный пассаж мочи без повторного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: ятрогенные повреждения мочеточников, интервенционная радиология, нефростомия, стентирование мочеточника, методика «Рандеву»

Для цитирования: Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Кукушкин А.В., Черкасов В.А. Возможности интервенционных радиологических технологий при лечении ятрогенных повреждений мочеточников у онкологических больных. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):57-68.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-57-68

Введение

Ятрогенные интраоперационные травмы мочеточников встречаются крайне редко (0,02–6 %). По данным Европейской ассоциации урологов (EAU), наиболее часто травмы мочеточника возникают при гинекологических операциях (52–82 %) [1, 2]. Второе место по частоте ятрогенных повреждений мочеточников (5–15 %) занимают колопроктологические операции, особенно брюшно-промежностная и передняя резекции прямой кишки. Оперативные вмешательства в лапароскопическом варианте могут увеличить риск травмы мочеточника, прежде всего во время освоения технологии [3]. Травма мочеточника может быть также и следствием урологических процедур, таких как уретроскопия или чрескожная нефролитотомия или ос-

ложением оперативных вмешательств на магистральных сосудах (аортально-подвздошного или аортально-бедренного шунтирования) [3, 4]. Риск ятрогенного поражения, главным образом, связан с близким анатомическим расположением мочеточников к внутренним органам и сосудистым структурам [5]. Дистальная треть мочеточника (тазовый отдел) повреждается наиболее часто (51 %), за которым следует проксимальная треть (30 %) и средняя треть (19 %). Основными причинами повреждения мочеточников являются: случайное лигирование, деформация из-за натяжения швами, раздавливание зажимом, прижигание электрохирургическим инструментом, деваскуляризация, которые могут проявляться в виде частичного нарушения целостности его стенки или полного пересечения [6]. Наиболее частой травмой яв-

ляется полное пересечение мочеточника [7]. Тяжесть травмы мочеточника классифицируется по пятибалльной шкале, разработанной Американской ассоциацией хирургии травмы (AAST — The American Association for the Surgery of Trauma) [8]:

- I — гематома в связи с деваскуляризацией;
- II — частичное повреждение менее 50 %;
- III — частичное повреждение более 50 %;
- IV — полное пересечение с деваскуляризацией менее 2 см;
- V — полное пересечение с деваскуляризацией более 2 см.

Классификация повреждений мочеточника, применяемая в России в настоящее время, подразделяется следующим образом [9]:

- в зависимости от стороны повреждения: левостороннее, правостороннее и двустороннее;
- в зависимости от характера повреждения: травма мочеточника может быть изолированной или сочетанной;
- в соответствии с количеством повреждений: травмы мочеточника делятся на единичную и множественную.

По локализации:

- верхняя треть мочеточника;
- средняя треть мочеточника;
- нижняя треть мочеточника.

По виду повреждения:

- ушиб;
- неполный разрыв со стороны слизистой оболочки;
- неполный разрыв со стороны наружных слоёв мочеточника;
- полный разрыв стенки мочеточника;
- перерыв мочеточника с расхождением его краёв;
- случайная перевязка мочеточника во время оперативного вмешательства.

Послеоперационная диагностика повреждений мочеточника сложна, так как клинические проявления часто неспецифичны. Методы лучевой визуализации играют ключевую роль в обнаружении места травмы [10]. При подозрении на повреждение мочеточников в настоящее время золотым стандартом в диагностике считаются рентгеновская компьютерная томо-

графия и экскреторная урография, позволяющие выявить дефекты мочеточников и точно оценить зону повреждения (её локализацию, степень и протяженность), что важно в планировании последующего лечения [11, 12].

При отсроченной диагностике (в 66–76 % случаев) повреждений мочеточников лечебная тактика спорна в плане выбора варианта лечения (хирургическое или интервенционные радиологические вмешательства). В настоящее время не существует общепринятых клинических рекомендаций по лечению пациентов с ятрогенными повреждениями мочеточников. Выбор способа лечения зависит от ряда факторов: временной интервал с момента операции, этиология, локализация и протяженность поражений, общее состояние пациента, наличие и опыт высокоспециализированного медицинского персонала [13].

Цель нашей работы состояла в том, чтобы продемонстрировать эффективность интервенционных радиологических вмешательств при повреждениях мочеточников различных типов: при частичном повреждении стенки мочеточника без диастаза или полном пересечении мочеточника с диастазом менее или более 3 см как в раннем послеоперационном периоде, так и спустя 3 мес после оперативного лечения по поводу основного заболевания.

Материал и методы

В исследование включено 4 пациента, перенесших обширные операции в брюшной полости и полости малого таза по поводу онкологического заболевания, у которых в послеоперационном периоде было отмечено обильное выделение мочи по послеоперационному дренажу. Данные пациентов указаны в табл. 1.

Всем пациентам выполнялась экскреторная урография для подтверждения наличия дефекта мочеточника и появления следов контрастного препарата за пределами мочевыделительной системы. Однако в ходе исследования отчетливо визуализировать место повреждения мочеточника

Таблица 1

Характеристика пациентов

Table 1

Characteristics of Patients

№	Пол	Возраст	Диагноз	Операция
1	Ж	76	Первично-множественные злокачественные опухоли: 1. Рак селезеночного изгиба ободочной кишки $T_4M_0N_0$. 2. Рак сигмовидной кишки $TisN_0M_0$.	Левосторонняя гемиколэктомия, клиновидная резекция желудка, резекция передней брюшной стенки с формированием одноствольной трансверзостомы
2	Ж	37	Рак прямой кишки T_2NxM_0 . Состояние после химиолучевой терапии в 2011 г. с полным эффектом. Прогрессирование в 2013 г. Состояние после 6 курсов адъювантной химиотерапии. Рецидив рака прямой кишки $T_2N_1M_0$ в 2015 г.	Брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием S-образного толстокишечного тазового резервуара, подвздошно-тазовая лимфодиссекция, трансверзостомия
3	Ж	57	Рак шейки матки $cT_{1b1}N_0M_0$, IB1 стадия	Нервосберегающая расширенная экстирпация матки с придатками и тазовой лимфаденэктомией
4	Ж	36	Первично-множественные злокачественные опухоли: 1. Злокачественная тимома $T_4N_0M_0$ — III ст. Состояние после химиолучевой терапии в 2000 г. 2. Забрюшинная неорганный липосаркома $T_{26}N_0M_0$, III ст. Состояние после удаления опухоли с резекцией и протезированием левой подвздошной артерии 18.09.2013. Состояние после 3 курсов адъювантной ПХТ по схеме AI. Рецидив (R_1) 04.2015 г. Состояние после удаления рецидивных опухолевых узлов, биопсии печени от 09.04.2015. (R_2) Состояние после 2 курсов терапии трабектедином (с 09.2015 по 10.2015) Прогрессирование 11.2015. 4 курса ПХТ по схеме AI (с 11.2015 по 03.2016). Частичная регрессия. Рецидив (R_2) от 05.2016	Удаление рецидивной опухоли с резекцией и репротезированием левой общей подвздошной артерии, резекцией поясничных мышц, перевязкой общей подвздошной вены слева

и определить зону и протяженность диастаза не удалось во всех случаях. Всем пациентам первым этапом выполнялась чрескожная пункционная нефростомия (ЧПН) (с предварительным внутривенным введением 30 мл контрастного вещества для бесконфликтной пункции иглой 21G) для отведения мочи наружу и осушения парауретерального пространства в зоне дефекта. Следующим этапом проводилась ретроградная катетеризация поврежденного мочеточника под цистоскопическим контролем. При одномоментном введении контрастного вещества в установленные катетеры визуализировалась зона повреждения и протяженность диастаза мочеточника для решения вопроса о выборе тактики дальнейшего лечения. При наличии дефекта мочеточника с частичным повреж-

дением стенки без полного его пересечения с помощью манипуляционных катетеров и гидрофильных проводников различного диаметра (0,16–0,35" производилась одномоментная катетеризация зоны повреждения с краниального и каудального концов мочеточника в зоне дефекта с последующим низведением проводника и катетера в полость мочевого пузыря. Антеградным доступом по проводнику 0,35–0,38" устанавливался полиуретановый J-J стент (клинический пример № 1) (рис. 1).

В случае полного пересечения мочеточника при диастезе его краев более 3 см в раннем послеоперационном периоде после предварительной ЧПН применялась методика «рандеву» с одномоментным комбинированным антеградным (через нефростомический канал) и ретроградным (под

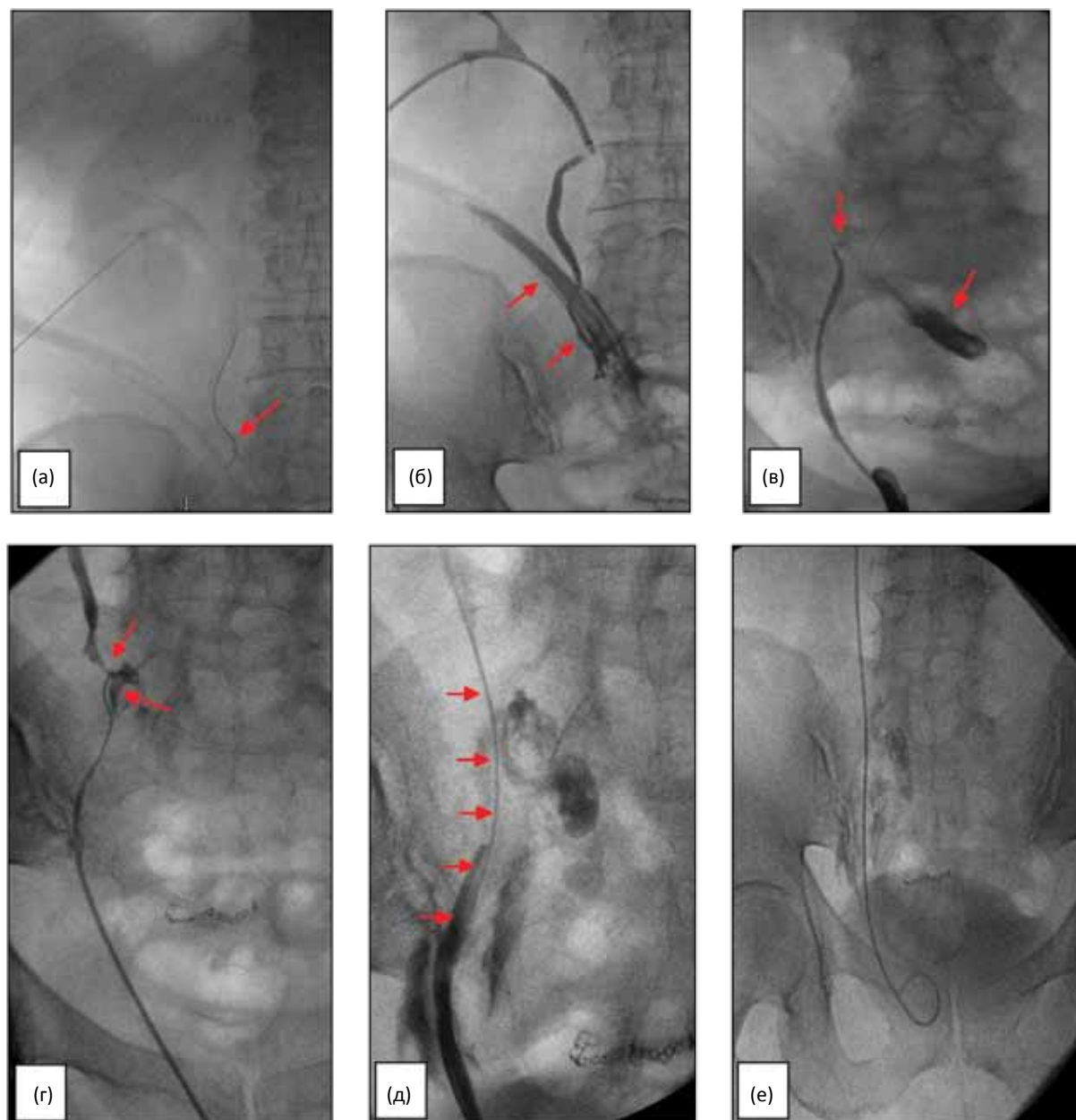


Рис. 1. Клинический пример № 1. (а) — чрескожная пункционная нефростомия. Проводник проведен в мочеточник до уровня предполагаемого дефекта (стрелка); (б) — антеградная пиелоуретерография — поступление контрастного вещества за пределы мочеточника через дефект в операционный дренаж (стрелка); (в) — ретроградная пиелография — поступление контрастного вещества за пределы мочеточника в операционный дренаж (стрелка);

(г) — одномоментная катетеризация зоны повреждения с помощью манипуляционных катетеров и гидрофильных проводников 0,16"; (д) — Низведение проводника за зону дефекта в полость мочевого пузыря; (е) — антеградно по проводнику установлен полиуретановый J-J стент 6F

Fig. 1. Clinical example 1. (a) — percutaneous puncture nephrostomy. The conductor is passed into the ureter to the level of the alleged defect (arrow); (б) — antegrade pyeloureterostomy the flow of contrast medium outside of the ureter through a defect in the surgical drain (arrow); (в) — retrograde pyelography — the flow of contrast material outside the ureter into the operating drainage (arrow); (г) — simultaneous catheterization of the injury zone using manipulative catheters and hydrophilic conductors 0.16"; (д) — binding of the conductor over the area of the defect in the cavity of the bladder. (e) — a polyurethane J-J stent 6F is installed antegradically along the conductor

цистоскопическим контролем) доступами. Первым этапом антеградно в зону повреждения мочеточника проводился проводник 0,35", который образовывал петлю в парауретеральном пространстве. Одномоментно

ретроградно в зоне дефекта производилась установка захватывающий корзины (корзины Дормиа) 6Fr для захвата антеградно установленного проводника с последующим его выведением в каудальном направ-

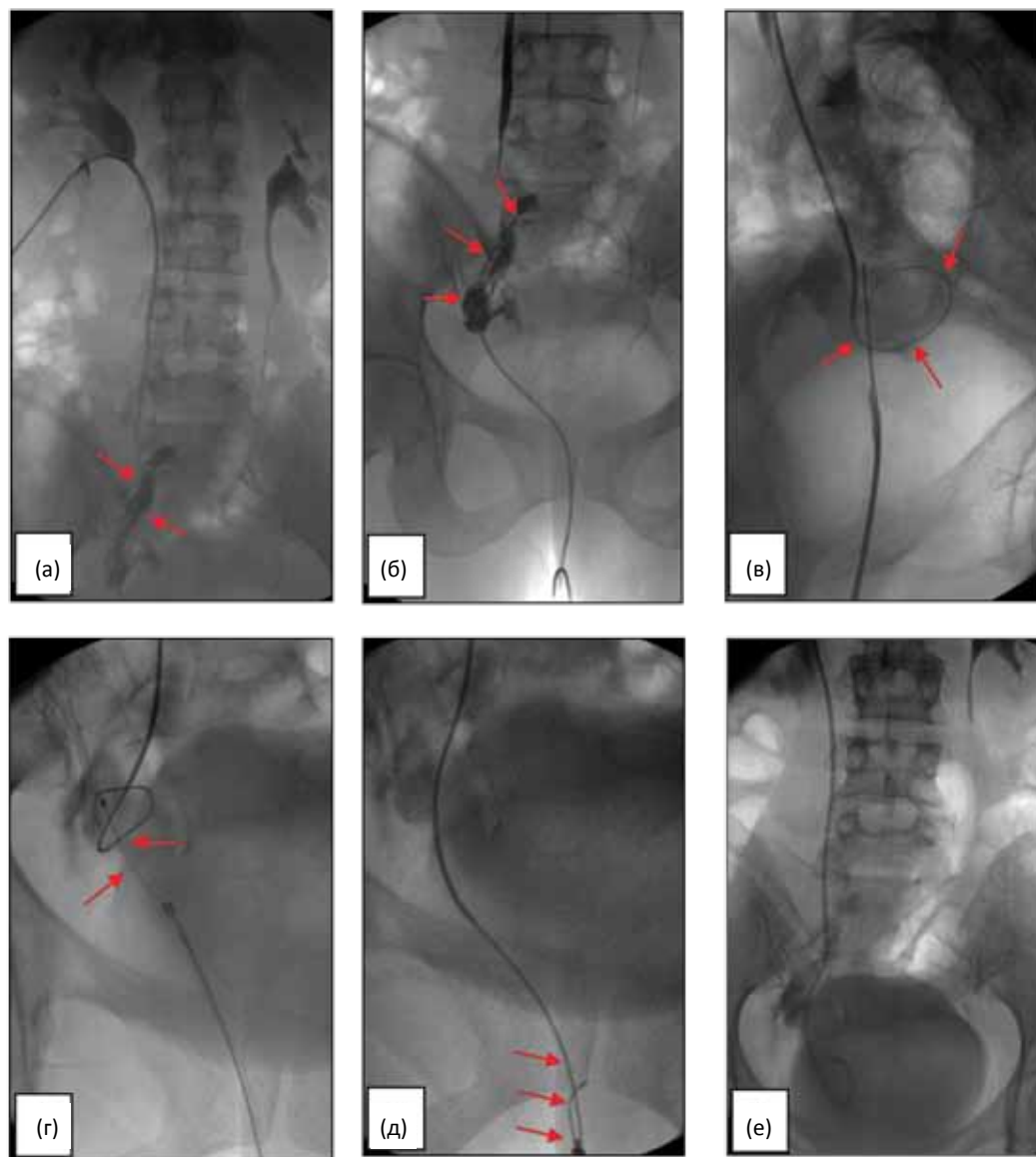


Рис. 2. Клинический пример № 2. (а) — антеградная пиелография — поступление контрастного вещества за пределы мочеточника через дефект в операционный дренаж (стрелка); (б) — выход ретроградно установленного катетера в парауретеральное пространство (стрелка). Выявлен полный разрыв мочеточника с диастазом до 2,0 см; (в) — антеградно проведен проводник с образованием петли в зоне повреждения (стрелка). Ретроградно в зоне дефекта установлена захватывающая корзина (стрелка); (г) — проводник захвачен корзиной (стрелка) с последующим его выведением в каудальном направлении через уретру; (д) — проводник выведен каудально через наружные половые пути; (е) — ретроградно по проводнику установлен полиуретановый J-J стент 6F

Fig. 2. Clinical example 2. (a) — antegrade pyelography — receipt of contrast material outside the ureter through a defect in the operating drainage (arrow); (б) — exit of the retrograde catheter into the paraureteral space (arrow). A complete rupture of the ureter with diastasis up to 2.0 cm was detected; (в) — an antegrade conductor was conducted with the formation of a loop in the damage zone (arrow). Retrograde in the zone of the defect, a gripping basket (arrow) is installed; (г) — the conductor is captured by the basket (arrow) with its subsequent withdrawal in the caudal direction through the urethra; (д) — the conductor is removed through the external genital tract; (е) — a 6F polyurethane J-J stent is installed retrograde along the conductor

лении через уретру и ретроградной установкой полиуретанового мочеточникового стента (клинический пример № 2) (рис. 2).

При невозможности ретроградной установки захватывающей корзины (стриктура в зоне каудального края, малый объем параутеральной полости для раскрытия корзины) возможно применение биопсий-

ных диаметрических щипцов для захвата ретроградно установленного проводника с последующим его извлечением в краниальном направлении через нефростомический канал и антеградной установкой полиуретанового мочеточникового стента (клинический пример № 3) (рис. 3).

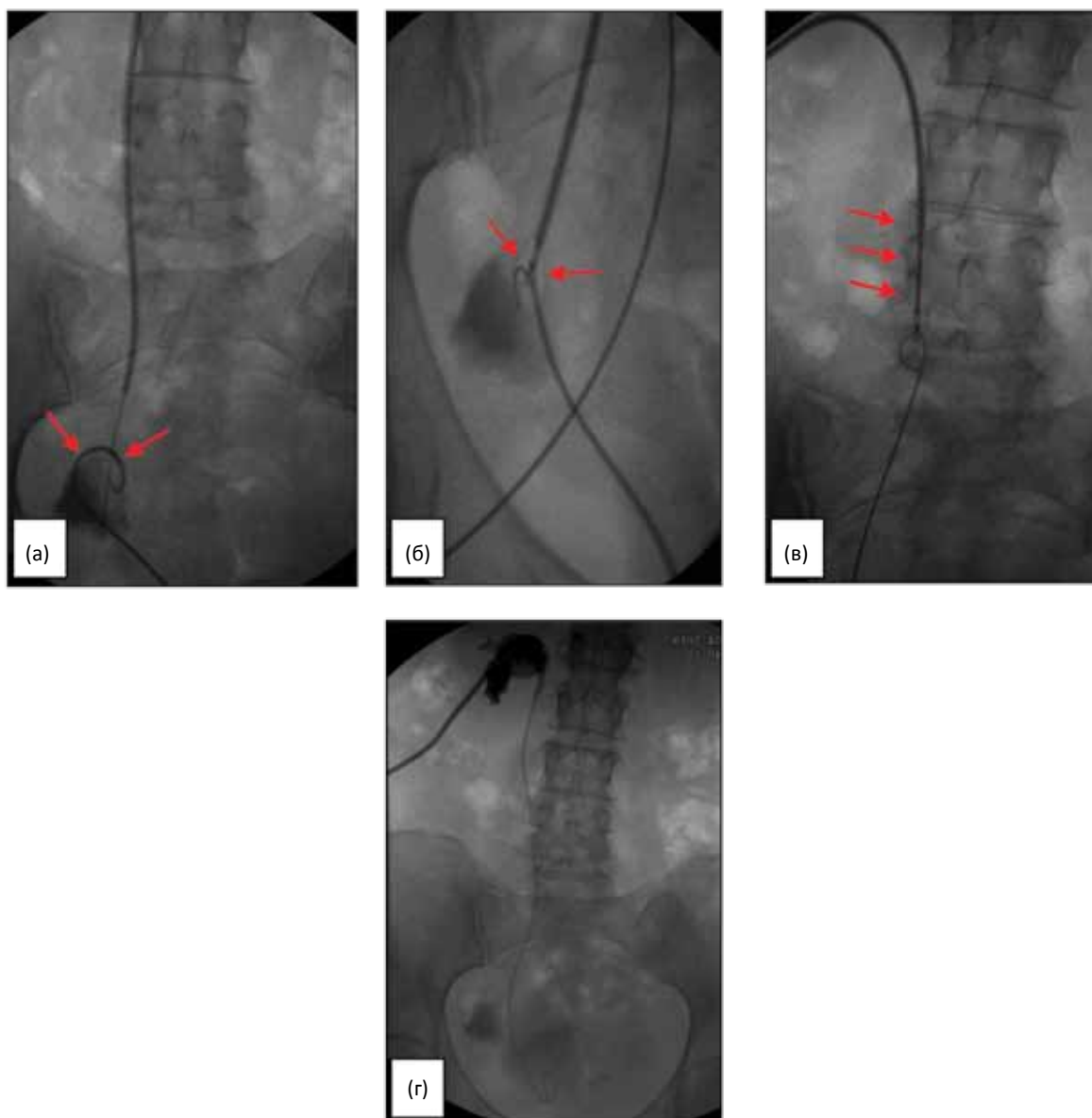


Рис. 3. Клинический пример № 3. (а) — укладка проводника (стрелка) в парауретеральном пространстве в зоне дефекта. Выявлен диастаз краев мочеточника более 3,0 см.

Антеградно установлен шлюз 10F; (б) — через шлюз антеградно установлены диаметрические щипцы с последующим захватом проводника браншами (стрелка); (в) — выведение проводника в антеградном направлении через нефростомический канал; (г) — антеградно по проводнику установлен полиуретановый J-J стент 6F

Fig. 3. Clinical example # 3. (a) — laying the conductor (arrow) in the paraureteral space in the defect zone. Revealed diastasis of the ureteral edges more than 3.0 cm. Antegradno installed gateway 10F; (б) — through the gateway antegradno installed diameter spikes followed by the capture of the conductor branchami (arrow); (в) — removal of the conductor in the antegrade direction through the nephrostomic channel; (г) — a polyurethane J-J stent 6F is installed antegradally along the conductor

В всех случаях нефростомический катетер и катетер Фолея не удалялись и оставались открытыми в течение 1–2 нед для максимального осушения и восстановления непрерывности мочевых путей.

В одном случае после неудачной попытки «рандеву»-стентирования в раннем послеоперационном периоде через 6 мес после первичной ЧПН пациентке был сформирован пункционный неоуретеро-уретероанастомоз. После одномоментной катетеризации краниального и каудального краев мочеточника под R-телевизионным и эндоскопическим контролем с помощью предварительно смоделированной иглы с мандреном 18G 40 см при полипозиционном исследовании выполнялась антеградная пункция тканей в зоне диастаза мочеточника (более 3,0 см) через нефростомический канал с последующим низведением проводника 0,35", бужированием/баллонированием и установкой полиуретанового мочеточникового стента (клинический пример № 4) (рис. 4).

Результаты

После стентирования мочеточника всем пациентам в течение 4–6 нед выполнялась диагностическая антеградная пиелография через нефростомический катетер. В случае отсутствия затеков контрастного вещества в зоне ранее выявленных дефектов и удовлетворительном пассаже контрастного вещества по мочеточниковому стенту в мочевой пузырь нефростомический катетер перекрывался, катетер Фолея удалялся. При динамическом наблюдении от 3 до 7 сут при отсутствии клинических симптомов уростаза (боль в поясничной области, повышение температуры тела, подтекание мочи вдоль дренажа на кожу), отсутствии каликопиелоуретерозктазии по данным УЗИ почек и отсутствии повышения уровня креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови пациентам повторно выполнялась антеградная пиелография для подтверждения удовлетворительного пассажа мочи по мочеточниковому стенту

с последующим удалением нефростомического катетера.

По нашему опыту, интервенционные радиологические методики позволили восстановить целостность мочеточников и пассаж мочи без хирургического вмешательства у всех пациентов (вероятность успеха 100 %). Даже в случаях полного пересечения мочеточника с диастазом его краев более 3,0 см результат был достигнут благодаря применению пункционной и «рандеву»-методик. Нами не отмечено каких-либо осложнений ИР вмешательств у пациентов. При последующем наблюдении в одном случае пациенту удалось удалить мочеточниковый стент через 3 мес без признаков нарушения естественного пассажа мочи в отдаленном периоде. Одному пациенту в течение двух лет выполняется плановая замена мочеточникового стента с интервалом в 6 мес (после однократной неудачной попытки его удаления из-за развития уростаза). В одном случае пациент находится под наблюдением в течение 3 мес после интервенционно-радиологического пособия с функционирующим мочеточниковым стентом. Один пациент вышел из-под наблюдения через 3 мес после удаления нефростомического катетера по причине смерти.

Обсуждение

Устранение ятрогенных повреждений мочеточника с частичным или полным его пересечением является наиболее сложной терапевтической задачей. С точки зрения Lang [14], успех восстановления целостности мочеточника зависит от способности уротелия к регенерации. По мнению ряда авторов, пролиферация уротелия усиливается в ответ на повреждения, приводя к полному восстановлению дифференцированных поверхностных клеток в течение 7 сут [15]. Стентирование мочеточника способствует соединению краев поврежденного мочеточника с последующим процессом заживления и эпителизации и обеспечивает поддержание достаточного

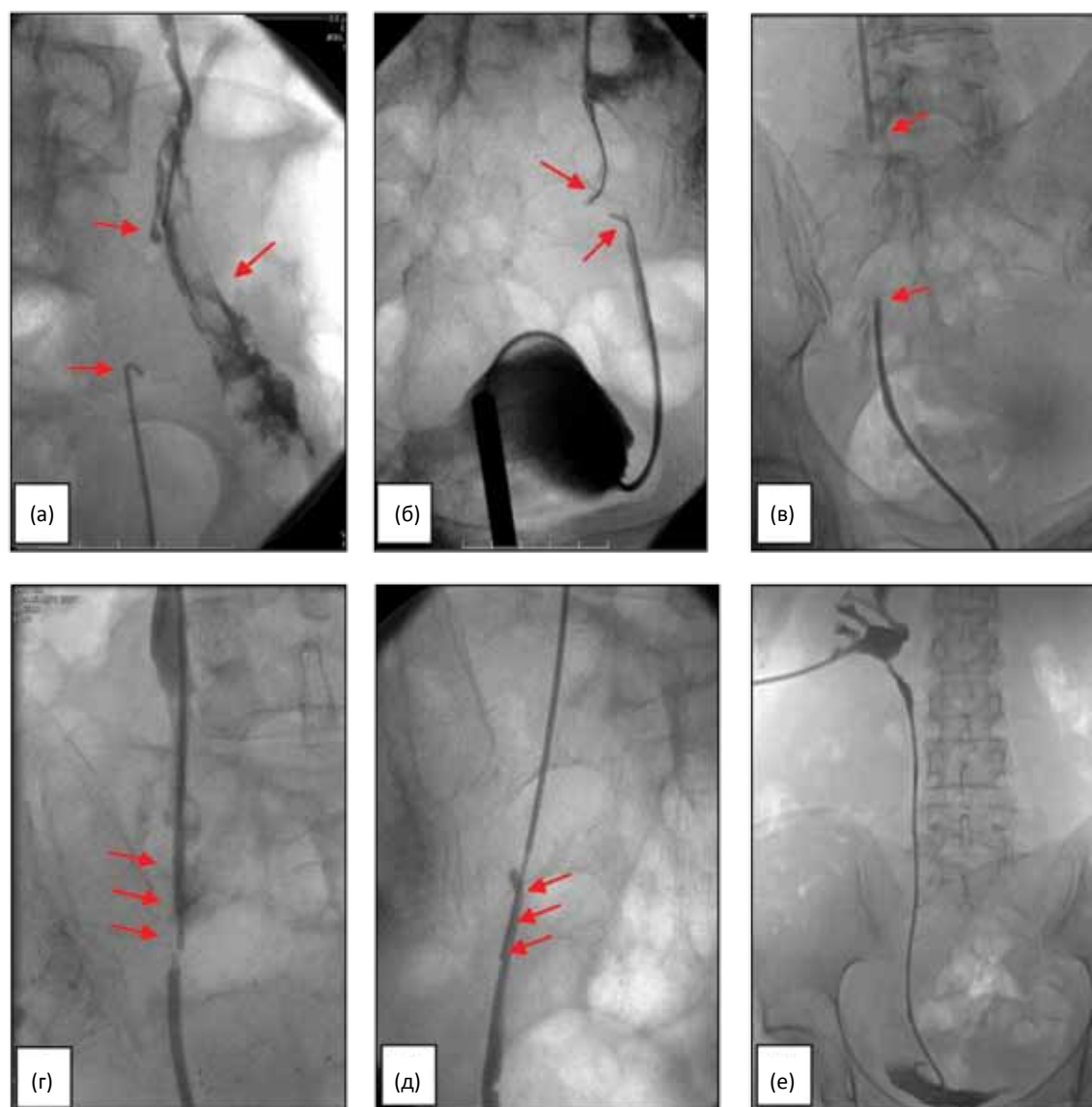


Рис. 4. Клинический пример № 4. (а) — антеградная/ретроградная уретерография — определяется диастаз фрагментов мочеточника более 3,0 см (стрелка). Отмечено контрастирование канала послеоперационного дренажа;
 (б) — попытка «рандеву»-стентирования — не удалось сопоставить края мочеточника;
 (в) — антеградная/ретроградная уретерография через 6 мес — сохраняется диастаз краев мочеточника более 3,0 см (стрелка); (г) — антеградная пункция тканей в зоне диастаза при полипозиционном исследовании (стрелка);
 (д) — низведение проводника по сформированному каналу в каудальный фрагмент мочеточника (стрелка); (е) — антеградно по проводнику установлен полиуретановый J-J стент 6F

Fig. 4. Clinical example 4. (a) — antegrade/retrograde urethrography — determines diastasis of ureteral fragments greater than 3.0 cm (arrow). The contrast of the postoperative drainage channel was noted;
 (b) — attempt to “rendezvous”-stenting failed to match the edges of the ureter; (в) — antegrade/retrograde urethrography after 6 months — diastasis of the ureteral edges is preserved more than 3.0 cm (arrow); (г) — antegrade puncture of tissues in the diastasis zone during polyposition examination (arrow); (д) — relegation of the conductor along the formed channel to the caudal fragment of the ureter (arrow); (е) — a polyurethane J-J stent 6F is installed antegradely along the conductor

просвета, предотвращая стеноз и образование рубца. В 1983 г. Druy et al. [16] сообщили о первом лечебном успехе у пяти пациентов с ятрогенным повреждением мочеточника после ЧПН и антеградной установкой мочеточникового стента, подчеркивая преимущества мини-инвазивной процедуры по сравнению с повторным хирургическим вмешательством.

Впоследствии в литературе сообщалось о противоречивом опыте лечения повреждений мочеточников. Многие авторы предлагают только хирургическое лечение с уретеро-уретеростомией, уретеронеоцистостомией, трансуретероуретеростомией [2–16]. Avritscher et al. [5] предложили алгоритм мини-инвазивного лечения наружных мочеточниковых свищей, согласно которому первым этапом производилась ретроградная имплантация мочеточникового стента; при сохранении свища авторы выполняли ЧПН на ипсилатеральной стороне для наружного отведения мочи. Однако в случае неудачи пациентам всё же проводилось хирургическое лечение или чрескожная окклюзия мочеточника.

Ku et al. [17] сообщили о мини-инвазивном лечении 17 пациентов с повреждениями мочеточника после гинекологических операций. Авторы сообщили о неудачах в 6 случаях, которые потребовали хирургического вмешательства. Однако только одному пациенту одновременно были проведены ЧПН и стентирование поврежденного мочеточника, в то время как у остальных деривация мочи осуществлялась только с помощью единственного метода, что, по нашему мнению, и могло послужить причиной неудач.

Wein et al. сообщили, что процент успеха мини-инвазивного лечения повреждений мочеточника с применением ЧПН и стентирования в течение 6 нед составляет около 73 %, хотя ряд авторов отмечает более высокий показатель успеха (83–88 %) [3]. В нашем исследовании цель восстановления целостности и проходимости мочевыводящих путей была достигнута у всех пациентов (100 %). По-нашему мнению,

всем пациентам первым этапом предпочтительно выполнение ЧПН для осушения мочевых путей и парауретерального затека (приводящего в ряде случаев к повышенной извитости культи и ее смещению). В случае полного пересечения мочеточника с расхождением его краев мы рекомендуем применять методику «рандеву» с одномоментным антеградным (через нефростомический канал) и ретроградным (под контролем цистоскопии) доступами, что позволит повысить технический успех и эффективность лечения [18].

В исследовании 40 пациентов с повреждениями мочеточников De Baere et al. [19] сообщили о применении методики «рандеву» в 8 случаях. В 2005 г. Masci et al. [20] в группе из 11 пациентов продемонстрировали, что «рандеву» увеличивает шансы на успех при имплантации мочеточникового стента с 78,6 до 88,1 %. Успешное использование методики «рандеву» при полном ятрогенном повреждении мочеточника также было описано у 10 пациентов Zini et al. [21].

Liu et al. [22] сообщили о 8 пациентах с ятрогенными повреждениями мочеточников с полным диастазом краев от 1,5 до 3,0 см, получивших мини-инвазивное лечение в виде одномоментного антеградного и ретроградного доступов с применением гибких уретероскопов. Авторами было отмечено восстановление целостности мочевыводящих путей у всех пациентов. На наш взгляд, основным недостатком эндоскопической методики «рандеву» является необходимость высокотравматичного антеградного доступа с формированием пункционного канала диаметром 18F, чего удастся избежать при интервенционных радиологических вмешательствах.

В литературе нет единого мнения относительно критериев выбора диаметра мочеточникового стента. Некоторые авторы опасаются использования стентов диаметром более 10F из-за риска нарушения васкуляризации мочеточника и поступления мочи в парауретеральное пространство в зоне дефекта/диастаза. Другая часть

предпочитает выбирать стенты максимально большого диаметра в качестве каркаса для последующего формирования просвета мочеточника. В своей работе мы используем мочеточниковые стенты диаметром 6F, что позволяет поддерживать естественный пассаж мочи.

В исследовании Trombatore C et al. мочеточниковые стенты были удалены у четырех пациентов после среднесрочного периода наблюдения 5,5 мес [23]. В нашей работе в одном случае пациенту мочеточниковый стент удален через 3 мес без признаков нарушения естественного пассажа мочи в отдаленном периоде. В одном случае пациент находится под наблюдением в течение 3 мес после интервенционного радиологического пособия с функционирующим мочеточниковым стентом. Одному пациенту в течение 2 лет выполняется плановая замена мочеточникового стента с интервалом в 6 мес (из-за развития уростаза после однократной неудачной попытки его удаления). Хотя требуемое время позиционирования мочеточникового стента никогда не унифицировалось в рандомизированных проспективных исследованиях, многие авторы рекомендуют его удаление не менее чем через 6 нед.

Заключение

Проблема ятрогенных повреждений мочеточника еще далека от решения и требует пристального внимания и тесного сотрудничества хирургов и интервенционных радиологов. Отсутствие клинических рекомендаций по лечению пациентов с ятрогенными повреждениями дает основание считать изучение данного вопроса актуальным. Наше исследование демонстрирует высокую эффективность и безопасность интервенционных радиологических методик как при частичном повреждении стенки мочеточника, так и при полном его пересечении с диастазом. Применение техники «рандеву» позволяет повысить технический успех и эффективность лечения.

Список литературы / References

1. Summerton DJ, Kitrey ND, Lumen N, et al. EAU guidelines on iatrogenic trauma. *Eur Urol*. 2012;62:628-39.
2. Jha S, Coomarasamy A, Kong Chan K. Ureteric injury in obstetric and gynaecological surgery. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2004;6:203-8.
3. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh urology*. Elsevier Health Sciences. Amsterdam. The Netherlands. 2011:1178-88.
4. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol*. 2014;6(3):115-24.
5. Avritscher R, Madoff DC, Ramirez PT, et al. Fistulas of the lower urinary tract: percutaneous approaches for the management of a difficult clinical entity. *Radiographics*. 2004;24:217-36.
6. Selli C, Turri FM, Gabellieri C, et al. Delayed-onset ureteral lesions due to thermal energy: an emerging condition. *Arch Ital Urol Andro*. 2014;86(2):152-3.
7. Berkmen F, Peker AE, Alagöl H, et al. Treatment of iatrogenic ureteral injuries during various operations for malignant conditions. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000;19(4):441-5.
8. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni M, et al. Scaling system for organ specific injuries. *Am Assoc Surg Trauma*. 2015. <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx>.
9. Урология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с. [Urology: National Leadership. Ed. by N.A. Lopatkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1024 p.].
10. Tilton RL, Gervais DA, Hahn PF, et al. Urine leaks and urinomas: diagnosis and imaging-guided intervention. *RadioGraphics*. 2003;23:1133-47.
11. Briggs JH, Wing L, Macdonald AC, et al. Suspected iatrogenic ureteric injury: an approach to diagnostic imaging. *Clin Radiol*. 2014;69(11):e454-e461. DOI: 10.1016/j.crad.2014.07.014.
12. Catalá V, Solà M, Samaniego J, et al. CT findings in urinary diversion after radical cystectomy: postsurgical anatomy and complications. *RadioGraphics*. 2009;29:461-76.
13. Mahendran HA, Singam P, Ho C, et al. Iatrogenic ureter injuries: eleven years experience in a tertiary hospital. *Med J Malays*. 2012;67(2):169-72.
14. Lang EK. Antegrade ureteral stenting for dehiscence, strictures, and fistulae. *AJR*. 1984;143:795-801.
15. Veranič P, Romih R, Jezernik K. What determines differentiation of urothelial umbrella cells? *Eur J Cell Biology*. 2004;83(1):27-34.
16. Druy EM, Ghanib M, Finder CA. Percutaneous nephroureteral drainage and stenting for postsurgical ureteral leaks. *AJR*. 1983;141:389-94.

17. Ku JH, Kim ME, Jeon YS, et al. Minimally invasive management of ureteral injuries recognized late after obstetric and gynaecological surgery. *Int J Care Inj.* 2003;34:480-3.
18. Yates DR, Mehta SS, Spencer PA, et al. Combined antegrade and retrograde endoscopic retroperitoneal bypass of ureteric strictures: a modification of the 'rendezvous' procedure. *BJU Int.* 2009;105:992-7.
19. De Baere T, Roche A, Lagrange C, et al. Combined percutaneous antegrade and cystoscopic retrograde approach in the treatment of distal ureteric fistulae. *Cardiovasc Interv Radiol.* 1995;18:349-52.
20. Macrì A, Magno C, Certo A, et al. Combined antegrade and retrograde ureteral stenting: the rendezvous technique. *Clin Radiol.* 2005;60:257-60.
21. Zini C, Corona M, Cirelli C, et al. Ureteral rendezvous: the orologio's technique. *ECR.* 2014. C-1675. DOI: 10.1594/ecr2014/C-1675.
22. Liu C, Zhang X, Xue D, et al. Endoscopic realignment in the management of complete transected ureter. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:335-40.
23. Trombatore C, Giordano G, Magnano San Lio V. Interventional radiology in iatrogenic ureteral leaks: case series and literature review. *Radiol Med.* 2017 Sep;122(9):696-704.

Вклад авторов

И.В. Погребняков: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, выполнение мини-инвазивных хирургических вмешательств.

Б.И. Долгушин: разработка дизайна исследования.

Э.Р. Вишке: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, выполнение мини-инвазивных хирургических вмешательств.

В.А. Черкасов: выполнение мини-инвазивных хирургических вмешательств, подбор иллюстративного материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах:

Погребняков Игорь Владимирович, и.о. заведующего отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н., SPIN-код: 2533-4861, AuthorID: 965034.

Долгушин Борис Иванович, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор, SPIN-код: 2623-8259, AuthorID: 313365, e-mail: dolgushinb@mail.ru.

Вишке Эдуард Рейнгольдович, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., SPIN-код: 8054-1162, AuthorID: 288716, e-mail: virshke@mail.ru.

Кукушкин Андрей Всеволодович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н., SPIN-код: 4620-4652, AuthorID: 905312, e-mail: drkukushkin@gmail.com.

Черкасов Валерий Андреевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 2099-1020, AuthorID: 904316.

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Possibilities of Interventional Technologies in Treatment of Iatrogenic Ureteral Injuries in Oncological Patients**I.V. Pogrebnyakov, B.I. Dolgushin, E.R. Virshke, A.V. Kukushkin, V.A. Cherkasov**

Clinical and Experimental Radiology Research Institute, Interventional Radiology Laboratory, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

Iatrogenic intraoperative ureter injuries are rare complications in medical practice that can threaten to a patient's life. There are no standardized approaches in the treatment of this condition. This work presents the experience of our clinic of non-standard mini-invasive treatment of patients with the use of Rendez-vous technique, which allowed to restore the integrity of the upper urinary tract and natural passage of urine without repeated surgery.

Key words: *intervention radiology, iatrogenic intraoperative ureter injuries, ureteral stent, Rendez-vous technique*

For citation: Pogrebnyakov IV, Dolgushin BI, Virshke ER, Kukushkin AV, Cherkasov VA. Possibilities of Interventional Technologies in Treatment of Iatrogenic Ureteral Injuries in Oncological Patients. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):57-68. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-57-68

Information about the authors:

Pogrebnyakov I.V., <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Dolgushin B.I., <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Virshke E.R., <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Kukushkin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-2039-5471>

РАК ПИЩЕВОДА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

**И.А. Гладиллина, А.А. Трякин, Ф.О. Захидова, О.А. Малихова,
С.М. Иванов, О.А. Кравец, М.А. Шабанов**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Гладиллина Ирина Анатольевна, 0152@mail.ru

Реферат

Введение: Рак пищевода (РП) представляет собой злокачественное заболевание с низкими показателями выживаемости и ограниченными возможностями лечения на поздних стадиях. Эпидемиологическая ситуация в развитых странах имеет тенденцию к улучшению. Однако в большинстве государств, в том числе и в Российской Федерации, ситуация остается в критическом состоянии.

Эпидемиология РП: РП является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований. По данным Международного агентства по исследованию рака (МАИР, International Agency for Research on Cancer), в 2018 г. в мире было зарегистрировано 572 тыс. новых случаев РП (3,2 % от общего числа злокачественных новообразований (ЗНО)). В 2018 г. в мире зарегистрировано 508,6 тыс. смертей от РП (5,3 % от общего числа смертей от онкологических заболеваний, 6 ранговое место) [1].

Факторы риска РП: Несомненную роль в этиологии плоскоклеточного РП играют следующие факторы:

1. Диета (нитриты, употребление горячей пищи и напитков, недостаточное потребление с пищей витаминов и микроэлементов).
2. Курение табака и употребление алкоголя являются независимыми факторами риска, однако в сочетании с другими увеличивают риск возникновения заболевания.
3. Ахалазия кардии.
4. Ожоги пищевода.
5. Аутосомно-доминантные заболевания, характеризующимся гиперкератозом ладоней и стоп.

Риск развития РП достигает 37 % [2].

6. Вирус папилломы человека 16 и 18 типов вызывает риск развития РП у 37 % пациентов.

Методы диагностики: Традиционными и общепринятыми методами диагностики РП являются: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией, эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с пункционной биопсией лимфатических узлов средостения, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (в том числе с внутривенным контрастированием), магнитно-резонансная томография (МРТ) грудной полости (в том числе с внутривенным контрастированием), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела (в том числе совмещенная с КТ).

Ключевые слова: рак пищевода, эпидемиология, факторы риска, лучевая диагностика, комбинированные методы

Для цитирования: Гладиллина И.А., Трякин А.А., Захидова Ф.О., Малихова О.А., Иванов С.М., Кравец О.А. Рак пищевода: эпидемиология, факторы риска и методы диагностики. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):69-76

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-69-76

Введение

Сбор статистических данных по раку пищевода (РП), изучение закономерностей распространения болезни во времени, по территориям и среди различных групп населения помогают определить медицинскую и социально-экономическую значимость болезни во всем мире, а также в Российской Федерации.

Факторы риска позволяют выявить вероятность возникновения болезни, позволяя реализовать программы профилактики и лечения РП.

Эпидемиология РП

В Российской Федерации в 2017 г. число больных с впервые выявленным диагнозом РП составило 6420 человек. Показатели заболеваемости РП в Российской Федерации составили 2,3 % у мужчин и 0,5 % у женщин. Возрастные показатели заболеваемости РП были максимальными в возрасте от 60 до 64 лет (1667 на 100 тыс. населения России). Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РП среди мужчин составил 64,1 года, а среди женщин — 69,6 лет. В 2017 г. в Российской Федерации от РП умерло 5504 чел. По сравнению с 2007 г. среднегодовой темп прироста показателей смертности составил 0,31 %, что является статистически незначимым показателем. Индекс агрессивности РП (соотношение умерших и вновь заболевших в течение года больных) является одним из самых высоких среди ЗНО, составляя 0,86 [3].

Среди всех локализаций ЗНО РП находится на первом месте по одногодичной летальности, составляя 65–80 %. Показатель относительной 5-летней выживаемости больных РП не превышает 10–15 % как в России, так и в европейских странах [4]. Основная причина высокой летальности — позднее выявление запущенных форм РП. К сожалению, при первичном обращении только у 22 % пациентов выявляется локализованная форма РП [5], в то время как у 30 % больных обнаруживаются регионарные метастазы, а у 35 % — отдаленные метастазы

[6], которые наиболее часто локализуются в легких, костях и печени [7].

Максимальный уровень заболеваемости РП зарегистрирован в так называемом «азиатском поясе РП», который простирается от северо-восточного Китая до Ближнего Востока и достигает 100 случаев на 100 тыс. населения [8]. Низкая заболеваемость РП отмечается в Армении, Мали, Израиле, Вьетнаме — 1,7–2,2 на 100 тыс. населения. Ежегодно в США диагностируется до 13 тыс. новых случаев РП, что составляет 5 случаев на 100 тыс. населения. В России самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Якутии и Туве, а самые низкие — на Северном Кавказе [9].

Во многих странах мира, в том числе и в России, плоскоклеточный рак является наиболее частым гистологическим типом РП. В некоторых странах, включая Австралию, Финляндию, Францию, Соединенные Штаты Америки и Великобританию, преобладает аденокарцинома пищевода [10].

Разница в уровнях заболеваемости между отдельными группами населения и регионами обусловлена различиями в комплексе экзогенных факторов.

Факторы риска РП

Доказано, что активное курение, употребление алкоголя, низкие социально-экономические условия являются причинами, в результате которых отмечается недостаточное потребление с пищей витаминов и микроэлементов [11]. Традиционные блюда в азиатских странах (в частности, в Китае) включающие большое количество острой и грубой пищи, также являются факторами риска в развитии плоскоклеточного РП [12]. Меньшую роль играют хронические воспалительные заболевания пищевода (ахалазия кардии, дивертикулы пищевода) [13].

Исследование Liu F. et al. [14] показало значение гендерного различия пациентов РП при медикаментозном лечении. Различие между мужским и женским полом среди 2041 пациентов явилось фактором прогноза безопасности лекарственного ле-

чения, независимо от возраста, расы и влияния препарата [14].

В 2004 г. Международное агентство по изучению рака (МАИР) представило монографию по оценке канцерогенных факторов риска, в которой опубликованы серии обзорных исследований, связывающих табачный дым с развитием нескольких видов рака, в том числе и РП. Табачный дым содержит канцерогены и ко-канцерогены, которые приводят к повреждению ДНК и к онкологическим заболеваниям. В большинстве эпидемиологических исследований показано, что риск развития плоскоклеточного РП увеличивается с количеством ежедневно выкуриваемых сигарет и продолжительностью курения в течение жизни [15]. Даже после прекращения курения, риск развития РП остается повышенным [16]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что риск развития РП начинал снижаться только после 10 лет прекращения курения [17–20]. Потребление темных сортов табака приводит к более высокому риску РП, чем потребление светлых сортов [18, 21]. Точно так же курение табачных изделий без фильтра обычно приводило к более высокому риску РП, чем курение сигарет с фильтром [22].

В еще одной монографии МАИР, опубликованной в 2010 г., оценивался риск развития РП при употреблении алкоголя и этилкарбамата. Было показано, что риск развития РП возрастает с увеличением количества выпитого алкоголя в день и количеством дней в неделю, в течение которых употреблялись спиртосодержащие напитки [23]. Некоторые исследования обнаружили связь между продолжительностью употребления спиртных напитков в годах и риском для РП [24, 25]. Также были рассмотрены виды употребляемого алкоголя. В большинстве этих исследований не выявлена существенная разница от вида напитка, однако существуют данные о том, что потребление пива и крепких напитков привело к более высокому относительному риску, чем потребление вина [26, 27]. Потребление продуктов метаболизма этилового спирта тесно связано с риском развития плоскоклеточного

РП и, в меньшей степени, с риском развития аденокарциномы пищевода [24, 28].

Сочетание табака и алкоголя значительно увеличивают риск злокачественной опухоли пищевода. Этот механизм был тщательно изучен. Алкоголь повреждает клеточную ДНК, тем самым снижая метаболическую активность в клетке и, следовательно, снижая функцию детоксикации, одновременно стимулируя окисление [29]. Алкоголь является растворителем липидных соединений мембраны клетки. Следовательно, опасные канцерогены табака легче проникают в клетки эпителия слизистой оболочки пищевода [30].

В 2018 г. МАИР представило обзор исследований, связывающих употребление кофе и горячих напитков с развитием РП. Данные о связи между употреблением горячих напитков и кофе и РП были получены в 11 исследованиях, проведенных в Европе, Азии и Северной и Южной Америке с поправкой на употребление табака и алкоголя. Практически все эти исследования не обнаружили никакой связи между употреблением напитков с высокой температурой и риском развития РП. Два опубликованных метаанализа также предположили отсутствие связи между потреблением кофе и РП [31].

Другие канцерогены, такие как нитрозамины, содержащиеся в некоторых соленых овощах и консервированной рыбе, также участвуют в формировании плоскоклеточного РП. Патогенез, по-видимому, связан с воспалением плоского эпителия, что приводит к дисплазии и злокачественным изменениям *in situ* [32].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов также вызывает риск развития РП у 37 % пациентов. ВПЧ внедряется в ДНК, проявляя канцерогенные свойства путем инактивации регуляторов клеточного цикла p53 и pRb с экспрессией онкопротеинов E6 и E7.

К факторам риска аденокарциномы пищевода относят следующие состояния:

1. Пищевод Баррета. Возрастает риск возникновения РП у пациентов с пищево-

дом Барретта в 30 раз по сравнению с общей популяцией [2].

2. Курение табака, но не употребление алкоголя.
3. Диета: жирная пища, богатая животным белком.

Недавние популяционные исследования показывают, что распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) растет как в США, так и во всем мире. Диагноз ГЭРБ связан с риском развития пищевода Барретта на 10–15 %. Пищевод Барретта определяется как пищевод, в котором любая часть нормального дистального плоскоклеточного эпителия была заменена метапластическим столбчатым эпителием, который четко виден при эндоскопическом исследовании (≥ 1 см) над ГО и подтвержден морфологическим исследованием. К факторам риска пищевода Барретта относят длительный анамнез ГЭРБ, мужской пол, ожирение и возраст старше 50 лет.

Скрининг с помощью эндоскопии не представляется оправданным для небывшей популяции с симптомами гастроэзофагеального рефлюкса. Эндоскопический скрининг может быть рассмотрен у пациентов с хроническими симптомами ГЭРБ и множественными факторами риска (не менее трех лет в возрасте 50 лет и старше, белая раса, мужской пол, ожирение). Тем не менее, порог множественных факторов риска должен быть снижен при наличии семейного анамнеза, включая, по крайней мере, одного родственника первой степени [33].

Методы диагностики РП

Примерно 80 % пациентов во время первичного прохождения диагностических обследований уже имеют распространенную стадию заболевания. Это связано с отсутствием симптомов на ранних стадиях РП и быстрым местно-регионарным распространением опухоли [34].

Эзофагогастродуоденоскопия — наиболее информативный метод исследования, позволяющий визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и ма-

кроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования [35].

Месторасположение опухоли пищевода принято определять по ее верхнему краю, которое эндоскопически регистрируется в виде расстояния от резцов до проксимального края опухоли:

- шейный отдел — менее 15–20 см;
- верхнегрудной отдел — 20–25 см;
- среднегрудной отдел — 25–30 см;
- нижнегрудной отдел — 30–40 см.

С целью повышения информативности метода в настоящее время применяются такие методики, как хромоэндоскопия, эндоскопия в узко-спектральном пучке света, аутофлуоресценция.

Эндосонография (эндо-УЗИ) позволяет оценить глубину инвазии опухоли в стенку пищевода (параметр T) и состояние регионарных лимфатических узлов (параметр N), выполнить пункционную биопсию медиастинальных лимфатических узлов [36].

Фибробронхоскопия показана всем больным РП, с помощью которой можно исключить инвазию в трахею и главные бронхи при опухолях пищевода, расположенных на уровне или выше её бифуркации, вторую опухоль головы и шеи, а также выполнить пункцию внутригрудных лимфатических узлов через стенку трахеи и бронхов при выявлении пораженных лимфатических узлов в области бифуркации трахеи и паратрахеальной зоны.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из самых распространенных, доступных и безопасных методов диагностики. УЗ исследование периферических лимфатических узлов проводится с целью исключения метастазов в шейных, надключичных, верхних медиастинальных лимфатических узлах, органов брюшной полости — с целью исключения метастазов в печени, в забрюшинных лимфатических узлах. Данный метод также позволяет осуществлять динамический контроль состояния метастатических очагов в печени, забрюшинных лимфатических узлах после проведенного лечения РП [37].

Компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов грудной и брюшной полости выполняется с целью исключения отдаленных метастазов и метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также для мониторинга ответа на терапию. Измерение размеров опухоли и метастазов выполняется в одном и том же режиме просмотра и фазе контрастирования. Для оценки регионарных лимфатических узлов РП рекомендовано болюсное контрастирование и определение их размеров по короткой оси. К измеряемым маркерным лимфатическим узлам следует относить лимфатические узлы, имеющие короткую ось не менее 15 мм, для которых высока вероятность метастазирования.

Гибридную позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию с ^{18}F -дезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ) рекомендуется выполнять для первичной диагностики при наличии противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) (наличие водителя ритма, клаустрофобия, ожирение, металлические имплантаты в зоне интереса), при подозрении по данным КТ или МРТ на отдаленные метастазы и метастазы в регионарных лимфатических узлах, для стадирования или рестадирования РП, для мониторинга ответа опухоли на лечение, для дифференциальной диагностики между опухолью и фиброзом после проведенной лучевой терапии, а также для планирования лучевой терапии [38, 39].

МРТ может рассматриваться как альтернативный метод для оценки локорегионарной распространенности РП [40]. DWI (диффузионно-взвешенные изображения) — режим МРТ, представляющий собой неинвазивную методику визуализации для количественного измерения диффузии молекул воды в биологических тканях, показал более высокую чувствительность, чем ПЭТ/КТ. Это исследование информативно для прогнозирования послеоперационной выживаемости пациентов с плоскоклеточным РП наряду с его диагностической способностью [41].

Заключение

Таким образом, согласно статистике заболеваемости и смертности, рак пищевода является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований в России и во всем мире.

Наиболее известные факторы риска развития рака пищевода, такие как курение, употребление алкоголя, пищевод Барретта, изучаются с конца XX в., но остаются актуальными и по сей день.

Использование всего арсенала методов диагностики позволяет приблизить точность стадирования РП к 90–95 %.

Список литературы / References

1. Bray F, Jacques Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(Is.6):394-424.
2. Аллахвердиев АК, Давыдов МИ, Давыдов ММ и др. Клинические рекомендации. Рак пищевода. [Allahverdiyev AK, Davydov MI, Davydov MM, et al. Clinical recommendations. Esophageal carcinoma] Moscow. 2018:5. (In Russ.).
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). 2018:11-144. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and Mortality). 2018:11-144. (In Russ.).]
4. Мерабишвили ВМ. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть 1. Под ред. Ю.А. Щербука. 2011. С. 37. [Merabishvili VM. Survival of Cancer Patients. Issue 2. Part 1. P. 37 (In Russ.).]
5. Стилиди ИС. Рак пищевода. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М. 2004. С. 26. [The style of IP. Esophageal Carcinoma. Encyclopedia of Clinical Oncology. Ed. by M.I. Davydov. Moscow. 2004:26 (In Russ.).]
6. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-606.
7. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2009;29:403-21.
8. Eslick GD. Epidemiology of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(1):17-25.
9. Янкин АВ. Рак пищевода от статистики к диагностике. Практическая онкология. 2003;4(2):61-2. [Yankin AB. Esophageal Cancer from Statistics

- to Diagnosis. Practical Oncology. 2003;4(2):61-2. (In Russ.).
10. Lepage C, Rachet B, Jooste V, et al. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2694-9.
 11. Day NE. Some aspects of the epidemiology of esophageal cancer. *Cancer Res*. 1975;35(11):3304-07.
 12. Lin J, Zeng R, Cao W, et al. Hot beverage and food intake and esophageal cancer in southern China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:2189-92.
 13. Давыдов МИ, Стилиди ИС. Рак пищевода. — Москва: Практическая медицина. 2007. С. 20-5. [Davydov MI, Stilidi IS. Esophageal Carcinoma. Moscow. Practical medicine. 2007:20-5. (In Russ.).]
 14. Liu F, Feng H, Guo S, et al. Esophageal Cancer: Should Gender Be Considered as an Influential Factor for Patient Safety in Drug Treatment? *J Oncol*. 2019;27.
 15. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. ARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, N° 83. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2004.
 16. Guo W, Blot WJ, Li JY, et al. A nested case-control study of oesophageal and stomach cancers in the Linxian nutrition intervention study. *Int J Epidemiol*. 1994;23:444-50.
 17. Brown LM, Blot WJ, Schuman SH, et al. Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal South Carolina. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80:1620-5.
 18. Rolón PA, Castellsagué X, Benz M, Muñoz N. Hot and cold mate drinking and esophageal cancer in Paraguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4:595-605.
 19. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1277-84.
 20. Castellsagué X, Muñoz N. Re: Cancer of the oral cavity and pharynx in nonsmokers who drink alcohol and in nondrinkers who smoke tobacco. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1336-7.
 21. De Stefani E, Muñoz N, Estève J, et al. Mate drinking, alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Res*. 1990;50:426-31.
 22. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4:85-92.
 23. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2007: Lyon, France). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans;96.
 24. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol* 2007;165:814-20.
 25. Wu M, Zhao JK, Hu XS, et al. Association of smoking, alcohol drinking and dietary factors with esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1686-93.
 26. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000;85:340-6.
 27. Kjaerheim K, Gaard M, Andersen A. The role of alcohol, tobacco, and dietary factors in upper aerogastric tract cancers: a prospective study of 10,900 Norwegian men. *Cancer Causes Control*. 1998;9:99-108.
 28. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12:721-32.
 29. Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, et al. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol*. 2008;44(5):446-54.
 30. Blot W, McLaughlin J, Fraumeni JF. Esophageal Cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention* Edited. New York: Oxford University Press. 2006:697-706.
 31. Drinking Coffee, Mate, and Very Hot Beverages. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, N° 116. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2018.
 32. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Review epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2461-6.
 33. Мастыкова ЕК, Конорев МР, Матвеевко МЕ. Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления. Вестник ВГМУ. 2010;9(4):65-73. [Mastykova EC, Konorev MR, Matveenko ME. Barrett's Esophagus in the Structure of Gastroesophageal Reflux Disease: Current Understanding. Bulletin of VSMU 2010;9(4):65-73. (In Russ.).]

34. Tranchemontagne J. Initial Staging of Esophageal Cancer: Systematic Review of the Performance of Diagnostic. AETMIS Quebec. 2009;17-22.
35. Иншаков ЛН, Паламарчук ГФ, Кузьмин-Крутецкий МИ. Клинико-эндоскопическая диагностика хронических заболеваний и рака пищевода. — С.-Петербург. 2011. 110 с. [Inshakov LN, Palamarchuk GF, Kuzmin-Krutetsk MI. Clinical Endoscopic Diagnosis of Chronic Diseases and Cancer of the Esophagus. St. Petersburg. 2011. 110 pp. (In Russ.)].
36. Lin-na L, Long-jun H, Xiao-yan G, et al. Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7) DOI: 10.1371/journal.pone.0158373.
37. Долгушин БИ, Тюрин ИЕ. Стандарты УЗИ, РКТ, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ/КТ и АГ исследований в онкологии. — Москва. 2018. 163 с. [Dolgushin BI, Tyurin IE. Standards of ultrasound, CT, MRI, SPECT, PET/CT and AH Research in Oncology. — Moscow. 2018. 163 pp. (In Russ.)].
38. van Vliet E, Heijenbrok-Kal M, Hunink M, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2008;98(3):547-57.
39. Рязанов ВВ. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в определении морфофункциональных характеристик опухолей пищеварительного тракта. Дисс. докт. мед. наук. С.-Петербург. 2009. [Ryazanov VV. Combined positron emission and computed tomography in determining the morphofunctional characteristics of tumors of the digestive tract. The diss. Dr. Medical Sci. St. Petersburg. 2009. (In Russ.)].
40. Riddell AM, Allum WH, Thompson JN, et al. The appearances of oesophageal carcinoma demonstrated on high-resolution, T₂-weighted MRI, with histopathological correlation. Eur Radiol. 2007;17:391-9.
41. Shuto K, Kono T, Shiratori T, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in assessing lymph node metastasis of esophageal cancer compared with PET. Esophagus. 2019. DOI: 10.1007/s10388-019-00704.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторах:

Гладиллина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиологического, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 1477-9565, AuthorID: 902224, e-mail: 0152@mail.ru.

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 7708-5775, AuthorID: 122803, e-mail: atryakin@mail.ru.

Захидова Фахмина Осман кызы, аспирант отделения радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6812-1867, e-mail: fo.zahidova@yandex.ru.

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделения эндоскопического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 4980-6797, AuthorID: 90482, e-mail: Malikhova@inbox.ru.

Иванов Станислав Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиологического, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 7175-2484, AuthorID: 635263, e-mail: rad.ivanov@yahoo.com.

Кравец Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологического, д.м.н. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 8311-0979, AuthorID: 355123, e-mail: Kravetz_olga@mail.ru.

Шабанов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6466-9045, AuthorID: 929686.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Esophageal Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Diagnostic Methods

**I.A. Gladilina, A.A. Tryakin, F.O. Zakhidova, O.A. Malikhova, S.M. Ivanov,
O.A. Kravets, M.A. Shabanov**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

Introduction: Esophageal cancer (EC) is a malignant disease with low survival rates and limited treatment options in the later stages. The epidemiological situation in developed countries tends to improve. However, in most states, including the Russian Federation, the situation remains in critical condition.

Epidemiology of EC: Esophageal cancer is one of the most aggressive malignant disease. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), in 2018, 572 thousand new cases of RP were registered in the world (3.2 % of the total number of malignant disease). In 2018, 508.6 thousand deaths from cancer were recorded in the world (5.3 % of the total number of deaths from cancer, 6th place) [1].

EC risk factors: The following factors play an important role in the etiology of squamous EC:

1. Diet (nitrites, hot food and drinks, insufficient intake of vitamins and minerals with food).
2. Tobacco and alcohol use are independent risk factors, but when combined with others, they increase the risk of the disease.
3. Achalasia of the cardia.
4. Burns of the esophagus.
5. Autosomal dominant diseases characterized by hyperkeratosis of the palms of the hands and feet. The risk of developing EC reaches 37 % [2].
6. Human papillomavirus types 16 and 18 causes a risk of EC in 37 % of patients.

Diagnostic methods: Traditional methods for the diagnosis of EC are: esophagogastroduodenoscopy with biopsy, endoscopic ultrasound with puncture biopsy of the mediastinal lymph nodes, computed tomography of the chest and abdominal organs (including contrast), magnetic resonance imaging of the chest cavity (including with contrasting), positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (including combined with computed tomography).

Key words: *esophageal cancer, epidemiology, risk factors, radiodiagnostics*

For citation: Gladilina IA, Tryakin AA, Zakhidova FO, Malikhova OA, Ivanov SM, Kravets OA, Shabanov MA. Esophageal Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Diagnostic Methods. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):69-76. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-69-76

Information about the authors:

Gladilina I.A., <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>
Tryakin A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Zakhidova F.O., <https://orcid.org/0000-0003-4312-7696>
Malikhova O.A., <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>
Ivanov S.M., <https://orcid.org/0000-0003-1958-7262>
Kravets O.A., <https://orcid.org/0000-0002-3347-5278>
Shabanov M.A., <https://orcid.org/0000-0002-7090-7447>

ДИСКУССИЯ О КРАТКОМ СЛОВАРЕ ПО ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России;
Россия, 249031 Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Крылов Валерий Васильевич, krylov@mrrc.obninsk.ru

Ключевые слова: ядерная медицина, терминология, глоссарий

Для цитирования: Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Дискуссия о кратком словаре по ядерной медицине. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1): -

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-

Важность терминологии, как единого языка для специалистов, не вызывает сомнений, особенно, если речь заходит о медицинских технологиях. Ядерная медицина в настоящее время переживает период бурного развития. Эта дисциплина находится под пристальным вниманием не только представителей системы здравоохранения, но и у высшего руководства страны. В этой связи публикация, разъясняющая основные термины и понятия, касающиеся ядерной медицины, имеет большое значение и вызывает несомненный интерес. Учитывая важность данной темы, стоит подумать о формировании «дискуссионной площадки», позволяющей специалистам задавать вопросы и вносить предложения, касающиеся терминологии.

В качестве первого шага к такой дискуссии хотелось бы предложить некоторые уточнения к публикации «Ядерная медицина: перечень основных понятий и терминов» (Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(4):75-84).

Хотелось бы выразить автору благодарность за разъяснения многих терминов, а особенно за то, что в этом глоссарии дано развернутое толкование самого понятия «ядерная медицина».

Вместе с тем, хотелось бы указать на некоторые неточности в формулировках. Так, на С. 89 в п. 153 сказано: «Радиосиновэктомия — методика радионуклидной терапии, выполняемая с целью паллиативного купирования болевого синдрома у больных артритом различной этиологии путем прицельной инъекции в полость сустава коллоидного

радиофармпрепарата, меченого бета-излучающим радионуклидом». Верное толкование этого термина следует представить таким образом: «Радиосиновэктомия (или Радиосиновиртез) — метод локальной радионуклидной терапии, направленный на стойкое подавление воспаления синовиальной оболочки сустава (синовита). Лечение заключается во внутрисуставном введении радиофармпрепаратов в виде микрочастиц (коллоидных форм, микросфер, макроагрегатов), содержащих радионуклиды (обычно бета-излучающие), которые фагоцитируются покровными клетками синовиальной оболочки, что приводит к гибели клеток, вызывающих и поддерживающих воспаление».

Здесь важно отметить, что метод предназначен не для паллиативного купирования болевого синдрома, а именно для стойкого подавления самого воспаления. Болевой синдром при успешном лечении также будет подавлен или ликвидирован полностью. Показаниями к терапии являются воспалительные заболевания суставов различного, но не инфекционного (!) генеза: ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартроз и внутрисуставной выпот после эндопротезирования суставов. Радиосиновэктомия является оптимальным методом локальной терапии артрита и при гемофилической артропатии, поскольку наряду с лечением воспаления он позволяет снизить частоту рецидивов кровотечения

Также хотелось бы обратить внимание на некоторые менее значимые неточности.

Например, в п. 158 на стр. 89 сказано: «Радиохимическая лаборатория — сово-

купность помещений для синтеза, контроля качества и расфасовки радиофармпрепаратов». Следовало бы отметить, что радиохимическая лаборатория — совокупность не только помещений, но и оборудования для синтеза, контроля качества и расфасовки радиофармпрепаратов.

В п. 156 на стр. 89 дано совершенно верное определение: «Радиофармпрепарат — лекарственное соединение, меченное радионуклидом, предназначенное и разрешенное для введения в организм человека с диагностической или (и) лечебной целью». Логичной аббревиатурой, хорошо понятной всем специалистам и долго служившей всем верой и правдой, была бы РФП. Однако в современных требованиях, установленных контролирующими органами, в нее добавлена буква «Л», что теперь должно означать «Лекарственный радиофармацевтический препарат». К сожалению, в современном варианте аббревиатуру следует писать, как «РФЛП».

В п. 9 на стр. 77 дано определение: «Активные» радиологические палаты — специализированные больничные помещения для госпитализации пациентов с введенными в организм терапевтическими радиофармпрепаратами».

Здесь следует уточнить, что «активные» палаты оборудованы системами спецвентиляции и спецканализации, и в них могут на-

ходиться пациенты, которые должны быть изолированы (согласно действующим НРБ). В первую очередь, это относится к пациентам, получающим радиойодтерапию (I-131). Но это касается не всех больных с введенными терапевтическими радиофармпрепаратами. Для многих из них (например, для получающих радионуклидную терапию Sm-153, Sr-89, Re-188, Ra-223 и другими остеотропными препаратами) такая изоляция не требуется.

В п. 11 на стр. 77 дается следующее определение: «Антитела — специфический белок, вступающий в иммунную реакцию с высокомолекулярным соединением — антигеном».

Правильнее было бы сказать, что антитела — специфические белки (гликопротеиды), синтезирующиеся в ответ на попадание в организм чужеродных и/или потенциально опасных веществ. А реакция с антигеном в этом случае является вторичным процессом.

Сведения об авторах:

Крылов Валерий Васильевич, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России, д.м.н.

Татьяна Кочетова Юрьевна, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России.

PROFESSIONAL EDUCATION

Discussion of a Concise Glossary of Nuclear Medicine Terms

V.V. Krylov, T.Yu. Kochetova

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Koroleva st., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249031.

Key words: nuclear medicine, terminology, glossary

For citation: Krylov VV, Kochetova TYu. Discussion of a Concise Glossary of Nuclear Medicine Terms. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):77-78. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-77-78

Information about the authors:

Krylov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Kochetova T.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ПЭТ/КТ С ^{18}F -ФДГ ПРИ РЕЦИДИВЕ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

А.А. Мартинович, А.И. Михайлов, Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мартинович Александр Александрович, Alexander_Martinovich@msn.com

Реферат

Клиническое наблюдение рецидива аденокортикального рака после адреналэктомии и последующего комбинированного лечения.

Мужчина 46 лет, с объемным гормонально-неактивным новообразованием левого надпочечника. С учетом местнораспространенного опухолевого процесса по данным методов лучевой диагностики пациенту выполнена радикальная адреналэктомия. По данным КТ через 5 лет после хирургического лечения выявлен местный рецидив. По результатам последующей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ отдаленных метастазов выявлено не было. После окончания комплексной терапии и периода наблюдения при контрольной ПЭТ/КТ диагностирован диссеминированный процесс.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в определении признаков злокачественности объемных новообразований надпочечников, подтверждает ценность ПЭТ/КТ в случаях рестадирования аденокортикального рака, при подозрениях на рецидив заболевания и в диагностике метастатического поражения.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФДГ, аденокортикальный рак, рецидив, клинический случай

Для цитирования: Мартинович А.А., Михайлов А.И., Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б. Клиническое наблюдение: ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при рецидиве гормонально-неактивного аденокортикального рака. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):79-85

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-79-85

Введение

Аденокортикальный рак (АКР) — редкое злокачественное новообразование коркового слоя надпочечников (0,02 % зарегистрированных случаев рака), характеризуется агрессивным течением, поздней выявляемостью и, как следствие, неблагоприятным прогнозом [1]. Новообразования надпочечников встречаются примерно у 10 % населения, большинство из которых составляют инсидентомы (доброкачественные новообразования, не обладающие гормональной активностью) [2], заболеваемость же АКР составляет один-два случая на 1,7 млн пациентов в год [1]. Доля смертности от АКР составляет 0,04–0,2 %, с преобладанием среди женщин [1, 2]. Выделяют два пика возрастного распределения —

в детском возрасте (менее 5 лет) [3] и пожилым возрасте (50–60 лет) [2, 4]. По данным последних двадцати лет, АКР характеризуется стабильно низкой 5-летней выживаемостью (25–45 % в зависимости от стадии заболевания) [5, 6]. По результатам долгосрочного наблюдения 330 пациентов в онкологическом центре MD Anderson (Хьюстон, Техас, США), средние показатели выживаемости составили: при стадии I — 24 года, стадии II — 6 лет, стадии III — 3,5 года, стадии IV (метастатическое распространение) — менее 1 года [5].

По биохимической функции АКР подразделяется на гормонально активный и неактивный. Доля гормонально-активных вариантов составляет 40–60 %. Гормонально-активный АКР редко приводит к одновременному увеличению секреции всех гормонов коры надпочечников.

Наиболее часто отмечается гиперсекреция кортизола, с развитием синдрома Иценко–Кушинга — у 50–80 % пациентов [1, 2]. Гиперсекреция андрогенов встречается реже (40–60 %), вызывая у женщин нарушения менструального цикла, алопецию по мужскому типу, гирсутизм, маскулинизацию, у мужчин может проявляться увеличением грудных желез и эректильной дисфункцией, угревой сыпью [2]. Гиперсекреция эстрогенов у мужчин проявляется феминизацией, у женщин может привести к развитию маточных кровотечений, эндометриозу, бесплодию [3]. Сочетанная гиперсекреция кортизола и андрогенов встречается в 50 % случаев. Избыток же минералокортикоидов встречается крайне редко — из них чаще диагностируется гиперальдостеронизм (синдром Кона) [1]. Эндокринная активность имеет свойство изменяться в течение болезни — изначально гормонально неактивные опухоли могут приобретать активность и наоборот [7].

Гормонально-активные варианты АКР выявляются относительно раньше и при меньших размерах опухоли, так как причиной обращения пациентов к врачу служат именно клинические проявления, связанные с гормональной активностью опухоли.

Гормонально-неактивные варианты АКР выявляются случайно при обследованиях по сопутствующим патологиям или уже при крупных размерах, при обращении пациентов с жалобами на дискомфорт или боль [2].

К сожалению, при КТ- и МРТ-исследованиях до 80 % выявляются опухоли только крупных размеров (10 см). Опухоли меньших размеров (до 6 см) диагностируются в 20 % случаев, а менее 4 см — только в 3 % [2–4]. АКР часто диагностируется уже при распространенных стадиях [1]. При этом, по данным визуализации метастазы в лимфатических узлах выявляются в 26 % случаев, а по результатам аутопсии — до 68 % [4]. Отдаленные метастазы выявляются чаще всего в легких (45 %), печени (42 %), лимфатических узлах (24 %) и реже в костях, поджелудочной железе, селезенке, диафрагме и брюшине [3]. Метастазы в головном мозге крайне редки, встречаются у 1,2 % пациен-

тов, при запущенном АКР, гораздо позже выявления первичной опухоли [8].

На момент постановки диагноза АКР определяется стадия I–II у 21 %, стадия III — у 18 % и у большинства пациентов (61 %) — стадия IV [3]. В итоге менее чем у 2 % пациентов выявляется I стадия заболевания.

Главная задача методов лучевой диагностики — определение потенциальных случаев аденокортикального рака среди случайно выявленных объемных новообразований надпочечников (инсидентолом) или выявленных опухолей надпочечников с клиническими проявлениями. По данным аутопсии, в среднем у 6 % пациентов обнаруживаются различные ранее не диагностированные новообразования надпочечников. Частота выявления АКР среди инсидентолом коррелирует с размером опухоли — при новообразованиях более 6 см достигает 25 %.

Помимо оценки гормональной активности АКР, в диагностике важно определение параметров, влияющих на планирование хирургического вмешательства (определение размеров и взаимоотношение опухоли с окружающими структурами, исключение отдаленных метастазов). Согласно сводным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АКР, утвержденным в 2018 г. Минздравом РФ (с участием профессиональных Ассоциаций онкологов России, Российской ассоциации эндокринологов, Российского общества клинической онкологии, Общества онкологов-химиотерапевтов России), при небольших размерах опухоли (до 4 см) или неоднозначных данных КТ с трехфазным контрастным усилением необходимо выполнить ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [9].

Гибридная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ помимо параметров, получаемых при КТ (топика, распространенность, размеры и плотностные характеристики), позволяет определить и метаболическую активность новообразования. Высокая метаболическая активность ^{18}F -ФДГ в новообразовании надпочечника (SUV более 3) характеризует крайне высокую вероятность злокачественной природы опухоли. В методических рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) по нейроэндокринным опухолям и опухолям

надпочечников, при любом подозрении на АКР рекомендуется хирургическое лечение (если таковое возможно), причем применение ПЭТ/КТ не регламентировано [10].

Дифференциальный ряд при диагностике АКР включает миелипомы, кисты надпочечников, адренокортикальные аденомы, феохромоцитомы, гранулематозная болезнь, метастатическое поражение и кровоизлияния в надпочечники [3].

Описание клинического случая

Представляем клиническое наблюдение выявления рецидива гормонально-неактивного адренокортикального рака методом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Мужчина 1963 г. рождения, в марте 2009 г. обратился к урологу в связи с жалобами на учащенное мочеиспускание. При выполнении КТ выявлено массивное новообразование левого надпочечника (размерами 7,4×7,7×8,1 см). При обследовании гормонального статуса (адреналин, норадреналин, альдостерон, кортизол, дофамин) данных за гормональную активность опухоли надпочечника не получено. В июне 2009 г. выполнена радикальная адреналэктомия слева. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала — адренокортикальный рак с очаговой инвазией в прилежащие мягкие ткани и внутрисосудистой инвазией. Последующая терапия не назначена, выбрана тактика наблюдения (контроль методами УЗИ и КТ).

В январе 2014 г. появились жалобы на слабость. По данным плановых обследований (УЗИ и КТ) от июля 2014 г., в ложе удаленного левого надпочечника выявлено мягкотканое образование размером 7,5×8,0×9,0 см. В связи с ухудшением соматического состояния, для уточнения объема поражения и исключения наличия отдаленных метастазов в июле 2014 г. пациенту была проведена ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ.

В августе 2014 г. пациенту было проведено хирургическое лечение — удаление рецидивной опухоли с резекцией хвоста и тела поджелудочной железы, спленэктомией, нефрэктомией слева и резекцией участка

диафрагмы. Далее проведен курс дистанционной лучевой терапии на ложе удаленной рецидивной опухоли. С сентября 2014 г. проводится терапия митотаном (ингибитор стероидогенеза, цитостатический противоопухолевый препарат).

По данным МРТ брюшной полости, в январе 2015 г. выявлены множественные метастазы в печени — с января по апрель 2015 г. проводилась полихимиотерапия. В июне 2015 г. выполнена циторедуктивная правосторонняя гемигепатэктомия. При контрольном УЗИ в декабре 2015 г. отмечается рост очагов в печени — с января по декабрь 2016 г. возобновлена полихимиотерапия. В апреле 2016 г. выполнена атипичная резекция левой доли печени.

В январе 2017 г. выполнена контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для уточнения распространенности опухолевого поражения.

Исследования выполнялись на фоне стандартной подготовки, натошак (не менее 6 ч голода). Использовался томограф Biograph mCT 64 (Siemens, Германия). Внутривенно вводили 415 МБк ^{18}F -ФДГ (из расчета 5 МБк на 1 кг массы тела (83 кг)). Для релаксации и распределения РФП в организме произведена отсрочка сканирования в 60 мин от момента введения РФП. Время сбора данных ПЭТ-исследования составляло 3 мин на одну «кровать». КТ с толщиной среза 3 мм (напряжение на рентгеновской трубке 120 кВп, экспозиция 130 мАс), с повторением зоны сканирования КТ с контрастным усилением в портальную фазу (йодсодержащий рентгенконтрастный препарат из расчета 1,2 мл/кг).

По результатам ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -ФДГ от 31.07.2014 у пациента в ложе левого надпочечника было выявлено объемное образование солидной структуры с неровными контурами размерами 8,9×5,9×7,2 см, с SUV_{max} до 33,27. Образование вырастает в верхний полюс левой почки без инвазии её сосудистой ножки, в хвост поджелудочной железы, левую ножку диафрагмы, селезенку и селезеночную вену. Других очагов патологического накопления ^{18}F -ФДГ не выявлено (рис. 1).

При контрольном ПЭТ/КТ-исследовании от 19.01.2017 в ложе удаленного левого

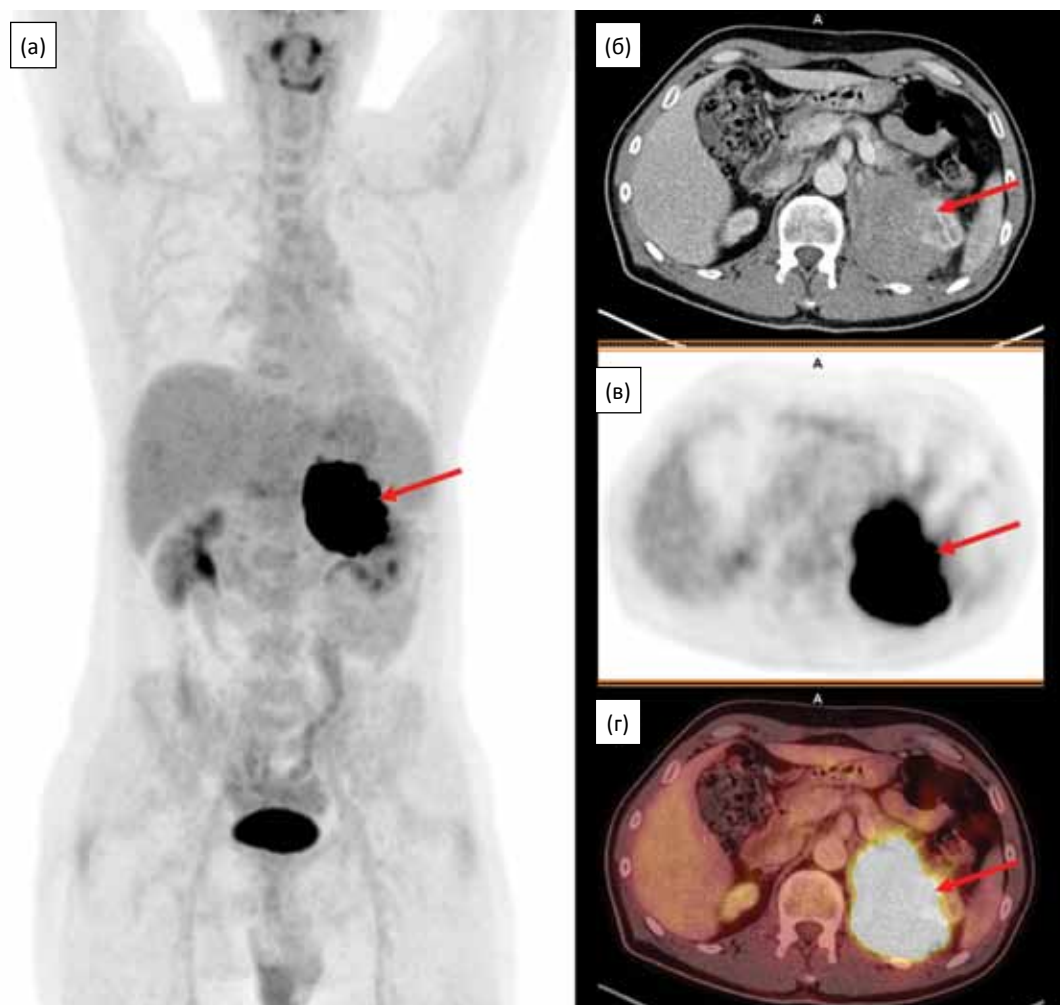


Рис. 1. Рецидив аденокортикального рака после адреналэктомии.

- (а) — ПЭТ/КТ исследование с ^{18}F -ФДГ. ПЭТ (MIP-реконструкция) во фронтальной проекции;
 (б) — КТ с внутривенным контрастным усилением; (в) — ПЭТ-изображение в аксиальной проекции;
 (г) — ПЭТ/КТ-изображение в аксиальной проекции.

Стрелками отмечено объемное образование в ложе левого надпочечника с признаками выраженного накопления РФП ($\text{SUV}_{\text{max}} = 33,27$)

Fig. 1. Relapse of adrenocortical cancer after adrenalectomy.

- (a) — PET/CT study with ^{18}F -FDG. PET (MIP reconstruction) in the frontal projection;
 (б) — CT scan with intravenous contrast enhancement;
 (в) — PET image in axial projection; (г) — PET/CT image in axial projection;

Arrows indicate volume formation in the left adrenal gland bed with signs of pronounced accumulation of the radiopharmaceutical ($\text{SUV}_{\text{max}} = 33.27$)

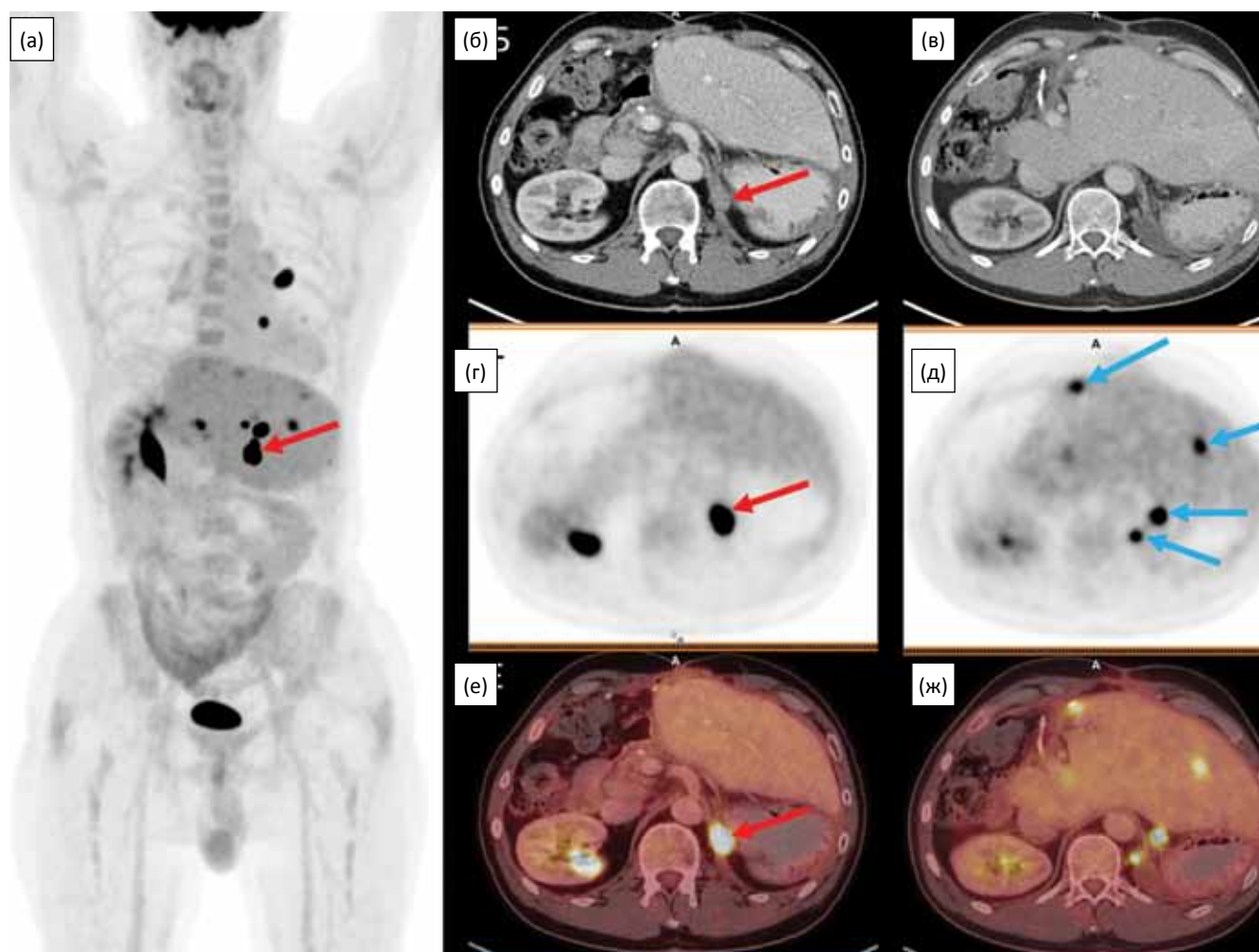


Рис. 2. Прогрессирование адренокортикального рака с метастатическим поражением печени, легких и внутригрудных лимфатических узлов.

Состояние после гемигепатэктомии. ПЭТ/КТ исследование с ^{18}F -ФДГ.

(а) — ПЭТ (MIP-реконструкция) во фронтальной проекции;

(б, в) — КТ с внутривенным контрастным усилением; (г, д) — ПЭТ в аксиальной проекции; (е, ж) — ПЭТ/КТ в аксиальной проекции.

Стрелками указаны: объемное образование в ложе левого надпочечника (красные стрелки), метастазы (синие стрелки)

Fig. 2. Progression of adrenocortical cancer with metastatic damage to the liver, lungs, and hilar lymph nodes. Condition after hemihepatectomy. PET/CT study with ^{18}F -FDG.

(a) — PET (MIP reconstruction) in the frontal projection;

(б, в) — CT scan with intravenous contrast enhancement;

(г, д) — PET in axial projection; (е, ж) — PET/CT in axial projection.

Arrows indicate: volume formation in the left adrenal gland bed (red arrows), metastases (blue arrows)

надпочечника определяется очаг патологического накопления РФП с $\text{SUV}_{\text{max}} = 30,56$, соответствующий мягкотканому новообразованию поперечником 1,5 см — не дифференцируется четкая граница с ножкой диафрагмы слева. Также определяются множественные очаги патологического накопления РФП в сохранившейся после правосторонней гемигепатэктомии паренхиме печени, в левом легком и в ретрокруральных лимфатических узлах — соответствует метастатическому поражению (рис. 2).

Обсуждение

Представленное наблюдение демонстрирует высокую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике локальных рецидивов адренокортикального рака и в оценке его распространённости. Представленное наблюдение иллюстрирует высокий уровень накопления РФП в области резидуальной опухоли и отдаленных метастазах со значениями SUV_{max} более 33. Отдельно необходимо подчеркнуть, что в рассмотренном варианте гормонально-неактивного АКР на различных этапах развития болезни отмечена высокая чувствительность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Оперативное пособие рекомендовано провести в кратчайшие сроки после проведения адекватной диагностики в виду метастатической агрессивности АКР [9]. Выполнение операций с попыткой сохранения ткани надпочечника недопустимо [11]. С учетом быстрого увеличения размеров опухоли, коррелирующим с высокой вероятностью метастазирования, единственным возможным вариантом полного излечения при АКР в настоящее время является радикальное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения — именно поэтому высокая чувствительность ПЭТ/КТ к выявлению отдаленных метастазов так важна для определения тактики лечения пациента.

Пациенты на распространенных стадиях, но с невысокой опухолевой нагрузкой и/или медленной прогрессией могут в качестве первичного лечения находиться на

монотерапии митотаном (при возможности в комбинации с местными циторедуктивными препаратами или лучевой терапией). В таких случаях корреляция метаболической активности ^{18}F -ФДГ с уровнем пролиферации опухоли также может иметь прогностическое значение.

Список литературы / References

1. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:36-42.
2. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35:282-326.
3. Lafemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. *J Surg Oncol.* 2012;106:586-94.
4. Chagpar R, Siperstein AE, Berber E. Adrenocortical cancer update. *Surg Clin North Am.* 2014;94:669-87.
5. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:891-9.
6. Musella M, Conzo G, Milone M, et al. Preoperative workup in the assessment of adrenal incidentalomas: outcome from 282 consecutive laparoscopic adrenalectomies. *BMC Surg.* 2013;13:57.
7. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127:143-55.
8. Burotto M, Tajeja N, Rosenberg A, et al. Brain metastasis in patients with adrenocortical carcinoma: a clinical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:331-6.
9. Алексеев БЯ, Бельцевич ДГ, Бохан ВЮ и др. Клинические рекомендации — Адренокортикальный рак. 2018. МЗ РФ. [Alekseev BYa, Beltsevich DG, Bohyan VYu, et al. Clinical recommendations — Adrenocortical cancer. 2018. Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)]. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/adenokortikalnyi_rak_pr2018.pdf
10. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN guidelines insights: neuroendocrine and adrenal tumors, version 2. *J Natl Comprehensive Cancer Network.* 2018;16(6):693-702. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
11. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J Surg Oncol.* 2005;89(3):186-92.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Мартинович Александр Александрович, врач-рентгенолог, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6452-7220 e-mail: Alexander_Martinovich@msn.com.

Михайлов Азат Игоревич, к.м.н., SPIN-код: 7848-2364, e-mail: azatmihailov@gmail.com.

Мещерякова Надежда Андреевна, к.м.н., SPIN-код: 9558-2761, e-mail: mdnadya@gmail.com.

Долгушин Михаил Борисович, д.м.н., профессор РАН, SPIN-код: 6388-9644, e-mail: mdolgushin@mail.ru.

CLINICAL CASES

Case Report: ^{18}F -FDG PET/CT in Nonfunctioning Adrenocortical Carcinoma Relapse

A.A. Martinovich, A.I. Mikhaylov, N.A. Meshcheriakova, M.B. Dolgushin

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

Case report of adrenocortical carcinoma recurrence after adrenalectomy and combined treatment.

We report the case of a 46 year old man with silent adrenal mass. Imaging showed a large left adrenal mass with no evidence of distant metastasis. Complete surgical excision of the tumor was performed. After 5 years after surgical treatment, a local relapse of the disease was detected according to the results of CT, followed by PET/CT with ^{18}F -FDG — no evidence of distant metastases were detected. After complex treatment metastases were diagnosed by follow up PET/CT.

This case report demonstrates possibilities of PET/CT with ^{18}F -FDG in determination of adrenal mass malignancy and in cases of recurrent adrenocortical cancer, in cases of metastatic lesions.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FDG, adrenocortical carcinoma, recurrence, relapse, case report

For citation: Martinovich AA, Mikhaylov AI, Meshcheriakova NA, Dolgushin MB. Case Report: ^{18}F -FDG PET/CT in Nonfunctioning Adrenocortical Carcinoma Relapse. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):79-85. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-79-85

Information about the authors:

Martinovich A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6891-9836>

Mikhaylov A.I., <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>

Meshcheriakova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>

Dolgushin M.B., <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У ПАЦИЕНТА БЕЗ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

А.В. Борсуков¹, О.А. Горбатенко¹, Д.Ю. Венидиктова¹, А.О. Тагиль², А.А. Ковалев²

¹ Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

² Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28

Контакты: Венидиктова Дарья Юрьевна, 92darv@gmail.com

Реферат

Цель: Оценка возможностей комплекса мультипараметрического УЗИ и МРТ с внутривенным контрастированием в выявлении и характеристике атипичной гепатоцеллюлярной карциномы на примере клинического случая пациента среднего возраста без цирроза печени.

Материал и методы: Комплексное изучение материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследований пациента с независимым ретроспективным анализом гистологического препарата очагового образования печени.

Результаты: Представлены материалы наблюдения и диагностического поиска у пациента 48 лет с гепатоцеллюлярной карциномой без наличия признаков цирроза печени. Постановка диагноза потребовала 1,5 мес обследования в стационаре гастроэнтерологического профиля, неоднократного пересмотра гистологического препарата врачами-морфологами. Дебютировало заболевание со слабости после физической нагрузки, что было отмечено при плановом мультипараметрическом УЗИ органов брюшной полости и почек. В ходе исследования визуализировались множественные очаговые образования с неровными нечеткими контурами, неоднородной структуры. При проведении 2D-SWE в проекции очага жесткость паренхимы 108,29 кПа. Дальнейшая тактика заключалась в госпитализации с лабораторным обследованием и проведением МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. Учитывая результаты инструментального исследования, пациенту было назначено проведение пункционной аспирационной биопсии очагового образования печени под ультразвуковым контролем с последующей морфологической верификацией.

Заключение: Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость использования комплексного подхода при выборе методов инструментальной визуализации в диагностике атипичной гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярная карцинома, мультипараметрическое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография*

Для цитирования: Борсуков А.В., Горбатенко О.А., Венидиктова Д.Ю., Тагиль А.О., Ковалев А.А. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациента без цирроза печени (клиническое наблюдение). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):86-93

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-86-93

Введение

В настоящее время самым распространенным видом первичных опухолей печени можно считать гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), которая занимает пятое место по частоте возникновения среди злокачественных опухолей в мире [1]. Частота встречаемости данной патологии значительно варьирует в зависимости от географической области. Беря во внимание высокую частоту встречаемости инфекционных гепатитов в странах Африки и Азии, заболеваемость ГЦК составляет не менее 120 случаев на 100 тыс. человек [2]. На территории Российской Федерации частота развития ГЦК выявляется менее чем у 5 человек на 100 тыс. населения [2–4].

Цирроз печени является лидирующим этиологическим фактором, который выявляется у 60 % пациентов с ГЦК. Макроскопически выделяют несколько вариантов роста. Опухоль считается одиночной при наличии солитарного (мелкого или крупного) образования. Многоочаговая ГЦК в своей структуре имеет множественные отдельные узлы. Реже по частоте встречается картина диффузного роста, при которой мелкие узлы локализуются по всей паренхиме печени.

На данный момент первичным методом диагностики больных с риском развития ГЦК является ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяющее выявлять образования менее 2–3 см [5–7].

Эхогенность очагового образования может варьировать в зависимости от размеров опухоли. Узлы до 3 см, как правило, имеют четкие ровные контуры, гипоэхогенны и гомогенны, а узлы более 3 см чаще имеют гетерогенную структуру с наличием зон некроза, жировой инфильтрации, фиброза и кровотечений. При диффузной форме опухолевая инфильтрация приводит к изменению эхоструктуры печени [8–10].

На большом клиническом материале Р.Ф. Акберовым с соавт. [11] изучена эффективность УЗИ в сочетании с МРТ в дифференциальной диагностике ГЦК и холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) с гемангиомами, кистами, поликистозом, альвеококкозом,

метастазами, абсцессами, аденомами. Установлено, что УЗИ — высокочувствительный (100 %) метод в выявлении очаговой патологии печени с низкой специфичностью и диагностической точностью.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением на сегодняшний день является одним из высокоинформативных методов диагностики первичного рака печени, метастатического поражения, доброкачественных очаговых поражений печени: чувствительность, специфичность, диагностическая точность составили 95, 92 и 92 % соответственно [11, 12].

Также помогает в дифференцировке ГЦК рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением. Визуализационный ряд, в первую очередь, зависит от размеров опухоли, а также от технических возможностей компьютерного томографа. В связи с наличием высокой лучевой нагрузки и возможных изменений в показателях биохимического анализа крови данный метод используется реже, чем МРТ с контрастным усилением [13, 14].

Цель работы — оценка функциональных возможностей комплекса мультипараметрического УЗИ и МРТ с внутривенным контрастированием в выявлении и характеристике ГЦК на примере клинического случая пациента среднего возраста без цирроза печени.

Материал и методы

Пациент Н., мужчина, 48 лет, в 2019 г. проходил плановое ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. На момент исследования — жалобы на слабость после физической нагрузки, травм не было, хирургическое лечение не проводилось. Семейный онкологический анамнез неотягощен. Со слов пациента, вирусных гепатитов В и С не было, алкоголь употребляет не чаще 1 раза в полгода (со слов пациента 1–2 бокала вина).

Для дальнейшего обследования пациент был госпитализирован. По результатам об-

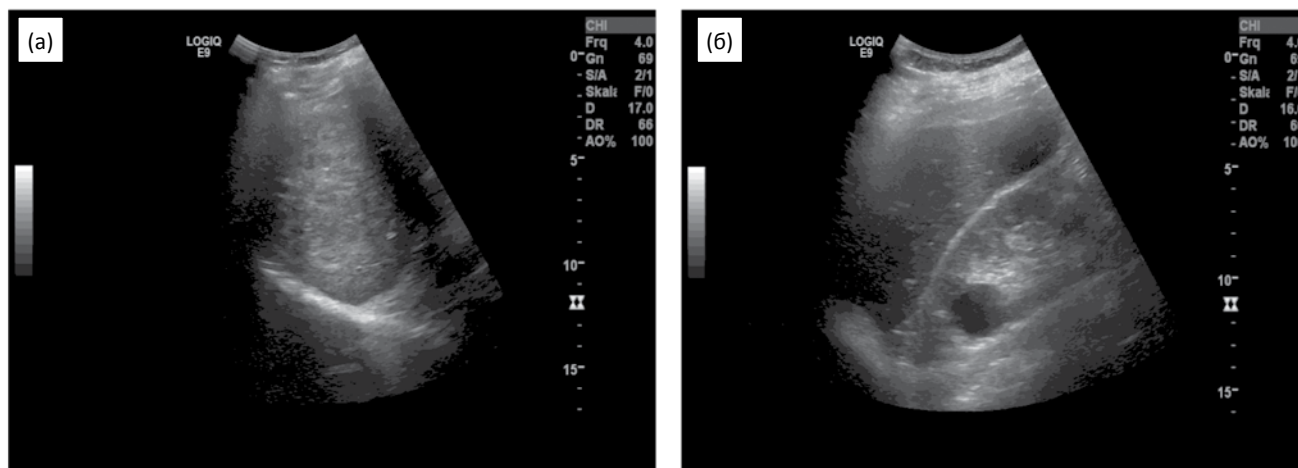


Рис. 1. Ультразвуковое исследование печени (В-режим), 3,5 МГц.

(а) — очаговые образования в печени;
(б) — очаговое образование правой почки

Fig. 1. Liver ultrasound (B-mode)

(а) — liver focal lesions; (б) — focal lesion of the right kidney



Рис. 2. Эластография печени сдвиговой волной (2D-SWE).

(а) — зона измерения установлена на неизмененную паренхиму печени. Показатель 5,6 кПа (F_0);
(б) — зона измерения установлена на очаговое образование печени. Показатель 108,29 кПа (F_4)

Fig. 2. Shear wave liver elastography (2D-SWE).

(а) — the measurement area is in the intact liver parenchyma. Elastography rate is 5.6 kPa (F_0);
(б) — the measurement area is in the focal liver lesion. Elastography rate is 108.29 kPa (F_4)

щего анализа крови (ОАК) отмечается анемия 1 степени тяжести (Hb 92 г/л, количество эритроцитов в крови $3,2 \times 10^{12}$ /л), в биохимическом анализе крови отмечается увеличение общего билирубина до 26,3 мкмоль/л. При выполнении коагулограммы (протромбиновый индекс, МНО, АЧТВ, тромбиновое

время) полученные данные соответствовали нормальным значениям.

В результате проведенного мультипараметрического УЗИ органов брюшной полости в сегментах печени S5–S8 визуализировались множественные очаговые образования с неровными нечеткими кон-

турами, неоднородной структуры с гипо- и гиперэхогенными включениями размером от 15 до 126 мм, образующие общий конгломерат (рис. 1а,б). Печень увеличена, паренхима печени неоднородная за счет очаговых образований, мелкозернистая. В режиме цветового доплеровского картирования сосудов печени (ЦДК) в структуре конгломерата очаговых образований определялся кровоток, направленный от периферии к центру. Данные, полученные при проведении эластографии печени сдвиговой волной (2D-SWE), показали результат F_1 - F_2 (5,8 кПа) в участке паренхимы печени без очаговых образований, что указывает на отсутствие признаков клинически значимого фиброза и цирроза печени. В проекции очага — 108,29 кПа (рис. 2).

Ультразвуковое исследование почек: положение обычное, в размерах не увеличены/не уменьшены, контуры ровные, четкие, рено-кортикальный индекс не изменен, чашечно-лоханочная система не расширена, конкрементов не определяется. В верхнем полюсе правой почки определяется гипоехогенное образование с ровными, четкими контурами, вероятно соответствует простой кисте.

Для оценки структурных изменений, а также распространенности патологического процесса в печени пациенту была выполнена МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением (10 мл, Gadovetic acid) на томографе с магнитной индукцией 1,5 Тл (Toshiba Vantage Titan). Протокол гепатовизуального обследования включал: T_1 -, T_2 -взвешенные изображения, FLAIR, DWI, T_1 art, T_1 ven, T_1 — 5 мин, T_1 — 20 мин (HBP) в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях. При нативном исследовании в проекции сегментов печени S5–S8 определяется мультифокальное образование с неровными нечеткими контурами, размерами 124×82×73 мм, гипоинтенсивным сигналом в режиме T_1 , имеющее выраженные гиперинтенсивные включения в центре, которые не имеют сигнала в режиме FLAIR. В режиме T_2 это же образование дает гиперинтенсивный сигнал. При последовательности DWI определяется высокий сигнал в проекции

сегментов S5–S8 и множественные участки повышенного сигнала, расположенные диффузно по всей паренхиме печени, размерами от 2 до 13 мм.

На T_1 -взвешенном изображении с С+ определяется слабое накопление контрастного вещества в конгломерате очаговых образований в артериальную фазу с наличием гипоинтенсивных участков, в венозную фазу определяется гипоинтенсивный сигнал без явных признаков вымывания контрастного вещества, в отсроченной гепатобиллиарной фазе (20 мин) патологическая область становится гипоинтенсивной по сравнению с окружающей паренхимы печени. Такая МРТ-картина не является типичной для ГЦК, но данная патология, тем не менее, была включена в дифференциально-диагностический ряд. Признаков портальной гипертензии (увеличение размеров селезенки, наличие жидкости в брюшной полости, варикозное расширение вен, наличие коллатералей) на момент магнитно-резонансного исследования зафиксировано не было. Регионарные и отдаленные лимфатические узлы не увеличены.

Изображение патологического образования печени при МРТ представлено на рис. 3.

Заключение по результатам МРТ органов брюшной полости: мультифокальное объемное образование в сегментах SI, SII, SIVa, S5–S8 печени, может соответствовать гепатоцеллюлярной карциноме (атипичный вариант). Кистозное образование правой почки.

Учитывая распространенность опухолевого процесса и сложную диагностическую картину, пациенту было назначено проведение пункционной аспирационной биопсии очагового образования печени под ультразвуковым контролем (иглой для трепан-биопсии G18–G16 с длиной биоптата 15 мм) с последующим патоморфологическим исследованием биоптата.

Гистологический диагноз: Печеночно-клеточный рак, трабекулярный тип, GII.

Больной был направлен в ОГБУЗ «Онкологический диспансер» города Смоленска для последующего лечения.

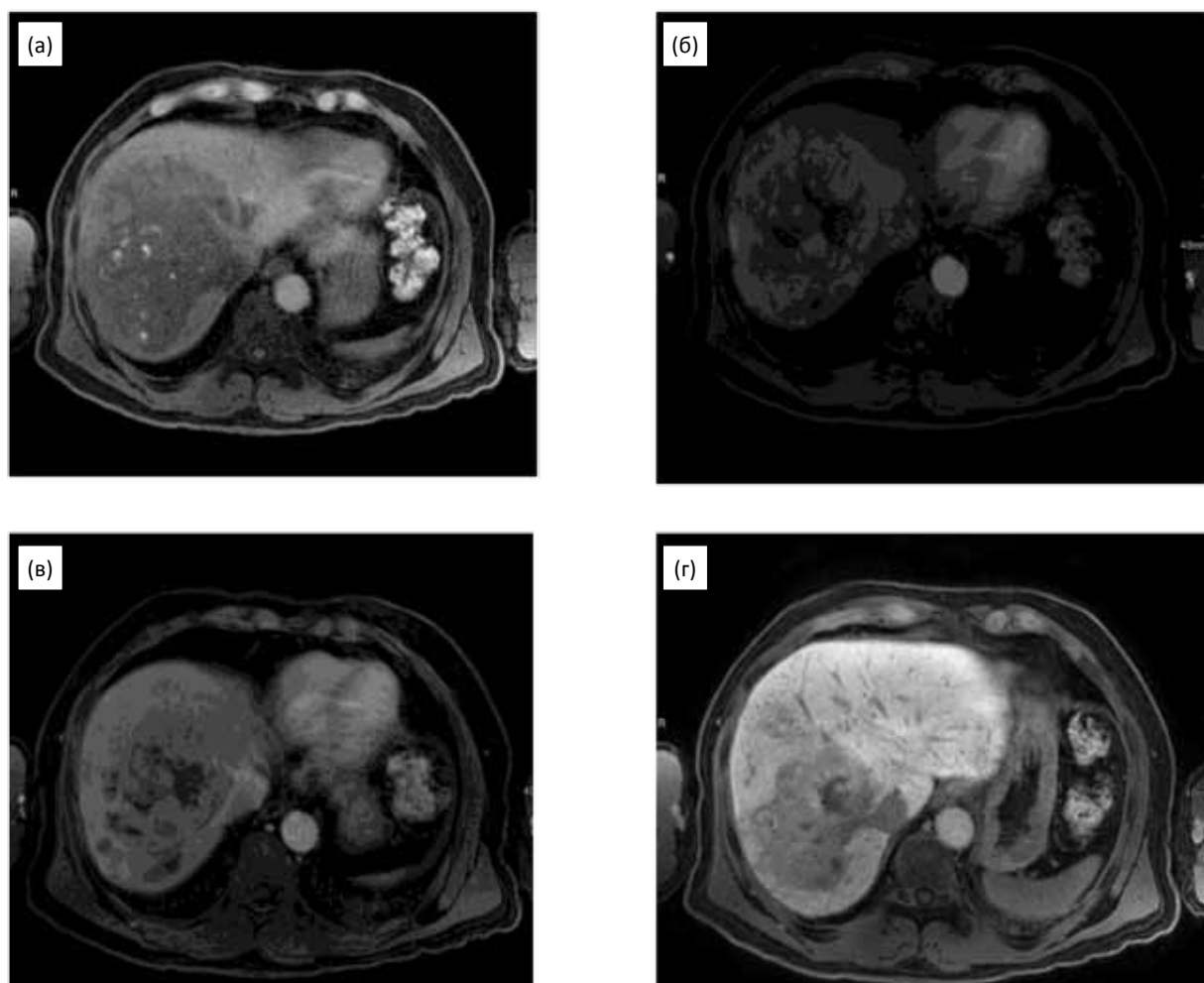


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости: (а) — T_1 -взвешенное нативное изображение; (б) — T_1 -взвешенное изображение после внутривенного введения контрастного препарата (артериальная фаза); (в) — T_1 -взвешенное изображение в венозной фазе; (г) — T_1 -взвешенное изображение в отсроченной гепатобилиарной фазе через 20 мин после введения контрастного препарата

Fig. 3. Abdominal MRI scan: (a) — T_1 WI; (б) — T_1 WI arterial phase; (в) — T_1 WI portal venous phase; (г) — T_1 WI hepatobiliary delayed phase

Результаты и обсуждение

В данном клиническом наблюдении представлены сведения о пациенте среднего возраста с ГЦК без привычного фонового изменения паренхимы печени и вирусной нагрузки, что обусловило расширение дифференциального поиска.

В настоящее время диагностическое обследование следует начинать с классической версии УЗИ, дополненной ЦДК и эластографией печени сдвиговой волной (2D-SWE). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), неинвазивные методы диагностики, такие как 2D-SWE, позволяют с высокой

степенью достоверности определить плотность очагового образования на начальных этапах заболевания с последующей мобильной динамикой патологического процесса в структуре печени.

Обращает на себя внимание тот факт, что в данном клиническом случае описан пример развития ГЦК у мужчины средних лет на фоне практически неизменной печени. Важен тот факт, что эффективность УЗИ в таких случаях напрямую зависит от опыта оператора и качества оборудования. Поскольку 2D-SWE показала отсутствие наличия цирроза печени, применение неинвазивных критериев, разработанных AASLD и дополненных LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), невозможно [15]. Результатом мультипараметрического исследования является сокращение дифференциального ряда уже на первичном этапе лучевой диагностики. Следует отметить, что активно развивающаяся методика контраст-усиленного ультразвукового исследования, несомненно, позволяет достичь нового уровня визуализации, позволяя уверенно дифференцировать ГЦК на ранней стадии и доброкачественные очаговые образования печени [17].

Рутинное применение МРТ для скрининга ГЦК является экономически нецелесообразным, поэтому используется как уточняющее исследование или в случае, когда УЗИ провести невозможно (деформация грудной стенки, абдоминальное ожирение, повышение пневматизации кишечника). «Золотым стандартом» является пункционная аспирационная биопсия очагового образования печени под ультразвуковым контролем с последующим патоморфологическим исследованием биоптата. Согласно действующим рекомендациям, биопсия необходима во всех случаях, когда ГЦК выявлена в печени без признаков цирроза [17]. Поэтому биопсия является неотъемлемой и заключительной частью дальнейшей тактики лечения пациента.

Заключение

Проведение комплексного мультипараметрического инструментального диагностического исследования позволило в данном нестандартном клиническом случае оптимизировать существующий алгоритм и своевременно направить пациента в специализированное учреждение.

Список литературы / References

1. Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
2. Назаренко АВ, Ткачев СИ, Алиева СБ и др. Современные методики дистанционной лучевой терапии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком. *Медицинский алфавит*. 2019;1(10):29-34. [Nazarenko AV, Tkachyov SI, Alieva SB, et al. Modern methods of external-beam radiation therapy in treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Medical Alphabet*. 2019;1(10):29-34. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-10(385)-29-34.
3. Bosh FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19:271-85.
4. Beasley RP, Hwang LY. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. 5. Viral Hepatitis and Liver Disease. Baltimore: Williams SI, Wilkins, 1991:532-5.
5. Huo TI, Lee SD, Wu JC. For hepatocellular carcinoma: look for a perfect classification system. *J Hepatol*. 2004;40(6):1041-2.
6. Soper R, Himmelreich U, Painter D, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma and precursors using proton resonance spectroscopy and statistical classification strategy. *Pathology*. 2007;34(5):417-22.
7. Jeong S, Aviat H, Katamura Y, et al. Low-dose intermittent interferon — alpha therapy for HCV — related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterology*. 2007;113:5188-95.
8. Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, et al. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2007;31:1245-50.
9. Акберов РФ, Зогот СР, Ким АБ. Комплексная клиничко-лучевая диагностика холангиоцеллюлярного рака. *Врач-аспирант*. 2011; 5.1(48):121-5. [Akberov RF, Sogot MS, Kim AB. Complex clinical and radiological diagnostics of cholangiocellular cancer. *Doctor-Graduate Student*. 2011;5.1(48):121-5. (In Russ.)].

10. Труфанов ГЕ. Лучевая диагностика заболеваний печени (МРТ, КТ, УЗИ ОФЭКТ и ПЭТ). Под ред. Г.Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 263 с. [Trufanov GE. Radiation diagnostics of liver diseases (MRI, CT, ultrasound, SPECT and PET). Ed. by GE Trufanov. Moscow. 2008. 263 p. (In Russ.)].
 11. Акберов РФ, Зиятдинов КШ, Зогот СР и др. УЗИ в сочетании с магнитно-резонансной томографией в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных очаговых заболеваний печени. Поволжский Онкологический Вестник. 2012;1:15-21. [Akberov RF, Ziatdinov KSh, Sogot CP, et al. Ultrasound in combination with magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of malignant and benign focal liver diseases. Povolzhsky Cancer Bulletin. 2012;1:15-21. (In Russ.)].
 12. Alba E, Valls C, Domingues J, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. Am J Roentgenol. 2008;190(5):1341-8.
 13. Гранов ДА. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке. Практическая онкология. 2008;9(4):273-40. [Granov DA. Liver transplantation in hepatocellular cancer. Practical Oncology. 2008;9(4):273-40 (In Russ.)].
 14. Базин ИС. Гепатоцеллюлярный рак — современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2008;9(4):216-29. [Bazin IS. Hepatocellular cancer — current state of the problem. Practical Oncology. 2008;9(4):216-29 (In Russ.)].
 15. Борсуков АВ. Эластография сдвиговой волны в диагностике метастатического поражения печени при проведении мультипараметрического ультразвукового исследования. Колопроктология. 2017;S2(60):26-31. [Borsukov AV, Morozova TG. Shearwave Elastography In The Liver Metastase Diagnosis During Multiparametric Ultrasound. Coloproctology. 2017;S2(60):26-31 (In Russ.)].
 16. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. Radiology. 2014 Oct; 273(1):30-50. DOI: 10.1148/radiol.14132362
 17. Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. 'Malignant' perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. Sarcoma. 2012;2012.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.
- Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.
- Сведения об авторах**
Борсуков Алексей Васильевич, профессор, доктор медицинских наук, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ, SPIN-код: 9412-4149, e-mail: bor55@yandex.ru.
Горбатенко Ольга Александровна, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СГМУ, SPIN-код: 5060-7919, e-mail: o.gorbatenkon@gmail.com.
Венидиктова Дарья Юрьевна, младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ, SPIN-код: 8489-0188, e-mail: 92darv@gmail.com.
Тагиль Антон Олегович, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СГМУ, SPIN-код: 4740-8156, e-mail: anton.tagil95@gmail.com.
Ковалев Андрей Алексеевич, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СГМУ, e-mail: kvvbch@gmail.com.

Multiparametric Ultrasound in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients without Cirrhosis (Clinical Case)

A.V. Borsukov¹, O.A. Gorbatenko¹, D.Yu. Venidiktova¹, A.O. Tagil², A.A. Kovalev²

¹ Problem Scientific-Research Laboratory "Diagnostic Researches and Miniinvasive Technologies", Smolensk State Medical University; 28 Krupskaya st., Smolensk, Russia 214019

² Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Smolensk State Medical University; 28 Krupskaya st., Smolensk, Russia 214019

Abstract

Purpose: To demonstrate the capabilities of a complex of multiparametric ultrasound and MRI with intravenous contrast in the detection and characterization of atypical hepatocellular carcinoma with the example of a clinical case of a middle-aged patient without liver cirrhosis.

Material and methods: Comprehensive study of medical history, outpatient records, results of clinical, laboratory, instrumental and morphological methods with independent retrospective analysis of the histological preparation of focal liver lesion.

Results: Diagnostic search data are presented in a 48-year-old patient with hepatocellular carcinoma without signs of liver cirrhosis. The diagnosis required 1.5 months of examination in gastroenterological department, repeated review of the histological preparation by morphologists. The disease debuted with weakness after physical exertion, which was noted during a planned multiparameter abdomen ultrasound examination. During the study, multiple focal formations with uneven fuzzy contours, an inhomogeneous structure were visualized. Stiffness of the parenchyma in focal liver lesion is 108.29 kPa due to 2D-SWE. Further tactics consisted of hospitalization with further laboratory examination and abdomen MRI with intravenous contrast enhancement. Considering the results of instrumental examination, the patient was prescribed a puncture aspiration biopsy of focal liver lesion under ultrasound control followed by morphological verification.

Conclusion: The presented clinical observation demonstrates the need of use an integrated approach in instrumental imaging methods in the diagnosis of atypical hepatocellular carcinoma.

Key words: *hepatocellular carcinoma, multiparameter ultrasound, magnetic resonance imaging*

For citation: Borsukov AV, Gorbatenko OA, Venidiktova DYU, Tagil AO, Kovalev AA. Multiparametric Ultrasound in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients without Cirrhosis (Clinical Case). Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):86-93. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-86-93

Information about the authors:

Borsukov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Gorbatenko O.A., <https://orcid.org/0000-0002-8820-7713>

Venidiktova D.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>

Tagil A.O., <https://orcid.org/0000-0001-6400-8405>

Kovalev A.A., <https://orcid.org/0000-0001-7233-3806>

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ»

ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. ниже п. 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных (целиком или частично) статей и статей, уже рассматриваемых для публикации в другом журнале, не допускается.

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие требованиям редакции, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница файла со статьей должна содержать:

- название статьи;
- инициалы и фамилии всех авторов;
- полное наименование и полный адрес учреждения с индексом;
- ФИО (полностью), адрес электронной почты и телефон автора, ответственного за связь с редакцией.

Пример оформления:

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С.С. Силаев¹, А.А. Орлов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 3.

Контакты: Сергей Сергеевич Силаев, s.silaev@gmail.com

Последняя страница должна содержать:

1) сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью;
- занимаемая должность;
- ученая степень, ученое звание;
- персональный международный идентификатор ORCID. Идентификатор ORCID можно получить на портале <http://orcid.org>. Нужно войти на этот портал, зарегистрироваться и получить этот идентификатор.
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp);
- контактный телефон (в журнале не публикуется).

2) сведения о каждом из остальных авторов статьи:

- фамилия, имя, отчество полностью;
- занимаемая должность;
- ученая степень, ученое звание;
- адрес электронной почты;
- ORCID.

Информация об авторах с идентификатором ORCID помещается после списка авторов по-английски. Пример такой записи:

Information about the authors:

Korenkov I.P., <http://orcid.org/0000-0002-3879-1245>

Demin V.F., <http://orcid.org/0000-0003-4652-1250>

Soloviev V.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>

Информация на первой и последней страницах предоставляется на русском и английском языках.

3. Оформление текста

Рекомендуется редактор Word for Windows; шрифт Times New Roman 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 0,6 см устанавливается командами компьютера: «Формат — Абзац — Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов, все поля документа по 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

4. Объем статьи (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья — не более 15 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев — не более 8 страниц.

Обзор литературы — не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

5. Резюме

К статьям всех видов должно быть приложено резюме на русском и английском языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики. Для оригинальных статей резюме может быть структурированным (введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, выводы). Объем резюме — не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

После резюме указываются **ключевые слова на русском и английском языках** числом от 3 до 10.

6. Структура статьи

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение;
- материалы и методы;
- результаты;
- обсуждение;
- заключение (выводы);
- благодарности (раздел не является обязательным).

Кроме того, в соответствии с правилами Scopus и PubMed, статья должна содержать:

- информацию о вкладе всех авторов (см. ниже п. 6.2.1);
- информацию о конфликте интересов (см. п. 6.2.2);
- информацию о финансировании исследования (см. п. 6.2.3);
- указание на наличие информированного согласия пациентов (для статей с авторскими исследованиями и обзорами клинических случаев) (см. п. 6.2.4);
- информацию о соблюдении прав животных (для статей с авторскими исследованиями, использующими лабораторных животных) (см. п. 6.2.4).

Вышеуказанные данные должны быть приведены после списка литературы.

6.1. Разделы оригинальной статьи

Введение. Краткий обзор состояния вопроса, обоснование актуальности исследования, его цель.

Материалы и методы. Подробное изложение всех аспектов дизайна исследования: критерии включения и исключения пациентов, основные и дополнительные оцениваемые параметры, методики исследования, использованная аппаратура, способы и принципы распределения на группы, методы статистического анализа. Описанные методы исследования должны гарантировать возможность воспроизведения результатов. При перечислении использованной аппаратуры в скобках указываются производитель и страна; при перечислении используемых в ходе работы лекарственных препаратов и химических веществ — их международные непатентованные (общепринятые) названия, дозы, пути введения.

Результаты. Они должны быть представлены в логической последовательности, отражать данные описанного выше исследования без ссылок на литературные источники. Результаты представляются четко, в виде коротких описаний с указаниями на графики, таблицы и рисунки. Раздел предпочтительно начинать с графика или таблицы, демонстрирующей отбор пациентов для анализа («patient flow chart»), чтобы объяснить формирование исследуемой группы.

Обсуждение. Выделение новых и важных аспектов по результатам проведенного исследования, анализ возможных механизмов или толкование полученных результатов, сопоставление собственных результатов с данными других исследователей. Возможно включение обоснованных рекомендаций для клинической практики и применения полученных данных в предстоящих исследованиях. Раздел должен завершаться констатацией сильных и слабых сторон проведенного исследования в сравнении с существующими аналогами. Следует избегать повторения сведений из раздела «Введение» и подробного перечисления данных из раздела «Результаты».

Заключение. Должно быть кратким и лаконичным (не более 1 абзаца). Подведение итога проделанной работы и гипотеза авторов о значении полученных данных в рамках патогенеза, лечения, диагностики; перспективы использования полученных данных.

6.2. Этические вопросы и дополнительные атрибуты статьи

6.2.1. Авторство и вклад авторов

В соответствии с рекомендациями ICMJE право называться автором имеют только те лица, которые внесли значительный вклад в концепцию и дизайн исследования или в сбор, анализ и интерпретацию данных, активно участвовали в подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений, участвовали в окончательном утверждении версии статьи, которая сдается в печать, и согласны принять на себя ответственность за содержание статьи.

Первым в списке авторов следует быть автору, который принимал наибольшее участие в проведении работы и подготовке рукописи. Ему надлежит быть и ответственным за связь с редакцией и читателями (после публикации статьи). При утверждении в печать окончательной версии статьи он должен убедиться, что соавторы ее видели и одобрили.

Пример оформления информации о вкладе авторов:

Вклад авторов:

С.С. Силаев: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи.

А.А. Орлов: получение данных для анализа, анализ полученных данных; написание текста рукописи.

Исключительно обеспечение финансирования, предоставление лабораторных материалов и инструментов, техническое редактирование рукописи, научная консультация или общее руководство исследовательским коллективом не оправдывают включения в состав авторской группы.

Все члены исследовательского коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении работы и написании статьи, должны быть перечислены с их согласия в разделе «Благодарности» с указанием их участия. Например:

Благодарности. Авторы выражают благодарность главному врачу ГКБ № 31 А.Б. Ветрову за административную поддержку исследования.

6.2.2. Конфликт интересов

Наличие конфликта интересов для всех авторов следует указывать во всех статьях. Конфликт интересов подразумевает наличие каких-либо связей и/или личной заинтересованности, которые потенциально могут повлиять на результаты, интерпретацию полученных

данных, объективное их восприятие, в частности финансовые отношения и сотрудничество с какими-либо организациями (например, получение гонораров, образовательных грантов, участие в экспертных советах, членство, трудовые отношения, консультационная работа или другие интересы) или нефинансовая заинтересованность (например, личные или профессиональные взаимоотношения, знакомства и пр.), касающиеся рассматриваемых в статье вопросов и/или материалов.

В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует указать следующее:

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

6.2.3. Финансирование исследования

Для статьи с авторским исследованием необходимо указать, получало ли исследование финансовую поддержку, и в случае наличия финансирования — его источник (грант, поддержка компании и т.д.). Например:

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Или:

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании Phizer.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 111111-111).

6.2.4. Соблюдение прав больных и правил биоэтики

Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена и инициалы больных, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только она не представляет большую научную ценность или если больной (или его родитель/опекун) не предоставит письменное согласие на публикацию. В таком случае авторы должны сообщить больным, что материал, позволяющий установить их личность, после публикации будет доступен через Интернет. Для публикации результатов оригинальной работы авторы должны сообщить о наличии письменного информированного согласия больного (больных) на распространение информации в статье, разместив после списка литературы следующее указание:

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Если статья включает обзор 1 клинического случая:

Информированное согласие. Пациент(ка) подписал(а) информированное согласие на публикацию своих данных.

Если пациент не достиг 18 лет:

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Если в исследование/обзор включены несколько пациентов детского возраста:

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указать, соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных:

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

7. Единицы измерения и сокращения

Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле неизвестны большинству читателей журнала. Сокращение следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи. Употребление любых, даже общепринятых, сокращений в названии статьи недопустимо, за исключением КТ, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ.

Единицы измерений должны быть приведены в Международной системе единиц СИ. Примеры: кВ, МБк, Гр, мЗв, не рекомендуются сГр и внесистемные единицы рад, бэр и т.д.

Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. Помните, что недостоверные цифры после запятой в десятичных дробях указы-

вают не на точность исследования, а на невысокий методический уровень работы в целом. У среднеквадратического отклонения не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний:

- 3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му.
- 5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п.
- МечеНый препарат, но мечеННый технецием-99m (например) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в том числе в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) — только через точку.

Не забывайте использовать в Word надстрочные и подстрочные индексы. Например: радионуклид ^{99m}Tc , стадия $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$, показатель SUV_{max} , T_2 -взвешенное МРТ-изображение. Следует различать тире «—» и дефис «-» (используется только в составных словах). Для ввода тире используйте клавишу «Ctrl» и верхнюю правую клавишу «-» (минус) на цифровой клавиатуре. После всех синтаксических знаков делаются пробелы. Знаки процентов %, градусов температуры и сокращенные обозначения физических единиц пишутся отдельно от числа; например: 42 %, 370 МБк, 65 Гр, 24 °С, но угол 45°.

8. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы. Файлы иллюстративного материала должны позволять воспроизвести высокое качество изображения в электронной и печатной версии журнала. Если иллюстративный материал ранее был опубликован в других изданиях, автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в другом журнале, в противном случае это будет считаться плагиатом и к публикации принято не будет.

Количество иллюстраций должно соответствовать объему предоставляемой информации, избыточность иллюстраций может привести к возвращению авторам статьи для доработки на предмет сокращения.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и в обязательном порядке сопровождаться ссылками в надлежащих местах по тексту статьи. Ссылки приводятся в круглых скобках: (рис. 1), (табл. 1).

Фотографии принимаются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Глаза пациентов на фотографиях должны быть закрыты черным прямоугольником, в случае его отсутствия автор должен предоставить в редакцию письменное разрешение пациента на публикацию его фотографии.

Рисунки, графики, схемы, диаграммы принимаются к печати как черно-белые, так и цветные, выполненные в MS Excel, или как диаграммы MS Word.

Все **рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями на русском и английском языках. **Все надписи на рисунках, графиках, схемах, диаграммах также должны быть переведены на английский язык!** Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т.д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Необходимо указывать применявшийся для анализа статистический метод и соответствующее значение достоверности (*p*). **Название и примечание к таблице должны быть переведены на английский язык!**

9. Список литературы

Он формируется в виде пронумерованного списка библиографических ссылок не в алфавитном порядке, а в порядке их цитирования в основном тексте статьи. Список литературы составляется с использованием автоматической нумерации на компьютере, и эти номера приводятся в квадратных скобках по тексту статьи в качестве ссылок (например, [5]). Фамилии и инициалы авторов (именно в таком порядке) и названия цитируемых публикаций набираются прямым шрифтом.

В библиографическом описании каждого источника должны быть первые 6 авторов.

После инициалов авторов **не следует** ставить точки, название статьи и журнала **не следует** разделять знаком //. Недопустимо сокращать название отечественного журнала, названия англоязычных журналов, в том числе и сокращенные, следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате Vancouver версии АМА. Для справок можно использовать примеры оформления, приведенные на сайте https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и на латинице (подряд, пример представлен ниже). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем следует привести перевод (но не транслитерацию!) названия статьи на английский язык в квадратных скобках. Желательно вместо собственного перевода названия статьи на английский язык привести официальный перевод названия, наличие которого можно проверить, отыскав статью на eLibrary.ru.

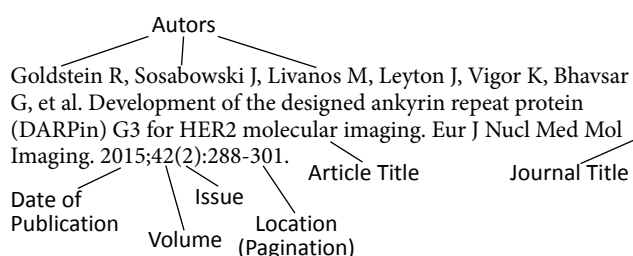
При ссылке на **монографии** необходимо указать также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

При ссылке на **авторефераты диссертаций** необходимо указать также полное название работы, докторская это или кандидатская, год, место издания, число страниц.

При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, необходимо указать полный электронный адрес цитируемого источника.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Последний сайт помимо DOI автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования Vancouver версии АМА.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы



Обычная статья в российском журнале:

Крылов АС, Рыжков АД, Крылова МА, Михайлова ЕВ, Станякина ЕЕ, Жуков ГА и др. Радионуклидная диагностика с ^{99m}Tc -технетрилом злокачественных опухолей головы и шеи у детей. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(3):47-57. [Krylov AS, Ryzhkov AD, Krylova MA, Mikhailova EV, Stanyakina EE, Zhukov GA, et al. Radionuclide diagnosis with ^{99m}Tc -MIBI of malignant tumors of the head and neck in children. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2019;2(3):47-57. (In Russ.)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2019-2-3-47-57.

Обычная статья в международном журнале с указанием DOI и PMID:

Stenzl A. Salvage lymph node dissection in recurrent prostate cancer patients. Eur Urol. 2011;60(5):944-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.027. PMID: 21862206.

Статья в сборнике научных трудов:

Grignon DJ. Neoplasms of the urinary bladder. In: Urologic Surgical Pathology. Eds.: Bostwick DG, Eble JN. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc, 1997. P.216-305.

Тезисы доклада в материалах конференции:

Christensen S, Oppacher F. An analysis Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG. Editors. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

ПРАВИЛА ОПУБЛИКОВАНИЯ

Общие положения

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной. Корреспонденция с рецензентом ведётся через ответственного секретаря. После окончательного решения о принятии или отклонении работы все авторы получают электронное информа-

ционное письмо с уведомлением о рассмотрении статьи.

- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- При обнаружении автором ошибок в статье до момента публикации или в случае, когда редактор сообщает автору, что получил сведения от третьей стороны о существенных ошибках в статье, автор обязан взаимодействовать с редактором журнала с целью скорейшего изъятия статьи из вёрстки и её исправления.
- Если ошибки обнаружены после выхода номера журнала, автор так же обязан взаимодействовать с редактором и следовать его инструкциям по решению данного вопроса в индивидуальном порядке.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала.
- Все статьи принимаются к печати бесплатно.

В случае затруднений при оформлении рукописи звоните в редакцию — ответственный секретарь редакции Данзанова Татьяна Юрьевна, тел. +7-903-199-07-22, e-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru

Авторские права

Авторы, публикующие статью в данном журнале, соглашаются со следующим:

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу.

Приватность

Указанные Вами при регистрации имена и адреса будут использованы исключительно в технических целях для контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) при подготовке Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям.

ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия», проходят обязательное анонимное («слепое») рецензирование (авторы рукописи не знают рецензентов и получают письмо с их замечаниями за подписью главного редактора).

1. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета и редакционной коллегии, а также приглашенными рецензентами — ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины России и других стран. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает главный редактор, заместитель главного редактора, научный редактор, заведующий редакцией. Срок рецензирования составляет 2–4 недели, но по просьбе рецензента он может быть продлен.

2. Каждая статья направляется двум рецензентам.

3. Каждый рецензент имеет право отказаться от рецензии в случае наличия явного конфликта интересов, отражающегося на восприятии и интерпретации материалов рукописи. По итогам рассмотрения рукописи рецензент даёт рекомендации о дальнейшей судьбе статьи (каждое решение рецензента обосновывается):

- статья рекомендуется к публикации в настоящем виде;
- статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков;
- статья нуждается в дополнительном рецензировании другим специалистом;
- статья не может быть опубликована в журнале.

4. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, редакция журнала направляет автору текст рецен-

зии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработка статьи не должна занимать более двух месяцев с момента отправки электронного сообщения авторам о необходимости внесения изменений. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

5. В случае отказа авторов от доработки материалов, они должны в письменной или устной форме уведомить редакцию о своем отказе от публикации статьи. Если авторы не возвращают доработанный вариант по истечении 3 месяцев со дня отправки рецензии, даже при отсутствии сведений от авторов с отказом от доработки статьи, редакция снимает её с учета. В подобных ситуациях авторам направляется соответствующее уведомление о снятии рукописи с регистрации в связи с истечением срока, отведенного на доработку.

6. Если у автора и рецензентов возникли неразрешимые противоречия относительно рукописи, редколлегия вправе направить рукопись на дополнительное рецензирование. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор на заседании редакционной коллегии.

7. Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной коллегии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается.

8. После принятия редколлгией журнала решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает сроки публикации.

9. Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о публикации принимается редакционной коллегией. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

10. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 лет. Редакция издания направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса. Рецензия с указанием автора рецензии может быть предоставлена по запросу экспертных советов в ВАК.