



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 № 2

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

Учредитель и издатель

НП «Общество интервенционных онкорadiологов»,
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 15.06.2020.
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., проф., академик РАН, зам. 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., проф. 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 им. Н.Н.Александрова (Минск, Белоруссия).

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

Борсуков Алексей Васильевич — д.м.н., проф., 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., проф., 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., проф., 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., проф., член-корр. РАН, зав. 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., проф., 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., проф., Инженерно-физический институт биомедицины НИЯУ МИФИ (Москва).

Кочергина Наталия Васильевна — д.м.н., проф., 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., проф., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ 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., проф., зав. 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., проф., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФБГОУ ВО Курского государственного медицинского университета МЗ РФ (Курск).

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

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

Чекалова Марина Альбертовна — д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения 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 Вены (Австрия).

Важенин Владимир Андреевич — академик РАН, д.м.н., проф., 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., проф., руководитель рентгенологического отдела, зав. 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., проф., 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 — проф., 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 — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Обнинск).

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

Лишманов Юрий Борисович — академик РАН, д.м.н., проф., руководитель научного направления НИИ кардиологии Томского научно-медицинского исследовательского центра РАН (Томск).

Митьков Владимир Вячеславович — д.м.н., проф., заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФГБОУ 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., проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии и рентгено-радиологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». (Москва).

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

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

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

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

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

Фролова Ирина Георгиевна — д.м.н., проф., заведующая отделением лучевой диагностики НИИ онкологии Томского научно-медицинского исследовательского центра РАН (Томск).

Хмелевский Евгений Витальевич — д.м.н., проф., руководитель отдела лучевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Москва).

Чернов Владимир Иванович — д.м.н., проф., заведующий отделением радионуклидной диагностики, зам. директора по научной работе и инновационной деятельности НИИ онкологии Томского научно-медицинского исследовательского центра РАН (Томск).

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович — д.м.н., проф., академик РАН, директор НИИ онкологии Томского научно-медицинского исследовательского центра РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Томск).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

*И.А. Гладилина, М.А. Шабанов, О.А. Кравец, Ф.О. Захидова, С.М. Иванов,
Д.И. Федосеенко, А.В. Егорова, С.В. Чулкова*

Постлучевые повреждения легких 9

*В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, Т.Н. Борисова, С.Б. Алиева, Д.С. Романов,
Е.В. Тимошкина, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, Н.С. Бесова*

**Лучевая терапия плоскоклеточного рака анального канала: поиски
оптимальных решений 19**

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

А.В. Парнас, В.С. Ильяков, А.И. Михайлов, М.Б. Долгушин

**Современный взгляд на использование в нейроонкологии
позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-фторэтилтирозином,
совмещенной с компьютерной томографией 31**

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С.Ю. Игнатенков, И.Ю. Кудрявцев, К.А. Кузьминых, О.А. Скугарева, Э.А. Добросоцкая

**Локальная гипертермия в неoadъювантной химиолучевой терапии
рака прямой кишки 43**

*М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, А.Ю. Шкляр, С.А. Стикина, Е.Н. Сухочев,
В.Б. Здобников, Б.В. Петров*

**Селективная внутриартериальная химиоинфузия с паллиативной
целью у пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи
после завершнного химиолучевого лечения 51**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ

А.А. Липенгольц, А.М. Арнопольская, И.Н. Шейно, В.Н. Кулаков

**Экспериментальное подтверждение противоопухолевой эффективности
нейтрон-захватной терапии с гадолинием 63**

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Б.Я. Наркевич, А.Н. Моисеев, С.А. Рыжов

**Разработка глоссария терминов и понятий по медицинской радиологии
и радиационной безопасности 71**



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. 2

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

FOUNDED IN 2018

Founder and Publisher

Non-Profit Partnership "Society of Interventional
Oncoradiologists"
115583, Moscow, Eletskaia 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 ПИИ № ФС77-72406 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

Moscow

Signed to the print 15.06.2020.
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 #

EDITOR-IN-CHIEF

Boris I. Dolgushin — Academician of the RAS, Dr. Sci. Med., Prof., 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 the Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the 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 RMAPGE (Moscow).

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL TEAM

Vladimir V. Akinfeev — PhD Med., Head of the Angiography Department of N.N. Alexandrov State Scientific and Practical Center for Oncology and Medical Radiology (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 NMRC (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 of 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. of RAS, the Chief of the Department of Radiology and Radiosurgery of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (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.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center (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, the Institute 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 — Academician of the RAS, Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Director of Scientific Work of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow).

Andrei A. Stanghevskii — Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Director of Scientific Work of 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 BOARD

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

Vladimir A. Vazhenin — Academician of the RAS, Dr. Sci. Med., 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 M.F. Vladimirovsky Radiology Department of 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 the 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 — Academician of the RAS, Dr. Sci. Med., Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, General Director of the NMRCR (Moscow).

Yurii B. Lishmanov — Academician of the RAS, Dr. Sci. Med., Prof., 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 RMAPGE (Moscow).

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

Nikolay V. Nudnov — Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Director for Scientific Work of the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, Professor of Oncology and Radiology of the Department of Peoples' Friendship University (Moscow).

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

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

Victor S. Skuridin — Dr. Sci. Tech., Prof., Head of Laboratory No. 31 of the Nuclear Reactor of TPU, Educational and Scientific Center «Research Nuclear Reactor», 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 of the 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, of the RAS (Tomsk).

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

RADIOTHERAPY

- I.A. Gladilina, M.A. Shabanov, O.A. Kravets, F.O. Zakhidova, S.M. Ivanov,
D.I. Fedoseenko, A.V. Egorova, S.V. Chulkova*
Radiation-Induced Lung Injury 9
- V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, T.N. Borisova, S.B. Alieva, D.S. Romanov,
E.V. Timoshkina, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev, N.S. Besova*
**Radiotherapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal:
Search for Optimal Solutions** 19

NUCLEAR MEDICINE

- A.V. Parnas, V.S. Iljakov, A.I. Mikhaylov, M.B. Dolgushin*
**A Modern View of the Use of Positron Emission Tomography
with ^{18}F -fluoroethyltyrosine Combined with Computed Tomography
in Neurooncology** 31

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

- S.Yu. Ignatenkov, I.Yu. Kudryavtsev, K.A. Kuzminykh,
O.A. Skugareva, E.A. Dobrosotskaya*
**Regional Hyperthermia in Neo-Adjuvant Chemoradiotherapy
of Rectal Cancer** 43
- M.S. Olshansky, N.A. Znatkova, A.Yu. Shklyarov, S.A. Stikina, E.N. Suhochev,
V.B. Zdobnikov, B.V. Petrov*
**Selective Intra-Arterial Chemoinfusion with Palliative Purpose in
Patients with Relapses of Squamous Cell Carcinoma of the Head and
Neck after Completed Chemoradiotherapy** 51

EXPERIMENTAL RADIOLOGY

- A.A. Lipengolts, A.M. Arnopolskaya, I.N. Sheino, V.N. Kulakov*
**Experimental Proof of Gadolinium Neutron Capture
Therapy Antitumor Efficacy** 63

PROFESSIONAL EDUCATION

- B.Ya. Narkevich, A.N. Moiseev, S.A. Ryzhov*
**Development of a Glossary of Terms and Concepts on Medical Radiology
and Radiation Safety** 71

ПОСТЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

**И.А. Гладилина^{1,2}, М.А. Шабанов¹, О.А. Кравец¹, Ф.О. Захидова¹,
С.М. Иванов¹, Д.И. Федосеенко¹, А.В. Егорова², С.В. Чулкова^{1,2}**

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Гладилина Ирина Анатольевна, 0152@mail.ru

Реферат

Наравне с хирургическим и химиотерапевтическим воздействием, лучевая терапия является основным методом лечения злокачественных опухолей. Такое лечение нередко сопровождается различными побочными эффектами. В основе их лежат повреждения структуры клеток ионизирующим излучением. В настоящее время разработаны критерии оценки лучевых повреждений. Одним из таких повреждений является лучевой пульмонит, который способен отрицательно влиять на качество жизни пациентов. Благодаря внедрению в клиническую практику современных методов лучевой терапии, лучевой диагностики и новейших лекарственных препаратов, стало возможно минимизировать риск возникновения лучевых пульмонитов после лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, ионизирующее излучение, лучевой пульмонит, компьютерная томография

Для цитирования: Гладилина И.А., Шабанов М.А., Кравец О.А., Захидова Ф.О., Иванов С.М., Федосеенко Д.И., Егорова А.В., Чулкова С.В. Постлучевые повреждения легких. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):9-18.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-9-18

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является основным методом лечения злокачественных новообразований. Около 70 % больных со злокачественными новообразованиями получают ЛТ в монорежиме, комбинированной или комплексной программах лечения [1]. ЛТ может сопровождаться различными побочными эффектами, которые могут влиять на качество жизни пациентов [2–7].

Побочные эффекты ЛТ подразделяются на ранние и поздние лучевые повреждения. Ранние лучевые повреждения возникают во время лечения или сразу после его завершения и обычно проходят в течение 4–6 нед. Поздние лучевые повреждения наблюдаются в сроки от 3 мес и более после

завершения ЛТ и могут носить постоянный характер. Побочные эффекты ЛТ проявляются как местными лучевыми повреждениями, возникающими в зоне радиационного воздействия (кожа, слизистые оболочки, внутренние органы), так и общими [8].

Ионизирующее излучение (ИИ) вызывает повреждение ДНК, включая более 20 типов повреждений основания, разрывы одной и двойной цепи спиралей ДНК и сшивки ДНК [9].

Повреждение молекулы-мишени происходит в результате прямого и непрямого (косвенного) действия ИИ. При прямом механизме радиационно-индуцированного повреждения клеток происходит непосредственное взаимодействие ИИ с молекулой-мишенью. Второй механизм радиацион-

но-индуцированного повреждения клеток осуществляется активными продуктами (в основном, радикалами), образовавшимися из других молекул в результате их непосредственного взаимодействия с ИИ. Этот косвенный механизм составляет приблизительно две трети биологического повреждения клеток и является основным механизмом гипотезы «кислородной фиксации».

Помимо образования свободных радикалов существует и другой механизм непрямого действия ИИ, заключающийся в возникновении воспалительного процесса. После облучения в окружающей ткани начинается провоспалительная реакция, которая приводит к образованию многочисленных провоспалительных цитокинов и хемокинов. К ним относятся интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). TGF- β имеет особое значение в патофизиологии радиационного фиброза легких и кожи [10, 11].

Реакция нормальных тканей, индуцированная облучением, зависит от размера фракции (величины разовой дозы), величины суммарной поглощенной дозы, ее мощности, вида излучения, объема облучения, пространственного распределения поглощенной дозы в облучаемом объеме, индивидуальной радиочувствительности органов и тканей, методики ЛТ, индивидуальных характеристик пациентов, одновременного применения ЛТ с химиотерапией и других факторов. Чем в меньшей степени суммарная поглощенная доза излучения превышает уровень толерантности облучаемых тканей, тем реже наблюдаются местные лучевые повреждения.

Для оценки ранних и поздних радиационно-индуцированных эффектов нормальных тканей чаще всего используются схемы, разработанные Онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European

Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и Национальным институтом рака (National Cancer Institute, NCI). Система оценки поздних эффектов нормальных тканей (Late Effects Normal Tissue Task Force, LENT) была принята RTOG и EORTC в 1995 г. Классификация основана на четырех параметрах, обозначаемых SOMA (Subjective, Objective, Management, Analytic) — субъективный, объективный, лечебный и диагностический.

В 1997 г. NCI, RTOG и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пересмотрели и расширили критерии оценки осложнений путем интеграции химиотерапии, ЛТ и хирургических методов лечения. Третья версия оценки ранних и поздних эффектов нормальных тканей была кардинально пересмотрена в общих терминологических критериях неблагоприятных событий после лечения (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE V. 3.0).

Таким образом, важнейшим условием проведения ЛТ является не только достижение полного ответа опухоли на лечение, но и сохранение жизнеспособности нормальных органов и тканей, находящихся в зоне воздействия ИИ. Исход заболевания неблагоприятен, если превышает уровень толерантности нормальных органов и тканей. Наступающие при этом постлучевые повреждения могут протекать не менее тяжело, чем основное заболевание.

Прогноз поздних лучевых повреждений нормальных органов и тканей строится на основании дозо-объемных параметров согласно руководству для лучевых терапевтов QUANTEC [12].

Лучевые повреждения легких

Лучевой пульмонит — это острый интерстициальный отек легочной ткани, который может развиваться у 5–15 % больных, получивших ЛТ по поводу рака легких, пищевода, молочной железы, злокачественных новообразований средостения, лимфомы [13].

Легочная ткань обладает низкой толерантностью к действию ИИ. Под действием ИИ происходят следующие изменения со стороны легочной ткани:

1. Поражение альвеолярных клеток II типа. Интересен факт, что патофизиологические изменения в пневмоцитах типа II можно увидеть уже через 1 ч после облучения.

2. В результате поражения альвеолярных клеток II типа уменьшается синтез сурфактанта, так как он синтезируется и секретируется альвеолоцитами II типа. Уменьшение синтеза сурфактанта приводит к повышению поверхностного натяжения в альвеолах и спаданию альвеол. Помимо антиателектатической функции сурфактант участвует в антибактериальной защите альвеол, повышает активность альвеолярных макрофагов, улучшает функцию мукоцилиарной системы, ингибирует ряд медиаторов воспаления при синдроме острого повреждения легких и остром дистресс-синдроме у взрослых.

3. Поражение капиллярного эндотелия приводит к образованию тромбоцитарных тромбов с последующей обструкцией просвета сосудов.

4. Активация процесса синтеза противовоспалительных цитокинов и факторов роста фибробластов (FGFs), являющимися мощными хемоаттрактантами, которым определяется значительная роль в усилении и продлении воспалительной реакции. К противовоспалительным цитокинам принадлежат макрофагальный воспалительный пептид 2 (MIP2), макрофагальный воспалительный пептид 1 α (MIP1 α), моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP1).

Перечисленные изменения возникают от 1 до 3 мес (латентный период) после ЛТ и приводят к развитию острого пульмонита, который играет важную роль в формировании фиброзов легких. Время возникновения пульмонита и его тяжесть зависят от ряда факторов, связанных с лечением, таких как суммарная доставляемая доза,

объем облучения легких, режим фракционирования и применение химиотерапии. Кроме того, существуют факторы, связанные с пациентом: перенесенные заболевания легких, плохая легочная функция и оксигенация крови в легких, генетические предрасположенности [14, 15].

Если репопуляция паренхиматозных клеток не происходит, то через 6 мес образуется фиброзная ткань, которая приводит к уменьшению лёгочного кровотока, артериальной гипоксии [16].

Основными симптомами радиационного пульмонита являются одышка, кашель и высокая пиковая лихорадка. Несмотря на то, что у части пациентов клинические симптомы пульмонита могут регрессировать, к сожалению, у большинства из них развивается прогрессирующий фиброз легких. Интересен факт, что постлучевой фиброз легких (ПФЛ) может развиваться в отсутствие предшествующей острой фазы. Фиброз легких развивается через 6–24 мес после ЛТ, но затем стабилизируется через 2 года. Симптомы ПФЛ пропорциональны степени поражения паренхимы легкого и ранее существовавшего легочного резерва и, как правило, минимальны, если фиброз ограничен менее 50 % объёма одного легкого. Если фиброз превышает этот предел, то появляется одышка. Это состояние может привести к хронической легочной недостаточности, с дальнейшим прогрессированием процесса и развитием хронического легочного сердца, вызванного легочной гипертензией и ортопноэ [17].

Частота ПФЛ возрастает в несколько раз чаще при применении ЛТ на фоне химиотерапии препаратами блеомицин, метотрексат, митомицин, нитрозомочевина, алкилирующими агентами, алкалоидами барвинка, а также гормональной терапии тамоксифеном. Очевидно, что эти агенты могут усиливать повреждающее действие ЛТ на легкие.

Комплекс обследования больных для подтверждения постлучевых повреждений легких включает в себя: рентгенографию,

КТ, МРТ органов грудной клетки, ПЭТ/КТ, функциональные исследования легочной вентиляции, кровотока и перфузии, исследование альвеолярного содержимого, биопсийных материалов (по показаниям), исследование концентрации сурфактанта и коллагеназы в сыворотке крови.

Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний (EORTC) термином «пульмонит» характеризует острую лучевую реакцию легочной ткани. Остаточные стабильные лучевые изменения в легких идентифицируются как фиброз. Американская онкологическая группа по радиационной терапии (RTOG) разработала критерии острых лучевых повреждений легких (табл. 1).

Поздние лучевые повреждения лёгких возникают при превышении толерантности легочной ткани. Известны уровни толерантных доз для легочной ткани. На причину ПФЛ влияют доза и объем облученного органа, фракционирование дозы (при отношении α/β для ПФЛ = $4,0 \pm 0,9$ Гр в

рамках линейно-квадратичной модели выживаемости клеток), а также общее состояние и возраст больных, наличие сопутствующих заболеваний, состояние иммунной системы и другие факторы.

При умеренном действии ИИ утолщенная альвеолярно-капиллярная мембрана растворяется и абсорбируется. Однако происходит восстановление капилляров, синтеза сурфактанта и восполнение альвеолярного эпителия клетками II типа, которые частично дифференцируются в альвеолярные клетки I типа. При чрезмерном действии ИИ одновременно поражаются эндотелиальные и эпителиальные клетки альвеол и их базальные мембраны. Тонкая трехмерная структура альвеолярно-капиллярной единицы не восстанавливается, образуется «рубец». Происходят хромосомные аберрации в пневмоцитах II типа, препятствующие их делению. Артерио-капиллярные изменения прогрессируют вплоть до формирования фиброза, что вторично ведет к истощению клеток паренхи-

Таблица 1

**Критерии острых лучевых повреждений легких
(Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, шкала RTOG, 1994)**

**Criteria for acute radiation damage to the lungs
(Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, RTOG, 1994)**

Степень	Клинико-рентгенологические данные
0	Нет изменений
1	Слабые симптомы сухого кашля или одышки при нагрузке
2	Постоянный кашель, требующий наркотических противокашлевых средств, одышка при минимальной нагрузке, но не в покое
3	Сильный кашель, не купируемый наркотическими противокашлевыми средствами, одышка в покое, рентгенологическое выявление острого пульмонита, периодическое назначение кислородотерапии и стероидов
4	Выраженная дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия или вспомогательная искусственная вентиляция легких

Таблица 2

Влияние объема органа и фракционирования на толерантные дозы (TD5 и TD50)**The effect of organ volume and fractionation on tolerated doses (TD5 and TD50)**

Объем органа и фракционирование дозы	TD 5 Гр Процент пульмонитов 5 %	TD 50 Гр Процент пульмонитов 50 %
Оба легких (100 % объем), одна доза	7	9,3
Оба легких, дробное облучение	24	30
1/3 легкого, дробное облучение	45	65

мы легких. Все перечисленные изменения приводят к нарушению функции легкого.

В табл. 2 показано влияние объема органа и фракционирования на толерантные дозы TD5 и TD50.

Группа RTOG совместно с EORTC разработала критерии поздних лучевых повреждений легких (шкала LENT SOMA) (табл. 3).

Таблица 3

Критерии поздних лучевых повреждений легких (шкала LENT SOMA)**Criteria for late radiation damage to the lungs (LENT SOMA)**

Клинико-рентгенологические проявления	Степень поздних лучевых повреждений легких			
	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Кашель	Эпизодический	Нерегулярный	Регулярный	Выраженный, нечувствительный к терапии
Одышка	При интенсивной физической нагрузке	При минимальной физической нагрузке	В покое, ограничение всех видов активности	Исключение всякой физической активности
Боль в груди, дискомфорт	Эпизодическая, минимально выраженная	Непостоянная, толерантная	Регулярная, интенсивная	Рефрактерная, мучительная
Рентгенологические симптомы	Рентгенологические отклонения от нормы	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ* на 25–50 %	Выраженные участки с повышенной плотностью тканей в поле облучения	Плотный фиброз, значительное сокращение размеров легкого
Респираторная функция легких	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ* на 10–25 %	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ* на 25–50 %	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ* на 50–75 %	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ* на 75 %

Примечание: * — жизненная емкость легких (ЖЕЛ)

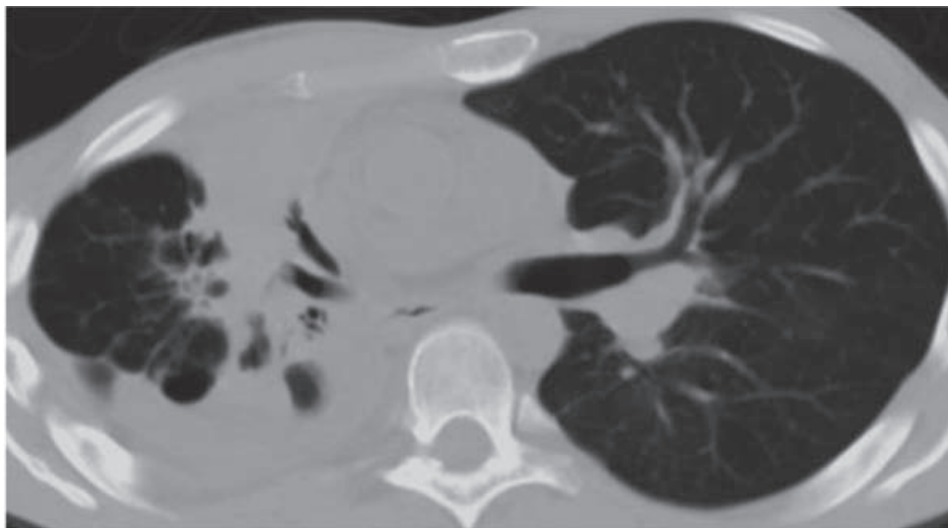


Рис. 1. Пневмофиброз 4 степени

Fig. 1. Pneumofibrosis 4 degrees

На рис. 1 представлено КТ-изображение органов грудной клетки больного 77 лет, которому по поводу плоскоклеточного рака правого легкого с метастазами в лимфатические узлы средостения $T_3N_2M_0$ проведена ЛТ на область поражения с РОД 2 Гр, СОД 66 Гр. Через 6 мес после завершения ЛТ у больного появился кашель, одышка. На КТ-изображениях органов грудной клетки выявлен пневмофиброз 4 степени.

Как подчеркивалось ранее, прогрессирование пневмонитов до поздних легочных эффектов является длительным во времени и биологически сложным процессом. В течение длительного периода времени предпринимались попытки различными способами снизить влияние свободных радикалов на нормальную и опухолевую ткани. Управлением лекарственных средств и пищевых продуктов Министерства здравоохранения и социальной защиты США (FDA) одобрен в качестве клинического средства защиты от ИИ единственный препарат — амифостин (Ethyol®), активный метаболит которого действует как поглотитель радикалов.

Эффективность терапии острых пневмонитов зависит от клинических проявлений заболевания, а также от ответа на проводимую терапию кортикостероидами. Важна идентификация больных с пневмонитами, которые имеют высокий риск дальнейшего прогрессирования в ПФЛ. В лечении больных с радиационными пневмонитами используются кортикостероиды (40–60 мг преднизолона в день) в течение 2–3 нед с постепенным снижением дозы. Лечение кортикостероидами в поддерживающих дозах должно продолжаться не менее 3 мес после получения положительной субъективной динамики. Кортикостероиды стимулируют синтез сурфактанта и уменьшают клинические проявления заболевания. Субъективное улучшение наступает быстро, рентгенологическая картина — значительно медленнее [18].

Для профилактики тромбоза легочных капилляров в терапевтический комплекс целесообразно включать антикоагулянты (гепарин по 5 тыс ЕД 2–3 раза в сутки внутримышечно). С противовоспалитель-

ной целью больным с пневмонитами рекомендована антибактериальная терапия. Кортикостероиды в комплексе с антибиотиками и антикоагулянтами — основной компонент лечения больных с постлучевыми пневмонитами [18].

В симптоматический комплекс для лечения пневмонитов также входят противокашлевые препараты, ингаляции с ДМСО (15–20 % раствор), витамины, иммуномодуляторы, индозин и кислородотерапия. В отечественной практике применяют в лечении пневмонитов и ПФЛ метод гипербарической оксигинации (ГБО). Противопоказаниями к ГБО являются прогрессирование онкологических заболеваний, сопутствующие инфекционные процессы в легком, хронические синуситы, вирусная инфекция, артериальная гипертензия. Добавление в схему терапии курса ингаляций сурфактанта-БЛ способствует уменьшению постлучевых инфильтративных и очаговых изменений легочной ткани [18].

ПФЛ в настоящее время представляется необратимым процессом. Лечение состоит комбинированной терапии, включающей противовоспалительные препараты (глюкокортикостероиды), антифиброзные средства, ингибирующие синтез коллагена (D-пеницилламин, тетратиомолебдат, пирфенидон), антиоксидантные средства, подавляющие пролиферацию фибробластов (N-ацетилцистеин), цитокиновые препараты, ингибирующие активацию воспалительных клеток интерферон γ (γ -IFN), антибиотики, уменьшающие токсическое повреждение легких (эритромицин и доксициклин), ростовые факторы и их ингибиторы, уменьшающие разрастание соединительной ткани в легких (фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор некроза опухоли (TNF- α), гипотензивные средства, являющиеся мощным индуктором апоптоза эпителиальных клеток и стимулятором продукции проколлагена фибробластами легких (ангиотензиноген), ингибиторы тирозинных протеинкиназ,

трансмембранных белков, участвующих в передаче сигналов, в частности, от TGF- β , PDGF, CTGF и VEGF (иматиниб и гефитиниб) [18].

В последние годы в лечении ПФЛ большое внимание уделяется клеточной терапии с использованием стволовых клеток, которые обладают высоким потенциалом к обновлению, дифференцировке в клетки практически всех линий [19]. Из симптоматической терапии рекомендуется ГБО, бронходилататоры (альбутерол, атровент). Показано, что пентоксифиллин с витамином Е способствует регрессии ПФЛ [20].

В последние годы в лечении ПФЛ большой интерес уделяется применению ингибиторов RIPF (рецептор-взаимодействующий серин/треонин-протеинкиназа). Например, интегрин $\beta\nu\beta 6$ является основным активатором TGF- β в легких. Опосредованная $\beta\nu\beta 6$ -активация TGF- β является основной причиной ПФЛ. Было продемонстрировано, что низкие уровни ингибирования $\beta\nu\beta 6$ предотвращали ПФЛ без изменения количества клеток бронхоальвеолярного эпителия или уровней медиаторов воспаления. Прямое ингибирование $\beta\nu\beta 6$ является потенциально полезной стратегией для лечения или профилактики ПФЛ. Предполагается, что 2-метоксиэстрадиол (метаболит 17-бета-эстрадиола) уменьшает радиационно-индуцированную экспрессию нижестоящих сигнальных генов TGF- β и проявления ПФЛ [21].

Chen Z et al выделили 3 перспективных класса фармакологических препаратов, применяемых при лечении больных с ПФЛ [23]:

1. Ингибиторы свободных радикалов: амифостин, супероксиддисмутаза.
2. Ингибиторы протеинкиназы апоптоза (пневмоциты II): интегрин, 2-метоксиэстрадиол.
3. Ингибиторы циклооксигеназ: целекоксиб, ибупрофен.

Заключение

ПФЛ диагностируются у 5–15 % больных, получивших ЛТ по поводу рака легких, пищевода, молочной железы, злокачественных новообразований средостения, лимфомы. Легочная ткань обладает низкой толерантностью к действию ИИ. Современные технологии ЛТ способствуют снижению дозовой нагрузки в легких. Однако существуют факторы, способствующие увеличению риска возникновения радиационных повреждений легочной ткани. К ним относят: суммарная доставляемая доза, объем облучения легких, режим фракционирования, применение химиотерапии, перенесенные заболевания легких, плохая легочная функция, недостаточная оксигенация крови в легких и генетические предрасположенности. Важно идентифицировать пациентов с индивидуальной радиочувствительностью для оптимизации плана лечения и своевременного назначения радиопротекторов. До настоящего времени нет общепринятого метода лечения ПФЛ для рутинного клинического применения.

Многие сигнальные пути участвуют в формировании постлучевых изменений в легочной ткани. Основываясь на полученных данных, в перспективе можно предположить, что ПФЛ в ближайшем будущем будет излечим. Однако параллельно с разработкой лекарственных средств в лечении больных с ПФЛ также важно идентифицировать прогностические биомаркеры, которые помогут идентифицировать пациентов, имеющих индивидуальную высокую радиочувствительность для предотвращения возникновения подобных изменений в легких. В будущем следует предпринять усилия, чтобы получить больше знаний о новых ингибиторах RIPF (рецептор-взаимодействующий серин / треонин-протеинкиназа), чтобы повысить эффективность лечения больных с ПФЛ.

Список литературы / References

1. Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12:526-42. DOI: 10.1038/nrd4003.
2. Furst CJ. Radiotherapy for cancer. *Quality of life. Acta Oncol.* 1996;35(Suppl. S7):141-8. DOI: 10.3109/02841869609101675.
3. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Phys.* 2010;82:381-8, 394.
4. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;57-71. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgh014.
5. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;41:317-25. DOI: 10.1016/S1040-8428(01)00143-3.
6. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: Manifestations and management. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13:346-56. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
7. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1257-80. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00431-J.
8. Бардычев МС, Цыб АФ. Местные лучевые повреждения. – М.: «Медицина». 1985. 240 с. [Bardychew MS, Tsyb AF. Local Radiation Damage. Moscow. 1985. 240 p. (In Russ.).]
9. Prise KM, Schettino G, Folkard M, et al. New insights on cell death from radiation exposure. *Lancet Oncol.* 2005;6:520-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70246-1.
10. Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J.* 2014;32:103-15. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.103.
11. Martin M, Lefaix JL, Delanian S. TGF- β 1 and radiation fibrosis: A master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:277-90. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00435-1.
12. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):1-120. DOI: 10.1093/jicru/ndq001.

13. Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, et al. Radiation-Induced Lung Injury (RILI) *Frontiers in Oncology*. 2019;9:877.
14. Williams JP, Johnston CJ, Finkelstein JN. Treatment for Radiation-Induced Pulmonary Late Effects: Spoiled for Choice or Looking in the Wrong Direction? *Curr Drug Targets*. 2010;11(11):1386-94.
15. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, van Baardwijk V, et al. The importance of patient characteristics for the prediction of radiation-induced lung toxicity. *Lung Cancer RT Morbidity*. 2009;91(3):421-6. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.12.0024.
16. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*. 2019;156(1):150-62.
17. Giridhar P, Mallick S, Rath GK, et al. Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(7):2613-7.
18. Vijay K, Singh Thomas M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):317-37. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702968.
19. Дыгай АМ, Скурихин ЕГ, Крупин ВА. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения. Москва: Издательство РАН. 2018. 200 с. [Dygay AM, Skurikhin EG, Krupin VA. Pulmonary Fibrosis and Stem Cells: New Treatment Approaches. Moscow: Publishing House of the RAS. 2018. 200 p. (In Russ.)].
20. Nicolaou N. Prevention and management of radiation toxicity. *Oncology J*. 2005;3-7.
21. Williams JP, Johnston CJ, Finkelstein JN. Treatment for Radiation-Induced Pulmonary Late Effects: Spoiled for Choice or Looking in the Wrong Direction? *Curr Drug Targets*. 2010;11(11):1386-94.
22. Chen Z, Wu Z, Ning W. Advances in Molecular Mechanisms and Treatment of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis. *Transl Oncol*. 2019;12(1):162-9. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.09.009.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.
Article was prepared with equal participation of the authors.

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:

Гладилина Ирина Анатольевна — д.м.н., доцент, проф., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 1477-9565, AuthorID: 902224, e-mail: 0152@mail.ru.

Шабанов Михаил Александрович — д.м.н., в.н.с. патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6466-9045, AuthorID: 929686, e-mail: 0152@mail.ru.

Кравец Ольга Александровна — д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 8311-0979, AuthorID: 355123, e-mail: kravetz_olga@mail.ru

Захидова Фахмина Осман кызы — аспирант НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», e-mail: fo.zahidova@yandex.ru.

Иванов Станислав Михайлович — к.м.н., с.н.с., SPIN-код: 7175-2484, AuthorID: 535263, e-mail: rad.ivanov@yahoo.com.

Федосеенко Дмитрий Игоревич — врач-онколог, e-mail: dr.fedosenko@gmail.com.

Егорова Ангелина Владимировна — к.м.н., профессор, кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО РНИМУ им. И.М. Пирогова Минздрава России, SPIN-код: 4952-2642, AuthorID: 525141.

Чулкова Светлана Васильевна — к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 1676-2156, AuthorID: 601352.

RADIOTHERAPY

Radiation-Induced Lung Injury

**I.A. Gladilina^{1,2}, M.A. Shabanov¹, O.A. Kravets¹, F.O. Zakhidova¹,
S.M. Ivanov, D.I. Fedoseenko¹, A.V. Egorova², S.V. Chulkova^{1,2}**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University;
1 Ostrovityanova str., Moscow, Russia 117997

Abstract

Along with surgery and chemotherapy, radiation therapy is the main treatment for malignant tumors. This treatment method is often accompanied by various side effects. They are based on damage to the structure of cells by ionizing radiation. At present, criteria for the assessment of radiation injuries have been developed. One of these injuries is radiation pneumonitis, which can adversely affect the quality of life of patients. Thanks to the introduction into clinical practice of modern methods of radiation therapy, radiation diagnostics and the latest drugs, it became possible to minimize the risk of radiation pneumonitis after treatment.

Key words: *radiotherapy, ionizing radiation, radiation pneumonitis, computed tomography*

For citation: Gladilina IA, Shabanov MA, Kravets OA, Zakhidova FO, Ivanov SM, Fedoseenko DI, Egorova AV, Chulkova SV. Radiation-Induced Lung Injury. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):9-18. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-9-18

Information about the authors:

Gladilina I.A., <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>
Shabanov M.A., <https://orcid.org/0000-0002-7090-7447>
Kravets O.A., <https://orcid.org/0000-0002-3347-5278>
Zakhidova F.O., <https://orcid.org/0000-0003-4312-7696>
Ivanov S.M., <https://orcid.org/0000-0003-1958-7262>
Egorova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>
Chulkova S.V., <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА: ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ РЕШЕНИЙ

В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, Т.Н. Борисова, С.Б. Алиева, Д.С. Романов, Е.В. Тимошкина, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, Н.С. Бесова

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

Контакты: Глебовская Валерия Владимировна, oncovalery@mail.ru

Реферат

Увеличение числа излеченных больных плоскоклеточным раком анального канала и качество их жизни напрямую связано с совершенствованием технического оснащения радиотерапевтических отделений онкологических клиник.

Более точное определение опухолевого процесса путем использования современных диагностических методов, создающих возможность максимального воздействия на опухоль и выявленные пораженные лимфоузлы с ограничением дозы на критические органы.

За 2000–2015 гг. закончили лечение 301 больной плоскоклеточным раком анального канала в стадии $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$, получавшие комплексное лечение с выполнением лучевой терапии в конвенциональном, конформном режиме, включая применение современных технологий — лучевую терапию с модуляцией интенсивности — IMRT и объемно-модулированную лучевую терапию арками — VMAT, в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр.

Применение IMRT/VMAT в сравнении с конформной лучевой терапией позволило улучшить: непосредственные результаты: полная регрессия опухоли — 67,5 % vs 55,6 % ($p = 0,071$) и трехлетние отдаленные результаты лечения — общая выживаемость — 92,9 % vs 88,2 % ($p = 0,05$) соответственно, с тенденцией достоверности локорегионарного контроля — 89,9 % vs 81,6 % ($p = 0,179$).

Применение лучевой терапии в ее современном исполнении, с использованием современных методов визуализации позволило достичь высоких непосредственных и отдаленных онкологических результатов с определением границ опухолевого поражения и подведения планируемой дозы к первичной опухоли и пораженным лимфоузлам.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, анальный канал, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированная лучевая терапия арками — VMAT, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Глебовская В.В., Ткачев С.И., Борисова Т.Н., Алиева С.Б., Романов Д.С., Тимошкина Е.В., Мамедли З.З., Гордеев С.С., Бесова Н.С. Лучевая терапия плоскоклеточного рака анального канала: поиски оптимальных решений. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):19-30.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-19-30

Введение

Эпителиальный рак анального канала является редким онкологическим заболеванием. Не более 4 % опухолей толстой кишки возникают в этой анатомической зоне [1–5]. Настоящую революцию в лечении данного заболевания произвели работы

Нормана Д. Нигро (1983 г.), который показал объективные преимущества химиолучевой терапии, возможность сохранения сфинктерного аппарата у большинства пациентов. Эти результаты послужили основой для дальнейшего исследования схем комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала [6].

Улучшение результатов лечения может быть связано с рядом факторов, как-то: разработкой и совершенствованием диагностических методов раннего выявления опухолей, широким использованием клинически испытанных эффективных комбинаций лучевого и лекарственного лечения, появлением новых лекарственных препаратов, а также совершенствованием технического оснащения радиотерапевтических отделений онкологических клиник. Разработка и внедрение современных технологий лучевой терапии делает необходимым изучение ее роли в лечении пациентов плоскоклеточным раком анального канала [7–11].

Материал и методы

В НМИЦ им. Н.Н. Блохина с 1980-х гг. ведутся научные исследования, направленные на улучшение результатов комплексного консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала путем применения различных схем химиолучевого лечения с включением радио- и хемосенсибилизаторов. Показания к хирургическому лечению определялись низкой степенью эффекта от воздействия на опухоль проведенной лучевой и лекарственной

терапией или появлением локорегионарного рецидива [12–14].

С 2010 г. расширение и совершенствование парка оборудования радиотерапевтического отделения для проведения лучевого лечения способствовало модификации технологии облучения. Применение современных диагностических методов визуализации, в том числе мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило создавать четкое объемное 3D представление облучаемой области и выявлять первичную опухоль и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах различных размеров и конфигураций [15–19].

Клинической базой настоящего исследования для изучения непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт 301 больного плоскоклеточным раком анального канала, получавших лечение в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2000 по 2015 гг. У всех больных опухоли по морфологическому строению представлены плоскоклеточным раком. Распределение пациентов по полу и возрасту было одинаковым во всех изучаемых группах, с преобладанием лиц старше 40 лет и соотношением женщин и мужчин 5:1 (рис. 1).

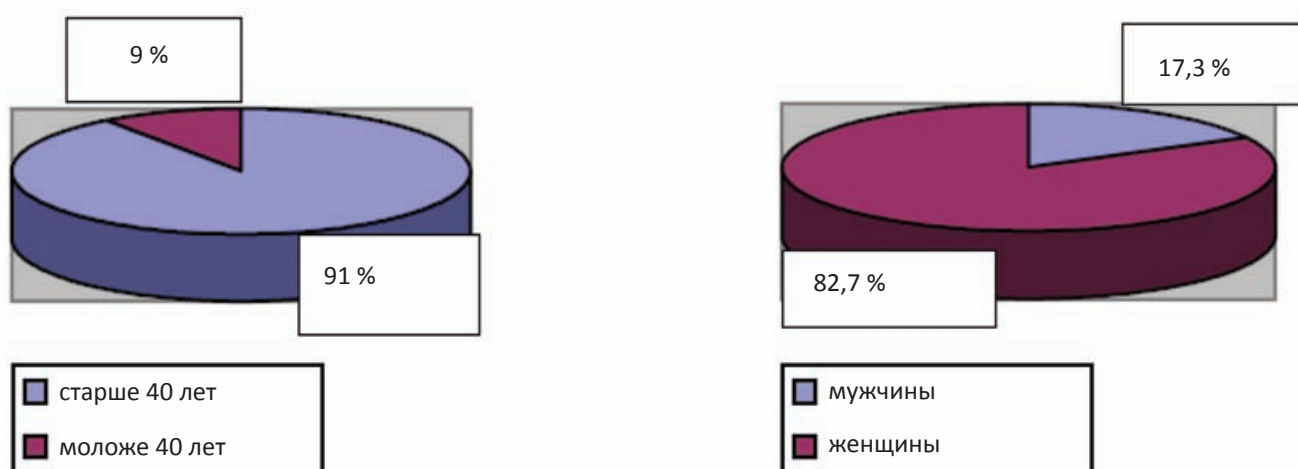


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Fig. 1. Distribution of patients by gender and age

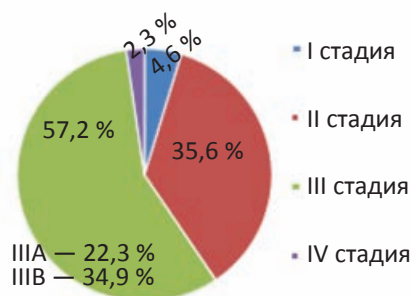


Рис. 2. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Fig. 2. Distribution of patients by stage of the tumor process

Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом (III/IV стадии — 59,5 %). В том числе III стадия зафиксирована в 57,2 % случаев, из них IIIB стадия составила 34,9 %, II стадия наблюдалась в 35,9 % и I стадия — в 4,6 % случаев (рис. 2).

Все больные, включенные в исследование, были разделены на три основные группы по вариантам лечения с изучением эффективности применения различных технологий лучевой терапии: от конвенциональной 2D до усовершенствованных технологий — 3D конформной лучевой терапии (conformal radiotherapy) и ее современного исполнения — лучевой терапии с модуляцией интенсивности — IMRT (intensity-modulated radiation therapy) / объемно-модулированной лучевой терапии арками — VMAT, в комбинации с химиотерапией, модификатором лучевого и лекарственного лечения. Первая группа (2D конвенциональная лучевая терапия) включала 62 (20,6 %) больных. Вторая группа (3D конформная лучевая терапия) — 110 (36,5 %) больных. Третья группа (интенсивно-модулированная ЛТ (IMRT) или объемно-модулированная лучевая терапия арками (VMAT)) — 129 (42,9 %) больных (рис. 3).

Вариант конформной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы подразумевает последовательную

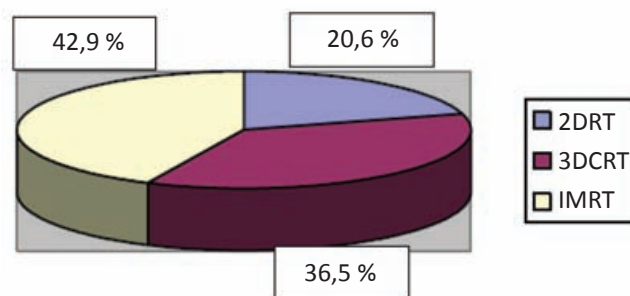


Рис. 3. Распределение больных по технологиям ЛТ: 2DRT, 3DCRT, IMRT/VMAT

Fig. 3. Distribution of patients by radiation technologies: 2DRT, 3DCRT, IMRT/VMAT

редукцию объема облучения и подведение профилактической дозы на регионарные лимфатические узлы таза в суммарной очаговой дозе (СОД) 44 Гр и радикальной дозы на первичную опухоль до СОД 60–70 Гр. Длительность курса составляет 6,5–7 нед.

С появлением современных технологий 3D конформной ЛТ, в том числе IMRT, VMAT, на основе объемного 3D планирования и применения современных диагностических методов МРТ-визуализации, появилась возможность уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани с подведением максимальной дозы на первичную опухоль и выявленные метастазы в лимфоузлах, учитывать геометрические неровности тканей во время лечения, обеспечивая покрытие макро- и микроскопической зон поражения [20–22].

При классическом фракционировании дозы в объем облучения на I этапе входили зона регионарного метастазирования, первичная опухоль и пораженные лимфоузлы. При этом разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр. После подведения СОД 44 Гр производилась редукция объема облучения и лучевое воздействие продолжалось только на первичную опухоль до СОД 50–60 Гр и метастатически пораженные лимфоузлы до СОД 50–56 Гр (в зависимости от исходной распространенности заболевания) посредством дистанционного «бу-

ста» [20, 23]. Перерыв в лучевом лечении не планировался. Ограничения дозы на критические структуры определяются согласно данным QUANTEC и протокола RTOG 0529. Для каждого пациента проводится планирование индивидуализированных программ лечения с ограничением на дозолимитирующие органы. Дозная нагрузка на планируемый объем мишени (PTV — Planning Target Volume) и на критические органы представлена в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что средняя доза на мочевой пузырь, тонкую кишку, головки бедренных костей, наружные половые органы достоверно меньше при использовании технологии VMAT по сравнению с 3DCRT. В то же время достоверных различий в дозном покрытии PTV (95 %) первичной опухоли (100,6 и 100,5 % ($p = 0,709$)) и PTV (95 %) регионарных лимфатических узлов (104,74 и 103,26 % ($p = 0,086$)) между двумя исследуемыми технологиями получено не было.

Из данных табл. 2 видно, что средняя доза на критические органы, а также на регионарные лимфатические узлы достоверно меньше при использовании технологии IMRT по сравнению с 3DCRT. В то же время достоверных различий в дозном покрытии PTV (95 %) первичной опухоли (100,6 и 100,5 % ($p = 0,816$)) между двумя исследуемыми технологиями получено не было. Было выявлено достоверное уменьшение дозы радиации на критические органы мочеполовой и пищеварительной систем при технологиях IMRT и VMAT в сравнении с 3DCRT, одновременно с лучшим дозным покрытием PTV (95 %) первичной опухоли и PTV (95 %) регионарных лимфатических узлов при технологии VMAT.

Применение технологий IMRT/VMAT лучевой терапии в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала впервые внедрено в России в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и изучается нами с 2010 г.

Таблица 1

Дозная нагрузка на планируемый объем мишени и критические органы за весь курс ЛТ (сравнение 3D CRT и VMAT технологий)

Dose load on the planned target volume and critical organs per course of radiation therapy (technologies 3D CRT and VMAT comparison)

Структура	3DCRT	VMAT	<i>p</i>
Мочевой пузырь	49,17 Гр (47–56,3 Гр)	37,23 Гр (30–55,4 Гр)	0,001
Тонкая кишка	30,9 Гр (24–42,2 Гр)	27,29 Гр (20–35,2 Гр)	0,002
Головки бедренных костей	39 Гр (35,7–47 Гр)	31,1 Гр (26,7–37,4 Гр)	0,001
Наружные половые органы	42,06 Гр (32–48,6 Гр)	30,68 Гр (12,4–38,9 Гр)	0,004
PTV (первичная опухоль)	100,6 % (99,7–101,8 %)	100,5 % (100–102 %)	0,709
PTV (лимфатические узлы)	104,74 % (102,8–106,6 %)	103,26 % (101,9–106,7 %)	0,086

Таблица 2

**Дозная нагрузка на планируемый объем мишени и критические органы
за весь курс ЛТ (сравнение 3D CRT и IMRT технологий)**

**Dose load on the planned target volume and critical organs per course of radiation therapy
(technologies 3D CRT and IMRT comparison)**

Структура	3DCRT	IMRT	<i>p</i>
Мочевой пузырь	49,17 Гр (47–56,3 Гр)	36,16 Гр (26,5–55,3 Гр)	0,001
Тонкая кишка	30,9 Гр (24–42,2 Гр)	26,43 Гр (19,9–33,9 Гр)	0,002
Головки бедренных костей	39 Гр (35,7–47 Гр)	31,32 Гр (26,2–39,1 Гр)	0,001
Наружные половые органы	42,06 Гр (32–48,6 Гр)	29,92 Гр (13,7–34,6 Гр)	0,001
PTV (первичная опухоль)	100,6 % (99,7–101,8 %)	100,5 % (100–103 %)	0,816
PTV (лимфатические узлы)	104,74 % (102,8–106,6 %)	102,02 % (99,31–107,5 %)	0,01

В 2014 г. данная методика была запатентована, как эффективная в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала (патент № 2524419 от VI.2014).

Результаты

По данным многолетнего опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [14, 24] и результатов зарубежных исследований, проведение хирургического этапа лечения у больных данной локализации имеет плохой прогноз с высоким риском местного и отдаленного прогрессирования.

Учитывая высокую степень лечебного патоморфоза прооперированных больных — у 69,2 % пациентов была III–IV степень, — мы пришли к выводу, что больным с частичной регрессией (менее 75 %) и стабилизацией опухоли после I этапа консервативного лечения необходимо про-

должать курс химиолучевой терапии до радикальных доз. Данные результаты обусловили целесообразность проведения радикального курса химиолучевой терапии вне зависимости от стадии опухолевого процесса. Были проанализированы непосредственные результаты комбинированного лечения 265 больных спустя 12 нед после окончания консервативного лечения (при первом диагностическом контроле), которым был проведен радикальный курс химиолучевого воздействия. С целью объективизации эффекта химиолучевого лечения непосредственные результаты классифицированы нами согласно параметрам оценки RECIST. Продemonстрировано значительное увеличение полных ответов опухоли с уменьшением частичной регрессии и стабилизации в группе IMRT/VMAT технологий. Полная регрессия опухоли наблюдается в 67,5 % в сравнении с 3D конформ-

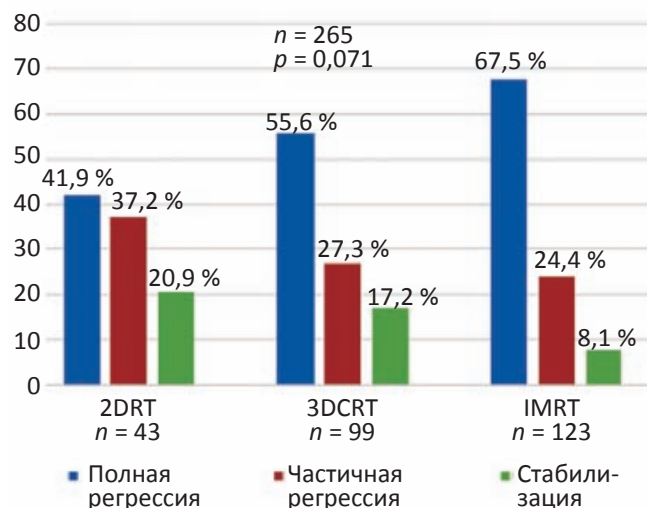


Рис. 4. Непосредственные результаты химиолучевой терапии в зависимости от технологии лучевой терапии согласно параметрам RECIST ($n = 265$)

Fig. 4. Immediate results of chemoradiotherapy depending on the radiation therapy technology according to the parameters of RECIST ($n = 265$)

ной лучевой терапией — 55,6 % ($p = 0,071$) (рис. 4).

Достоверное увеличение частоты полных ответов вне зависимости от применяемой технологии лучевой терапии было зафиксировано в группе больных, в схемах лечения которых отсутствовал перерыв во время курса лечения — 71,2 % ($p = 0,009$). Отдельно выделена неблагоприятная группа больных с наличием перерыва во время курса лечения, который достоверно чаще зафиксирован при конвенциональном — 81,4 % ($p = 0,005$) и конформном режиме лучевого воздействия — 89,9 % ($p = 0,005$) в сравнении с группой применения технологий IMRT/VMAT — 48 % (рис. 5 а, б).

На основании данных корреляционного анализа была построена прогностическая модель, позволяющая индивидуализировать и оценить показатели выживаемости. Медиана наблюдения составила 61 мес

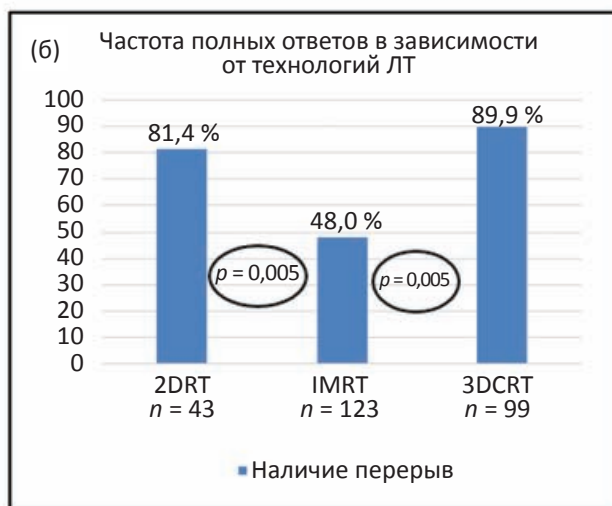
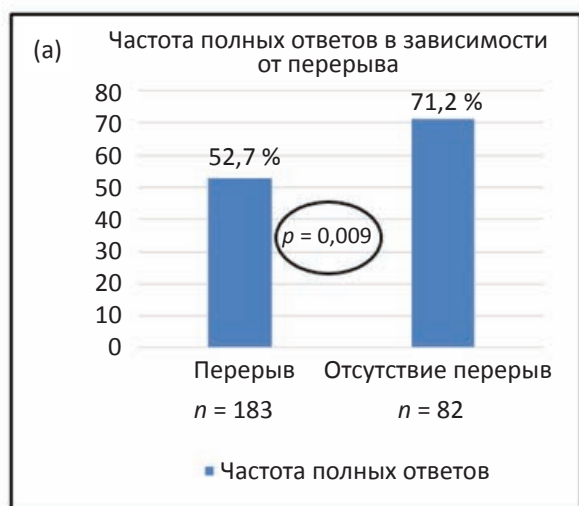


Рис. 5. Непосредственные результаты химиолучевой терапии ($n = 265$): (а) — в зависимости от наличия/отсутствия перерыва в лечении; (б) — частота вынужденных перерывов в лечении в зависимости от технологии лучевой терапии

Fig. 5. Immediate results of chemoradiotherapy ($n = 265$): (а) — depending on the presence/absence of a break in treatment; (б) — the frequency of forced interruptions in treatment depending on the technology of radiation therapy

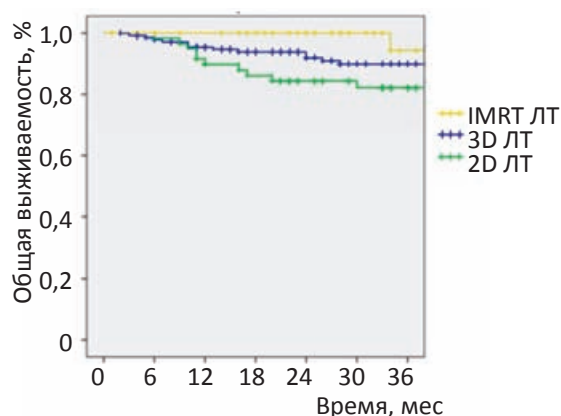


Рис. 6. Общая трехлетняя выживаемость в зависимости от технологий ЛТ

Fig. 6. Three-year overall survival depending on the radiation therapy technology

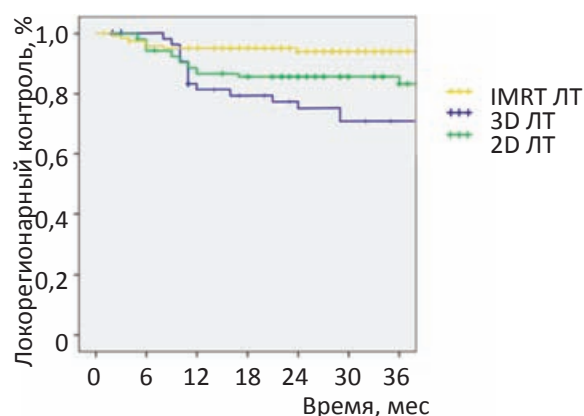


Рис. 7. Результаты трехлетнего локорегионарного контроля в зависимости от технологий ЛТ

Fig. 7. Results of a three-year locoregional control depending on the radiation therapy technology

(13–183 мес). При изучении сроков выживаемости в группе IMRT/VMAT мы ориентировались на трехлетний период наблюдения.

Передовые диагностические методы позволяют определить зону первичного поражения и метастатически пораженных лимфоузлов, а современные технологии конформной лучевой терапии, то есть IMRT и VMAT, вследствие значительного уменьшения лучевого воздействия на нормальные ткани в сравнении с конвенциональным лучевым воздействием, позволяют увеличить облучаемый объем, сохранив онкологический принцип зональности, включить в радикальную дозу помимо первичной опухоли метастатически пораженные лимфоузлы.

Это привело к достоверному увеличению результатов трехлетней выживаемости в группе IMRT/VMAT в сравнении с 3D конформной лучевой терапией, в том числе общей выживаемости — 92,9 % vs 88,2 % ($p = 0,05$) (рис. 6) и с тенденцией достоверности локорегионарного контроля — 89,9 % vs 81,6 % ($p = 0,179$) (рис. 7).

Обсуждение

Консервативное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала, преимущество которого было продемонстрировано в шести рандомизированных исследованиях, заключается в комбинированном методе с использованием лучевой терапии и химиотерапии препаратами 5-фторурацилом и митомидином С. Однако это лечение по-прежнему связано с высокой степенью токсичности. Попытки снизить частоту осложнений путём изменения режима химиотерапии привели к снижению эффективности лечения [25–27]. Было показано, что комбинация лучевой терапии и химиотерапии приводит к увеличению безрецидивной выживаемости (протокол RTOG 8704), но часто с выраженными как острыми, так и поздними осложнениями ввиду высоких суммарных доз лучевой терапии при выполнении ее в конвенциональном режиме с длительным перерывом между этапами лечения, в связи с необходимостью применения большого объема облучаемых тканей для включения всех необходимых лимфатических коллекторов.

Другой подход для уменьшения побочных эффектов химиолучевой терапии — применение более совершенных технологий лучевой терапии. Наиболее крупные протоколы RTOG 9811 и АСТ II основаны на 3D конформной лучевой терапии, применение которой продемонстрировало высокие результаты с эскалацией дозы лучевой терапии более 50 Гр и ограничением перерывов во время лечения, что объясняет увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости до 68 % при ранних формах заболевания и до 58 % при местнораспространенных стадиях (RTOG 9811). Еще более высокие показатели безрецидивной выживаемости в исследовании АСТ II, в котором лучевая терапия проводилась без перерыва, что позволило добиться увеличения трехлетней безрецидивной выживаемости до 75 % [7, 26]. Таким образом, основываясь на результатах опубликованных кооперированных рандомизированных исследований, можно заключить, что в среднем у 30 % больных выявляют продолженный рост или рецидив заболевания в достаточно короткий промежуток времени после окончания курса химиолучевой терапии. Прослеживается четкая взаимосвязь между проведением лучевой терапии в конформном 3D режиме с улучшением переносимости курса лечения, уменьшением числа вынужденных перерывов в сравнении с применением конвенциональной лучевой терапии. Доказательств преимущества неoadъювантной химиотерапии нет, но ее можно использовать в случаях осложненного развития заболевания (наличия абсцесса или свища) [3].

Исследование L. Kachnic et al [9] включало 43 пациента, которым курс лучевой терапии проводили единым планом в комбинации с химиотерапией. При выборе режима химиотерапии чаще всего применялись два цикла 5ФУ (1000 мг/м²/сут с 96-часовой инфузией, 1–5 дни и 29–33 дни DP-IMRT) и ММС (10 мг/м² в виде болюса, 1 и 29 день DP-IMRT) — у 35 пациентов. При анализе частоты проявления

ранней токсичности III степени десквамация кожи была отмечена только в 10 % случаев. Токсичность в органах желудочно-кишечного тракта зафиксирована в 7 % случаев, мочевыделительной системы — также в 7 % случаев. Однако острая гематологическая токсичность отмечена в 65 % случаев, что привело к перерыву в лечении 17 больных (40 %). Локальный контроль в течение 2 лет составил 95 %, двухлетняя общая выживаемость — 94 %.

В проспективном исследовании Ali Hosni et al [8] лечение проведено 101 пациенту. Медиана наблюдения составила 56,5 мес; из включенных в исследование пациентов 49,5 % мужчин. Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом первичной опухоли (T₃/T₄) — 34,7 и 35,6 % соответственно у всех больных с N +. Все пациенты получали лучевую терапию IMRT. Средняя доза облучения составила 63 Гр. Режим химиотерапии был 5-фторурацил / митомицин-С (недели 1 и 5). Были проанализированы пятилетние показатели: общая выживаемость составила 83,4 %; безрецидивная выживаемость — 75,7 %; локальное прогрессирование выявлено в 13,9 % наблюдений (у пациентов с опухолью небольшого размера T₁₋₂ и местнораспространенным процессом с T₃₋₄ оно составило 0 и 39,2 % соответственно). Рецидивы первичной опухоли зафиксированы у 14 больных, которым была подведена суммарная доза 63 Гр, а опухоли по размеру составляли не менее 5 см и находились в большом объеме дозы облучения; регионарное прогрессирование зафиксировано в 4,6 % случаев; отдаленное метастазирование выявлено в 5 % случаев.

Наше исследование на большом клиническом материале продемонстрировало, что применение современных технологий IMRT/VMAT конформной лучевой терапии, объем воздействия которой обоснован данными мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, в комбинации с химиотерапией является в настоящее вре-

мя методом выбора у больных плоскоклеточным раком анального канала.

Подводя сравнительную оценку эффективности лечения больных плоскоклеточным раком анального канала можно отметить, что более высокие ближайшие результаты лечения явились следствием более выраженного местного противоопухолевого эффекта, обусловленного сочетанным применением современных диагностических методов, современных технологий конформной лучевой терапии с избирательным увеличением дозы на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфоузлы.

Заключение

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности в сравнении с 3D конформной лучевой терапией позволила достичь лучшей конформности и гомогенности дозового распределения, создала возможность подведения радикальных доз к опухоли и пораженным лимфоузлам с формированием объема облучения любого размера и формы, а также позволила достоверно уменьшить лучевую нагрузку на критические структуры.

Полученные непосредственные и отдаленные результаты позволяют рекомендовать программу комплексного химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком анального канала к широкому внедрению в практическое здравоохранение в радиотерапевтические клиники Российской Федерации, имеющие современное диагностическое (компьютерная томография, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография) и лечебное оборудование (современные линейные ускорители электронов с многосекторными коллиматорами, возможность осуществлять верификацию положения пациента и облучаемого объема на столе с помощью компьютерной томографии в коническом пучке) с возможностью применения эффективной лекарственной терапии.

Список литературы / References

1. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004;101:281–8. DOI: 10.1002/cncr.20364.
2. Wilkinson JR, Morris EJ, Downing A, Finan PJ, Aravani A, Thomas JD, Sebag-Montefiore D. The rising incidence of anal cancer in England 1990–2010: a population-based study. *Colorectal Dis*. 2014;16:234–9. DOI: 10.1111/codi.12553.
3. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:516–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
4. Рыбаков Е.Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований ано-перианальной области. Дисс. докт. мед. наук. 2008. [Rybakov EG. Diagnosis and treatment of epidermoid neoplasms of the anoperianal region. Dr. Sci. Med. 2008. (In Russ.)].
5. Valentini V, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy Oncology*. 2008;87:449–74.
6. Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1826–9.
7. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98–11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/ mitomycin versus fluorouracil/ cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30:4344–51.
8. Ali Hosni, et al. The ongoing challenge of large anal cancers: prospective long term outcomes of intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy. *Radiation Medicine Program, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada*. *Oncotarget*, 2018;9(29):20439–50.
9. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappen J, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:27-33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.
10. Cozzi L. Radiation therapy of anal canal cancer: from conformal therapy to volumetric modulated arc therapy. BMC Cancer. 2014;14(1):833.
 11. Ткачев СИ, Барсуков ЮА, Трофимова ОП, Назаренко АВ, Царюк ВФ, Глебовская ВВ. Полирадиомодификация — перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями. Радиационная онкология и ядерная медицина. 2011(1):7-13. [Tkachev SI, Barsukov Yu.A., Trofimova OP, Nazarenko AV, Tsaryuk VF, Glebovskaya VV. Polyradiomodification is a promising option for improving the results of combined treatment of patients with malignant tumors. Radiation Oncology and Nuclear Medicine. 2011;(1):7-13. (In Russ.)].
 12. Голдобенко ГВ, Кныш ВИ, Ткачев СИ, Тимофеев ЮМ, Перевошиков АГ, Юрьева ТВ. Терморрадиотерапия плоскоклеточного рака прямой кишки. Советская медицина. 1987;(12):35-8. [Goldobenko GV, Knysh VI, Tkachev SI, Timofeev YuM, Perevoshchikov AG, Yuryeva TYu. Thermoradiotherapy of squamous cell carcinoma of the rectum. Soviet Medicine. 1987;(12):5-8. (In Russ.)].
 13. Малихов АГ. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Дисс. канд. мед. наук. 2003. [Malikhov AG. Combined and comprehensive treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. PhD Med. 2003. (In Russ.)].
 14. Ткачев СИ. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований. Дисс. докт. мед. наук. 1994. [Tkachev SI. The combined use of radiation therapy and local hyperthermia in the treatment of locally advanced neoplasms. Dr. Sci. Med. 1994. (In Russ.)].
 15. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, et al. Association between Bone Marrow Dosimetric Parameters and Acute Hematologic Toxicity in Anal Cancer Patients Treated with Concurrent Chemotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(5):1431-7.
 16. Freese C, Sudhoff M, Lewis LM, et al. The Volume of PET-Defined, Active Bone Marrow Spared Predicts Acute Hematologic Toxicities in Anal Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. October 1, 2017;99(2)Suppl.:E148-E149.
 17. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3):353-62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
 18. Mahantshetty U, Krishnatry R, Chaudhari S, Kanaujia A, et al. Comparison of 2 Contouring Methods of Bone Marrow on CT and Correlation with Hematological Toxicities in Non-Bone-Marrow-Sparing Pelvic Intensity-Modulated Radiotherapy with Concurrent Cisplatin for Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(8):1427-34.
 19. Myerson RJ, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:824-30.
 20. Глебовская ВВ, Ткачев СИ, Расулов АО. Результаты комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием передовых технологий радиотерапии. Вопросы онкологии. 2015(4):656-60. [Glebovskaya VV, Tkachev SI, Rasulov AO. The results of the complex treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal using advanced radiotherapy technologies. Problems in Oncology. 2015;(4):656-60. (In Russ.)].
 21. Глебовская ВВ, Ткачев СИ, Назаренко АВ, Трофимова ОП, Булычкин ПВ, Тимошкина ЕВ и др. Стресс-переломы — редкое осложнение? Собственные наблюдения при современных методах диагностики и лучевой терапии. Медицинский алфавит. Серия журналов «Диагностика и онкотерапия». 2018;1(10). [Glebovskaya VV, Tkachev SI, Nazarenko AV, Trofimova OP, Bulychkin PV, Timoshkina EV, et al. Is stress-fracture a rare complication? Own observations with modern diagnostic methods and radiation therapy. Medical Alphabet. A series of magazines «Diagnosis and Oncotherapy.» 2018;1(10). (In Russ.)].
 22. Lawton C, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski M, Lee WR, Menard CM. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:383-7.
 23. Ткачев СИ, Глебовская ВВ, Язгунович ИП. Современная технология подготовки и проведения лучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала. Онкологическая колопроктология. 2013(3):48-53. [Tkachev SI, Glebovskaya VV, Yazhgunovich IP. Modern technology for the preparation and conduct of

radiation therapy for patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncological Coloproctology*. 2013;(3):48-53. (In Russ.).

24. Тимофеев ЮМ. Злокачественные опухоли анального канала. Дисс. докт. мед. наук. 1990. [Timofeev YuM. Malignant tumors of the anal canal. Dr. Sci. Med. 1990. (In Russ.)].
25. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39.
26. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1116-21.
27. Tepper JE, Wang AZ. Improving local control in rectal cancer: radiation sensitizers or radiation dose. *J Clin Oncol*. 2010(28):1623-32.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Article was prepared with equal participation of the authors.

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

Глебовская Валерия Владимировна — д.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6077-2405, AuthorID: 787579.

Ткачёв Сергей Иванович — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 2150-6017, AuthorID: 863806.

Борисова Татьяна Николаевна — к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 3210-5408, AuthorID: 847719.

Алиева Севил Багатуровна — д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 9204-1100, AuthorID: 130311.

Романов Денис Сергеевич — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 1662-8411, AuthorID: 904545.

Тимошкина Екатерина Валерьевна — врач отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Мамедли Заман Заурович — к.м.н., зав. хирургическим отделением НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 8124-4255, AuthorID: 802783.

Гордеев Сергей Сергеевич — к.м.н., врач хирургического отделения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6577-5540, AuthorID: 841348.

Бесова Наталия Сергеевна — к.м.н., с.н.с. химиотерапевтического отделения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 7464-5830, AuthorID: 274379.

RADIOTHERAPY

**Radiotherapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal:
Search for Optimal Solutions****V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, T.N. Borisova, S.B. Alieva, D.S. Romanov, E.V. Timoshkina,
Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev, N.S. Besova**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

The increase in the number of cured patients with squamous cell anal carcinoma and the quality of life is directly related to the improvement of radiotherapy departments technical equipment in oncological clinics.

Main goals are more accurate determination of the tumor volume by using modern diagnostic methods, and creating the possibility of maximum impact on the tumor and identified affected lymph nodes while limiting dose to organs at risk.

During the period from 2000 to 2015, 301 patients with squamous cell anal carcinoma, stage $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$, were complex treated by radiation therapy with 2DRT, 3DCRT, or IMRT/VMAT in a total dose of 50–60 Gy.

The use of IMRT / VMAT in comparison with conformal radiation therapy allowed to improve: immediate results (complete tumor regression) 67.5 vs 55.6 % ($p = 0.071$) and 3-year long-term treatment results (overall survival) 92.9 vs 88.2 % ($p = 0.05$), respectively, with a tendency for the reliability of local-regional control 89.9 vs 81.6 % ($p = 0.179$).

The use of radiation therapy in its modern version, using modern imaging methods allowed to achieve high immediate and long-term oncological results with the definition of the boundaries of the tumor lesion and summing the planned dose to the primary tumor and the affected lymph nodes.

Key words: *squamous cell carcinoma, anal canal, intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volume modulated arc therapy (VMAT), magnetic resonance imaging (MRI)*

For citation: Glebovskaya VV, Tkachev SI, Borisova TN, Alieva S B, Romanov DS, Timoshkina EV, Mamedli ZZ, Gordeev SS, Besova NS. Radiotherapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: Search for Optimal Solutions. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):19-30. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-19-30

Information about the authors:

V.V. Glebovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-8062-570X>

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

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

Z.Z. Mamedli, <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

N.S. Besova, <https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В НЕЙРООНКОЛОГИИ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{18}F -ФТОРЭТИЛТИРОЗИНОМ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ

А.В. Парнас¹, В.С. Ильяков¹, А.И. Михайлов^{1,2}, М.Б. Долгушин^{1,3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

² АО «Европейский Медицинский Центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Парнас Александр Вадимович alexandrparnas@gmail.com

Реферат

Метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), дает возможность оценить не только анатомические и структурные, но и метаболические изменения в опухолевом образовании. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ) базируется на оценке транспорта в тканях аминокислоты тирозина, меченной ^{18}F .

Точная оценка степени злокачественности опухоли по шкале Grade I–IV является важным этапом для оценки прогноза и назначения лечения пациентам с глиальными неоплазиями. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет получить информацию о метаболизме в опухолевой ткани и определить зоны наибольшей пролиферативной активности. Применение ^{18}F -ФЭТ позволяет не только провести дифференциальную диагностику и оценку степени злокачественности глиом, но и улучшить навигацию при биопсии, точнее спланировать лучевую терапию, а также оценить эффективность лечения.

Помимо глиальных новообразований, актуальной проблемой нейроонкологии являются метастатические поражения головного мозга. Большое значение для прогноза и терапевтической тактики ведения больного имеет посттерапевтическая дифференциальная диагностика рецидива метастатического поражения, постлучевых и смешанных изменений. Применение ^{18}F -ФЭТ показало высокую специфичность получаемых диагностических данных для определения оптимального места биопсии и для планирования лучевой терапии, а также для дифференциации изменений при подозрении на рецидив опухоли.

Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ показала высокую эффективность в дифференциальной диагностике активно пролиферирующих новообразований от условно доброкачественных опухолей, а также от проявлений ятрогенного характера, прежде всего, после лучевого воздействия.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФЭТ, глиома, метастазы, головной мозг, некроз, стереотаксическая радиохirurgия

Для цитирования: Парнас А.В., Ильяков В.С., Михайлов А.И., Долгушин М.Б. Современный взгляд на использование в нейроонкологии позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенной с компьютерной томографией. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):31-42.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-31-42

Введение

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (IARC) (GLOBOCAN 2018), за 2018 г. в мире было зарегистрировано 296 851 новых случаев неопластического поражения центральной нервной системы (ЦНС), со среднегодовым приростом заболеваемости 1,6 % [1]. В России в 2018 г. зарегистрировано 8 873 новых случаев опухолевого поражения ЦНС, среднегодовой прирост заболеваемости аналогичен общемировому [2]. Опухоли мозга являются одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний среди мужчин старше 40 и женщин моложе 20 лет [3, 4].

Новообразования ЦНС включают в себя первичные опухоли, произрастающие из тканей головного мозга, и метастатические поражения. Источником метастазов являются другие, экстракраниальные неоплазии, причем первичный очаг при метастатическом поражении головного мозга остается не выявленным в 15 % случаев. Следует отметить, что метастатические поражения встречаются чаще, чем первичные опухоли [3–5].

Среди первичных опухолей ЦНС наиболее часто встречаются глиомы — 45–50 % от всех первичных неоплазий головного мозга, второе место занимают менингиомы — 15 % от всех первичных опухолей. Опухоли других типов встречаются значительно реже [4].

Согласно классификации ВОЗ опухолей центральной нервной системы от 2016 г., выделяют 4 степени злокачественности опухолей ЦНС — от Grade I (наиболее доброкачественной) до Grade IV (наиболее злокачественной). Степень определяется гистологически и зависит от таких характеристик опухоли, как митотическая активность, плеоморфизм, клеточная атипия и неоангиогенез. От степени злокачествен-

ности глиальных неоплазий напрямую зависят прогноз и течение заболевания [4–6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием является стандартным методом для диагностики и оценки эффективности терапии как первичных, так метастатических очагов в головном мозге. Результативность этого метода зависит от проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и васкуляризации опухоли. В то же время, посттерапевтические изменения в ткани головного мозга и опухолевых массах (антиангиогенный эффект бевацизумаба [7], постлучевые изменения) могут расцениваться как псевдопрогрессия, либо как псевдоответ [7–10]. В связи с этим в последние годы, в диагностике поражений ЦНС увеличивается роль радиоизотопных методик, в том числе позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с мечеными аминокислотами, такими как ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ) и ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) [9, 10].

Позитронная эмиссионная томография является методом визуализации, позволяющим оценить *in vivo* молекулярные и биохимические процессы, происходящие в органах и тканях человека. Наиболее востребованным радиофармпрепаратом (РФП) в онкологии является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), но высокое физиологическое накопление в интактных тканях головного мозга (фоновое накопление) и переменный уровень накопления в метастазах ограничивают его применение для диагностики опухолевых поражений головного мозга [11, 12]. Данное ограничение касается и дифференциальной диагностики продолженного роста опухоли и лучевого некроза. Это привело к разработке и последующему внедрению других РФП, в частности на основе аминокислот и их аналогов [12–14]. Такие РФП, как ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФЭТ, обладают способностью проникать через ГЭБ при от-

носителем низком фоновом накоплении в неповрежденных тканях головного мозга, что дает возможность эффективно использовать их в диагностике интракраниальных опухолевых поражений.

Известно, что поглощение РФП на основе аминокислот клетками является специфичным процессом и реализуется с помощью системы транспортных белков LAT1-LAT4 [15, 16]. Благодаря повышенной активности L-аминокислотных транспортеров в работе ГЭБ, а также гиперэкспрессии рецепторов LAT1-2 в глиобластомах, ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ и другие ПЭТ-трейсеры на основе аминокислот представляются наиболее подходящими РФП для диагностики опухолей головного мозга [17].

В то же время, ^{11}C -МЕТ, используемый в клинической практике с 1980–90 гг., обладает рядом недостатков. Короткий период полураспада ^{11}C — 20,3 мин (по сравнению с ^{18}F — 109,7 мин) ограничивает применение этого препарата для центров, не имеющих собственного циклотрона. Кроме того, описано повышенное накопление ^{11}C -МЕТ в очагах воспаления (за счет захвата макрофагами и гранулоцитами), во внутримозговых гематомах, при повреждении ГЭБ, в неизмененных железах внутренней секреции, в том числе в гипофизе [16, 20]. В отличие от ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ не участвует в синтезе белков и является маркером транспорта аминокислот [18, 19]. Есть предположения, что ^{18}F -ФЭТ в первую очередь транспортируется при посредничестве транспортной системы LAT2, что снижает уровень его накопления в очагах воспаления [16, 21]. Еще одним преимуществом ^{18}F -ФЭТ является более длительный период полураспада, что позволяет проводить многоэтапные и динамические исследования [4, 8–10, 22]. Таким образом, ^{18}F -ФЭТ является наиболее предпочтительным РФП для диагностики опухолевых процессов в ЦНС.

Глиомы

Глиальные новообразования являются первичными опухолями ЦНС. Гистологически они имеют схожие характеристики с нормальными глиальными клетками и обычно называются в соответствии с этими сходствами. Однако до сих пор достоверно не установлено, развиваются ли они из нормальных глиальных клеток, клеток-предшественников, стволовых клеток или других типов клеток [23–25].

Точная оценка степени злокачественности опухоли по Grade I–IV является важным этапом для оценки прогноза и назначения лечения пациентам с глиальными неоплазиями. Опухолевый процесс при глиомах Grade I–II (астроцитомы и олигодендроглиомы) является условно доброкачественным, с длительным течением и благоприятным прогнозом [25–28], в то время как глиальные опухоли Grade III–IV (в частности, анапластические астроцитомы и глиобластомы) отличаются плохим клиническим прогнозом и фульминантным течением со средней медианой выживаемости 2–3 года для Grade III, и около 16 мес для Grade IV [24–30]. Несмотря на решающую роль биопсии, предпринимаются попытки разработки неинвазивного метода определения степени злокачественности, который коррелировал бы с результатами гистологических исследований [4, 31]. Многообещающие результаты в данном направлении показывает ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ.

Применение ^{18}F -ФЭТ позволяет проводить многоэтапные или динамические исследования, что значительно повышает чувствительность метода. В большинстве работ описывается высокое раннее накопление РФП в злокачественных глиомах (Grade III–IV) с наибольшими пиковыми значениями как maxSUV , так и отношения накопления РФП в патологическом очаге и в неизмененном веществе головного мозга на первых минутах исследования с последующим «вымыванием» в пределах 40 мин — авторы связывают это с разру-

шением ГЭБ [32]. Существуют различные подходы для сбора данных — динамическое сканирование с момента введения до 40–60 мин, многоэтапные протоколы от 3 до 16 этапов [14, 19, 33]. Особенно значимым в клинической практике становится увеличение чувствительности при оценке динамики удержания РФП у пациентов с низким уровнем накопления ^{18}F -ФЭТ, результаты которых могут ошибочно трактоваться при учете только статических изображений [34].

С целью оптимизации временных затрат и снижения лучевой нагрузки на пациента А.И. Пронин и соавт. предложили трехэтапный метод сканирования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ, сопоставимый по диагностической точности с методиками других авторов [10, 12, 35]. Исследование проводится в 3 этапа: первый этап — сразу после внутривенного введения ^{18}F -ФЭТ, второй и третий этапы — через 10 и 40 мин от момента начала введения РФП [26, 35]. Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ с использованием трехэтапного протокола позволяет оценить не только уровни фиксации РФП, но и тенденцию накопления/вымывания РФП, отношение уровня накопления РФП в области интереса к уровню в неизменных тканях головного мозга (Tumor to Brain (Background) Ratio — TBR) [15, 18], что значительно повышает диагностическую точность метода [26, 35]. Множество исследований демонстрирует, что анализ изменений вектора значений TBR а также различия в степени накопления РФП (maxSUV) при динамическом исследовании с ^{18}F -ФЭТ позволяют четко дифференцировать между собой глиомы Grade I–II и Grade III–IV [26, 35]. Исследователи выделили три вида динамических кривых при графической оценке значений TBR на каждом из этапов сканирования:

- со снижением TBR от первого этапа к третьему;
- с формированием плато TBR;
- с повышением TBR от первого этапа к третьему.

Стоит отметить, что при значениях $\text{TBR} > 1,5$ на первом этапе обычно выявляется устойчивая тенденция к формированию только вектора первого типа, характерного для более злокачественного течения процесса. Среди пациентов с глиомами Grade III–IV отмечаются также более высокие значения maxSUV на каждом из этапов. Во всех случаях в группе пациентов с глиомами Grade III–IV отмечается общая тенденция к снижению maxSUV от первого этапа к третьему, и, в отличие от группы пациентов с глиомами Grade I–II, векторов третьего типа (с динамическим увеличением значений TBR) получено не было. Также отмечается, что значения TBR меньше 2,25–2,57 для глиом Grade III–IV являются не характерными, что может быть использовано для дифференциальной диагностики глиом Grade I–II и III–IV [22, 26, 31–37].

Следует отметить, что при исследовании с ^{11}C -MET оценка динамики распределения и элиминации РФП не представляется возможной из-за короткого периода полураспада ^{11}C [12, 35].

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет получить информацию о метаболизме в опухолевой ткани и определить зоны наибольшей пролиферативной активности [38]. Множественные исследования подтверждают эффективность этого диагностического метода при определении наиболее активного участка опухоли для биопсии, что делает возможным получение гистологического материала наиболее злокачественной части новообразования [39–43]. Проведение биопсии по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет точнее установить степень злокачественности глиомы (в том числе для неконтрастируемых при МРТ опухолей), что значительно влияет на прогноз и тактику лечения пациентов [39, 42].

Достоверное определение границ опухолевого очага является ключевым моментом в планировании и проведении хирургического лечения и дистанционной лучевой терапии [7, 22, 44], в том числе и повторной при глиомах Grade III–IV [22, 45]. В различ-

ных исследованиях указывается на увеличение границ и объёма очагов неоплазии при использовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ по сравнению с контрастируемой МРТ, что указывает на недооценку последним методом истинного объёма опухоли [19, 22, 32, 46]. Однако без дальнейших исследований нельзя оценить влияние планирования лучевой терапии с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ на выживаемость пациентов [7].

В сравнительном исследовании Mauger et al указывают, что до 33 % глиом с мутацией изоцитратдегидрогеназы (IDH) не захватывают аминокислоты, из-за чего ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ не всегда исключает наличие опухолевого поражения [48]. Однако для 91 % опухолей с IDH дикого типа ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ показало высокие результаты [47, 48].

Дифференциальная диагностика

Помимо глиальных новообразований, актуальной проблемой нейроонкологии являются метастатические поражения ЦНС. Любая злокачественная опухоль может метастазировать в головной мозг. У взрослых наиболее частыми источниками метастазов являются: рак легкого (36–64 %), рак молочной железы (15–25 %) и меланома (5–20 %). Реже источниками метастазов в порядке убывания могут быть: колоректальная карцинома, рак почки, предстательной железы, яичек, яичников и саркомы. По данным аутопсии, 60–85 % метастазов в мозге являются множественными. Большое значение для прогноза и терапевтической тактики ведения больного имеет посттерапевтическая дифференциальная диагностика рецидива метастатического поражения, постлучевых и смешанных изменений. В этой непростой задаче решающую роль играют различные методы нейровизуализации.

Методы лучевой диагностики (такие как МРТ и КТ) в первую очередь ориентированы на оценку структурных изменений в структуре опухоли. Возможности МРТ- и

КТ-методик зачастую ограничены невысокой специфичностью в выявлении микроструктурных и метаболических перестроек в опухолевой ткани, затрудняющих раннее выявление злокачественной трансформации. Накопление контрастного вещества при МРТ также не всегда является признаком злокачественности опухоли [18]. МРТ с контрастным усилением является стандартом для первичной диагностики метастатических опухолей в головном мозге. В дифференциальной диагностике первичных опухолей, метастазов и постлучевых изменений чувствительность и специфичность МРТ достигают 83,3 и 91,1 % соответственно. В ряде случаев требуется использование дополнительных диагностических методов дифференциальной диагностики. В дополнение к МРТ включение в диагностический алгоритм методов ядерной медицины оказывается особенно актуальным для оценки ответа метастатических опухолей на лечение, то есть выявления рецидивов и дифференциальной диагностики от постлучевых изменений [12]. Одним из таких современных методов является ПЭТ/КТ. Смешанные изменения характеризуются наличием остаточной опухолевой ткани на фоне преобладающих изменений некротического характера, что предполагает динамическое наблюдение. Некроз характеризуется отсутствием в патологическом участке активно пролиферирующих опухолевых клеток и может выявляться в достаточно широком временном диапазоне от нескольких месяцев до нескольких лет после проведения лучевой терапии и чаще связан с лучевым повреждением эндотелия сосудов [49, 50]. Все шире для нейровизуализации используется ^{18}F -ФЭТ, применение которого показало высокую специфичность получаемых диагностических данных для определения оптимального места биопсии и планирования лучевой терапии, а также для дифференциации изменений при подозрении на рецидив опухоли [51, 52].

В работе [12] оценивались диагностические возможности ПЭТ/КТ в режиме трехэтапного сканирования с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивного течения и постлучевых изменений у больных с метастатическим поражением головного мозга после стереотаксической радиохирургии (СРХ). Все патологические очаги в зависимости от предполагаемой степени постлучевого патоморфоза были разделены на 3 группы: первая (с рецидивом) — наличие активно пролиферирующей опухолевой ткани, вторая (смешанного характера) — наличие пролиферирующих опухолевых клеток на фоне преобладания некротических изменений, третья (некроз) — отсутствие в патологическом узле опухолевых клеток [11, 13, 53–58]. При анализе 48 патологических очагов были получены следующие результаты: рецидив был выявлен в 22 (46 %) очагах, смешанные изменения — в 19 (40 %) очагах, лучевой некроз — в 7 (14 %) очагах. Проллиферирующая опухолевая ткань метастазов (рецидив) характеризовалась значительно более высоким уровнем накопления РФП на всех этапах исследования ($\text{maxSUV}_{1,2,3}$) по сравнению с изменениями смешанного характера и лучевым некрозом. Показатели $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ в наблюдениях со смешанными и некротическими изменениями имели близкие количественные значения и коррелировали на трех этапах. При числовой оценке значений $\text{TBR}_{1,2,3}$ с акцентом на значения на первом этапе исследования и их динамических изменений от первого этапа к третьему (тип кривой) были получены следующие три типа кривых:

- I тип — повышение на первом этапе и непрерывное снижение к третьему;
- II тип — повышение от первого этапа ко второму со снижением к третьему;
- III тип — непрерывное повышение от первого этапа к третьему.

Рецидив характеризовался более высокими средними значениями $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и

$\text{TBR}_{1,2,3}$ в сравнении с постлучевыми и смешанными изменениями. Анализ значения TBR и характера кривой активность–время на трех этапах исследования позволяет нивелировать сопутствующие физиологические или постлучевые изменения в условно непораженном веществе мозга. Наиболее точные данные о природе выявленных изменений дает анализ TBR_1 (первый этап исследования). Значение $\text{TBR}_1 \geq 2,0$ определялось при рецидиве метастазов, при смешанных изменениях и некрозе значение не превышало 2,0. Применение графического анализа динамики $\text{TBR}_{1,2,3}$ (тип кривой) позволяет получить дополнительную информацию о генезе изменений — при рецидиве метастазов наблюдались кривые I и II типов. Несмотря на то, что смешанные и некротические изменения очень близки как по показателям maxSUV , так и по TBR на трех этапах, анализ кривой и в этом случае позволяет провести дифференциацию — при первых наблюдались кривые I и II типов, при лучевом некрозе — только кривая III типа (с акцентом на $\text{TBR}_1 < 2,0$ при указанных изменениях).

Таким образом, комплексный анализ значения TBR_1 и типа кривой является более точным критерием, чем оценка значений $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ в патологическом участке. В случае выявления рецидива ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -ФЭТ позволяет определить наиболее активный участок, что играет важную роль при планировании повторной СРХ. Наличие изменений смешанного характера и тип кривой $\text{TBR}_{1,2,3}$ имеют прогностический характер и в большинстве случаев подразумевают необходимость динамического контроля [12].

В сравнительном исследовании [59] ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФЭТ в опухолевых и воспалительных клетках было показано, что накопление ^{11}C -МЕТ значительно выше, чем ^{18}F -ФЭТ для клеток обоих типов. Интенсивность накопления ^{11}C -МЕТ в воспаленных клетках была выше, чем

в опухолевых, в то время как фиксация ^{18}F -ФЭТ была выше именно в опухолевых клетках, нежели в клетках с воспалением. Неопухолевые изменения, накапливающие МР-контрастный препарат за счет повреждения ГЭБ, обычно характеризуются либо полным отсутствием накопления ^{18}F -ФЭТ, либо его минимальными значениями [33]. В мировой литературе существует сравнительно мало исследований определения диагностической значимости ^{18}F -ФЭТ при метастазах в головном мозге после проведения СРХ.

Так, по данным [60], у 3 больных с гистологически подтвержденным рецидивом метастазов средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ составил $2,7 \pm 1,8$. В исследовании [61] в случаях подтвержденных рецидивов метастазов (клинически или по данным биопсии) после СРХ ($n = 9$) средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ в патологическом очаге составил $2,1 \pm 0,6$. У 4 пациентов с подтвержденным лучевым некрозом средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ составил $1,5 \pm 0,3$. Эти данные сопоставимы с более поздним исследованием 31 пациента с рецидивом метастазов и лучевым некрозом, где было показано, что при значениях $\text{TBR} > 1,9$ (рецидив) точность исследования повышается до 93 % [14]. По полученным данным, определение $\text{TBR}_{1,2,3}$ позволяет дифференцировать рецидивирующее течение метастатических опухолей в головном мозге от изменений смешанного характера и постлучевого некроза ввиду заметной разницы значений этого показателя для рецидива ($\geq 2,0$) и для смешанных и некротических изменений ($< 2,0$). Анализ динамики $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ не позволяет получить дополнительную информацию и лишен особого смысла в силу того, что все изменения в той или иной степени характеризовались повышением уровня накопления от первого этапа к третьему. Более достоверную информацию о характере изменений можно получить, анализируя тип кривых TBR

(которые в свою очередь показали высокую диагностическую точность в случаях как первичной диагностики глиом, так и при оценке их лечения и динамического наблюдения [33, 41, 60]), с акцентом на значение TBR на первом этапе (сразу после введения РФП), как было указано нами выше. Стоит добавить, что кривая II типа, наблюдаемая при рецидиве, связана с отсроченным пиковым временем достижения максимальной концентрации РФП в опухоли от момента введения РФП — так называемый Time To Peak (TTP) [16, 61]. Также необходимо отдельно подчеркнуть, что невысокие значения $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$ могут быть связаны с невыраженным объемом изучаемой зоны (менее 1 см^3) — в таких случаях необходимо ориентироваться на тип кривой, а не на количественные показатели.

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ показала высокую эффективность в дифференцировании активно пролиферирующих новообразований от условно доброкачественных опухолей, а также от проявлений ятрогенного характера, прежде всего, после лучевой терапии.

Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ с использованием многоэтапных протоколов позволяет оценить не только уровни фиксации РФП, но и тенденцию накопления/вымывания РФП, что отражает активность транспорта аминокислот и значимо повышает диагностическую точность метода. При оценке данных обязательным является не только оценка maxSUV в опухолевой ткани, но и определение значений TBR на всех этапах исследования. Проведение комплексных МРТ и ПЭТ/КТ-исследований с ^{18}F -ФЭТ в сложных диагностических случаях позволяет более точно определить объем и характер поражения и соответственно применить своевременное и максимально радикальное лечение.

Список литературы / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
4. Shooli H, Dadgar H, Wáng YJ, et al. An update on PET-based molecular imaging in neuro-oncology: challenges and implementation for a precision medicine approach in cancer care. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(9):1597-610. DOI: 10.21037/qims.2019.08.16.
5. Schroeder T, Bittrich P, Kuhne JF, et al. Mapping distribution of brain metastases: does the primary tumor matter? *J Neuro-Oncol.* 2020;147:229-35. DOI: 10.1007/s11060-020-03419-6.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
7. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3541-3. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
8. Jain R, Griffith B, Alotaibi F, et al. Glioma Angiogenesis and Perfusion Imaging: Understanding the Relationship between Tumor Blood Volume and Leakiness with Increasing Glioma Grade. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(11):2030-5. DOI: 10.3174/ajnr.A4405.
9. Najjar AM, Johnson JM, Schellingerhout D. The Emerging Role of Amino Acid PET in Neuro-Oncology. *Bioengineering (Basel).* 2018;5(4):104. DOI: 10.3390/bioengineering5040104.
10. Пронин АИ, Долгушин МБ, Мещерякова НА и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ при новообразовании головного мозга без патологического накопления контрастного вещества при МРТ (клиническое наблюдение). *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2019;2(3):95-100. [Pronin AI, Dolgushin MB, Meshcheriakova NA, et al. ^{18}F -FET PET/CT in Non-Enhancing Brain Tumor (Case Report). *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2019;2(3):95-100. (In Russ.)]. DOI: 10.1234/2587-7593-2019-2-3-95-100.
11. Narang J, Jain R, Arbab AS, et al. Differentiating treatment-induced necrosis from recurrent/progressive brain tumor using nonmodel-based semi-quantitative indices derived from dynamic contrast-enhanced T_1 -weighted MR perfusion. *Neuro Oncol.* 2011;13(9):1037-46. DOI: 10.1093/neuonc/nor075.
12. Люосев АС, Долгушин МБ, Пронин АИ и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивов и постлучевых изменений при метастатическом поражении головного мозга. *Медицинская визуализация.* 2016;(6):15-25. [Lyuosev AS, Dolgushin MB, Pronin AI, et al. PET/CT with ^{18}F -FET in Differential Diagnosis of Recurrence and Post-Radiation Changes in Metastatic Brain Lesions. *Medical Visualization.* 2016;(6):15-25. (In Russ.)].
13. Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, et al. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1885-92. DOI: 10.3174/ajnr.A2668.
14. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, et al. Role of O-(2-(18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med.* 2012;53(9):1367-74. DOI: 10.2967/jnumed.112.103325.
15. Люосев АС, Долгушин МБ, Пронин АИ и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозинном в диагностике лучевого некроза в височной доле головного мозга после лучевого лечения рака носоглотки (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2017;(5):18-28. [Lyuosev AS, Dolgushin MB, Pronin AI, et al. PET/CT with ^{18}F -Fluoroethyl-L-Tyrosine in Diagnosis of Radiation Necrosis of the Temporal Lobe after Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma (Clinical Case). *Medical Visualization.* 2017;(5):18-28. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-18-28.
16. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, et al. O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol.* 2006;33(3):287-94. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002.
17. del Amo EM, Urtti A, Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2. *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(3):161-74. DOI: 10.1016/j.ejps.2008.06.015.

18. Пронин АИ, Долгушин МБ, Люосев АС и др. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ у пациента с глиомой головного мозга (случай из практики и обзор литературы). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018;82(2):95-9. [Pronin AI, Dolgushin MB, Lyuosev AS, et al. Capabilities of ^{18}F -FET PET/CT in a patient with brain glioma (a case report and literature review). Burdenko's J Neurosurg. 2018;82(2):95-9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201882295-99.
19. Galldiks N, Lohmann P, Albert N, et al. Current status of PET imaging in neuro-oncology. Neurooncol Adv. 2019;1(1). DOI: 10.1093/onoajnl/vdz010.
20. Kits A, Martin H, Sanchez-Crespo A, et al. Diagnostic accuracy of ^{11}C -methionine PET in detecting neuropathologically confirmed recurrent brain tumor after radiation therapy. Ann Nucl Med. 2018;32(2):132-41. DOI: 10.1007/s12149-017-1227-7.
21. Stegmayr C, Bandelow U, Oliveira D, et al. Influence of blood-brain barrier permeability on O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine uptake in rat gliomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(3):408-16. DOI: 10.1007/s00259-016-3508-0.
22. Muoio B, Giovannella L, Treglia G. Recent Developments of ^{18}F -FET PET in Neuro-oncology. Curr Med Chem. 2018;25(26):3061-73. DOI: 10.2174/0929867325666171123202644.
23. Cahill D, Turcan S. Origin of Gliomas. Semin Neurol. 2018;38(1):5-10. DOI: 10.1055/s-0037-1620238.
24. Alcantara Llaguno SR, Parada LF. Cell of origin of glioma: biological and clinical implications. Br J Cancer. 2016;115(12):1445-50. DOI: 10.1038/bjc.2016.354.
25. Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, et al. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. Neurotherapeutics. 2017;14(2):284-97. DOI: 10.1007/s13311-017-0519-x.
26. Пронин АИ, Долгушин МБ, Сашин ДВ и др. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенная с компьютерной томографией, и перфузионная компьютерная томография в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга. Опухоли головы и шеи. 2019;9(4):24-31. [Pronin AI, Dolgushin MB, Sashin DV, et al. ^{18}F -fluoroethyltyrosine positron emission tomography combined with computed tomography and computed tomography perfusion in complex diagnostic of glial brain tumors. Head and Neck Tumors (HNT). 2019;9(4):24-31. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-24-31.
27. Wang TJC, Mehta MP. Low-Grade Glioma Radiotherapy Treatment and Trials. Neurosurg Clin N Am. 2019;30(1):111-8. DOI: 10.1016/j.nec.2018.08.008.
28. Semmel D, Ware C, Kim JY, et al. Evidence-based Treatment for Low-grade Glioma. Semin Oncol Nurs. 2018;34(5):465-71. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.10.008.
29. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin. 2016;34(4):981-98. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.014.
30. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. Handb Clin Neurol. 2016;134:71-95. DOI: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0.
31. Malkowski B, Harat M, Zyromska A, et al. The Sum of Tumour-to-Brain Ratios Improves the Accuracy of Diagnosing Gliomas Using ^{18}F -FET PET. PLoS One. 2015;10(10):e0140917. DOI: 10.1371/journal.pone.0140917.
32. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al. O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. Brain. 2005;128(Pt 3):678-87. DOI: 10.1093/brain/awh399.
33. Pöppel G, Götz C, Rachinger W, et al. Value of O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. Eur J Nucl Med Molec Imaging. 2004; 31 (11): 1464-70. DOI: 10.1227/01.neu.0000171642.49553.b0.
34. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(6):1021-29. DOI: 10.1007/s00259-012-2109-9.
35. Пронин АИ, Долгушин МБ, Люосев АС и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -Фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ) в диагностике глиальных опухолей головного мозга. Вестник РОНЦ. 2016;27(4):110-8 [Pronin AI, Dolgushin MB, Lyosev AS, et al. PET/CT with ^{18}F -fluoro-ethyl-tyrosine (^{18}F -FET) in glial brain tumors diagnosis. Journal of N.N. Blokhin RCRC. 2016;27(4):110-8 (In Russ.)].
36. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. J Nucl Med. 2013;54(2):229-35. DOI: 10.2967/jnumed.112.109603.
37. Puranik AD, Boon M, Purandare N, et al. Utility of FET-PET in detecting high-grade gliomas presenting with equivocal MR imaging features. World J Nucl Med. 2019;18(3):266-72. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM_89_18.

38. la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011;13(8):806-19. DOI: 10.1093/neuonc/nor054.
39. Plotkin M, Blechschmidt C, Auf G, et al. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2496-502. DOI: 10.1007/s00330-010-1819-2.
40. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology Recommendations for the Clinical Use of PET Imaging in Gliomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(9):1199-208. DOI: 10.1093/neuonc/now058.
41. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al. Hot spots in dynamic ^{18}F -FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol.* 2011;13(3):307-16. DOI: 10.1093/neuonc/noq196.
42. Ragel BT, Ryken TC, Kalkanis SN, Ziu M, Cahill D, Olson JJ. The role of biopsy in the management of patients with presumed diffuse low-grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):481-501. DOI: 10.1007/s11060-015-1866-2.
43. Dissaux G, Basse V, Schick U, et al. Prognostic value of ^{18}F -FET PET/CT in newly diagnosed WHO 2016 high-grade glioma. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):e19017. DOI: 10.1097/MD.00000000000019017.
44. Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, et al. FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):591-602. DOI: 10.1007/s00259-018-4188-8.
45. Piroth MD, Galldiks N, Pinkawa M, et al. Relapse patterns after radiochemotherapy of glioblastoma with FET PET-guided boost irradiation and simulation to optimize radiation target volume. *Radiat Oncol.* 2016;11:87. DOI: 10.1186/s13014-016-0665-z.
46. Nandu H, Wen PY, Huang RY. Imaging in neuro-oncology. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418759865. DOI: 10.1177/1756286418759865.
47. Vettermann F, Suchorska B, Unterrainer M, et al. Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic ^{18}F -FET PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2581-89. DOI: 10.1007/s00259-019-04477-3.
48. Maurer G, Brucker D, Stoffels G, et al. ^{18}F -FET PET imaging in differentiating glioma progression from treatment-related changes — a single-center experience. *J Nucl Med.* 2019. DOI: 10.2967/jnumed.119.234757.
49. Oneschuk D, Bruera E. Palliative management of brain metastases. *Support Care Cancer.* 1998;6(4):365-72. DOI: 10.1007/s005200050178.
50. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002;249(10):1357-69. DOI: 10.1007/s00415-002-0870-6.
51. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *New Engl J Med.* 2010;362(12):1119-27. DOI: 10.1055/b-0034-78775.
52. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, et al. T_1 / T_2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2010;66(3):486-92. DOI: 10.1227/01.neu.0000360391.35749.a5.
53. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291-8. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
54. Ross DA, Sandler HM, Balter JM, et al. Imaging changes after stereotactic radiosurgery of primary and secondary malignant brain tumors. *J Neurooncol.* 2002;56(2):175-81. DOI: 10.1023/a:1014571900854.
55. Ильялов СР. Стереотаксическая радиохирургия внутримозговых метастазов рака с применением установки Гамма-нож: Дисс. канд. мед. наук. М., 2015. 148 с. [Ilyalov SR. Stereotactic Radiosurgery of Intracranial Cancer Metastases using Gamma-Knife. PhD Med. M. 2015. 148 p. (In Russ.)].
56. Насхлеташвили ДР, Банов СМ, Бекашев АХ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли. 2019;9:113-27. [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AH, et al. Practical recommendations for medicinal treatment of metastatic brain tumor. *Malignant Tumours.* 2019;9:113-27. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-113-127.
57. Shah R, Vattoth S, Jacob R, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics.* 2012;32(5):1343-59. DOI: 10.1148/rg.325125002.
58. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, et al. Differentiating tumor recurrence from treatment

- necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neurooncology*. 2013;16:nos307. DOI: 10.1093/neuonc/nos307.
59. Stöber B, Tanase U, Herz M, et al. Differentiation of tumour and inflammation: characterisation of [methyl-³H]-methionine (MET) and O-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumour and inflammatory cells. *Eur J Nucl Med Molec Imaging*. 2006;3(8):932-9. DOI: 10.1007/s00259-005-0047-5.
60. Pichler R, Dunzinger A, Wurm G, et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(8):1521-8. DOI: 10.1007/s00259-010-1457-6.
61. Cahill D, Turcan S. Origin of Gliomas. *Semin Neurol*. 2018;38(1):5-10. DOI: 10.1055/s-0037-1620238.

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

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

Парнас Александр Вадимович — ординатор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, SPIN-код: 1797-3900, AuthorID: 1063530; e-mail: alexandrparnas@gmail.com.

Ильяков Вадим Сергеевич — ординатор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, SPIN-код: 5726-0148, e-mail: vadimilakov075@gmail.com.

Михайлов Азат Игоревич — к.м.н., ассистент кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-радиолог, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики АО «Европейский Медицинский Центр»; SPIN-код: 7848-2364, AuthorID: 790859, e-mail: azatmihailov@gmail.com.

Долгушин Михаил Борисович — д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела радиоизотопной диагностики и терапии, зав. отделением ПЭТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. SPIN-код: 6388-9644, AuthorID: 168894, e-mail: mdlgushin@mail.ru.

NUCLEAR MEDICINE

A Modern View of the Use of Positron Emission Tomography with ^{18}F -fluoroethyltyrosine Combined with Computed Tomography in Neurooncology**A.V. Parnas, V.S. Iljakov, A.I. Mikhaylov, M.B. Dolgushin**

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;
2/1, build.1 Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993

² JSC «European Medical Center»;
35 Shchepkina str., Moscow, Russia 129090;

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) allows for assessment of not only anatomical and structural, but also metabolic changes in tumor masses. ^{18}F -fluoroethyl tyrosine (^{18}F -FET) PET/CT is based on evaluation of transport of ^{18}F -labeled amino acid tyrosine in tissues.

Precise evaluation of brain tumor WHO Grade (I–IV) is a crucial step in assessment of prognosis and treatment planning for patients with glial neoplasms. ^{18}F -FET PET-tracer allows to carry out multi-stage and dynamic examinations, which significantly increases method's sensitivity. ^{18}F -FET PET makes it possible to acquire information about tumor tissue metabolism and to determine the most proliferatively active parts of neoplasm.

In addition to glial neoplasms, a topical matter of neuro-oncology is the metastatic lesions of the central nervous system. It is highly important for the prognosis and therapeutic tactics to differentiate between brain tumors recurrence, post-treatment changes and mixed lesions. The use of ^{18}F -FET PET-tracer provides high specificity of the obtained diagnostic data which allows for precise determination of an optimal biopsy site and radiation-treatment planning, as well as for differential diagnosis in cases of suspected tumor recurrence.

^{18}F -FET PET/CT demonstrated high efficiency in differentiation of actively proliferating neoplasms from conditionally benign tumors, as well as from manifestations of iatrogenic nature, primarily after radiation-treatment.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FET, glioma, metastases, necrosis, stereotactic radiosurgery

For citation: Parnas AV, Iljakov VS, Mikhaylov AI, Dolgushin MB. A Modern View of the Use of Positron Emission Tomography with ^{18}F -fluoroethyltyrosine Combined with Computed Tomography in Neurooncology. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):31-42. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-31-42

Information about the authors:

A.V. Parnas, <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>

V.S. Iljakov, <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>

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

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

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.Ю. Игнатенков¹, И.Ю. Кудрявцев^{1,2}, К.А. Кузьминых¹, О.А. Скугарева¹,
Э.А. Добросоцкая²

¹ ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 248007 Калуга, ул. Вишневого, 2;

² ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»;
Россия, 248023 Калуга, ул. Степана Разина, 26

Контакты: Кудрявцев Игорь Юрьевич, i-kudryavcev@mail.ru

Реферат

Рак прямой кишки является одним из самых распространенных злокачественных образований органов желудочно-кишечного тракта. Результаты исследований последних лет показали высокую эффективность и влияние неоадъювантной химиолучевой терапии на число сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, локорегионарный контроль. В статье рассматривается эффективность и безопасность предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии при лечении местнораспространенного рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, предоперационная химиолучевая терапия, локальная гипертермия

Для цитирования: Игнатенков С.Ю., Кудрявцев И.Ю., Кузьминых К.А., Скугарева О.А., Добросоцкая Э.А. Локальная гипертермия в неоадъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):43-50.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-43-50

Введение

Рак прямой кишки (РПК) является одним из самых распространенных злокачественных образований органов желудочно-кишечного тракта. Среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), состоящих на учете в онкологических учреждениях России, больные с РПК составляют 4,4 %. При этом отмечаются высокие показатели запущенности — на поздних стадиях (III–IV) выявлены 46,4 % опухолей прямой кишки [1].

В последние годы замечен существенный прогресс в лечении РПК. Активно разрабатываются и внедряются в практику

комбинированные методы лечения с использованием сфинктеросохраняющих хирургических технологий, неоадъювантных режимов лучевой и лекарственной терапии.

Накоплен достаточно большой опыт использования гипертермии в сочетании с лучевой терапией опухолей различных локализаций, в том числе РПК.

В 2009 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина было проведено исследование с участием 27 больных РПК. Авторами была разработана оригинальная схема лечения, которая включала в себя предоперационное лучевое воздействие 3 раза в неделю с РОД 4 Гр до СОД 40 Гр на фоне приема капецитабина в

дозе $850 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в день в дни с 1-го по 22-й. Оксалиплатин вводился внутривенно в дозе 50 мг/м^2 в дни 3, 10, 17-й. Локальная гипертермия проводилась в течение 60 мин при температуре $41\text{--}45^\circ\text{C}$ в дни 8, 12, 15, 17-й. Метронидазол в составе созданной полимерной композиции вводился 2-кратно внутриректально в дозе 10 мг/м^2 в дни 12-й, 17-й. У 2 (7,4 %) пациентов после неoadъювантного лечения опухоль осталась неоперабельной, и оперативное вмешательство ограничилось формированием колостомы. У остальных 25 (92,6 %) была выполнена радикальная (R_0) резекция опухоли. У 3 (11,1 %) пациентов отмечена полная регрессия опухоли, у 11 (40,7 %) — III степень лечебного патоморфоза по классификации Dworak [2].

На базе Томского НИИ онкологии было проведено исследование, посвященное оценке эффективности комбинированного лечения РПК с использованием пролонгированного курса предоперационной ЛТ в условиях радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермией [3]. В исследование было включено 25 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом РПК II–IV стадии. У всех больных на первом этапе комбинированного лечения проводилась дистанционная гамматерапия на аппарате Theratron Equinox с энергией гамма-излучения $1,25 \text{ МэВ}$ (Канада) в режиме мультифракционирования: $1,3 \text{ Гр} \times 2$ раза в день, 5 дней в неделю, до СОД 54 Гр . С целью радиосенсибилизации больные принимали капецитабин в дозе $825 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в сутки, 5 дней в неделю и проводилась локальная гипертермия на аппарате Celsius TCS (Германия) по схеме: 3 раза в неделю за 3 ч до сеанса облучения при температуре $42\text{--}44^\circ\text{C}$ в течение $45\text{--}60$ мин, всего 10 сеансов. Через 6 нед после завершения ЛТ у 2 (8 %) больных зарегистрирована полная, морфологически подтвержденная регрессия первичной опухоли, у 23

(92 %) — частичная регрессия опухоли. На хирургическом этапе лечения экстирпация прямой кишки выполнена 8 (32 %), сфинктерсохраняющие операции — 15 (68 %) больным [3].

Карповым А.А. и соавт. были опубликованы результаты исследования, целью которого являлось изучение влияния локальной гипертермии на количество полных регрессий РПК и оценка возможности реализовать органосохранное лечение [4]. В исследовании приняли участие 40 пациентов. Всем пациентам в неoadъювантном режиме проводилась термoxимиолучевая терапия: конвенциональная лучевая терапия методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр , до СОД 50 Гр , в течение 5 нед на фоне химиотерапии: оксалиплатин 50 мг/м^2 в/в в 1, 8, 22, 29 дни и капецитабин в дозе 825 мг/м^2 2 раза в день с 1 по 14 и с 22 по 33 дни лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией. Внутриволостная электромагнитная гипертермия проводилась на установке «Яхта-4», начиная с первого дня курса лечения, с интервалом 48 ч, непосредственно перед процедурой лучевой терапии. Продолжительность сеанса гипертермии 60 мин, их количество — 4–6, по окончании курса неoadъювантного лечения — перерыв длительностью 8–10 нед. В результате полная клиническая регрессия была отмечена у 9 больных. Хирургическому лечению подвергнуты 29 больных. Органосохраняющие операции выполнены у 20 больных [4].

Таким образом, клинический опыт подтверждает положительные результаты применения локальной гипертермии как радиомодифицирующего агента лучевой терапии.

Цель работы — оценка лечебного патоморфоза местнораспространенного рака прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии.

Материал и методы

В исследование были включены 59 пациентов, проходивших лечение с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г. в радиотерапевтическом отделении ГБУЗ КО «КОКОД» с верифицированным раком прямой кишки II–III стадии $cT_{3-4a}N_{0-2}M_0$, стадирование проводилось в соответствии с международной классификацией TNM Classification of Malignant Tumours (7th Edition, 2011). Большинство новообразований были локализованы в нижеампулярном отделе прямой кишки — 31 (53 %), средне- и вышеампулярное поражение было выявлено у 22 (37 %) и 6 (10 %) пациентов соответственно. Гистологически все опухоли были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки: высокодифференцированной — 32 (54 %), умереннодифференцированной — 22 (37 %) и низкодифференцированной — 5 (9 %). По гендерному признаку мужчин было 43 (73 %), женщин — 16 (27 %). Средний возраст пациентов в группе составил 62 ± 1 год.

Все пациенты были иммобилизованы в положении лежа на спине с использованием стандартного набора подголовников и фиксатора коленей и стоп или вакуумного матраца при необходимости. Трехмерная (3D) топометрия проводилась на компьютерном томографе Aquilion LB с шагом сканирования 2,5 мм. Для улучшения визуализации и планирования облучаемого объема проводилось совмещение (fusion) полученных серий изображений с диагностическими изображениями МРТ.

Основной опухолевой объем GTV включал первичную опухоль. Клинический объем высокого риска CTV-HR включал GTV с отступом в 20 мм, включая в себя прямую кишку с параректальной и позадипузырной клетчаткой и пресакральным пространством, клинический объем стандартного риска CTV-SR охватывал дополнительно весь мезоректум, внутренние подвздошные лимфоузлы для опухолей T_3

и наружные лимфоузлы для T_4 до уровня L5–S1. Планируемый объем PTV представлял собой каждый CTV с отступом 7–10 мм в зависимости от частоты визуального контроля.

Облучение проводилось на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy (Англия) или Varian Clinac (США) с применением стандартной box-методики 3D-конформной лучевой терапии в режиме классического фракционирования 5 дней в неделю в СОД 44 Гр и 50 Гр на соответствующие планируемые облучаемые объемы стандартного и высокого риска. Гомогенность облучения соответствовала следующим критериям: 95 % каждого PTV получало 95–98 % предписанной дозы, D_{max} не более 107 %.

Химиотерапия проводилась фторпиридинами по схеме: лейковорин 20 мг/м^2 + 5-фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно струйно с 1 по 4 дни лучевой терапии за 30 мин до сеанса. При этом 36 пациентов получали радиосенсибилизацию только химиопрепаратами, 24 пациентам дополнительно проводилась локальная гипертермия на аппарате Celsius TCS (Германия) 2–3 раза в неделю при температуре 42–44 °С в течение 45–60 мин за 2 ч до лучевой терапии, начиная со второй недели от начала лучевого лечения, суммарно каждый пациент получал от 6 до 10 сеансов. Для лечения использовались верхний и нижний электроды диаметром 250 мм. Отведение тепла, выделяющегося в подкожно-жировой клетчатке и на поверхности кожи, осуществлялось при помощи системы охлаждения аппарата, состоящей из водяных болюсов. Для обеспечения переносимости пациентом сеанса температура охлаждения водяного болюса выбиралась в диапазоне 10–12 °С.

Для оценки выраженности лечебного патоморфоза была использована схема, предложенная Е.Ф. Лушниковым [5], согласно которой выделяют 4 степени лечебного

патоморфоза, характеризующиеся следующими признаками:

- I (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;
- II (умеренный) — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;
- III (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;
- IV (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов.

Результаты и обсуждение

Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно, без перерывов и в полном объеме. Ранние лучевые реакции соответствовали I-II степени по шкале RTOG,

частота была одинаковой в обеих группах пациентов. Через 4–8 нед выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Периоперационный период протекал без осложнений. Было проведено сравнение глубины лечебного патоморфоза по результатам гистологического исследования удаленных тканей. Патоморфоз I–II степени наблюдался у 24 пациентов (69 %), получавших радиосенсибилизацию только химиопрепаратами, и у 11 (46 %) — в группе с локальной гипертермией, III–IV степень лечебного патоморфоза отмечена у 10 (31 %) и 13 (54 %) пациентов соответственно (рис. 1).

При проведении лучевой терапии гипертермия приводит к усилению кровотока, улучшая оксигенацию опухоли. Кроме того, происходит частичная или полная блокировка восстановления сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений. В результате одновремен-

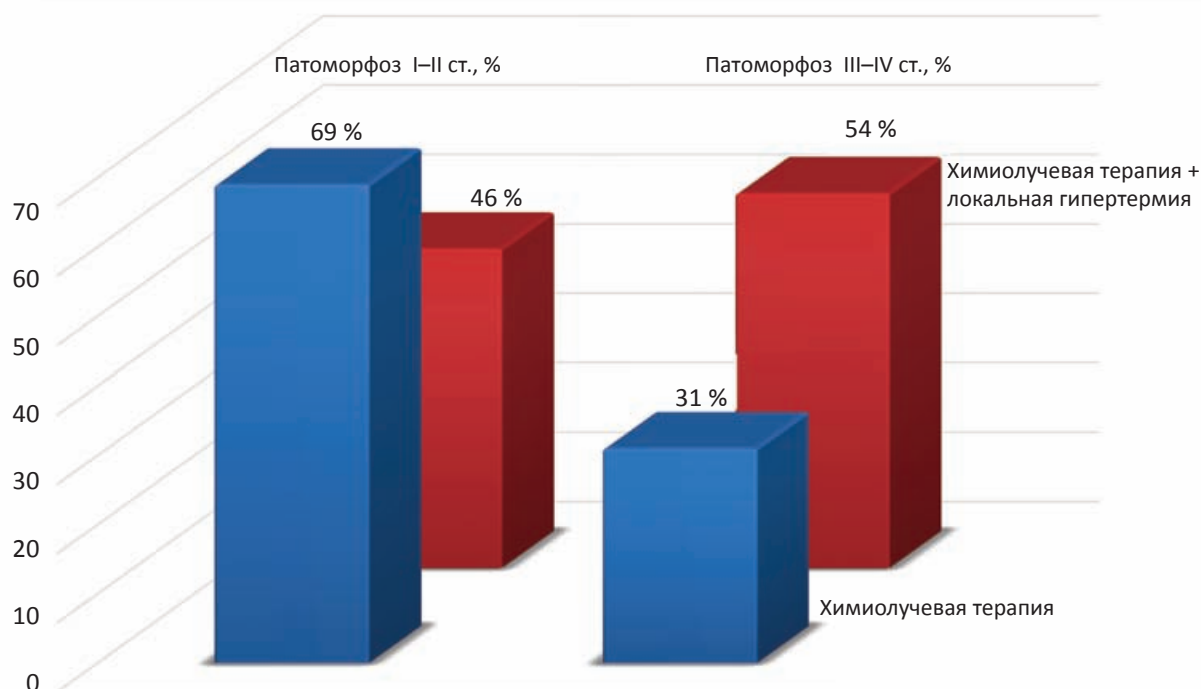


Рис. 1. Лечебный патоморфоз резектабельного местнораспространенного РПК после предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии

Fig. 1. Therapeutic pathomorphosis of resectable locally advanced colorectal cancer after preoperative chemoradiotherapy with local hyperthermia

ного применения гипертермии и химиотерапии происходит увеличение перфузии в ткани опухоли, что способствует абсорбции химиопрепаратов через клеточную оболочку. Кроме того, высокая температура ускоряет химические реакции и позволяет повысить эффективность химиотерапии [7].

Большинство исследований за последние десятилетия по вкладу локальной гипертермии при комбинированном лечении опухолей прямой кишки относится к простым аппаратам для гипертермии, а также 2D-лучевой терапии, при которой планирование облучения выполняется на основе одного (центрального — на уровне середины мишени) среза, изготовленного на основе рентгеновских снимков или поперечных томограмм, с расчетом разовой очаговой дозы по 80–90 %-изодозной кривой.

Динамическое развитие микроэлектроники и эволюция инженерных решений по-

зволили создать относительно компактные и доступные линейные ускорители электронов с многолепестковыми коллиматорами, установки для локальной гипертермии глубокорасположенных опухолей, а также программное обеспечение на основе искусственных нейронных сетей для планирования лечения на данном высокотехнологичном оборудовании.

Система Celsius TCS основана на принципах емкостного нагрева, работает на частоте 13,56 МГц, обеспечивая проникновение тепла в глубину тела, с регулировкой мощности до 600 Вт. Тело пациента, помещенное между двумя электродами, используется в качестве диэлектрика, в котором ионы (в каждой клетке и матрице) при вращении реагируют на электромагнитное поле в соответствии с их полярностью, что в конечном итоге и создает нагрев (рис. 2).

Постоянно совершенствуются стандарты по использованию гипертермии,

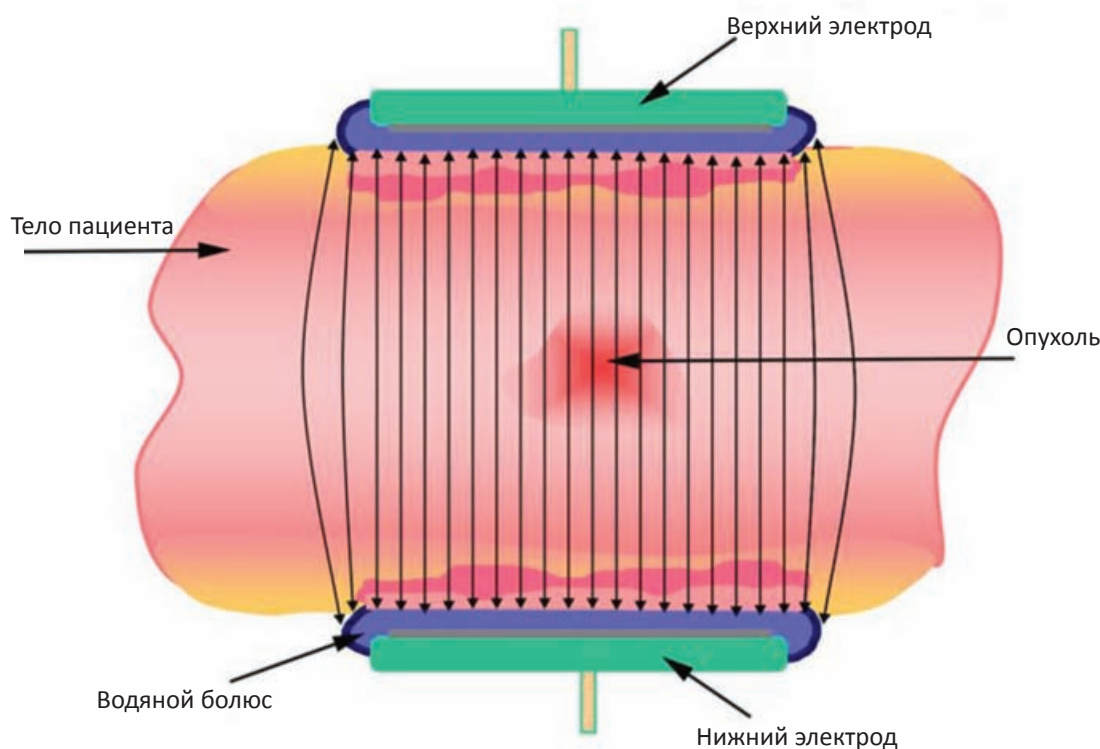


Рис. 2. Схема емкостной технологии нагрева

Fig. 2. Heating technology capacita diagram

среди которых стоит отметить рекомендации междисциплинарной рабочей группы по гипертермии (Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia) Европейского общества по использованию гипертермии в онкологии (ESHO), а также Немецкого общества по использованию гипертермии (DGHT).

Современные установки для проведения гипертермии дают возможность использовать локальный прогрев для глубокоорасположенных опухолей, что в комбинации с химиотерапией и 3D-конформной лучевой терапией, которая дает преимущества при формировании полей облучения, подстраивая их под локализацию образования и, тем самым, приближая зону повышенных доз по форме к опухоли, позволяют повысить дозовую нагрузку на опухолевые клетки и увеличить чувствительность злокачественных новообразований к химиолучевой терапии, тем самым снижая количество рецидивов заболевания, то есть позволяют улучшить онкологические и социальные результаты лечения пациентов с раком прямой кишки.

Заключение

Неoadъювантная химиолучевая терапия с использованием локальной гипертермии является безопасным методом лечения. Использование термолучевого компонента в комбинированном лечении позволяет достигнуть увеличения показателя лечебного патоморфоза до III–IV степени, что может повысить эффективность лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Для окончательной оценки эффективности данной методики, удлинения безрецидивного периода и увеличения общей выживаемости больных за счет усиления местного эффекта и повышения операбельности опухоли требуются дальнейшие исследования.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М. 2019. 236 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. The Status of Cancer Care for the Population of Russia in 2018. Moscow. 2019. 236. (In Russ.)].
2. Тамразов РИ, Барсуков ЮА, Ткачев СИ, Николаев АВ, Гордеев СС. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2011;(3):12-21. [Tamrazov RI, Barsukov YA, Tkachev SI, Nikolayev AV, Gordeyev SS. Local hyperthermia in rectal cancer treatment: a view on the future from the past. *Oncological Coloproctology*. 2011;(3):12-21. (In Russ.)].
3. Афанасьев СГ, Старцева ЖА, Добродеев АЮ, Тарасова АС, Савосина СИ, Усова АВ. и др. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(1):5-10. [Afanasyev SG, Startseva ZhA, Dobrodeev AYU, Tarasova AS, Savosina SI, Usova AV, et al Immediate results of radical surgery under conditions of combined modality treatment of rectal cancer. *Siberian Oncology Journal*. 2016;15(1):5-10. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-5-10.
4. Карпов АА, Ерыгин ДВ. Термохимиолучевая терапия в неoadъювантном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под ред. Е.Л. Чойнзонова. 2018:241-3. [Karpov AA, Yerygin DV. Thermochemi-radiotherapy in neoadyavant treatment of locally expanded rectal cancer. *Congress of Young Scientists*. Ed. by E.L. Choinzonov. 2018: 241-3. (In Russ.)].
5. Лушников ЕФ. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина. 1977. 327 с. [Lushnikov EF. Radiation pathomorphism of human tumors. M.: Medicine. 1977:327 p. (In Russ.)].
6. Стародубцева ДА, Старцева ЖА, Афанасьев СГ, Добродеев АЮ. Терморадитерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2018;17(2):89-94 [Starodubtseva DA, Startseva ZhA, Afanasyev SG, Dobrodeev AYU. Thermoradiotherapy in combined modality treatment for rectal cancer (literature review).

- Siberian Oncology Journal. 2018;17(2):89-94. (In Russ.)). DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.
7. Maluta S, Romano M, Dall'oglio S, Genna M, Olini C, Pioli F. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):108-17.
 8. Sahinbas H, Rosch M, Demiray M. Temperature measurements in a capacitive system of deep loco-regional hyperthermia. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2017;36(3):1-11. DOI: 10.1080/15368378.2017.1307221.
 9. Schroeder C, Gani C, Lamprecht U, Hann von Weyhern C, Weinmann M, Bamberg M, Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(8):707-14. DOI: 10.3109/02656736.2012.722263.

Вклад авторов

Игнатенков С.Ю. — получение данных для анализа, написание текста статьи.

Кудрявцев И.Ю., — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Кузьминых К.А. — получение данных для анализа, написание текста статьи.

Скугарева О.А. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Добросотская Э.А. — обзор публикаций по теме статьи.

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

Игнатенков Станислав Юрьевич — врач-радиотерапевт, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: snagl1990@gmail.com.

Кудрявцев Игорь Юрьевич — д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». SPIN-код: 6551-0300, AuthorID: 923800. E-mail: i-kudryavcev@mail.ru.

Кузьминых Константин Александрович — врач-радиолог, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: kuzminyx.1984@mail.ru.

Скугарева Ольга Александровна — к.м.н., зав. радиотерапевтическим отделением, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: oskugareva@gmail.com

Добросотская Элина Алексеевна — студент, ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского». E-mail: dobrosotskaya@list.ru.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Regional Hyperthermia in Neo-Adjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Cancer**S.Yu. Ignatenkov¹, I.Yu. Kudryavtsev^{1,2}, K.A. Kuzminykh¹,
O.A. Skugareva¹, E.A. Dobrosotskaya²**¹ Kaluga Regional Clinical Oncology Center;

2 Vishnevsky Str., Kaluga, Russia 248007;

² K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University;

26 Stepan Razin Str., Kaluga, Russia 248023

Abstract

Rectal cancer is one of the most common malignant tumors of the gastrointestinal tract. Recent studies have shown the high efficiency and impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on the number of sphincter-preserving surgeries, and local-regional control. The article discusses the effectiveness and safety of preoperative chemoradiotherapy against the background of regional hyperthermia in the treatment of locally advanced rectal cancer.

Key words: *rectal cancer, combined treatment, preoperative chemoradiotherapy, regional hyperthermia*

For citation: Ignatenkov SYu, Kudryavtsev IYu, Kuzminykh KA, Skugareva OA, Dobrosotskaya EA. Regional Hyperthermia in Neo-Adjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):43-50. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-43-50

Information about the authors:

S.I. Ignatenkov, <https://orcid.org/0000-0001-8740-9471>.

I.Yu. Kudryavtsev, <https://orcid.org/0000-0002-3811-3612>.

K.A. Kuzminykh, <https://orcid.org/0000-0003-2832-742X>.

O.A. Skugareva, <https://orcid.org/0000-0001-8270-4359>.

E.A. Dobrosotskaya, <https://orcid.org/0000-0003-1237-8329>.

СЕЛЕКТИВНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ С ПАЛЛИАТИВНОЙ ЦЕЛЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕННОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

**М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, А.Ю. Шкляров,
С.А. Стикина, Е.Н. Сухочев, В.Б. Здобников,
Б.В. Петров**

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

Контакты: Шкляров Александр Юрьевич, Shklyarov2014@gmail.com

Реферат

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи остается актуальной и до конца не решенной проблемой современной онкологии. Разработана оригинальная методика индивидуальной объемно-контролируемой транзитивно-гипоксической селективной внутриартериальной химиоинфузии, которая сравнивалась со стандартной внутривенной химиотерапией по схеме PF при лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материал и методы: В исследование включено 73 пациента с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после завершения химиолучевого лечения до СОД 68–70 Гр со статусом ECOG ≥ 2 . В 1-ю группу включили 39 пациентов, пролеченных с использованием оригинальной методики селективной внутриартериальной химиоинфузии. Во 2-ю группу (контрольную) включили 34 пациента, пролеченных с помощью стандартной химиотерапии с внутривенным путем введения по схеме PF.

Результаты и обсуждение: Технический успех селективных внутриартериальных вмешательств у всех пациентов 1-й группы составил 100 %. Различий в частоте и выраженности нежелательных реакций, обусловленных химиотерапией, в обеих группах получено не было. Частота объективных ответов составила 30,8 % в 1-й группе и 11,8 % во 2-й группе ($p < 0,01$). Стабилизация отмечена у 59 % больных в 1-й группе и 52,9 % во 2-й группе ($p > 0,05$). Частота прогрессирования составила 10,3 % и 35,3 % в 1-й и 2-й группе соответственно ($p < 0,01$). Медиана выживаемости пациентов 1-й группы составила 325 сут, что почти в 2 раза выше, чем во 2-й группе — 173 сут.

Заключение: Таким образом, разработанная методика внутриартериальной селективной объемно-контролируемой транзитивно-гипоксической химиоинфузии может являться методом выбора при лечении рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи после завершения лучевой терапии у ослабленных пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, рецидив после химиолучевого лечения, селективная внутриартериальная химиотерапия, индивидуализированная транзитивно-гипоксическая инфузия

Для цитирования: Ольшанский М.С., Знаткова Н.А., Шкляров А.Ю., Стикина С.А., Сухочев Е.Н., Здобников В.Б., Петров Б.В. Селективная внутриартериальная химиоинфузия с паллиативной целью у пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после завершения химиолучевого лечения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):51-62.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-51-62

Введение

Злокачественные новообразования головы и шеи составляют около 5 % по частоте встречаемости среди всех злокачественных опухолей. Однако несмотря на хорошую доступность визуальной диагностики в течение последних 10 лет наблюдаются высокие показатели запущенности. В частности, по отчетным данным МЗ РФ, в 2018 г. опухоли полости рта на поздних (III и IV) стадиях были выявлены в 62,0 % случаев. При этом отмечается неуклонный рост распространенности злокачественными новообразованиями полости рта с 23,1 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 25,2 в 2014 г. и 28,5 в 2018 г. [1].

Морфологически эти новообразования представлены в основном плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. Наиболее распространенной тактикой лечения в настоящее время являются различные варианты химиолучевой терапии и комбинированное лечение, включающее различные оперативные вмешательства. У большинства пациентов опухоль не может быть радикально удалена из-за распространенности процесса, но даже при успешном хирургическом лечении пациенты становятся инвалидами.

С начала 1990-х гг. на основании больших рандомизированных исследований было показано, что органосохраняющее лечение с использованием последовательной или одномоментной химиолучевой терапии не уступает по показателю общей выживаемости хирургическому лечению и хирургическому лечению с последующей лучевой терапией [2]. В настоящее время химиолучевая терапия является стандартом лечения местнораспространенного неоперабельного рака головы и шеи [3, 4]. Вместе с тем, многие исследователи отмечают, что в целом результаты лечения остаются неудовлетворительными. В среднем через два года после завершеного химиолучевого лечения у 50–60 % пациентов развиваются локорегионарные рецидивы, а у

20–30 % наблюдается отдаленное метастазирование [5]. При возможности проведения повторной лучевой терапии нужно к ней стремиться, но при развитии рецидива в ранние сроки после уже проведенной по радикальной программе лучевой терапии лечебные опции ограничиваются химиотерапией и спасительной операцией. С учетом того, что прогрессирование процесса идет очень быстро — состояние пациентов также быстро изменяется, их статус ECOG снижается [6]. Это приводит не только к снижению качества жизни, но и к депрессии и даже суицидам [7, 8]. Согласно рекомендациям NCCN, полихимиотерапия возможна лишь у ограниченного числа ослабленных пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака после завершеной химиолучевой терапии.

Одним из путей решения проблемы предложено использование внутриартериальной химиотерапии [9]. Наблюдения ведутся с 1990-х гг., но они единичные. Другое направление для решения проблемы лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи — поиск новых лекарственных средств на основе моноклональных антител. В настоящее время появился в клинической практике цетуксимаб (chimeric mouse-human (30:70) IgG1 monoclonal antibody), который специфически связывается с рецепторами эпидермального фактора роста как нормальных, так и опухолевых клеток. Это приводит к ингибированию пролиферации опухоли и индукции апоптоза опухолевых клеток. Делаются попытки совместить использование цетуксимаба и внутриартериальную химиотерапию. Но в настоящее время мало таких сообщений, и в них включено слишком мало пациентов [10]. Следует также отметить, что несмотря на заявляемую относительную безопасность применения цетуксимаба как при внутривенном, так и при внутриартериальном введении, отмечены случаи анафилактических реакций [11, 12].

Поэтому изучение различных современных методик и технологий внутриартериальной доставки препарата, включая химиотерапию цисплатином у контингента ослабленных пациентов, для которых уже исчерпаны другие лечебные опции, актуально и в настоящее время. Цисплатин хорошо зарекомендовал себя за почти 50-летнюю историю применения, а схема PF еще со времен Дэвида Декера [13] была тщательно изучена и стала стандартом. История внутриартериальной химиотерапии, включая применение цисплатина, также достаточно продолжительная, но в основном рассматривались технические вопросы, связанные с доступом, безопасностью и возможными осложнениями, а также непосредственными результатами [14–18]. Относительно непосредственного эффекта большинство исследователей сходятся во мнении, что внутриартериальная химиотерапия обеспечивает более быстрый ответ [19]. При анализе влияния внутриартериальной химиотерапии на отдаленную выживаемость мнения расходятся. Большинство авторов придерживается мнения, что этот эффект недостаточно изучен.

Поскольку принято считать, что резистентность к платине развивается быстро, а токсические эффекты могут проявляться даже при дозе 50 мг/м² [20], была предложена идея «декадозового» эффекта, когда доза цисплатина увеличивается в десятки раз для преодоления резистентности к платине и повышения лечебного эффекта [21]. Такое лечение подразумевает введение цисплатина в дозе 150 мг/м² один раз в неделю на протяжении 4 нед в комплексе химиолучевого лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Введение цисплатина производится внутриартериально в ветви наружной сонной артерии, но при этом производится системная нейтрализация циркулирующего в крови цисплатина тиосульфатом натрия, вводимого в дозе 9000–12000 мг/м² внутривенно [21, 22]. Данная методика RADPLAT (RADiation and

PLATinum) показала высокую эффективность при химиолучевом лечении тяжелого контингента больных с распространенными процессами на голове и шее, что позволяло позиционировать её как альтернативу хирургическому лечению [23].

Сдерживающим широкое применение методики RADPLAT явилось то обстоятельство, что не все клиники технически могут его выполнять, а лечебный эффект лежит на грани смерти и переносимости лечения, и летальность, обусловленная самой терапией, достигает 6 % [24]. Дискутабельность проблемы использования процедуры RADPLAT, к сожалению, не позволяет в полном объеме использовать эти достижения при лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи после завершённого лучевого лечения, поскольку проведение повторной лучевой терапии re-irradiation весьма проблематично, и большинство пациентов просто не доживают до этого момента.

Исследователи из г. Марбург (Германия) в 2004 г. применили внутриартериальную инфузию цисплатина в дозе 150 мг/м² для паллиативного лечения восьми пациентов с выраженным болевым синдромом, обусловленным продолженным ростом опухоли и рецидивом. Был получен объективный ответ в 50 % случаев [25]. К сожалению, не указаны сроки дожития пациентов, но у всех отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома после двух этапов внутриартериальной химиоинфузии.

Группой А. Covacs из Франкфурта-на-Майне в 2005 г. сообщалось о применении такой же высокодозовой внутриартериальной химиотерапии у 64 пациентов, из которых без облучения с паллиативной целью был пролечен 31 человек. После первого цикла 10 % процентов пациентов имели полную ремиссию, 35 % имели частичный ответ и у 43,3 % отмечена стабилизация. Средний интервал наблюдения составил 11 ± 12,9 мес. В средний срок 5,1 мес (7,6 ± 7,0 мес) умерли 70 % (n = 45) пациентов.

Общая 1- и 2-летняя выживаемость составила 29,5 и 18 % соответственно [26].

Использование с паллиативной целью больших доз цисплатина мы считаем не всегда оправданным риском, несмотря на то, что в настоящее время мы обладаем опытом внутриартериальной инфузии цисплатина при патологии головы и шеи более чем 1600 случаев с общим числом серьезных осложнений всего 0,2 %.

Нами была разработана оригинальная техника объемно-контролируемой транзиторно-гипоксической селективной внутриартериальной химиоинфузии [27], позволяющая относительно безопасно проводить внутриартериальную химиотерапию даже у ослабленных пациентов со сниженным статусом ECOG. По нашему мнению, не только путь введения химиопрепарата, но и особенности методики и техники проведения внутриартериальной химиотерапии могут быть факторами, определяющими лечебный эффект. Особенно показательно это положение демонстрируется у пациентов с исчерпанным арсеналом лечебной помощи, когда при рутинном подходе возможно лишь использование методов паллиативной медицины.

Целью данной работы было проведение сравнительного анализа результатов химиотерапии, проводимой по стандартной схеме PF и по разработанной нами методике внутриартериальной инфузии, у пациентов с рецидивами нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи после завершённого ранее химиолучевого лечения.

Материал и методы

В исследование включили 73 пациента с нерезектабельными рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после проведенной ранее лучевой терапии. Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки был морфологически верифицирован у всех пациентов. У всех пациентов предшествующее лучевое лечение

проводилось в режиме 3D конформной лучевой терапии по схеме 1 Гр × 1 раз в день, 5 дней в неделю до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 68–70 Гр. Первичной точкой отсчета в наших наблюдениях была дата клинического подтверждения рецидива. Морфологическая верификация рецидива была выполнена также у всех пациентов.

В 1-ю группу включили 39 пациентов, пролеченных с использованием селективной внутриартериальной химиоинфузии по оригинальной методике [27]. Существенным моментом при этом являлось определение доминантного источника кровоснабжения опухоли, суперселективная катетеризация этого сосуда индивидуально для каждого пациента в зависимости от локализации опухоли и распространенности процесса, а также индивидуальных анатомических особенностей, оценка объемной скорости кровотока в конкретной артериальной ветви на основе измерения пассажа контрастного вещества и соответствующего расчета объемной скорости инфузии (расхода) раствора химиопрепарата. Внутриартериальная химиоинфузия проводилась с расчетными показателями и контролировалась визуально постоянно во время процедуры. Продолжительность введения в артерию цисплатина определялась как частное от общего объема, разведенного до концентрации 0,25 % раствора химиопрепарата и его расхода, определенного ранее на основе ангиографического исследования. Как правило, продолжительность внутриартериальной инфузии равнялась или превышала время первой фазы периода полувыведения цисплатина.

Критериями включения в исследование были: техническая возможность выполнения эндоваскулярного вмешательства и согласие пациента на данное лечение. Исходно предполагали вероятность неоднородности групп, допуская возможность лечения более тяжелого контингента пациентов с использованием данной методики,

поскольку многие пациенты из-за тяжелого общего статуса не могли бы вообще получать стандартную химиотерапию. Возраст пациентов, тяжесть общего состояния по шкале ECOG ≥ 2 и наличие выраженной сопутствующей патологии, за исключением острого нарушения мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда, двухсторонней окклюзии артерий подвздошно-бедренного сегмента, — не являлись основанием для отказа в данном виде лечения. Из анализа исключались только пациенты с синхронно-множественным раком и не завершившие предшествующее лечение. У всех пациентов перед началом лечения получали добровольное информированное согласие, утвержденное этическим комитетом. Данные пациентов 1-й группы приведены в табл. 1.

Формирование контрольной группы проводилось ретроспективно на основе анализа историй болезни всех пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после лучевой терапии, наблюда-

емыми за последние четыре года ($n = 154$). Критерием включения служили похожие локализация и стадия по шкале TNM первичной опухоли как у пациентов 1-й группы, и возможность проведения стандартной системной химиотерапии по схеме PF с внутривенным путем введения. В итоге во 2-ю группу (контрольную) включили 34 пациента. Данные пациентов 2-й группы также представлены в табл. 1. При анализе исходных данных видно, что пациенты в обеих группах оказались сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухоли и стадии заболевания ($p > 0,05$).

Все 73 пациента получали химиотерапию по схеме PF. Выбор данной схемы был обусловлен необходимостью стандартизировать подходы к химиотерапии в обеих группах и статусом ECOG пациентов (табл. 2).

Исходно устанавливалась продолжительность интервала между курсами химиотерапии в обеих группах 21 день. Перед началом химиотерапии у всех пациентов

Таблица 1

Данные пациентов 1-й и 2-й группы
Data of patients of the 1st and 2nd groups

Группа больных		Группа 1	Группа 2	Итого
Количество больных		39	34	73
Пол	Мужчины	36 (92,3 %)	32 (94,1 %)	68 (93,2 %)
	Женщины	3 (7,7 %)	2 (5,9 %)	5 (6,8 %)
Возраст, годы диапазон	Медиана	62,5	60,9	61,7
	46–80	36–79	36–80	
Локализация первичной опухоли	Гортань	12 (30,8 %)	9 (26,5 %)	21 (28,8 %)
	Полость рта	13 (33,3 %)	12 (35,3 %)	25 (34,3 %)
	Ротоглотка	14 (35,9 %)	13 (38,2 %)	27 (36,9 %)

Таблица 2

Характеристика пациентов по статусу ECOG в обеих группах
Characterization of patients by status ECOG in both groups

Группа больных		Группа 1	Группа 2	Итого
Статус ECOG	1 балл	—	—	—
	2 балла	20 (51,3 %)	18 (52,9 %)	38 (52,1 %)
	3 балла	19 (48,7 %)	16 (47,1 %)	35 (47,9 %)

проводилась инфузионная терапия с целью гидратации 0,9 % раствором натрия хлорида и назначались антиэметические и десенсибилизирующие препараты.

У пациентов 1-й группы химиопрепараты вводились внутриартериально в сосуд, имеющий доминантное значение в кровоснабжении целевого региона. При опухолях гортани химиопрепарат вводили в проксимальный сегмент верхней щитовидной артерии на стороне поражения. Катетер JR 4F при этом устанавливали перед устьем верхней гортанной артерии. При опухолях ротоглотки всегда выполняли химиоинфузию в лицевую артерию, и в зависимости от расположения опухоли и вовлеченных лимфатических узлов дополняли инфузией в верхнюю щитовидную артерию или язычную артерию. При вовлечении корня языка одну треть от расчетной дозы вводили в язычную артерию и две трети дозы — в лицевую артерию. При поражении небной дужки катетер устанавливали в лицевой артерии под устьем восходящей небной артерии, или непосредственно в этой ветви. Цисплатин вводился внутриартериально в дозе 60–75 мг/м² в один день, а 5-фторурацил вводился внутриартериально 750 мг/м² в один день и далее 500 мг/м² внутривенно в один день. Общая продолжительность пребывания пациента, получающего внутриартериальную химиотерапию, в стационаре не превышала 2 сут.

Во 2-й (контрольной) группе препараты вводились внутривенно: цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и 5-фторурацил 1000 мг/м² в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й дни. Продолжительность пребывания пациентов в стационаре составляла 5 сут.

Результаты и обсуждение

Селективные внутриартериальные вмешательства удалось выполнить у всех пациентов 1-й группы независимо от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии и общего статуса ECOG. Технический успех составил 100 %. Оснований для прекращения вмешательства не возникло ни в одном случае. Все пациенты хорошо перенесли эндоваскулярные вмешательства. Из субъективных ощущений все пациенты отмечали небольшое першение в горле и ощущение тепла в той области, куда вводился препарат. Поскольку цисплатин вводился в перемежающемся режиме, во время его введения возникали описанные ощущения, хотя возникновение их можно было отнести только к некоторым временным интервалам.

Это связано как с непосредственным химическим раздражением нервов, так и с вымыванием форменных элементов крови из тканей, соответственно — с возникновением транзиторной гипоксии. В паузах

между введением препарата кровотоком в регионе полностью восстанавливался, но запущенные гипоксией процессы переходили в другую фазу, обусловленную реперфузией. Вероятно, этот механизм способствует усилению проникновения цисплатина в ткани и в окружение опухоли. Данные процессы были хорошо изучены применительно к ранним реперфузионным поражениям миокарда [28]. Использование этих процессов при лечении злокачественных опухолей головы и шеи является более безопасным, поскольку существующая обширная сеть коллатералей в системе наружной сонной артерии никогда не позволит реализоваться некротическим изменениям при перемежающимся гипоксическом перфузионном режиме продолжительностью 30–45 мин. Принципиально важным при этом является условие суперселективной установки катетера в ветви наружной сонной артерии.

Пациенты 1-й группы получили от 1 до 15 курсов внутриартериальной локорегионарной терапии. У одного пациента в 1-й группе не было получено непосредственного эффекта от химиотерапии и он умер в срок до 1 мес наблюдения. Остальные пациенты 1-й группы получили несколько курсов химиотерапии. Общее число внутриартериальных селективных химиоинфузий составило 153 процедуры. В среднем в 1-й группе было проведено по 4 курса химиотерапии в расчете на одного пациента.

Пациенты из 2-й группы получили от 2 до 6 курсов системной внутривенной химиотерапии. Всего было проведен 81 курс химиотерапии. В среднем во 2-й группе было проведено по 2 курса химиотерапии в расчете на одного пациента.

Таким образом, пациенты в 1-й группе получили вдвое большее число циклов химиотерапии, чем пациенты 2-й группы.

Частота развития нежелательных явлений, обусловленных химиотерапией (гематологической токсичности и нефротоксичности), в обеих группах была сопоставимой:

- нежелательные явления I–II ст. в 1-й группе составили 71,8 % ($n = 28$) и 61,8 % ($n = 21$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,92$);
- нежелательные явления III ст. составили 28,2 % ($n = 11$) в 1-й группе и 32,4 % ($n = 11$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,81$);
- нежелательные явления IV ст. в 1-й группе не наблюдались, а во 2-й группе составили 5,9 % ($n = 2$) соответственно.

Различия по частоте развития нежелательных явлений в обеих группах были статистически недостоверными. Таким образом, можно утверждать, что при относительно быстром локальном внутриартериальном введении более концентрированного раствора цисплатина и при его меньшей общей суммарной дозе токсические реакции незначительны и не превышают таковых как при обычной системной химиотерапии с вдвое большими общими дозами.

Несмотря на то, что исходная цель лечения была паллиативной, у некоторых пациентов удалось получить объективный ответ. Частота объективных ответов, равная сумме полного и частичного ответов, составила 30,8 % ($n = 12$) в 1-й группе и 11,8 % ($n = 4$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,04$). Следует отметить, что полный ответ наблюдали только в 1-й группе в 5,1 % случаев у незначительно числа пациентов ($n = 2$) и ни у одного из пациентов 2-й группы.

Стабилизация была отмечена в 59 % ($n = 23$) в 1-й группе и 52,9 % ($n = 18$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,93$).

Частота прогрессирования составила 10,3 % ($n = 4$) и 35,3 % ($n = 12$) в 1-й и 2-й группе соответственно ($p = 0,01$).

Поскольку стабилизация при паллиативном лечении быстро растущих злокачественных опухолей головы и шеи может рассматриваться как положительный результат, представляет интерес сравнение суммы частот объективных ответов и частоты стабилизации по группам. Частота

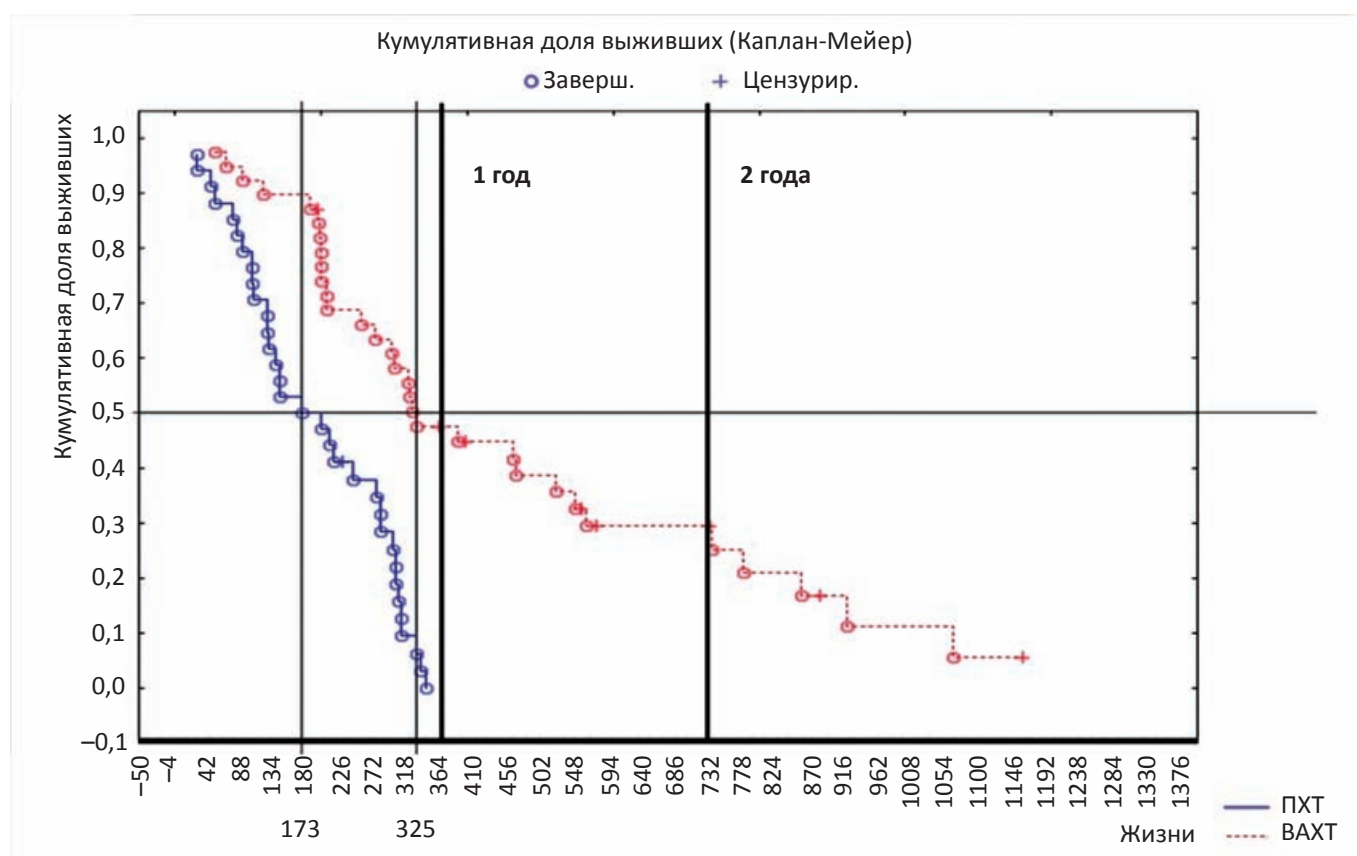


Рис. 1. Кумулятивные кривые выживаемости пациентов обеих групп

Fig. 1. Cumulative survival curves for both groups of patients

положительных эффектов паллиативного лечения в 1-й группе составила 89,7 % ($n = 35$), а во 2-й группе — 64,7 % ($n = 22$) соответственно ($p = 0,01$).

Субъективно 94,9 % ($n = 37$) пациентов 1-й группы отмечали улучшение общего самочувствия после второго цикла химиоинфузии. Во 2-й группе 73,5 % ($n = 25$) пациентов отмечали улучшение самочувствия. Улучшение самочувствия характеризовалось уменьшением или ослаблением болей, снижением числа приема анальгетиков или отказа от них, уменьшением тягостного гнилостного запаха изо рта.

Таким образом, использование менее агрессивной, но хорошо переносимой пациентами индивидуализированной внутриар-

териальной локорегионарной химиоинфузии с вдвое меньшими дозами препаратов обеспечило повышение эффективности лечения на 25 % и снижение в три раза частоты прогрессирования.

Медиана выживаемости пациентов 1-й группы составила 325 сут, что почти в 2 раза выше, чем во 2-й группе — 173 сут соответственно. Полугодовая выживаемость в группах 1 и 2 составили 89,7 % ($n = 35$) и 52,9 % ($n = 18$) соответственно. Во 2-й группе ни один пациент не пережил 1 год (рис. 1).

Общая годовичная выживаемость в 1-й группе составила 46,2 % ($n = 18$), двухлетняя выживаемость — 25,6 % ($n = 10$) и трехлетняя выживаемость — 5,1 % ($n = 2$).

Следует отметить, что к окончанию исследования один пациент из 1-й группы, у которого был получен полный ответ, регулярно на протяжении пяти лет наблюдался у онколога. Отмечена полная ремиссия, отсутствие признаков опухолевого роста, подтвержденное при ПЭТ/КТ. Данный случай был нами детально описан [29]. Приведенные выше данные убедительно показывают, что не только путь введения химиопрепарата, но и особенности методики и техники проведения внутриартериальной химиотерапии являются факторами, определяющими лечебный эффект.

Заключение

Таким образом, предложенная нами персонифицированная методика внутриартериальной селективной объемно-контролируемой транзитивно-гипоксической химиоинфузии может быть методом выбора при лечении рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи после завершённой лучевой терапии. Она является высокоэффективной, относительно безопасной и хорошо переносимой лечебной опцией, позволяющей повысить качество жизни и продолжительность жизни пациентов. Данная технология открывает новые перспективы в изучении механизмов доставки химиопрепарата к опухолям.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. М. 2019; 236 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow. 2017. 236 p. (In Russ.)].
2. Wang CJ, Knecht R. Current concepts of organ preservation in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):481-7. DOI: 10.1007/s00405-010-1407-8. PMID: 21107854.
3. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355(9208):949-55. PMID: 10768432.
4. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, et al. MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1221-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
5. Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):19-22. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.911.
6. Achim V, Bolognone RK, Palmer AD, Graville DJ, Light TJ, et al. Long-term Functional and Quality-of-Life Outcomes after Transoral Robotic Surgery in Patients with Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(1):18-27. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1790.
7. Green BH, Griffiths EC. Hospital admission and community treatment of mental disorders in England from 1998 to 2012. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:442-8. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.02.006.
8. Anguiano L, Mayer DK, Piven ML, Rosenstein D. A literature review of suicide in cancer patients. *Cancer Nurs*. 2012;35:E14-E26. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31822fc76c.
9. Aigner KR, Selak E, Aigner K. Short-term intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancer patients maintaining quality of life. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(1):261-8. DOI: 10.1007/s00432-018-2784-4.
10. Tham T, White TG, Chakraborty S, et al. Intra-arterial cetuximab for the treatment of recurrent unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Ther Oncol*. 2016;11(4):293-301. PMID: 27849340.
11. Dupont B, Mariotte D, Moldovan C, et al. Case report about fatal or near-fatal hypersensitivity reactions to cetuximab: anticetuximab IgE as a valuable screening test. *Clin Med Insights: Oncol*. 2014;8:91-4. DOI: 10.4137/CMO.S13897. PMID: 25089092.
12. Bardash Y, Tham T, Olson C, Khaymovich J, Costantino P. Anaphylactoid hypersensitivity reaction from intra-arterial cetuximab: Clinical considerations and management. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2019;7:1-4. DOI: 10.1177/2050313X18823447.
13. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, et al. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus

- cis-diamminedichloroplatinum II (CDD) and 120 hour infusion of 5-fluorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Proc ASCO. 1982;1:195. DOI: 10.1002/1097-0142(19830415)51:8<1353::aid-cncr2820510805>3.0.co;2-i. PMID: 6681726.
14. Гаспарян СА, Островерхов ГЕ, Трапезников НН. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина. 1970, С. 124–126. [Gasparjan SA, Ostroverhov GE, Trapeznikov NN. Regional long-term intra-arterial chemotherapy for malignant tumors. Moscow. 1970:124-6. (In Russ.)].
 15. Пачес АИ, Огольцова ЕС, Поляков БИ. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей головы и шеи. М.: Медицина. 1974. 216. [Paches AI, Ogolcova ES, Poljakov BI. Regional intra-arterial chemotherapy for malignant tumors of the head and neck. Moscow. 1974. 216. (In Russ.)].
 16. Richard JM, Kramara A, Molinarib R, et al. Randomised EORTC Head and Neck Cooperative Group trial of preoperative intra-arterial chemotherapy in oral cavity and oropharynx carcinoma. Eur J Cancer. 1991;27(7):821-7. DOI: 10.1016/0277-5379(91)90125-w.
 17. Dedrick RL. Arterial drug infusion: pharmacokinetic problems and pitfalls. J Natl Cancer Inst. 1988 Mar 16;80(2):84-9. DOI: 10.1093/jnci/80.2.84.
 18. Robbins KT, Homma A. Intra-Arterial Chemotherapy for Head and Neck Cancer: Experiences from Three Continents. Surg Oncol Clin N Am. 2008;(17):919-33. DOI: 10.1016/j.soc.2008.04.015.
 19. Aigner KR, Stephens FO (eds.). Induction Chemotherapy. Berlin: Springer Press. 2016. 506.
 20. Andrews PA, Jones JA, Varki NM, et al. Rapid emergence of acquired cis-diamminedichloroplatinum (II) resistance in an *in vivo* model of human ovarian carcinoma. Cancer Commun. 1990;2:93-100. DOI: 10.3727/095535490820874641.
 21. Robbins KT, Storniolo AM, Hryniuk WM, et al. "Decadose" effects of cisplatin on squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. II. Clinical studies. Laryngoscope. 1996;106:37-42. DOI: 10.1097/00005537-199601000-00008.
 22. Howell SB, Taetle R. Effect of sodium thiosulfate on cis-dichlorodiammineplatinum(II) toxicity and antitumor activity in L1210 leukemia. Cancer Treat Rep. 1980;64:611-6.
 23. Lee WT, de Bree R, Ross GL. RADPLAT: An alternative to Surgery? The Oncologist. 2006;11(5):469-80. PMID: 7191778.
 24. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Optimising the therapeutic ratio in head and neck cancer. Lancet Oncol. 2010;11(3):287-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70384-5.
 25. Teymoortash A, Bien S, Dalchow C, Sesterhenn A, Lippert BM, Werner JA. Selective high-dose intra-arterial cisplatin as palliative treatment for incurable head and neck cancer. Onkologie. 2004;27(6):547-51. DOI: 10.1159/000081336.
 26. Rohde S, Kovács AF, Turowski B, Yan B, Zanella F, Berkefeld J. Intra-arterial high-dose chemotherapy with cisplatin as part of a palliative treatment concept in oral cancer. J AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(7):1804-9. PMID: 16091533.
 27. Патент 2612095 РФ. Способ индивидуальной внутриартериальной инфузии химиопрепарата при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Ольшанский МС, Стикина СА, Знаткова НА, Петров БВ. Оpubл. 02.03.2017. Бюлл. изобр. № 7. [Olshanskij MS, Stikina SA, Znatkova NA, Petrov BV. Method of individual intra-arterial infusion of a chemotherapy drug in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Patent RF, no. 2612095. 2017. (In Russ.)].
 28. Шляхто ЕВ, Нифонтов ЕМ, Галагудза ММ. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. Креативная кардиология. 2007;1(2):75-101. [Shljahto EV, Nifontov EM, Galagudza MM. Limiting ischemic and reperfusion damage to the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. Creative Cardiology 2007;1(2):75-101. (In Russ.)].
 29. Мошуров ИП, Редькин АН, Знаткова НА и др. Продолжительная полная ремиссия после селективной внутриартериальной химиотерапии рецидива местнораспространенного рака слизистой полости рта. Практическая онкология. 2019;4(20):336-42. [Moshurov IP, Redkin AN, Znatkova NA, et al. Long-lasting full remission after selective intra-arterial chemotherapy for recurrence of locally advanced oral mucosa carcinoma. Practical Oncology. 2019;4(20):336-42. (In Russ.)]. DOI: 10.31917/2004336.

Вклад авторов

Ольшанский М.С. — разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Знаткова Н.А. — получение данных для анализа.

Шкляров А.Ю. — разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных; написание текста рукописи.

Стикина С.А. — обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Сухочев Е.Н. — получение данных для анализа.

Здобников В.Б. — получение данных для анализа.

Петров Б.В. — получение данных для анализа.

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

Шкляров Александр Юрьевич — врач-онколог (аспирант). SPIN-код: 4168-9266, AuthorID: 885644

Ольшанский Михаил Сергеевич — д.м.н., проф., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ВО «ВОКОД». AuthorID: 400244

Знаткова Наталья Анатольевна — к.м.н., зам. главного врача по радиологической и химиотерапевтической помощи БУЗ ВО «ВОКОД». AuthorID: 327595

Стикина Светлана Александровна — к.м.н., врач-радиолог, радиологическое отделение №1 БУЗ ВО «ВОКОД». SPIN-код: 7015-8890, AuthorID: 785943

Сухочев Евгений Николаевич — врач-онколог, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ВО «ВОКОД».

Здобников Вадим Брониславович — врач-онколог, онкологическое отделение №7 БУЗ ВО «ВОКОД».

Петров Борис Викторович — д.м.н., доцент, врач-онколог, онкологическое отделение №6 БУЗ ВО «ВОКОД». SPIN-код: 9835-8182, AuthorID: 407284.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Selective Intra-Arterial Chemoinfusion with Palliative Purpose in Patients with Relapses of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck after Completed Chemoradiotherapy

M.S. Olshansky, N.A. Znatkova, A.Yu. Shklyarov, S.A. Stikina, E.N. Suhochev, V.B. Zdobnikov, B.V. Petrov

Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary;
4, Vaytsekhovskiy st., Voronezh, Russia 394036

Abstract

Introduction: The squamous cell carcinoma of the head and neck treatment remains an urgent and still unresolved problem of modern oncology. We have developed an original method of individualized volume-controlled transient hypoxic selective intra-arterial chemo-infusion which was compared with standard intravenous chemotherapy according to the PF scheme for the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.

Material and methods: Consecutively 73 patients with the ECOG ≥ 2 status and relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck after previous completed chemo-radiotherapy up to total dose 68–70 Gy were included in this study. In the first group consecutively 39 patients were treated by the original technique of selective intra-arterial chemoinfusion. In the second group (control group) the 34 patients were treated by standard chemotherapy by PF scheme with intravenous administration.

Results and discussion: The technical success of selective intra-arterial interventions in all patients in group 1 was 100 %. There were no differences in the frequency and severity of adverse reactions due to chemotherapy in both groups. The frequency of objective responses was 30.8 % in group 1 and 11.8 % in group 2, respectively ($p < 0.01$). Stabilization was observed in 59 % in group 1 and 52.9 % in group 2, respectively ($p > 0.05$). The rate of progression was 10.3 % and 35.3 % in group 1 and group 2, respectively ($p < 0.01$). The median survival rate of group 1 patients was 325 days, which is almost 2 times higher than in group 2 which made up 173 days.

Conclusion: The original technique of intra-arterial selective volume-controlled transient hypoxic chemoinfusion may be the method of choice for the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck after completed radiation therapy in weakened patients.

Key words: *squamous cell carcinoma, head and neck, relapse after chemoradiotherapy, selective intra-arterial chemotherapy, individualized transient hypoxic infusion*

For citation: Olshansky MS, Znatkova NA, Shklyarov AYu, Stikina SA, Suhochev EN, Zdobnikov VB, Petrov BV. Selective Intra-Arterial Chemoinfusion with Palliative Purpose in Patients with Relapses of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck after Completed Chemoradiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):51-62. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-51-62

Information about the authors:

Olshansky M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8920-0647>

Shklyarov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2931-7821>

Petrov B.V., <https://orcid.org/0000-0002-3099-5286>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ С ГАДОЛИНИЕМ

А.А. Липенгольц^{1,2,3}, А.М. Арнопольская³, И.Н. Шейно², В.Н. Кулаков²

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

² ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123182, Москва, ул. Живописная, 46

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, 115409, Москва, Каширское шоссе, 31

Контакты: Алексей Андреевич Липенгольц, lipengolts@mail.ru

Реферат

Нейтрон-захватная терапия (НЗТ) является перспективным методом лечения злокачественных опухолей, в котором используются стабильные изотопы с большим значением поперечного сечения захвата тепловых нейтронов (σ) для обеспечения избирательного поражения опухоли. Изотоп бора ^{10}B ($\sigma = 3880$ барн) является наиболее известным и используемым в НЗТ нуклидом. Изотоп гадолиния ^{157}Gd имеет еще большее значение сечения захвата тепловых нейтронов ($\sigma = 254\,000$ барн), чем ^{10}B , однако вторичное излучение, испускаемое в результате захвата тепловых нейтронов данным изотопом, менее эффективно поглощается опухолевыми тканями, чем для ^{10}B .

Целью данной работы являлось исследование терапевтической эффективности гадолиниевого нейтрон-захватной терапии (ГНЗТ) для лечения спонтанных опухолей.

Исследование было проведено на 13 собаках с диагностированной спонтанной меланомой ротовой полости. В качестве гадолиний-содержащего препарата использовалось контрастное лекарственное средство для МРТ Дипентаст®. Препарат вводился интратуморально непосредственно перед облучением нейтронами в дозировке 10 мг гадолиния на кубический сантиметр опухоли. Облучение проводилось пучком тепловых нейтронов диаметром 3–6 см с плотностью потока 7×10^8 н/см²с в течение 70 мин.

В результате проведенной терапии полная регрессия первичного опухолевого очага была достигнута у 46 % животных. Безрецидивный период для них составил $106,0 \pm 7,5$ сут у 66,7 % животных и более 150 сут у 16,7 %.

Ключевые слова: нейтрон-захватная терапия, гадолиний, спонтанные опухоли, собаки, меланома

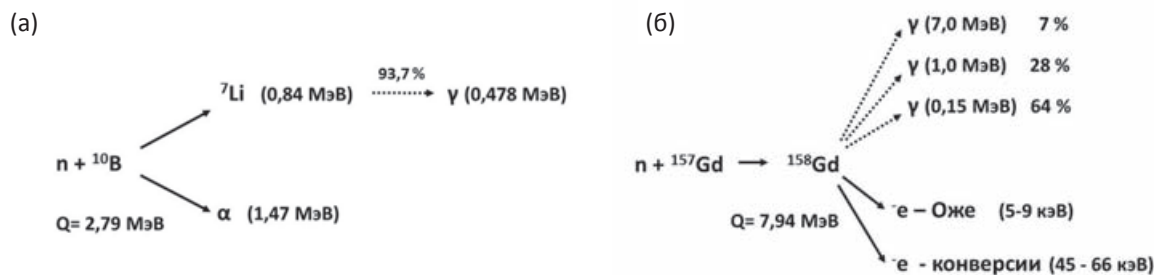
Для цитирования: Липенгольц А.А., Арнопольская А.М., Шейно И.Н., Кулаков В.Н. Экспериментальное подтверждение противоопухолевой эффективности нейтрон-захватной терапии с гадолинием. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):63-70.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-63-70

Введение

Базовый принцип нейтрон-захватной терапии (НЗТ), сформулированный Гордоном Лочером еще в 1936 г., заключается в способности тепловых нейтронов взаимодействовать с ядрами определенных элементов с существенно большей вероятностью, чем с элементами, составля-

ющими биологические ткани [1]. Данная вероятность описывается величиной, называемой поперечным сечением захвата тепловых нейтронов и измеряемой в барнах. Значения сечения захвата тепловых нейтронов ядрами таких изотопов как ^{16}O , ^{12}C , ^{14}N , ^1H составляют 0,00019, 0,0035, 0,075 и 0,332 барн соответственно. Наиболее известным и, к настоящему моменту, наи-

Рис. 1. Ядерные реакции нейтронного захвата на ядрах ${}^{10}\text{B}$ (а) и ${}^{157}\text{Gd}$ (б)Fig. 1. Nuclear neutron capture reactions at nuclei ${}^{10}\text{B}$ (а) и ${}^{157}\text{Gd}$ (б)

более успешным является использование для НЗТ изотопа ${}^{10}\text{B}$, имеющего значение сечения захвата тепловых нейтронов 3880 барн, что в более чем 10^4 раз больше, чем для элементов биологической ткани. НЗТ с препаратами бора получила название борной нейтрон-захватной терапии (БНЗТ). Для многих специалистов термины НЗТ и БНЗТ являются взаимозаменяемыми синонимами. Однако, справедливости ради, необходимо отметить, что изотоп ${}^{10}\text{B}$ не является единственным стабильным изотопом, обладающим большим значением сечения захвата тепловых нейтронов. Такие изотопы, как ${}^6\text{Li}$, ${}^{113}\text{Cd}$, ${}^{149}\text{Sm}$ также имеют значения сечения захвата тепловых нейтронов свыше 1000 барн.

Рекордсменом по значению величины сечения поглощения нейтронов среди стабильных изотопов является изотоп ${}^{157}\text{Gd}$ ($\sigma = 254\,000$ барн). По этой причине желание использовать данный нуклид в НЗТ является вполне логичным и обоснованным. Однако в отличие от ${}^{10}\text{B}$, для которого после захвата им теплового нейтрона происходит ядерная реакция ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ (рис. 1а) с испусканием короткопробежного излучения, 93,7 % энергии которого поглощается не далее 10 мкм от места протекания ядерной реакции, для ${}^{157}\text{Gd}$ большая часть испускаемого после захвата теплового нейтрона излучения (рис. 1б) представляет собой высокоэнергетическое гамма-излучение, слабо поглощающееся тканеэквивалентной средой. По этой причине перспективность

гадолиния для НЗТ долгое время была под вопросом.

Одним из первых экспериментальных подтверждений эффективности гадолиниевой НЗТ (ГНЗТ) является исследование, проведенное под руководством В.Ф. Хохлова в 1993 г. [2]. Мыши с подкожно трансплантированной саркомой Йенсена были облучены в течении 30 мин потоком тепловых нейтронов с плотностью потока 3×10^8 н/см²с. Мышам опытной группы непосредственно перед облучением интратуморально был введено гадолиниевое контрастное средство Магневист в дозировке 13,75 мг на кубический сантиметр объема опухоли. В результате проведенной ГНЗТ у 82 % животных была зафиксирована полная регрессия опухоли, тогда как в группе, только облученной нейтронами без введения препарата Магневист, данный показатель был равен лишь 22 %. На основании полученных результатов было принято решение о проведении исследования терапевтической эффективности ГНЗТ для лечения спонтанных опухолей у собак.

Целью данной работы являлось исследование терапевтической эффективности и оценка перспективности ГНЗТ для лечения спонтанных опухолей. Результаты данного исследования частично уже были опубликованы ранее [3]. В данной работе приводится более развернутое описание и анализ результатов исследования.

Материал и методы

Исследование было проведено на 13 собаках различных пород с диагностированной спонтанной меланомой ротовой полости. 23 % собак (3 из 13) — с веретеноклеточной меланомой, остальные — с эпителиоидноклеточной. Возраст собак в исследовании находился в диапазоне от 9 до 13 лет. Большая часть собак (12 из 13) имела IIВ стадию развития меланомы. У одной собаки была определена IIIА стадия меланомы, и перед проведением ГНЗТ ей была проведена лимфаденэктомия регионарных лимфоузлов. Меланома ротовой полости является наиболее часто встречаемым злокачественным новообразованием ротовой полости у собак и составляет от 2 до 9 % от всех случаев злокачественных опухолей у данных животных [4, 5]. Основным методом лечения данной опухоли в ветеринарии является ее хирургическое удаление, однако из-за локализации опухолевого узла в ротовой полости ее абластическое удаление невозможно без нарушения целостности структуры ротовой полости и необратимого нарушения жизненно важных физиологических функций, таких как питание и дыхание. Хирургическое удаление меланомы ротовой полости у собак является паллиативной мерой и не оказывает значимого влияния на результат лечения [6]. Лучевая терапия также применяется для лечения меланомы ротовой полости у собак, однако также в качестве паллиативной меры, приводящей к подавлению роста опухоли, но не к ее излечению [7, 8]. Длительность ремиссии в значительной степени зависит от объема опухоли на момент начала проведения терапии: риск рецидива после курса лучевой терапии в 6,4 раза выше для опухолей стадии Т₃, чем для опухолей стадии Т₁ [8]. Таким образом, для меланомы ротовой полости у собак стадии IIА–IIIА ни хирургическое удаление, ни лучевая терапия не являются эффективными методами лечения.

В качестве гадолиний-содержащего препарата для проведения ГНЗТ исполь-

зовалось российское контрастное лекарственное средство для МРТ Дипентаст®. Препарат вводился интратуморально непосредственно перед облучением путем обкалывания опухоли в объеме от 10 до 20 мл препарата из расчета не менее 10 мг Gd на кубический сантиметр опухоли. Животные, находящиеся в состоянии общей анестезии, облучались на реакторе ИРТ МИФИ пучком тепловых нейтронов диаметром 3–6 см (в зависимости от размера опухоли) в течение 70 мин. Плотность потока тепловых нейтронов на выходе пучка из канала составляла 7×10^8 н/см²с. Поглощенная доза от быстрых нейтронов (>10 кэВ) и сопутствующего гамма-излучения из нейтронного канала составляли $5,3 \times 10^{-13}$ и $1,5 \times 10^{-13}$ Гр·см²/нейтрон соответственно. После облучения животные получали антибактериальную и ранозаживляющую терапию для устранения побочных эффектов облучения. Соответствующее лечение назначалось индивидуально для каждой собаки в зависимости от имеющихся заболеваний и тяжести их проявления.

Результаты

После облучения у 85,7 % животных отмечались лучевые реакции 2 степени тяжести: аллопеция, влажный эпидермит, обильное слюнотечение. У 14,3 % животных — 4 степень лучевого патоморфоза: некроз слизистой, оголение кости, дефект твердого неба.

За 70 сут наблюдения полная регрессия первичного опухолевого очага наблюдалась у 46 % животных (6 собак из 13) (рис. 2) и частичная регрессия с уменьшением первичного опухолевого узла не менее 50 % — у 54 % животных (7 собак из 13).

Первые признаки регрессии опухолевого узла (уменьшение объема опухоли на 30–50 %) наблюдалось к 10–14 сут, а полная регрессия наступала не ранее 45 сут после облучения.

Рецидив опухолевого роста у животных с полной регрессией первичного опухолевого узла наблюдался у 83 % животных

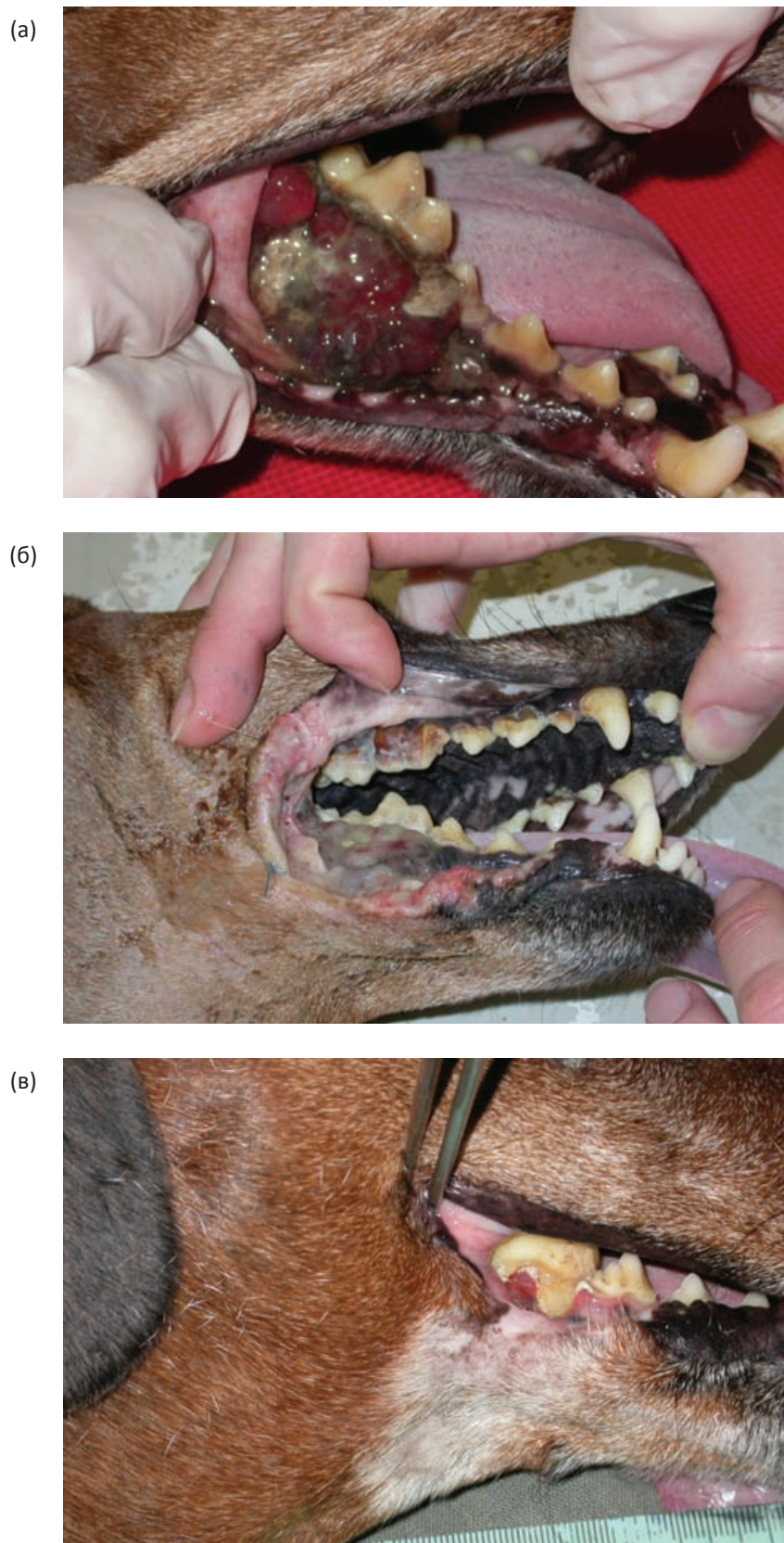


Рис. 2. Собака с меланомой ротовой полости: (а) — на момент проведения ГНЗТ;
(б) — 7 сут после ГНЗТ; (в) — 6 мес после ГНЗТ

Fig. 2. The dog with melanoma of the oral cavity: (a) — at the time of GNCT;
(б) — 7 days after GNCT; (в) — 6 months after GNCT

(5 из 6). У 66,7 % животных с полной регрессией безрецидивный период составил $106,0 \pm 7,5$ сут, и у 16,7 % — 150 сут. У одной собаки безрецидивный период составил не менее 2 лет. Наблюдение животных осуществлялось либо до гибели/эвтаназии собаки, либо до потери связи с ее владельцем.

Обсуждение

Ранее при исследовании эффективности БНЗТ с препаратом бор-фенилаланин для лечения меланомы ротовой полости у собак [3, 9, 10], было показано, что облучение только пучком тепловых нейтронов на реакторе ИРТ МИФИ приводит к полной регрессии лишь у 20 % животных, при этом рецидив опухоли наблюдался у 100 % животных. Средняя длительность ремиссии опухолевого роста составила 101 ± 29 сут.

Полученные результаты подтверждают принципиальную возможность и перспективность применения гадолиния в НЗТ для лечения спонтанных опухолей. Наличие

радиационно-индуцированных осложнений от умеренных до значительных, а также достаточно скромные, по сравнению с БНЗТ, значение доли полных регрессий и увеличения продолжительности жизни могут быть объяснены неоднородностью распределения гадолиния в опухолевых тканях после интратуморальных инъекций. Локальные высокие концентрации гадолиния (свыше 10 мг/мл), вызывают значительное ослабление потока тепловых нейтронов [10].

Проведенные нами позднее исследования распределения лекарственного контрастного средства Висиптаст (висмутового аналога лекарственного средства Дипентаст®) в мышинной меланоме B16F10 [11] не подтвердили изначальную гипотезу о возможной диффузии контрастных средств в объеме меланомы, а показали, что скорость выведения контрастного средства из места инъекции преобладает над скоростью диффузии в окружающие ткани. Таким образом, объем опухолевых тканей, содержащих контрастное средство после интратуморальной инъекции, является максимальным в первые 2–3 мин, после чего начинает уменьшаться (рис. 3).

В связи с этим становится очевидной значительная неоднородность распределения гадолиния в очаге после интратуморального обкалывания опухоли перед проведением ГНЗТ. Подобная неоднородность поднимает вопрос о механизмах, обеспечивающих противоопухолевый эффект вплоть до ее полной регрессии. Очевидно, что только непосредственное радиационное поражение опухолевых тканей не может являться таким механизмом из-за существенной неоднородности дозного поля в опухоли при проведении ГНЗТ с интратуморальным введением гадолиниевого контрастного средства. Вероятно, в дополнение к непосредственному радиационному повреждению опухолевых клеток добавляются и другие физиологические механизмы, такие как иммунный ответ, нарушение трофики опухоли из-за радиационного повреждения сосудов и др.

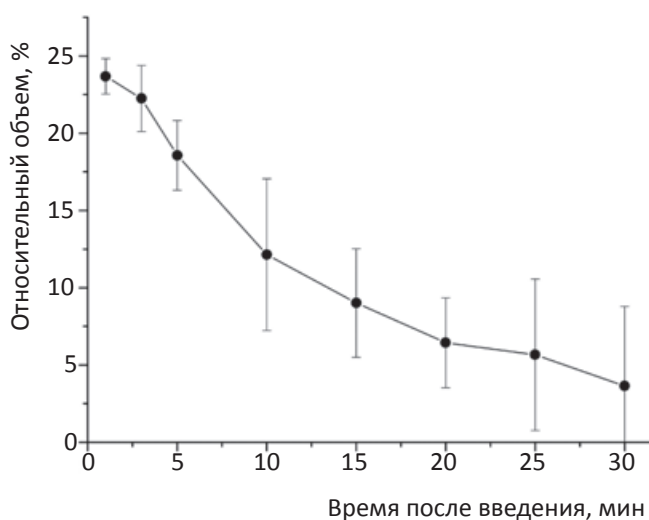


Рис. 3. Зависимость относительного объема опухоли, содержащего контрастное средство после однократной интратуморальной инъекции, от интервала времени после введения

Fig. 3. Time-dependent relative volume of a tumor containing a contrast agent after a single intratumoral injection

Для раскрытия потенциала ГНЗТ необходимы гадолиний-содержащие препараты, способные избирательно накапливаться в опухолевых тканях. Наиболее перспективными для этого, на наш взгляд, являются гадолиний-содержащие наноструктуры. Так, гадолиний-содержащий нанопрепарат AGuIX в настоящее время находится на стадии клинических испытаний в качестве радиосенсибилизирующего препарата для лучевой терапии [12]. Еще более перспективной основой для создания препаратов для ГНЗТ, по нашему мнению, являются наночастицы на основе NaGdF_4 [13] или Gd_2O_3 . Возможность и эффективность последних в ГНЗТ была показана *in vivo* в работе [14] на иммунодефицитных мышах с глиобластомой U87MG.

Несмотря на менее выигрышные свойства вторичного излучения реакции $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$ для локализации ионизирующего излучения в опухолевом объеме по сравнению с реакцией $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, гадолиний, тем не менее, обладает рядом преимуществ перед бором. Распределение гадолиния легко визуализируется при магнитно-резонансной томографии (МРТ), что позволяет оценивать эффективность накопления гадолиниевого лекарственного средства в тканях конкретного пациента штатными диагностическими методами. Гадолиний имеет радиоактивные изотопы, в частности ^{159}Gd с периодом полураспада $T_{1/2} = 18,6$ ч, который может быть использован либо в качестве радиоактивной метки для количественного определения содержания гадолиниевого препарата в тканях пациента методом ОФЭКТ, либо в качестве маркера полученной пациентом дозы после сеанса ГНЗТ. Бор и гадолиний обладают принципиально разными химическими свойствами. Так, для бора до сих пор не известны случаи получения биосовместимых наночастиц, тогда как наночастицы с гадолинием активно синтезируются и исследуются по всему миру, в том числе и наночастицы для биомедицинского применения.

Заключение

Полученная противоопухолевая эффективность ГНЗТ при лечении спонтанной меланомы ротовой полости у собак подтверждает перспективность данной разновидности НЗТ. Сопоставление особенностей проявления противоопухолевого действия ГНЗТ и распределения гадолиния после интратуморального введения гадолиний-содержащего лекарственного средства, определяющим характер распределения поглощенной дозы в опухоли, указывает на сложный многокомпонентный механизм подавления опухоли, включающий не только прямое радиационное поражение опухолевых клеток, но и физиологические механизмы торможения их роста.

Для раскрытия терапевтического потенциала необходимы туморотропные гадолиний-содержащие препараты с системным введением, в качестве которых могут выступать гадолиний-содержащие наноструктуры различных классов (твердотельные наночастицы, полимерные наноструктуры, дендримеры и др.). Гадолиний и бор имеют разные как физические, так и химические свойства, что позволяет расширить спектр препаратов для НЗТ в целом, таким образом, повысив эффективность данной технологии лечения злокачественных новообразований.

Список литературы / References

1. Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. Am J Roentgenol Radium Ther. 1936;36(1):1-13.
2. Khokhlov VF, Yashkin PN, Silin DI, et al. Neutron capture therapy with gadopentetate dimeglumine: experiments on tumor-bearing rats. Academic Radiology. 1995;2:392-8.
3. Mitin VN, Kulakov VN, Khokhlov VF, et al. Comparison of BNCT and GdNCT efficacy in treatment of canine cancer. Appl Radiat Isot. 2009;67(7-8):S299-S301. DOI: 10.1016/j.apradi-so.2009.03.067.

4. Withrow SJ, Vail D. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Elsevier Health Sciences, 2006, 864 p.
 5. Gorlin RJ, Clark JJ, Chaudry AP. The oral pathology of domesticated animals. *Oral Surg.* 1958;11:500-35.
 6. White RAS. Manual of small animal oncology. British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, UK, 1991, 380 p.
 7. Blackwood L, Dobson JM. Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *J Am Veterinary Med Assoc.* 1996;209(1):98-102.
 8. Theon AP, Rodriguez C, Madewell BR. Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *J Am Veterinary Med Assoc.* 1997;210(6):778-84.
 9. Zaitsev KN, et al. Neutron capture therapy at the MEFPhI reactor. *Int J Nucl Energy Sci Technol.* 2004;1(1):83-101.
 10. Арнопольская АМ. Нейтрон-захватная терапия меланомы слизистой оболочки ротовой полости собак. Дис. канд. вет. наук. М., 2008. 121 с. [Arнопольская АМ. Neutron-capture therapy for dog oral mucosa melanoma. PhD Vet. Moscow, 2008. 121 p. (In Russ.)].
 11. Липенгольц АА, Воробьева ЕС, Черепанов АА и др. Исследование распределения поглощенной дозы при фотон-захватной терапии с интратуморальным введением дозоповышающего агента в меланоме B16F10. Вест Росс Гос Мед Ун-та. 2018;5:70-75. [Lipengolts AA, Vorobyeva ES, Cherepanov AA, et al. Evaluation of Absorbed Dose Distribution in Melanoma B16F10 During Contrast Enhanced Radiotherapy with Intratumoral Administration of Dose-Enhancing Agent. Bulletin of Russian State Medical University. 2018;5:70-5 (In Russ.)]. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.062.
 12. Detappe A, Kunjachan S, Rottmann J, et al. AGuIX nanoparticles as a promising platform for image-guided radiation therapy. *Cancer Nanotechnol.* 2015;6(1):4. DOI: 10.1186/s12645-015-0012-3.
 13. Baziulyte-Paulaviciene D, Karabanovas V, Stasys M, et al. Synthesis and functionalization of NaGdF₄:Yb,Er@NaGdF₄ core-shell nanoparticles for possible application as multimodal contrast agents. *Beilstein J Nanotechnol.* 2017;8(1):1815-24. DOI: 10.3762/bjnano.8.183
 14. Ho SL, Choi G, Yue H, et al. *In vivo* neutron capture therapy of cancer using ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles with cancer-targeting ability. *RSC Adv.* 2020;10(2):865-74. DOI: 10.1039/C9RA08961F.
- Вклад авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.
- Contributions.** Article was prepared with equal participation of the authors.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Conflict of interests.** Not declared.
- Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (гранты № 1951 и № 3341).
- Financing.** The study was carried out with the financial support of the International scientific and technical center (grants no. 1951 and no. 3341).
- Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
- Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.
- 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.
- Compliance with the rules of bioethics.** The study was carried out in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research and other purposes.
- Сведения об авторах**
- Липенгольц Алексей Андреевич — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник; SPIN-код: 9822-6359, AuthorID: 615100.
- Арнопольская Алиса Михайловна — к.в.н., ассистент, AuthorID: 556179.
- Шейно Игорь Николаевич — к.ф.-м.н., зав. лабораторией, SPIN-код: 7374-7849, AuthorID: 600592.
- Кулаков Виктор Николаевич — д.х.н., ведущий научный сотрудник, AuthorID: 46500.

EXPERIMENTAL RADIOLOGY

Experimental Proof of Gadolinium Neutron Capture Therapy Antitumor Efficacy**A.A. Lipengolts^{1,2,3}, A.M. Arnopolskaya³, I.N. Sheino², V.N. Kulakov²**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center;
46 Zhivopisnaya str, Moscow, Russia 123182

³ National Research Nuclear University MEPhI;
31 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115409

Abstract

Neutron capture therapy (NCT) is a promising method of curing cancer, which uses stable isotopes with large thermal neutron capture cross section value (σ) to provide selective damage of a tumor. Boron isotope ^{10}B ($\sigma = 3880$ barn) is the most know and most widely used in NCT isotope. Gadolinium isotope ^{157}Gd has even larger thermal neutron capture cross section value ($\sigma = 254\,000$ barn) than ^{10}B , but secondary radiation emitted by this isotope as the results of neutron capture nuclear reaction is absorbed by tumor tissues less effectively than for ^{10}B .

The purpose of this research was to study gadolinium neutron capture therapy efficacy in curing spontaneous tumors.

13 dogs diagnosed with oral cavity spontaneous melanoma were studied. MRI contrast drug Dipentast[®] was used as a gadolinium containing substance. The drug was injected directly into the tumor immediately before neutron irradiation. The administered dose of the drug was 10 mg of gadolinium per 1 cm³ of tumor. The irradiation was made with thermal neutron beam with neutron flux 7×10^8 n/cm²s and 3–6 cm diameter. The duration of irradiation was 70 minutes.

As the results of the therapy complete tumor regression was achieved in 46 % of animals. Recurrence free period was 106.0 ± 7.5 days for 66.7 % of dogs with complete tumor regression and more than 150 days for 16.7 %.

Key words: *neutron capture therapy, gadolinium, spontaneous tumors, dogs, melanoma*

For citation: Lipengolts AA, Arnopolskaya AM, Sheino IN, Kulakov VN. Experimental Proof of Gadolinium Neutron Capture Therapy Antitumor Efficacy Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):63-70. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-63-70

Information about the authors:

Lipengolts A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5631-9016>;

Arnopolskaya A.M., <https://orcid.org/0000-0003-0873-3607>

Sheino I.N., <https://orcid.org/0000-0003-0114-4420>

РАЗРАБОТКА ГЛОССАРИЯ ТЕРМИНОВ И ПОНЯТИЙ ПО МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ И РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.Н. Моисеев^{2,3}, С.А. Рыжов^{2,4}

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

² Общероссийский союз общественных организаций «Ассоциация медицинских физиков России», 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

³ ООО «МедСкан», Москва

⁴ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Контакты: Борис Ярославович Наркевич narvik@yandex.ru

Ключевые слова: медицинская радиология, радиационная безопасность, терминология, глоссарий

Для цитирования: Наркевич Б.Я., Моисеев А.Н., Рыжов С.А. Разработка глоссария терминов и понятий по медицинской радиологии и радиационной безопасности. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):71-100.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-71-100

Введение

Терминологическая система является одной из важнейших методологических основ в любой научной и практической деятельности. В полной мере это относится к таким высоким медицинским технологиям, как лучевая терапия, ядерная медицина, лучевая диагностика, бурно развивающимся в настоящее время.

Вопросам разработки научно обоснованной терминологии Ассоциация медицинских физиков России (АМФР) неоднократно уделяла свое внимание, опубликовав в профильных отечественных журналах ряд дискуссионных статей по частным аспектам радиологической терминологии и отдельным терминам. Первый конструктивный вклад в общее решение этой актуальной проблемы АМФР внесла, разработав и опубликовав краткий англо-русский словарь терминов по медицинской физике, радиационной безопасности

и медицинской радиологии [1]. Однако основной задачей при его разработке было выявление только тех терминов, дословный перевод которых с английского языка на русский либо вызывает лексические затруднения, либо ошибочен, либо приводит к неоднозначности термилируемых понятий. При этом для большинства приведенных там терминов расшифровка соответствующих понятий отсутствовала, поскольку она по умолчанию подразумевалась уже известной специалистам-профессионалам. Кроме того, в этом словаре приведены, в основном, термины только по одному из разделов медицинской радиологии, а именно по лучевой терапии.

Следующий шаг АМФР сделала, разработав и опубликовав терминологический словарь по ядерной медицине [2]. Непосредственным поводом для его разработки послужили результаты прошедшего 30.05.2019 в рамках конгресса «Радиология-2019» заседания

межведомственной Рабочей группы по разработке законодательной и иной нормативной базы в целях развития ядерной медицины Подкомитета по вопросам обращения лекарственных средств, развития фармацевтической и медицинской промышленности Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ. В дорожной карте, принятой для исполнения на этом заседании, был указан пункт «Разработка единого перечня терминов для ядерной медицины». Разработанный словарь можно охарактеризовать как тематически исчерпывающий, поскольку в нем были отражены все основные методические аспекты ядерной медицины. Однако в нем отсутствовал перевод представленных там 225 терминов на английский язык, что снижало его научную значимость. Кроме того, в нем было уделено недостаточное внимание терминологии в области обеспечения радиационной безопасности.

Анализ современной ситуации в отечественной медицинской радиологии показывает, что у нас в стране уделяется все более возрастающее внимание развитию высокотехнологичных средств и методов использования источников ионизирующих излучений для диагностики и лечения социально значимых заболеваний. Особенно это относится к проектированию, строительству и введению в клиническую эксплуатацию новых ПЭТ-центров и радиологических корпусов с подразделениями лучевой диагностики, лучевой терапии и ядерной медицины. В связи с этим в медицинскую радиологию приходят специалисты, не только не имеющие достаточного практического опыта работы в данной области, но и слабо подготовленные по фундаментальным аспектам такой сложной высокотехнологичной дисциплины, как медицинская радиология. Далее, в тот же процесс включаются уже и непрофессионалы, в том числе администрация медицинских учреждений, органы законодательной и исполнительной власти на региональном и федеральном уровне. Последнее обстоятельство нам представляется особенно

важным по следующей причине. Прежде всего, здесь речь идет о чиновниках, формирующих те или иные официальные документы по высоким медицинским технологиям, в том числе и с радиологической спецификой. Часто при этом допускаются принципиальные смысловые ошибки как из-за некомпетентной трактовки тех или иных понятий в области медицинской радиологии, так и из-за неправильного использования соответствующей терминологии. В частности, даже на достаточно высоком уровне отечественного руководства само основное понятие ядерной медицины пока трактуется в противоречии со всем мировым сообществом профессионалов.

Таким образом, назрела необходимость разработки развернутого терминологического словаря по медицинской радиологии в целом, то есть по совокупности лучевой диагностики, лучевой терапии и ядерной медицины. Такой словарь обычно принято называть глоссарием, то есть тематическим словарем. Он сможет облегчить освоение новой сложной специальности молодым работникам, опытным специалистам он позволит выработать единый взгляд на те или иные проблемы и трактовки терминов, а непрофессионалы получат возможность поднять уровень своей компетенции в новой для них области медицины.

В отличие от предыдущих словарей АМФР [1, 2], основными целями данного глоссария являются не только установление смыслового соответствия между русской и английской версиями каждого термина, но и представление содержательной расшифровки соответствующего понятия на таком информационном уровне, который был бы доступен для читателя с минимальной предварительной подготовкой в области медицинской радиологии. Выполнение данного требования неожиданно оказалось достаточно трудной задачей, поскольку медицинская радиология является сложной междисциплинарной наукой, базирующейся на целом ряде смежных отраслей науки и клинической практики. К ним относятся:

- ядерная и радиационная физика, особенно в области взаимодействия ионизирующих излучений с биологическими тканями;
- средства и технологии использования источников ионизирующих излучений медицинского назначения;
- радиохимия, радиофармакология и радиофармацевтика;
- детектирование ионизирующих излучений и ядерная электроника;
- информатика, в том числе компьютерная обработка и анализ изображений;
- клинические аспекты, особенно в области онкологии, кардиологии, ревматологии и в других разделах клинической медицины;
- клиническая радиобиология;
- дозиметрия внешнего и внутреннего облучения;
- радиационная гигиена, особенно обеспечение радиационной безопасности пациентов, персонала и окружающей среды;
- организация радиологических процедур и проектирование радиологических корпусов с подразделениями лучевой диагностики, лучевой терапии и ядерной медицины.

Каждый из этих разделов обладает огромным тезаурусом, то есть собранием сведений, полномерно охватывающих понятия, определения и термины в указанных областях знаний или сферах деятельности. Поэтому следовало не только выбрать из них сравнительно небольшое количество терминов и соответствующих понятий с достаточной информативностью, но и адаптировать их к пониманию читателями с невысоким уровнем профессиональной подготовки в области медицинской радиологии. Для составления глоссария использовалось свыше 50 различных словарей, глоссариев, публикаций МАГАТЭ и МКРЗ, терминологических ГОСТов РФ, однако они сознательно не приводятся в

списке литературы, потому что значительная часть представленных в данной работе терминов и их расшифровок базируется на многолетнем опыте работы авторов в области медицинской радиологии и радиационной безопасности в медицине.

Глоссарий содержит два раздела. В первом из них приведены основные термины по медицинской радиологии и радиационной безопасности с переводом на английский язык и расшифровкой термилируемых понятий. Во втором разделе собраны наиболее употребительные английские аббревиатуры из той же области с развернутым переводом их на английский язык и отсылкой, по мере необходимости, к терминам в первой части глоссария. Ввиду большого объема информации в глоссарии по тем разделам медицинской радиологии, которые связаны с использованием источников ионизирующих излучений, термины по неионизирующим излучениям (лазеры, ультразвук, магнитный резонанс, электромагнитные поля) не рассматривались и поэтому в глоссарии не представлены.

Отметим кстати, что зарубежные аналоги разработанного глоссария отсутствуют.

Авторы отчетливо понимают, что данный тезаурус далеко не полон и поэтому должен постоянно дополняться с учетом мнений других специалистов и по мере развития новых средств, технологий и клинической применимости ядерной медицины. Кроме того, наши трактовки тех или иных понятий и соответствующих терминов остаются дискуссионными и, может быть, требующими существенной доработки с целью выработки единого мнения специалистов-профессионалов.

В связи с этим хотелось бы пригласить всех заинтересованных специалистов-радиологов и медицинских физиков принять активное участие в дальнейшем развитии предложенного здесь глоссария по медицинской радиологии.

ГЛОССАРИЙ

1. **Абсолютный радиационный риск** (Absolute radiation risk) — абсолютный (аддитивный) радиационный риск (см.) для здоровья представляет собой дополнительную (сверх спонтанной) вероятность возникновения онкологического заболевания в течение жизни у человека (пациента), подвергшегося облучению ионизирующим излучением в малых дозах, скорректированную с учетом ущерба для здоровья. Абсолютный риск определяется как число избыточных случаев рака на человека на единицу дозы и единицу времени. Это подразумевает учёт степени тяжести и летальности онкологического заболевания и оценку числа лет потерянной здоровой жизни. Также в оценке риска учитывается дополнительная возможность тяжелого наследственного заболевания у его потомства. Радиационный риск является характеристикой популяции, к которой относится пациент, и не учитывает его (ее) индивидуальную радиочувствительность.
2. **Автоматическое управление экспозицией** (Automatic exposure control) — специализированное устройство в рентгенодиагностических аппаратах, в том числе в компьютерных томографах (см.), позволяющее обеспечить оптимальное качество регистрируемого изображения независимо от толщины и плотности тканей в исследуемой анатомической области тела пациента.
3. **Адаптивная лучевая терапия** (Adaptive radiotherapy, ART) — современная технология персонализированной лучевой терапии (см.), основанная на постоянном использовании результатов мультимодальной медицинской визуализации (см.) для межфракционной и/или внутрифракционной коррекции плана облучения.
4. **Адьювантная терапия** (Adjuvant therapy) — любая форма терапии, используемая в качестве дополнения к другим локальным методам лечения в рамках первоначальной лечебной терапии, чтобы избежать рецидива заболевания у пациентов из группы высокого риска.
5. **Аккредитация** (Accreditation) — процедура официального подтверждения соответствия объекта или персонала установленным критериям и показателям (стандартам). Может быть как обязательная, так и добровольная.
6. **Аксиальное поле зрения** (Axial field of vision) — расстояние вдоль оси тела пациента, которое может быть визуализировано за одно положение стола пациента в детекторной геометрии данного сканера. В ПЭТ-исследованиях для его обозначения используют жаргон «кровать».
7. **Активация** (Activation) — образование радионуклидов под действием ионизирующего излучения, возникновение наведенной радиоактивности (см.) в окружающих материалах и среде.
8. **Активное управление дыханием** (Active breathing control) — принудительное (как правило, блокирование клапана спирометра) управление процессом дыхания пациента при лучевой терапии (см.), позволяющее минимизировать влияние респираторных движений на точность доставки предписанной дозы излучения к мишени облучения.
9. **Активность** (Activity) — количество происходящих в радионуклидном источнике радиоактивных распадов в единицу времени. Единица активности — беккерель (Бк) соответствует 1 радиоактивному распаду за 1 секунду. Врачи-радиологи при устном общении и даже в научных публикациях активность вводимого в организм радиофармпрепарата

(см.) часто называют дозой радиофарм-препарата, что является принципиальной профессиональной ошибкой. Термин «доза» — многозначный. В фармакологии (см.) доза — это определенное количество лекарства для употребления в один прием, тогда как в медицинской радиологии (см.) вообще и в ядерной медицине (см.) в частности, термин «доза» характеризует уровень радиационного воздействия на организм (см. доза поглощенная, доза эквивалентная, доза эффективная). Поскольку контекст подобных научных публикаций обычно предполагает радиологический смысл, употребление в этих случаях термина «доза» вместо термина «активность» недопустимо.

10. **Активность допустимая объемная в воздухе** — ДОА (Derived air concentration — DAC) — допустимый предел концентрации активности (см.) в воздухе определенного радионуклида, вычисленный так, что типичный работник, вдыхающий воздух с постоянным загрязнением на уровне ДОА при выполнении легкой физической работы в течение рабочего года, получит для данного радионуклида предел годового поступления. Вычисляется как годовой предел эффективной дозы (см.), деленный на коэффициент дозы, $e(50)_{inh}$, и объем воздуха, который вдыхает условный взрослый работник за рабочий год ($2,4 \times 10^3 \text{ м}^3$). Единица ДОА — Бк/м³.
11. **Активность минимально детектируемая (МДА)** (Minimal detectable activity) — минимальное количество радиоактивности в пробе, создающее такую скорость счета, которая в присутствии определенного фонового шума детектора с вероятностью 95 % не может быть создана этим шумом.
12. **Активность минимально значимая** — МЗА (Minimal significant activity) — активность (см.) открытого источника

ионизирующего излучения (см.) в помещении или на рабочем месте, при превышении которой требуется разрешение органов исполнительной власти, уполномоченных осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор, на использование этого источника, если при этом также превышено значение минимально значимой удельной активности.

13. **Активность минимально значимая удельная** — МЗУА (Minimal significant specific activity) — удельная активность открытого источника ионизирующего излучения в помещении или на рабочем месте, при превышении которой требуется разрешение органов исполнительной власти, уполномоченных осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор, на использование этого источника, если при этом также превышено значение минимально значимой активности МЗА (см.).
14. **Активность минимально лицензируемая** — МЛА (Minimum licensed activity) — активность закрытого радионуклидного источника, требующая оформления лицензии. При наличии нескольких техногенных радионуклидных источников оценивается сумма отношений активностей источников к значениям их МЛА; если она не превышает 1, то оформления лицензии не требуется. МЛА численно равна нижнему порогу определения 3-й категории закрытых радионуклидных источников
15. **Активность радионуклида в источнике объемная** (A_V) (Volumetric activity, Activity concentration) — отношение активности (см.) радионуклида A в источнике ионизирующего излучения к объему источника V . Единица объемной активности Бк·м⁻³. Дословный перевод «концентрация активности», приведенный в радиологическом словаре ГОСТ Р

МЭК 60050-881-2008 (глава 881) ошибочен по своему физическому существу.

16. **Активность радионуклида в источнике удельная** (A_m) (Specific activity) — отношение активности радионуклида A в источнике ионизирующего излучения к массе источника m . Единица удельной активности Бк·кг⁻¹. В словаре ГОСТ Р МЭК 60050-881-2008 (глава 881) это трактуется как отношение активности к массе элемента, радионуклид которого рассматривается. Такое определение носит двусмысленный характер, поскольку не поясняется о какой массе идет речь — об атомной массе или массе радионуклидного источника. Дословный перевод слова Specific как «специфическая» недопустим.
17. **«Активные» радиологические палаты** (Radionuclide therapy rooms) — специализированные больничные помещения с защитным оборудованием для госпитализации пациентов с введенными в организм терапевтическими радиофармпрепаратами (см.).
18. **АЛАРА** (ALARA — As Low As Reasonably Achievable) – концепция радиационной защиты, связанная с управлением облучением персонала и пациентов, направленная на максимальное снижение лучевой нагрузки при достижении изначально поставленной задачи (включая диагностическую и терапевтическую).
19. **Альбедо дозовое** (Dose albedo) — отношение числа частиц или энергии (квантов или фотонов), отраженных от границы раздела двух сред, к числу частиц или энергии (квантов или фотонов), падающих на поверхность.
20. **Альфа-излучение** (Alpha radiation) — вид ионизирующего излучения (см.) в виде потока положительно заряженных частиц (альфа-частиц), испускаемых при радиоактивном распаде и ядерных реакциях. Альфа-частица представляет собой двукратно ионизированный атом гелия, ядро которого содержит 2 протона и 2 нейтрона. Проникающая способность альфа-излучения невелика (задерживается листом бумаги). Однако чрезвычайно опасно попадание источников альфа-излучения внутрь организма с пищей, воздухом или через повреждения кожи.
21. **Альфа-распад** (Alpha decay) — вид радиоактивного распада атомных ядер, при котором материнское ядро превращается в дочернее с испусканием альфа-частицы. Характерен для радиоактивных элементов с большим атомным номером Z .
22. **Амбиентный эквивалент дозы** $H^*(d)$ (Ambient dose equivalent $H^*(d)$) — операционная дозиметрическая величина, представляющая собой эквивалент дозы, который был создан в шаровом фантоме МКРЕ (см.) на глубине d (мм) от поверхности по диаметру, параллельному направлению излучения, в поле излучения, идентичном рассматриваемому по составу, флюенсу (см.) и энергетическому распределению, но мононаправленном и однородном. Таким образом, амбиентный эквивалент дозы $H^*(d)$ — это доза, которую получил бы человек, если бы он находился на месте, где проводится измерение. Единица амбиентного эквивалента дозы — зиверт (Зв). Используется при радиационном контроле (см.).
23. **Анализ биопроб** (Bioassay) — любая процедура, используемая для определения характера, активности, места нахождения или удержания радионуклидов в теле человека прямым методом измерения *in vivo* или анализом *in vitro* материалов, которые выделяются организмом или каким-либо иным образом удаляются из него.
24. **Анализатор амплитуд импульсов** (Pulse height analyser) — устройство для ана-

лиза амплитуды входных сигналов, пропорциональной поглощенной в детекторе энергии фотонов, и выдающее выходной сигнал только в том случае, если величина энергетического сигнала находится в диапазоне, заданном предварительно определенными верхней и нижней границами энергетического канала (см.). Используется в гамма-камерах, ОФЭКТ- и ПЭТ-сканерах (см.).

25. Анатомическое программирование (Anatomical programming) — режимы визуализации, которые предварительно запрограммированы в рентгенодиагностическом аппарате (см.) для разных анатомических областей исследуемого участка тела пациента с целью оптимального качества визуализации каждой из этих областей. Указанная технология часто используется в сочетании с автоматическим контролем экспозиции (см.).

26. Ангиография (Angiography) — рентгенография (см.) кровеносных сосудов. Кровеносные сосуды делают видимыми, используя либо рентген-непрозрачный контрастный агент, либо, альтернативно, рентгенопрозрачный агент (такой как газ CO_2). Получение серии изображений выполняют методом рентгеноскопии (см.).

27. Ангиопластика (Angioplasty) — интервенционно-радиологическая процедура (см.), состоящая в расширении кровеносного сосуда в месте его стенозирования. Его можно осуществить путем расширения объема баллончика с катетером для восстановления кровоснабжения. Процедура проводится под рентгеновским контролем.

28. Аннигиляционное излучение (Annihilation radiation) — вид ионизирующего излучения, возникающего в результате особого взаимодействия (аннигиляции — см.) частицы и античастицы (например, позитрона и электрона), при

котором образуются два фотона с одинаковой энергией 511 кэВ, разлетающиеся под углом 180° . В соответствии с ГОСТ 15484–81 термируется как разновидность гамма-излучения.

29. Аннигиляция (Annihilation) — акт взаимодействия элементарной частицы и античастицы, например, электрона и позитрона, в результате которого они исчезают, а их энергия превращается в электромагнитное аннигиляционное излучение (см.).

30. Антитела (Antibodies) — специфические белки, синтезирующиеся в ответ на попадание в организм чужеродных и/или потенциально опасных веществ и вступающие в иммунную реакцию с чужеродным высокомолекулярным соединением — антигеном.

31. Антитела моноклональные (Monoclonal antibodies) — искусственно выращенные антитела (см.) или их фрагменты, строго специфичные на иммунную реакцию с антигенами только одного определенного типа. Это антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы.

32. Антропоморфный фантом (Anthropomorphic phantom) — физическая или математическая модель тела человека, адаптированная для решения ряда задач дозиметрии внешнего и внутреннего облучения в лучевой терапии (см.) и ядерной медицине (см.) соответственно. Большинство фантомов базируется на анатомических характеристиках условного человека (см.). Физические фантомы изготавливаются из тканеэквивалентных материалов (см.). Математические фантомы подразделяются на аналитические (геометрические) и воксельные, которые формируются на основе результатов КТ (см.) или МРТ (см.) реальных людей.

33. **Апирогенность** (Pyrogen-free) — свойство лекарственного средства, в том числе и радиофармпрепарата (см.), не вызывать повышения температуры, лихорадки и воспаления при его введении в организм.
34. **Аппарат для удаленного введения источника** (Remote afterloader) — аппарат для контактной лучевой терапии (брахитерапии — см.), который позволяет выполнять удаленное (то есть с консоли управления аппарата, а не вручную) введение источника в аппликатор после установки последнего в полость тела или в ткани организма пациента.
35. **Аппликатор** (Applicator) (также встречаются термины «эндостат», «метракоल्पостат», «интрастат» и т.д.) — вводимый в тело пациента (или размещаемый на коже) полый зонд, в который помещается закрытый радионуклидный источник (см.) при брахитерапии (см.).
36. **Атомный номер** (**Z**) (Atomic number) — число протонов в ядре атома.
37. **Аудит** (Audit) — процедура независимой (внутренней и/или внешней) проверки и оценки организации по отдельной тематике или комплексу требований (процедурам гарантий качества, отчетности, данных учета, радиационной безопасности, физической защиты и т.д.), направленная на выявление нежелательных процессов в деятельности. См. также клинический аудит.
38. **Афокальное излучение** (Extra-focal radiation) — рентгеновское излучение (см.), исходящее из всех частей рентгеновской трубки (см.) за исключением фокусного пятна.
39. **Аффинность** (Affinity) — характеристика, количественно описывающая силу взаимодействия веществ, в том числе радиофармпрепаратов, и представляющая собой способность вещества связываться с рецептором; то есть это мера силы связи. См. также тропность.
40. **Бар-фантом** (Bar phantom) — калибровочный фантом (см.), состоящий из свинцовых стержней различного диаметра с различным промежутками между стержнями, установленными в плексиглазе. Стержни могут быть расположены либо параллельно друг другу по всему фантому, либо, чаще, в нескольких секторах. Промежутки и диаметры стержней различны для каждого квадрата. Бар-фантомы в основном используются для измерения пространственного разрешения средств лучевой диагностики (см.) и ядерной медицины (см.).
41. **Беккерель** (Becquerel) — единица радиоактивности в системе СИ, 1 беккерель равен 1 распаду за 1 секунду. Обозначается как Бк (Bq).
42. **Бета-излучение** (Beta radiation) — вид ионизирующего излучения (см.), представляет собой поток электронов или позитронов, испускаемых при ядерных реакциях или радиоактивном распаде. Бета-излучение может проникать в ткани организма на глубину до 1 см. Представляет определенную опасность для человека как с точки зрения внешнего, так и внутреннего облучения (см.).
43. **Бета-распад** (Beta particles) — самопроизвольное превращение ядер, сопровождающееся испусканием (или поглощением) электрона и антинейтрино (или позитрона и нейтрино).
44. **Биологически эквивалентная доза** — **БЭД** (Biologically equivalent dose — BED) — мера радиационного эффекта для конкретной опухоли или ткани в единицах дозы. Связана с дозой за фракцию d , суммарной дозой за курс лучевой терапии D и параметром радиочувствительности α/β данной опухоли или ткани формулой: $BED = D(1 + d/(\alpha/\beta))$. Наиболее

часто БЭД рассчитывается для $d = 2$ Гр и обозначается как EQD2 (см.). Данная величина является частным случаем применения линейно-квадратичной модели выживаемости опухолевых клеток (см.).

45. Биопсия (Biopsy) — взятие образца ткани для анализа на предмет присутствия раковых клеток. Существует несколько видов биопсии. В некоторых из них для засасывания жидкости и клеток из опухолевого узла используется очень тонкая игла. При пункционной биопсии для взятия значительно большего по размеру участка ткани используется толстая игла. Прицельная пункционная биопсия выполняется, как правило, под рентгеновским или ультразвуковым контролем.

46. Блок радиодиагностических исследований (Radiodiagnostic unit) — обязательное структурное подразделение в составе отделения радионуклидной диагностики (см.) (радиологического отделения), либо радиологического центра, либо центра (отдела) лучевой диагностики медицинской организации, состоящее из кабинетов радионуклидной диагностики.

47. Блок радионуклидного обеспечения и введения радиофармацевтических препаратов (Radiopharmaceuticals administration unit) — обязательное структурное подразделение в составе отделения радионуклидной диагностики (см.) (радиологического отделения), либо радиологического центра, либо центра (отдела) лучевой диагностики медицинской организации, в котором реализуются технологии производства радионуклида и (или) приготовления, фасовки, выпуска и введения меченного им радиофармпрепарата (см.) пациентам.

48. Блокировка (Interlock) — событие, препятствующее запуску или продолжению работы оборудования, например, радиационно-терапевтического аппарата,

в рабочем режиме, если не соблюдены определенные заранее определенные условия, например, сигнал закрытия двери в каньон (см.).

49. Болюс (Bolus) — 1) материал, обычно тканезквивалентный (см.), размещаемый при дистанционной лучевой терапии (см.) на поверхности тела пациента с целью дополнения объема и формы подлежащей облучению части тела больного для получения более благоприятного дозового распределения при облучении; изготавливается индивидуально (см. также компенсатор и область накопления дозы); 2) ограниченное количество радиофармпрепарата (см.) (обычно не более 5 мл), вводимое в тело пациента путем кратковременной инъекции.

50. Больничная информационная система — БИС (Hospital information system — HIS) — комплексная интегрированная программная система, предназначенная для управления медицинскими, административными, финансовыми и юридическими аспектами медицинской организации. Системы HIS обычно являются хранилищем демографических данных пациентов и часто обеспечивают ввод данных пациентов для RIS (см.) и PACS (см.).

51. Бокс радиационно-защитный (Radiation protective boxing) — в соответствии с ГОСТ 16950-81 это радиационно-защитное технологическое оборудование, представляющее собой нестационарное укрытие, выполненное из материалов, малосорбирующих радиоактивные вещества, или облицованное такими материалами, достаточной степени герметичности для работ под разрежением, с использованием устройств для дистанционной работы. Радиационно-защитный бокс с перчатками предназначен для работы с токсичными или радиоактивными материалами, являясь частным случаем такого оборудования,

и характеризуется только наличием выделенной зоны доступа с изолирующими перчатками.

52. **Бокс радиохимический** (Radiochemical boxing) — специализированное защитное устройство с автономной специальной вентиляцией для размещения радиохимических модулей синтеза радиофармпрепаратов (см.).

53. **Брахитерапия** (Brachytherapy) — то же, что контактная лучевая терапия (термин более правильный, но менее распространенный). Вид лучевой терапии (см.), когда один или несколько закрытых радионуклидных источников размещают в непосредственном контакте с мишенью облучения (или вводят непосредственно внутрь мишени облучения). По способу введения аппликатора (или источника) подразделяется на внутритканевую, внутрисполостную, внутрисветную, аппликационную и внутрисосудистую, но может применяться и интраоперационно. По способу применения — на ручную (manual afterloading) и автоматизированную (remote afterloading). Наиболее употребительна брахитерапия с высокой мощностью дозы (HDR brachytherapy). Термин «высокодозная брахитерапия» ошибочен по существу и его применять нельзя, правильный перевод — «брахитерапия с высокой мощностью дозы». Также некорректно сочетание «высокомощностная брахитерапия».

54. **Бункер** (bunker) — см. каньон.

55. **Буст-облучение** (Boost exposure) — дополнительное усиление радиационного воздействия при лучевой терапии (см.), подведение дополнительной дозы облучения ко всей или части опухолевой мишени.

56. **«Бычий глаз»** (Bulls eye image) — скинтиграфическое (см.) изображение (миокарда) в формате «бычий глаз» (в полярных координатах).

57. **Валидация (аттестация)** (Validation) — документированное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса синтеза и надлежащего качества радиофармпрепаратов (см.) действующим регламентам и (или) требованиям нормативной документации.

58. **Верификация** (Verification) — в лучевой терапии в узком смысле термина — проверка соответствия плана облучения пациента, рассчитанного в системе дозиметрического планирования, радиационному полю, реализованному на аппарате. Верификация плана пациента может проводиться с помощью измерений, анализа данных работы аппарата или независимых расчетов. Верификация в широком смысле — независимая проверка эталонным методом или данными.

59. **Вид из пучка** (Beam's eye view) — вид в терапевтическом пучке излучения, то есть виртуальная проекция из точки, из которой исходит пучок излучения.

60. **Внутренняя конверсия** (Internal conversion) — физический процесс, в котором энергия возбуждения ядра атома передается орбитальному электрону, который покидает свою орбиту, а другой электрон с внешней атомной оболочки переходит на образовавшуюся вакансию с испусканием характеристического фотонного излучения (см.).

61. **Внутрипроизводственный контроль** (Internal production control) — контроль, выполняемый в ходе технологического процесса с целью проверки соответствия продукции заданным требованиям, по результатам которого может выполняться корректировка параметров технологического процесса, например при синтезе радиофармпрепарата (см.) в ПЭТ-центре (см.). Контроль состояния окружающей среды или оборудования

рассматривается как элемент внутри-производственного контроля.

62. **Воздушная керма** (Air kerma) — значение кермы (см.) для воздуха. Приблизительное числовое совпадение между воздушной кермой в греях и поглощенной дозой (см.) в воздухе в греях существует в условиях электронного равновесия (см.).

63. **Воздушный шлюз** (Airlock) — ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями (например, различных классов чистоты), предназначенное для разделения воздушных сред помещений при входе в них. Воздушный шлюз служит для перехода персонала или перемещения материалов (например, в ПЭТ-центре — см.).

64. **Воксел** (Voxel) — элемент объемного (трехмерного) изображения.

65. **Врач-радиолог** (Nuclear medicine physician) — специалист с высшим медицинским образованием, работающий в области ядерной медицины (см.) с использованием *открытых* радионуклидных источников ионизирующего излучения для диагностики и терапии.

66. **Врач-радиотерапевт (радиационный онколог)** (Radiation oncologist) — специалист с высшим медицинским образованием, работающий в области лучевой терапии (см.) онкологических больных с использованием *закрытых* радионуклидных и генерирующих источников (см.) ионизирующих излучений (см.).

67. **Врач-рентгенолог** (Radiologist) — специалист с высшим медицинским образованием, работающий в области лучевой диагностики (см.) с использованием средств рентгенодиагностики (см.), интервенционной радиологии (см.), ультразвуковых исследований (УЗИ — см.), магнитно-резонансной томографии (МРТ — см.).

68. **Времяпролетный метод ПЭТ** (Time-of-flight PET) — метод сбора данных при проведении позитронной эмиссионной томографии (см.), основанный на измерении времени пролета каждого из двух аннигиляционных фотонов с энергией 511 кэВ до двух противоположно расположенных детекторных элементов.

69. **Вторичное излучение** (Secondary radiation) — ионизирующее излучение, испускаемое веществом в результате взаимодействия первичного излучения (см.) с рассматриваемой средой.

70. **Входная воздушная керма** (Incident air kerma) — воздушная керма в точке на плоскости, соответствующей поверхности тела пациента или стандартного фантома. Обусловлена фотонным излучением как падающим на объект, так и излучением, обратно рассеянным от объекта исследований.

71. **Выбросы или сбросы радиоактивные** (Radioactive release and discharge) — радиоактивные вещества, образующиеся в какой-либо практической деятельности, которые выбрасываются в окружающую среду в виде газов, аэрозолей, жидкостей или твердых веществ.

72. **Выход продукта** (Production yield) — активность, производимая на единицу массы мишени при наработке радионуклида на ускорителе (см.) или на ядерном реакторе (см.).

73. **Гамма-излучение** (Gamma radiation) — поток фотонов со сравнительно высокой энергией. Условно считается, что энергия квантов гамма-излучения превышает 10 кэВ, хотя резкая граница между гамма- и рентгеновским излучением не определена. Гамма-излучение испускается при радиоактивном распаде, при ядерных реакциях, при взаимодействиях и распадах элементарных частиц (например, при аннигиляции электрона и позитрона).

- 74. Гамма-индекс (Gamma index)** — показатель различия двух дозовых распределений, предназначенный для учета как абсолютных, так и геометрических различий между ними. Данная концепция введена в связи с большим влиянием малой геометрической погрешности на значение абсолютной дозы в областях дозового распределения с резким градиентом дозы. Как правило, применяется при дозиметрической верификации (см.) плана лучевой терапии пациента.
- 75. Гамма-камера (Gamma camera)** — стационарная или передвижная установка для сцинтиграфии (см.), включающая позиционно-чувствительный детектор гамма-излучения, штативное устройство, ложе пациента, электронный тракт преобразования сигналов детектора и компьютер для формирования и визуализации планарных (двумерных) сцинтиграфических изображений.
- 76. Гамма Нож или Гамма-нож (GammaKnife®)** — оборудование для проведения стереотаксической радиохирургии (см.), в котором используется множество закрытых радионуклидных источников ^{60}Co , расположенных на полусфере. Как правило, при проведении лучевой терапии на Гамма-ноже используется специальное иммобилизирующее устройство — стереотаксическая рама, которая фиксируется относительно костей черепа.
- 77. Гантри (Gantry)** — подвижная часть установки для томографической визуализации (КТ, ОФЭКТ). В ПЭТ- и МРТ-сканерах гантри — неподвижная часть кольцевой формы или для многопольного облучения при лучевой терапии (как правило в виде С-дуги).
- 78. Гарантия качества (Quality assurance)** — запланированные и систематические действия, необходимые для обеспечения достаточной уверенности в том, что продукт или услуга соответствует предварительно установленным требованиям к качеству. Синоним обеспечения качества (см.). Указанные действия производят путем выполнения процедур контроля качества (см.) и индивидуальных (часто выборочных) проверок.
- 79. Генератор излучения (Radiation generator)** — устройство, способное генерировать ионизирующие излучения, такие как рентгеновское излучение, нейтроны, электроны или другие заряженные частицы, которые могут использоваться в научных, промышленных или медицинских целях.
- 80. Генератор радионуклидный (Radionuclide generator)** — см. радионуклидный генератор.
- 81. Генераторная (Generator room)** — помещение для размещения радионуклидных генераторов (см.) и для проведения работ с ними в подразделении ядерной медицины (см.).
- 82. Геометрическое ослабление (Geometric attenuation)** — уменьшение значения радиационной величины, например, мощности дозы, обусловленное влиянием расстояния между интересующей нас точкой и источником (например, закон обратных квадратов для точечного источника — см.); при этом исключается влияние какой-либо среды.
- 83. Гибридный томограф (Hybrid tomograph)** — радионуклидный томограф, объединенный в единый аппаратный комплекс с рентгеновским компьютерным томографом (ОФЭКТ/КТ-сканер, ПЭТ/КТ-сканер) или с магнитно-резонансным томографом (ПЭТ/МРТ-сканер, ОФЭКТ/МРТ-сканер). На таком гибридном сканере производится компьютерная реконструкция мультимодального изображения (см.) путем совмещения изображения распределения радиофармпрепарата (см.) в организме пациента и рентгеновского или магнит-

но-резонансного изображения анатомического строения тела этого пациента.

84. Гистограмма доза-объем (ГДО) (Dose Volume Histogram) — частотное распределение дозы внутри объема определенной структуры (см.). Вместо частоты обычно применяется величина «процент от полного объема структуры», которая откладывается по оси ординат, а по оси абсцисс откладывается значение дозы. На практике используются два вида ГДО: прямая (или дифференциальная) ГДО и кумулятивная (или интегральная) ГДО. Недостатком ГДО является потеря пространственной информации о дозовом распределении.

85. Глубоко эшелонированная защита (Defence in depth) — иерархическая система уровней оборудования и процедур, включая обеспечение физической сохранности радиационных источников, предназначенная для компенсации потенциальных ошибок человека и отказов элементов оборудования и, тем самым, для обеспечения защиты пациентов, работников, населения и окружающей среды от возможного ущерба в аварийных условиях.

86. «Горячая» камера (Hot boxing, hot cell) — специально оборудованная, радиационно защищенная герметичная емкость для высокорadioактивных материалов; может быть использована для работы с ними, для их дистанционной обработки или хранения.

87. Граничная энергия спектра (Boundary energy of the spectrum) — максимальная энергия непрерывного энергетического спектра бета-излучения (см.) или рентгеновского излучения (см.).

88. Грей (Gray) — единица измерения поглощенной дозы ионизирующего излучения (см.) в системе СИ, равная 1 Дж/кг. Обозначается как Гр (Gy).

89. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual Energy X-ray Absorptiometry — DSA) — технология рентгенодиагностического исследования (см.), реализуемая путем последовательной регистрации трансмиссии через облучаемую конечность двух пучков рентгеновского излучения высокой и низкой энергии и позволяющая определить минеральную плотность костной ткани скелета с целью диагностики остеопороза.

90. Дезактивация (Decontamination) — удаление радиоактивного загрязнения (см.) с какой-либо поверхности или из какой-либо среды или снижение его уровня.

91. Деление ядра (Nuclear fission) — физический процесс, в котором тяжелое ядро делится на 2 осколка-ядра с одновременным испусканием 2 или 3 нейтронов.

92. Детектор ионизирующего излучения (Ionizing radiation detector) — конструктивный элемент средства измерения, предназначенный для преобразования энергии излучения в такую форму, которая пригодна для регистрации или измерения уровня этого излучения.

93. Диагностический референсный уровень (Diagnostic reference level) — практический инструмент, используемый для оценки уровня внедрения принципа оптимизации при медицинской визуализации (см.) и показывающий в нормальных условиях, является ли при выполнении радиологической процедуры получаемая пациентом доза или активность вводимого радиофармпрепарата необычно высокой или необычно низкой для данной процедуры. См также референсный диагностический уровень.

94. Динамический клин (Dynamic wedge) — режим эмуляции клиновидного фильтра (см.) пучка с помощью движущейся при включенном терапевтическом пучке из-

лучения створки коллиматора. Другой термин — «виртуальный клин».

95. **Дистанционное облучение** (External beam radiotherapy) — технология терапевтического облучения, реализуемая на радиационно-терапевтических аппаратах, при которой источник ионизирующего излучения расположен вне тела облучаемого пациента (например, медицинский линейный ускоритель электронов с пучком тормозного излучения — см.).

96. **Дифференциальная диагностика** (Differential diagnosis) — этап диагностического процесса, в рамках которого устанавливается отличие данного патологического процесса от других заболеваний, сходных по клиническим и (или) инструментальным показателям и (или) проявлениям.

97. **Диспенсер** (Dispenser) — специализированное устройство для автоматизированной фасовки порций радиофармпрепарата (см.).

98. **Длина свободного пробега** (Free path) — толщина l слоя вещества, ослабляющего мононаправленный узкий пучок фотонного излучения в e раз, где e — основание натурального логарифма. Со слоем половинного ослабления $\Delta_{1/2}$ (см.) связана согласно формуле: $l = \Delta_{1/2} / \ln 2$.

99. **Доза** (Dose) — многозначный термин, обозначающий два понятия: 1) доза вещества — величина однократного либо суммарного приёма вещества (например, лекарства в медицине); 2) доза излучения — поглощенное живым существом или иным объектом количество радиации определенного вида на единицу его массы, в том числе ионизирующего излучения. Относящиеся к облучению человека величины характеризуют воздействие поля излучения на стандартного человека. В ядерной медицине для обозначения количества вводимого

в организм радиофармпрепарата (см.) вместо неправильного термина «доза радиофармпрепарата» следует использовать термин «активность радиофармпрепарата» — (см. активность).

100. **Доза входная** (Input dose) — поглощенная доза на поверхности тела пациента во время проведения рентгеновской процедуры в центре пучка излучения с учетом обратного рассеяния. Единица измерения — мГр.

101. **Доза годовая** (Annual dose) — сумма доз, полученных от внешнего облучения в течение года, и ожидаемой дозы внутреннего облучения от поступления радионуклидов в том же году.

102. **Доза граничная** (Dose constraint) — в случае медицинского облучения это значение, связанное с данным источником, которое применяется в процессе оптимизации защиты лиц, обеспечивающих уход и комфортные условия для пациентов, подвергающихся радиологическим процедурам, и защиты добровольцев, подвергающихся облучению в рамках программы биомедицинских исследований.

103. **Доза поглощенная** (D) (Absorbed dose) — величина энергии ионизирующего излучения, поглощенной в единице массы облучаемого вещества. Единица поглощенной дозы излучения в системе СИ — 1 грей, равный 1 Дж/кг. Обозначается как Гр (Gy). Внесистемная единица поглощенной дозы — рад, 1 рад = 10^{-2} Гр = 1 сГр.

104. **Доза эквивалентная** (H) (Equivalent dose) — средняя поглощенная доза в органе или ткани $D_{T,R}$, умноженная на соответствующий взвешивающий коэффициент w_R для данного вида излучения (коэффициент качества излучения — см.) $H_{T,R} = w_R D_{T,R}$. Единица эквивалентной дозы — Дж/кг. Специальное название единицы эквивалентной дозы в

органе или ткани — зиверт, обозначается Зв (Sv). Взвешивающий коэффициент w_R гамма- и рентгеновского излучения, а также электронов для биологической ткани принимается равным единице. Согласно рекомендациям МКРЗ, w_R протонов равен 2, а альфа-частиц, осколков деления и тяжёлых ионов — 20. Взвешивающий коэффициент для нейтронов задан непрерывным спектром и определяется в зависимости от их кинетической энергии.

105. **Доза экспозиционная** (Exposure dose) — в случае фотонного излучения это отношение суммарного заряда dQ всех ионов одного знака, созданных в воздухе при условии, когда все электроны и позитроны, освобожденные фотонами в элементарном объеме воздуха с массой dm , полностью остановились в воздухе, к массе воздуха в этом объеме $X = dQ/dm$. Единица — Кл/кг.

106. **Доза эффективная** (E) (Effective dose) — величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности (см.). Она представляет собой сумму произведений эквивалентной дозы в органах и тканях на соответствующие безразмерные взвешивающие коэффициенты: $E = \sum_T w_T H_T$, где H_T — эквивалентная доза в органе или ткани T (см.); w_T — взвешивающий коэффициент для органа или ткани T . Единица эффективной дозы — Дж/кг. Специальная единица эффективной дозы — зиверт. Обозначается как Зв (Sv). Величины коэффициентов w_T регламентированы в Публикации 103 МКРЗ.

107. **Дозиметр** (Dosimeter) — устройство для измерения дозы и/или мощности дозы ионизирующего излучения в единицах поглощенной (см.) или эквивалентной (см.) дозы.

108. **Дозиметр диагностический** (Diagnostic dosimeter) — дозиметр с ионизационной камерой или полупроводниковым детектором, позволяющий измерять воздушную керму (см.), произведение керма $\times$ длина сканирования (см.) или мощность воздушной кермы в пучке рентгеновского излучения рентгенодиагностических аппаратов (см.) или рентгеновских КТ-сканеров (см.).

109. **Дозиметр индивидуальный** (Individual dosimeter) — носимый на теле дозиметр для измерений дозы облучения данного субъекта, откалиброванный, как правило, в единицах эквивалентной дозы (см.) или, точнее, в единицах амбиентного эквивалента дозы (см.).

110. **Дозиметрическое планирование лучевой терапии** (Treatment planning) — совокупность расчетных методов, используемых для формирования терапевтического радиационного поля, обеспечивающего доставку поглощенной дозы излучения к мишени и минимизации радиационного воздействия на окружающие мишень нормальные ткани. В настоящее время для этого используется сложное программное обеспечение с большим количеством модулей для сегментации (см.) и совмещения изображений, оптимизации и расчета дозы и т.д.

111. **Дозиметрическое планирование радионуклидной терапии** (Radionuclide treatment planning) — совокупность расчетных и измерительных процедур, проводимых с целью определения величины активности радиофармпрепарата (см.), обеспечивающей запланированный терапевтический эффект при введении в организм пациента без возникновения или при минимизации лучевых осложнений в его органах и тканях.

112. **Дозиметрия внутреннего облучения** (Internal radiation dosimetry) — раздел дозиметрии ионизирующих излучений,

изучающий дозы внутреннего облучения организма в целом, органов и тканей человека и лабораторных животных при инкорпорации радионуклидов, в том числе и радиофармпрепаратов (см.).

113. **Дозкалибратор** — см. Радиометр клинический.

114. **Дозовый коэффициент** (Dose coefficient) — см. коэффициент дозы.

115. **Единицы Хаунсфилда** (Hounsfield units — HU) — денситометрические показатели, совокупность которых образует шкалу линейного ослабления излучения по отношению к дистиллированной воде, рентгеновская плотность которой была принята за 0 единиц Хаунсфилда (при стандартных давлении и температуре). Используются для денситометрии анатомических структур при рентгеновской КТ (см.). Одна единица Хаунсфилда соответствует 0,1 % разницы в ослаблении излучения между водой и воздухом, или приблизительно 0,1 % коэффициента ослабления воды, так как коэффициент ослабления воздуха практически равен нулю.

116. **Естественный радиационный фон** (Natural radiation background) — ионизирующее излучение, состоящее из космического излучения и ионизирующего излучения естественно распределенных природных радионуклидов (на поверхности Земли, в воздухе, продуктах питания, воде, организме человека и др.). Основная компонента фона — благородные газы радон ^{222}Rn , торон ^{220}Rn и дочерние продукты их распада в виде радиоактивных аэрозолей.

117. **Жизненный цикл** (Life cycle) — весь процесс эксплуатации медицинского оборудования и управления им, с момента, когда оборудование приобретено и установлено, до момента, когда оно снято и утилизировано (срок службы). Включает в себя все действия, связан-

ные с профилактическим и корректирующим обслуживанием и поддержкой пользователей.

118. **Зависимость доза — эффект** (Dose-response curve) — кривая, описывающая зависимость вероятности возникновения какого-либо эффекта в конкретном органе или опухоли от поглощенной дозы, то есть характеризующая их относительный ответ в зависимости от дозы облучения.

119. **Заключение санитарно-эпидемиологическое** (Licence, Registration) — документ, удостоверяющий соответствие (несоответствие) санитарным правилам факторов среды обитания, хозяйственной и иной деятельности, продукции, работ и услуг, а также проектов нормативных актов, эксплуатационной документации. Подразделению ядерной медицины заключение (см.) выдается территориальным органом Роспотребнадзора.

120. **Закон обратных квадратов** (Inverse square law) — одно из основных правил обеспечения радиационной безопасности, основанное на уменьшении дозы облучения от источника ионизирующего излучения обратно пропорционально квадрату расстояния между источником и облучаемым объектом. Указанная зависимость выполняется в точности для точечного изотропного источника излучения (см.), тогда как для реальных объемных источников соответствующая кривая снижается с расстоянием несколько медленнее.

121. **Защита физическая** (Security) — методы и меры, используемые для предупреждения неконтролируемого доступа и неразрешенного изъятия источника ионизирующего излучения или для обнаружения такого доступа и (или) изъятия, если оно совершено.

122. **Зиверт (Sievert)** — единица измерения в системе СИ эффективной (см.) и эквивалентной (см.) доз ионизирующего излучения (см.). Обозначается как Зв (Sv).
123. **Зона изолированная (Isolated zone)** — зона, оборудованная соответствующими фильтрами и устройствами подготовки воздуха для предотвращения загрязнения внешней окружающей среды биологическими агентами, присутствующими в этой зоне.
124. **Зона контролируемого доступа (Controlled access area)** — производственные помещения и участки территории радиационного объекта, в которых осуществляется обращение с техногенными закрытыми и открытыми источниками ионизирующих излучений (см.) и где на персонал группы А могут воздействовать радиационные факторы (см. контролируемая зона).
125. **Зона наблюдения (Supervised area)** — ограниченная зона, которая не считается контролируемой зоной (см.), но в которой контролируются условия профессионального облучения (см.), хотя обычно применение специальных мер защиты и безопасности там не требуется. В зоне наблюдения проводится радиационный контроль (см.) (например, помещения, смежные с подразделением ядерной медицины или лучевой терапии).
126. **Зона санитарно-защитная (Controlled area)** — территория вокруг радиационного объекта, за пределами которой уровень облучения населения за счет нормальной эксплуатации радиационного объекта не превышает установленный для населения предел дозы (см.). В санитарно-защитной зоне запрещается постоянное и временное проживание людей, вводится режим ограничения хозяйственной деятельности и проводится радиационный контроль (см.). Для медицинского учреждения, в том числе и с подразделениями лучевой диагностики, ядерной медицины и лучевой терапии, санитарно-защитной зоной является его территория.
127. **Зона свободного доступа (Free zone)** — территория промышленной площадки, здания и сооружения радиационного объекта, где не осуществляется обращение с техногенными источниками ионизирующего излучения (см.) и радиоактивными веществами и где находятся рабочие места (см.) персонала группы Б.
128. **Зона чистая (Clean area)** — зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что в ней сведено к минимуму проникание, образование и накопление пылевых и биологических загрязнений в виде частиц и микроорганизмов (например, в ПЭТ-центре — см.).
129. **Излучение косвенно ионизирующее (Indirectly ionizing radiation)** — излучение, состоящее из незаряженных частиц (например, фотонов или нейтронов), взаимодействие которых со средой приводит к возникновению заряженных частиц, способных, в свою очередь, непосредственно вызвать ионизацию.
130. **Излучение рентгеновское (X-ray)** — электромагнитное излучение, занимающее спектральную область между ультрафиолетовым и гамма-излучением (см.) в пределах длин волн от 10^2 до 10^{-3} нм (или энергий фотонов от 10 эВ до нескольких МэВ). Частный случай тормозного излучения (см.). Основным источником рентгеновского излучения — рентгеновская трубка (см.).
131. **Излучение утечки (Leakage radiation)** — компонента общего потока излучения от генерирующего или радионуклидного источника ионизирующего излучения (см.), обусловленная проникновением через радиационную защиту (см.) источника и не применяемая клиническим пользователем: 1) рентгеновское излу-

чение (см.), выходящее через кожух (оболочку) рентгеновской трубки (см.) вне целевого пучка фотонов; 2) тормозное (см.) или гамма-излучение, выходящее из радиационной головки радиационно-терапевтического аппарата вне целевого пучка фотонов; 3) тормозное излучение, проходящее через зазоры между выступами и впадинами («язычками» и «канавками») на боковых поверхностях лепестков (пластин) в многолепестковых (многопластинчатых) коллиматорах (Tongue and groove leakage).

132. Излучение характеристическое (Characteristic radiation, Characteristic X-ray) — электромагнитное излучение, испускаемое при переходах электронов с внешних электронных оболочек атома на внутренние оболочки (характеристический спектр), например, при фотоэффекте (см.). Энергия характеристического излучения принимает дискретные значения в отличие от непрерывного спектра тормозного излучения (см.), в том числе и рентгеновского излучения (см.). Во избежание путаницы, данный термин нужно использовать без добавления терминоэлемента «рентгеновское».

133. Изобары (Isobars) — нуклиды разных элементов, имеющие одинаковое массовое число, но разное число протонов и нейтронов. Характерный пример — ^{10}B и ^{10}C .

134. Изодозная кривая (Isodose line) — графическое представление в виде непрерывной кривой на плоскости совокупности точек с одинаковым значением поглощенной дозы (см.) в выбранном срезе тела пациента (или иного объекта в поле излучения).

135. Изодозная поверхность (Isodose surface) — аналогично изодозной кривой (см.), но в трехмерном пространстве.

136. Изомерный переход (Isomeric transition) — переход радиоактивного ядра из возбужденного состояния в состояние с меньшей энергией или в основное энергетическое состояние, как правило, с испусканием гамма-излучения (см.). При этом не изменяются ни атомный номер (см.), ни массовое число нуклида (см.).

137. Изомеры (Isomers) — ядра, имеющие одинаковые атомный и массовый номер, но разные энергии и спины. Характерный пример — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{99}Tc .

138. Изотоничность (Isotonicity) — обеспечение осмотического давления в растворе, равного осмотическому давлению плазмы крови.

139. Изотопный носитель (Isotopic carrier) — стабильный изотоп того же химического элемента, к которому принадлежит данный радионуклид.

140. Изотоны (Isotones) — нуклиды, имеющие одинаковое количество нейтронов, но различающиеся по числу протонов в ядре. Характерный пример — ^{14}C и ^{15}N , имеющие по 8 нейтронов и 6 и 7 протонов соответственно.

141. Изотопы (Isotopes) — нуклиды, имеющие одинаковое количество протонов, но различное количество нейтронов. Характерный пример — ^{123}I и ^{131}I .

142. Изоцентр (Isocenter) — точка пересечения оси вращения коллиматора радиационной головки радиационно-терапевтического аппарата и оси вращения гантри (см.). Формально является механическим изоцентром идеализированного аппарата, однако в реальности изоцентр может быть своим для каждой из подсистем аппарата (к примеру, изоцентр системы визуализации, радиационный изоцентр), и представляет собой не точку, а некоторую траекторию в пространстве из-за недостаточной точности

сборки и механической жёсткости конструкции аппарата.

143. **Иммунорадиометрический анализ** (Immunoradiometric analysis) — разновидность радионуклидной диагностики *in vitro* (см.), основанная на необратимом и ковалентном связывании антигена специфическим антителом (см.), меченным радионуклидом, чаще всего ^{125}I , как индикатором. Отличается от радиоиммунного анализа (см.) только тем, что радионуклидом метят не антиген, а антитело.
144. **Ингаляция** (Inhalation) — метод введения или непреднамеренное поступление в органы респираторного тракта газов и аэрозолей с током вдыхаемого воздуха.
145. **Индекс гомогенности** (Homogeneity Index) — величина, показывающая однородность дозового покрытия всего объема мишени. В рекомендациях МКРЕ принимается $HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}}$, где D_2 , D_{98} и D_{50} — величины доз, покрывающих 2, 98 и 50 % объема мишени соответственно.
146. **Индекс качества излучения** (Radiation quality index) — см. Индекс качества пучка (см.).
147. **Индекс качества пучка** (Beam quality index) — характеристика проникающей способности пучка излучения, зависит от дозиметрического протокола, вида и энергии излучения. Например, в протоколе TRS-398 МАГАТЭ для мегавольтовых пучков тормозного излучения индекс качества определяется как $\text{TPR}_{20,10}$ и представляет собой отношение ткань-фантом (см.) в воде на глубинах 20 и 10 г/см² для размера поля 10 × 10 см и РИП = 100 см.
148. **Индекс конформности** (Conformity index) — величина, позволяющая оценить соответствие изодозной поверхности (см.) с предписанной или другой клинически значимой дозой визуализированной форме мишени (см.).
149. **Индивидуальный эквивалент дозы** $H_p(d)$ (Personal dose equivalent $H_p(d)$) — операционная дозиметрическая величина, представляющая собой эквивалент дозы, который определяется в мягких тканях глубже указанной точки на теле или в тканеэквивалентном фантоме на соответствующей глубине d . Соответствующие глубины для целей обеспечения радиационной безопасности (см.) обычно составляют $d = 10$ мм для сильно проникающего излучения (например, гамма-излучения — см.) и $d = 0,07$ мм для слабо проникающего излучения (например, бета-излучения — см.).
150. **Инструментарий ядерной медицины** (Nuclear medicine toolkit) — устройства, аппараты, системы, установки или иное оборудование для радионуклидной диагностики *in vivo* (см.) и *in vitro* (см.), а также для радионуклидной терапии (см.), применяемые в процедурах ядерной медицины (см.).
151. **Интервенционная радиология** (Interventional radiology) — один из разделов медицинской радиологии (см.), который представляет собой проведение инвазивных процедур под контролем средств медицинской визуализации (см.), чаще всего рентгенологических. Перевод этого термина на русский язык как «рентгенохирургия» не охватывает всего ассортимента используемых для этой цели средств медицинской визуализации.
152. **Интенсивность** (Intensity) — этот термин обозначает плотность потока энергии излучения или частиц, которая равна произведению мощности флюенса (см.) (плотности потока — см.) на энергию частиц. В соответствии с Докладом 33 МКРЕ (1980 г.) этот термин должен переводиться как «мощность флюенса энергии», а термины «плотность потока

энергии» и «интенсивность» к использованию не рекомендуются. Однако, в соответствии с ГОСТ 15484–81, термин «плотность потока энергии» узаконен, тогда как термины «интенсивность» и «мощность флюенса энергии» в нем отсутствуют вообще. Тем не менее, в ряде русскоязычных публикаций термин «интенсивность» часто употребляется благодаря его краткости и кажущейся очевидности, хотя и не всегда правильно, когда с его помощью терминируются другие физические величины и понятия, далекие от соответствия указанному здесь физическому смыслу.

153. **Ионизационная камера** (Ionization chamber) — газонаполненный детектор для регистрации и спектрометрии ионизирующих частиц методом измерения величины ионизации (числа пар ионов), производимой этими частицами в газе полости ионизационной камеры. Существуют также жидкостные ионизационные камеры, работающие по тому же принципу, но с иной средой внутри полости.
154. **Ионизационная камера тканеэквивалентная** (Tissue-equivalent ionization chamber) — ионизационная камера, предназначенная для определения дозы, поглощенной в биологической ткани, стенки и электроды которой изготовлены из (приблизительно) тканеэквивалентного материала (см.) и газовое наполнение которой также является (приблизительно) тканеэквивалентным.
155. **Ионизация** (Ionization) — образование ионов путем расщепления молекул или присоединения электронов к атомам или молекулам, или отрыва электронов от них.
156. **Ионизирующее излучение** (Ionizing radiation) — излучение, взаимодействие которого с веществом приводит к ионизации ее атомов и молекул. Ионизирующим излучением является гамма-излучение, рентгеновское излучение, пучки электронов и позитронов, а также тяжелых заряженных (протонов, альфа-частиц и др.) и электрически нейтральных частиц (нейтронов и др.). При этом фотоны и нейтроны являются косвенно ионизирующими излучениями. Видимое и ультрафиолетовое излучения исключены из этого понятия, так как являются неионизирующими.
157. **Ионная лучевая терапия** (Ion radiation therapy) — вид дистанционной лучевой терапии (см.) пучками тяжелых заряженных частиц: ядер водорода (протонов), гелия, углерода, неона, кремния, аргона и др. Облучение ядрами атомов с атомным номером до 10 включительно (неон) называется терапией легкими ионами, выше — терапией тяжелыми ионами.
158. **Источник излучения генерирующий** (Generating radiation source) — электрофизическое устройство, в котором ионизирующее излучение (см.) возникает за счет изменения скорости заряженных частиц, их аннигиляции или ядерных реакций и эмиссия которого является управляемой (рентгеновские трубки — см., ускорители заряженных частиц — см.).
159. **Источник излучения природный** (Natural radiation source) — источник ионизирующего излучения (см.) природного происхождения, на который распространяется действие норм радиационной безопасности НРБ-99/2009.
160. **Источник излучения техногенный** (Man-made radiation source) — источник ионизирующего излучения (см.), специально созданный для его полезного применения или являющийся побочным продуктом этой деятельности.
161. **Источник ионизирующего излучения** (Ionizing radiation source) — радиоактивное вещество или устройство, испускающее или способное испускать ио-

низирующее излучение (см.). Источники ионизирующего излучения подразделяются на закрытые и открытые радионуклидные (см.) и генерирующие (см.).

162. Источник радионуклидный закрытый (Sealed radionuclide source) — радионуклидный источник ионизирующего излучения (см.), устройство которого исключает поступление содержащихся в нем радионуклидов в окружающую среду в условиях применения и износа, на которые он рассчитан.

163. Источник радионуклидный открытый (Unsealed radionuclide source) — радионуклидный источник ионизирующего излучения (см.), при использовании которого возможно поступление содержащихся в нем радионуклидов в окружающую среду.

164. Калибровка диагностического дозиметра (Calibration of a diagnostic dosimeter) — сравнение показаний тестируемого дозиметра рентгеновского излучения (см.) с истинным значением кермы или мощности кермы в воздухе (см.) с целью определения калибровочного коэффициента (см.).

165. Калибровка средств измерений (Calibration of measuring instruments) — Совокупность операций, устанавливающих соотношение между значением величины, полученным с помощью данного средства измерений, и соответствующим значением величины, определенным с помощью эталона, с целью определения действительных метрологических характеристик этого средства измерений.

166. Каньон (Bunker) — специализированное помещение с соответствующей радиационной защитой (см.) для размещения в нем облучателя (ускорителя или гамма-терапевтического аппарата) для проведения дистанционной или контактной лучевой терапии (см.) либо для разме-

щения циклотрона для наработки позитронно-излучающих радионуклидов при ПЭТ (см.). То же самое, что и бункер (см.). Иногда каньон ошибочно называют процедурной (см.).

167. Карта флюенса (Fluence map) — двумерное представление распределения флюенса фотонов (см.) в плоскости поперечного сечения конкретного пучка. Используется на промежуточном этапе обратного планирования (см.).

168. Категория радиационного объекта (Radiation facility category) — характеристика объекта по степени его потенциальной радиационной опасности для населения и персонала в условиях возможной максимальной для данного объекта радиационной аварии. Установлены категории от I до IV. Медицинские учреждения с радиологическими подразделениями относятся к категории IV (радиационное воздействие от них при аварии ограничивается помещениями, где проводятся работы с источниками излучения).

169. Категория радионуклидного источника (Radionuclide source category) — характеристика радионуклидного источника по потенциальной радиационной опасности для человека, определяющая все организационные и технические меры по обеспечению безопасности радионуклидного источника, планируемые и реализуемые при эксплуатации радионуклидного источника. Установлены 5 категорий источников. Источники гамма-терапевтических аппаратов относятся к категориям 1 (дистанционное облучение — см.) и 2 (брахитерапия с высокой мощностью дозы — см.). Источники для брахитерапии с низкой мощностью дозы относятся к категории 5.

170. Качество излучения (Radiation quality) — характеристика энергетического спектра пучка излучения, который

зависит от множества параметров (к примеру, материала анода, напряжения и выбранного фильтра рентгеновской трубки — см., слоя половинного ослабления — см.). При невозможности его измерить напрямую, используют индекс качества пучка излучения (см.).

171. Квалифицированный эксперт, эксперт (Qualified expert) — в соответствии с формулировкой МАГАТЭ это физическое лицо, которое на основании аттестации соответствующими органами или обществами, лицензии на профессиональную деятельность или академической квалификации и опыта должным образом признано обладающим экспертными знаниями в соответствующей сфере специализации, например, в области медицинской физики (см.), радиационной защиты (см.), гарантии качества (см.) или в любой соответствующей инженерно-технической или связанной с обеспечением безопасности области.

172. Квантовая эффективность детектирования — КЭД (Detective quantum efficiency — DQE) — параметр, характеризующий производительность (эффективность) детектора изображений. Он позволяет учитывать шум, создаваемый в системе визуализации. Величина этого параметра — функция пространственно-частотного содержания изображения. Детектор с высокой КЭД будет работать при более низкой дозе излучения по сравнению с системой с низкой КЭД для того же качества изображения.

173. Керма (K) (Kerma) — сумма начальных кинетических энергий всех заряженных частиц, освобожденных косвенно ионизирующим излучением (таким как фотоны или нейтроны) в образце вещества, отнесенная к массе образца. Керма в общем случае отличается от поглощенной дозы (см.). При низких энергиях первичного излучения (см.) керма примерно равна поглощенной дозе, тогда как при

высоких энергиях керма намного выше поглощенной дозы, поскольку часть энергии уносится из поглощающего объема в форме тормозного излучения (см.) или быстрых вторичных электронов. Единица кермы, как и поглощенной дозы — джоуль на килограмм, или грей, Гр (Gy); 1 Гр = 1 Дж/кг.

174. Керма-постоянная (Kerma-constant) — см. постоянная мощности воздушной кермы.

175. Кибернож (CyberKnife®) — аппарат для проведения стереотаксической лучевой терапии (см.) и стереотаксической радиохирургии (см.). Представляет собой линейный ускоритель, смонтированный на промышленном роботизированном манипуляторе. Техника облучения обычно включает большое число малых полей с различных направлений и высокой степенью модуляции (см.), при этом высокая точность подведения дозы, в частности, достигается возможностью корректировать направление облучения непосредственно во время сеанса, в противовес коррекции позиции пациента на других аппаратах для дистанционной лучевой терапии (см.), проводимую, как правило, перед облучением.

176. Класс работ (Work class) — характеристика работ с открытыми источниками ионизирующего излучения (см.) по степени потенциальной опасности для персонала, определяющая требования по радиационной безопасности (см.) в зависимости от радиотоксичности (см.) и активности нуклидов. Устанавливается в соответствии с ОСПОРБ -99/2010.

177. Клинь (Wedge) — металлический клиновидный поглотитель, размещенный в пучке для создания равномерного градиента дозы в поле излучения в поперечном направлении. Может быть как моторизованным, так и помещаться в пучок в виде вставки вручную. Подобного эффекта можно добиться

также движением одной створки коллиматора (динамический или виртуальный клин — см.).

178. Клинический аудит (Clinical audit) — форма экспертизы качества медицинской помощи, в том числе в области ядерной медицины, а также форму ведомственного или внутреннего контроля качества и безопасности такой помощи. Аудит является систематическим, независимым и документируемым процессом оценки качества процедур радиологических исследований с целью определения степени их соответствия порядкам оказания медицинской помощи, стандартам медицинской помощи, клиническим рекомендациям (протоколам лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, а также сложившейся клинической практике.

179. Клиновидный фильтр (Wedge filter) — см. клин.

180. Компенсатор (Compensator) — внешнее устройство, используемое при дистанционной лучевой терапии (см.) для ослабления пучка излучения в различных его областях разным количеством материала для имитации эффекта модуляции интенсивности излучения (см.). В настоящее время используется преимущественно в лучевой терапии тяжелыми заряженными частицами (например, протонами).

181. Комптоновское рассеяние (Compton scattering) — взаимодействие фотона с относительно слабо связанным с атомом электроном, при котором часть энергии падающего фотона вызывает отрыв этого электрона от атома и сообщение ему определенной кинетической энергии, а оставшаяся энергия этого фотона проявляется в виде рассеянного фотона с меньшей энергией.

182. Компьютерная диагностика (Computed Aided Detection and Diagnosis) — про-

граммное обеспечение, в котором используются сложные алгоритмы для автоматического обнаружения и (или) дифференциальной диагностики патологических изменений в клинических изображениях. Наиболее распространенным применением является автоматизированное выявление аномалий молочной железы при маммографии.

183. Компьютерная радиография (Computer radiography) — здесь имеет место несоответствие дословного перевода и конкретного содержания терминируемого понятия, которое на самом деле представляет собой не вообще получение радиографических изображений с помощью компьютера, а всего лишь более узкое понятие цифровой рентгенографии (см.) с помощью фотостимулируемых люминофоров.

184. Компьютерная томография (рентгеновская) — КТ (Computed tomography) — диагностическая процедура послойной или трехмерной визуализации анатомического строения внутренних органов пациента, выполняемая с использованием рентгеновского излучения (см.).

185. Компьютерно-томографический индекс дозы (Computed Tomography Dose Index — CTDI) — интеграл профиля дозы за один оборот рентгеновской трубки (см.) компьютерного томографа (см.), нормализованный к ширине пучка рентгеновского излучения (см.). Служит мерой поглощенной дозы излучения (см.) за один оборот рентгеновской трубки. Является единственным непосредственно измеряемым дозиметрическим параметром при КТ. Единица измерения — мГр. Величина CTDI определяется техническими параметрами протокола КТ-исследования (сила тока и напряжение рентгеновской трубки, время ротации, коллимация среза), конструктивными особенностями сканера

(геометрическая эффективность детектора, фильтрация рентгеновского излучения) и не зависит от характеристик тела пациента.

186. Компьютерный томограф (КТ-сканер) (Computed tomograph, CT-scaner) — стационарная установка для компьютерной томографии, включающая рентгеновский излучатель, позиционно-чувствительный детектор рентгеновского излучения (см.), штативное устройство, ложе пациента, электронный тракт преобразования сигналов детектора и компьютер для реконструкции и визуализации КТ-изображений.

187. Конвергентный коллиматор гамма-камеры (Convergent gamma-camera collimator) — аналогичен плоскопараллельному коллиматору (см.), за исключением того, что отверстия расположены под такими разными углами, чтобы их центральные оси сходились к фокусу на некотором расстоянии перед коллиматором. Этот коллиматор используется для получения увеличенного изображения небольших органов, а также для ОФЭКТ (см.) в геометрии конусного пучка излучения.

188. Контактная лучевая терапия (Internal radiation therapy) — синоним брахитерапии (см.).

189. Контрастное разрешение (Contrast resolution) — разрешение по контрасту (рентгеновского изображения, в том числе и КТ-изображения). В соответствии с ГОСТ Р 56327–2014, это возможность прибора различать биологические объекты по оттенкам полутонного изображения.

190. Контролируемая зона (Controlled area) — совокупность помещений радиологического подразделения, в которых требуются или могут потребоваться конкретные меры радиационной защиты (см.) или обеспечения безопасности

для: 1) контроля над нормальным облучением и (или) предотвращения распространения радиоактивного загрязнения (см.) при нормальных рабочих условиях; 2) предотвращения или ограничения масштабов потенциального облучения. Контролируемая зона часто, но необязательно находится в пределах зоны наблюдения (см.).

191. Контроль (Control) — контроль, управление. В английском языке два понятия «контроль» и «управление» с различным содержанием объединены единым термином в общее понятие control, и эта многозначность приводит к путанице при его переводе на русский язык. В русском языке понятие «контроль» означает только процедуру оценки (определения, измерения) того или иного параметра, той или иной характеристики, но без вмешательства в эту процедуру с целью внесения необходимых изменений в контролируемые параметры и характеристики. Подобным изменениям соответствуют русскоязычные термины «управление», «регулирование», но не «контроль». Поэтому употребление термина, например, «локальный контроль опухоли», не соответствует нормам русского литературного языка, поскольку возникает несоответствие между общепринятым содержанием русского термина «контроль» и приписываемым ему содержанием резорбции опухоли, т.е. излечения от опухолевого поражения. В частности, Complication free tumor control следует переводить как «Излечение от опухоли (резорбция опухоли) без осложнений». К сожалению, в русскоязычных публикациях по лучевой терапии этот неправильный термин применяется все чаще, хотя при этом подразумевается собственно не контроль, например, размеров опухоли, а конечный результат радиационного воздействия на нее, т.е. результат лечения.

- 192. Контроль дозиметрический индивидуальный** (Personal dosimetric control) — контроль облучения персонала, заключающийся в определении индивидуальной дозы облучения работника на основании результатов индивидуальных измерений характеристик облучения работника, и/или на основании результатов дозиметрического контроля рабочего места (см.) с учетом времени пребывания работника на рабочем месте (рабочих местах).
- 193. Контроль дозиметрический рабочих мест** (Monitoring dosimetric workstations) — систематические измерения характеристик радиационной обстановки в рабочем помещении (на рабочих местах). Используется для дозиметрического контроля облучения персонала с учетом времени пребывания работника на рабочем месте (рабочих местах).
- 194. Контроль качества** (Quality control) — система организационных мероприятий, технических средств и технологических процедур для количественного определения, мониторинга и поддержания на оптимальных уровнях рабочих характеристик радиодиагностической и радиотерапевтической аппаратуры и режимов радиодиагностических исследований и радиотерапевтических процедур, а также параметров качества радиофармпрепаратов и воздуха в классифицируемых «чистых» помещениях, где они производятся. Является составной частью гарантии качества (см.).
- 195. Контрольные данные** (Benchmark data) — стандартные данные, тщательно измеренные или тщательно рассчитанные, которые можно использовать для проверки работы того или иного алгоритма, например алгоритма расчета дозы терапевтического облучения.
- 196. Контрольные уровни** (Reference levels) — годовые значения индивидуальной эффективной дозы (см.) и индивидуальной эквивалентной дозы (см.) в критическом органе (см.), устанавливаемые администрацией медицинской организации или территориальными органами Роспотребнадзора, в целях ограничения уровня профессионального облучения (см.) персонала, оперативного радиационного контроля (см.) и закрепления достигнутого уровня указанных величин ниже соответствующих основных пределов дозы (см.), установленных на национальном и (или) международном уровне.
- 197. Конформная лучевая терапия** (Conformal radiation therapy) — технологии дистанционной лучевой терапии (см.), при реализации которых дозовое распределение максимально приближено по форме к объему мишени. Для определения степени конформности используются различные подходы и соответствующие метрики.
- 198. Компланарное облучение** (Coplanar exposure) — метод многопольного терапевтического облучения, когда оси пучков излучения находятся в одной и той же плоскости. В математике существует термин «компланарный», означающий фактически то же самое. Например, векторы называются компланарными, если их можно отложить в одной плоскости. «Копланарный» — избыточный термин, возникший в результате перевода-кальки с английского.
- 199. Корпускулярное излучение** (Corpuscular radiation) — поток частиц с массой, отличной от нуля (альфа- и бета-частиц, нейтронов и др.).
- 200. Коррекция на гетерогенность тканей** (Inhomogeneity density corrections) — расчет дозы с поправкой на значения плотности облучаемых тканей. Поправки определяются, как правило, на ос-

нове результатов количественной рентгеновской КТ, выраженных в числах Хаунсфилда (см.).

201. Коррекция на ослабление излучения (Attenuation correction) — введение поправки на ослабление потока гамма-излучения в теле пациента при ОФЭКТ (см.) и ПЭТ (см.). Указанное ослабление уменьшает видимое накопление радиофармпрепарата (см.) в глубоко расположенных тканях на реконструированных томографических изображениях. Это может привести к ошибкам в их интерпретации. Коррекция на ослабление компенсирует этот эффект.

202. Коррекция на рассеяние излучения (Scatter correction) — введение поправки на рассеяние потока гамма-излучения в теле пациента при ОФЭКТ (см.) и ПЭТ (см.). Рассеянные фотоны, зарегистрированные на гамма-камере (см.), имеют меньшую энергию, чем первичные фотоны, из-за чего они несут ошибочную информацию о положении источника излучения в исследуемом объекте. Данный эффект размывает мелкие детали на проецируемых изображениях и способствует количественной неточности. Указанная поправка, как правило, выполняется для исходных проекционных данных, а не для реконструированного изображения.

203. Коэффициент восстановления (Recovery ratio) — отношение объемной активности в очаге калибровочного фантома (см.), измеренной путем регистрации скорости счета импульсов на полученном ПЭТ-изображении, и фактической объемной активности, введенной в фантом при его подготовке.

204. Коэффициент дозы (Dose coefficient) — ожидаемая эквивалентная доза (см.) на ткань на единицу поступления в возрасте t_0 , $h_{T(\tau)}$, или ожидаемая эффективная доза (см.) на единицу поступления, $e(\tau)$, где τ — период времени в годах, за ко-

торый рассчитана доза, то есть 50 лет для взрослых и (70 — t_0) лет для детей. Единица $h_{T(\tau)}$ или $e(\tau)$ — Зв/Бк. Иногда терминируется как дозовый коэффициент (см.).

205. Коэффициент качества излучения (Radiation quality factor) — безразмерный коэффициент, на который должна быть умножена поглощенная доза (см.) рассматриваемого излучения для определения эквивалентной дозы (см.) того же излучения. Предназначен для учета влияния микрораспределения поглощенной энергии на степень выраженности радиобиологического эффекта, являясь функцией линейных потерь энергии (см.) этого излучения. Однако он не совпадает с относительной биологической эффективностью (см.) для некоторых радиационно-индуцированных эффектов.

206. Коэффициент калибровки (Calibration factor) — результат калибровки дозиметра по поглощенной дозе (см.) в воде, полученный из поверочной лаборатории (лаборатории вторичного эталона).

207. Коэффициент ослабления линейный (Linear attenuation coefficient) — доля энергии фотонного излучения, поглощенной и рассеянной в единице линейной толщины поглотителя. Выражается в единицах см^{-1} .

208. Коэффициент ослабления массовый (Mass attenuation coefficient) — доля энергии фотонного излучения, поглощенной и рассеянной в единице массовой толщины поглотителя. Выражается в единицах $\text{см}^2 \times \text{г}^{-1}$.

209. Кратность ослабления (Attenuation ratio) — величина, показывающая во сколько раз надо уменьшить защитным барьером плотность потока излучения (см.) или мощность дозы (см.), чтобы обеспечить безопасные условия работы за барьером при проектировании радиа-

ционной защиты (см.) источников ионизирующих излучений.

210. Кривая время — активность (Time — activity curve) — графическое представление процесса накопления, удержания и выведения радиофармпрепарата (см.) в каком-либо патологическом очаге, органе или участке тела пациента, получаемое при динамической сцинтиграфии (см.).

211. Критический орган (Critical organ) — орган, осложнения в котором при указанных условиях облучения могут иметь клиническую значимость.

212. Кросс-калибровка (Cross calibration) — процедура установления коэффициента калибровки (см.) данного дозиметра с помощью другого дозиметра, прошедшего метрологическую калибровку или поверку.

213. Кросс-проверка (Cross check) — процедура гарантии качества (см.), независимая проверка какого-либо завершеного действия (например, контуров мишеней и критических органов, плана лечения и т.д.) другим сотрудником и/или программой.

214. Кюри (Curie) — внесистемная единица активности (см.) радионуклидного источника, в котором происходит $3,7 \times 10^{10}$ актов распада в секунду, обозначается как Ки (Ci). С системной единицей активности беккерель связан соотношением $1 \text{ Ки} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Бк}$ или $1 \text{ мКи} = 37 \text{ МБк}$.

215. Линейная беспороговая модель (Linear-no-threshold hypothesis) — гипотеза о том, что риск стохастических радиационно-индуцированных эффектов прямо пропорционален дозе для всех уровней дозы и мощности дозы ниже тех уровней, при которых возникают детерминированные эффекты. Это означает, что любая ненулевая доза подразумевает ненулевой риск стохастических эффектов.

Гипотеза не доказана для низких доз и мощностей доз, но считается наиболее оправданным предположением, на котором основываются все стандарты безопасности МАГАТЭ и российские нормативы радиационной безопасности в НРБ-99/2009.

216. Линейно-квадратичная (ЛК) модель (Linear-quadratic model — LQ-model) — аналитическая аппроксимация экспериментальных радиобиологических данных выживаемости S опухолевых клеток в зависимости от поглощенной дозы D . Описывается формулой: $S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$. ЛК-модель широко используется для сравнения разных режимов фракционирования терапевтического облучения. Величины BED (см) и EQD2 (см.) являются производными данной модели.

217. Линейная передача энергии — ЛПЭ (Linear energy transfer — LET) — отношение энергии dE , переданной среде движущейся заряженной частицей вследствие столкновений с атомами среды при перемещении e на расстояние dl , к этому расстоянию $L = dE/dl$. Измеряется в единицах кэВ/мкм.

218. Линейный ускоритель (Linear accelerator) — ускоритель частиц, в котором заряженные частицы ускоряются по прямолинейной траектории (ГОСТ Р 56316-2014).

219. Лицензия [на право ведения работ в области использования атомной энергии] (Licence) — оформленный в установленном порядке документ, подтверждающий право на осуществление определенного вида деятельности при условии обеспечения безопасности объектов использования атомной энергии и проводимых работ. Выдается медицинскому учреждению органами Ростехнадзора.

220. **Лицензиат** (Licensee) — держатель действующей лицензии. Это лицо или организация, несущие общую ответственность за деятельность объектов использования атомной энергии (как правило, ответственное юридическое лицо).

221. **Лицензирование (авторизация)** (Authorization, licensing) — предоставление регулирующим органом или другим государственным органом письменного разрешения лицу или организации (оператору) на осуществление определенных действий, в том числе на использование источников ионизирующих излучений, медицинской деятельности.

222. **Лучевая нагрузка** (Organ radiation dose) — доза внутреннего и (или) внешнего облучения, усредненная по объему облучаемых тканей. Допустимы термины «лучевая нагрузка на орган», но только в том случае, когда речь идет о нормальном органе, но не о патологическом очаге, а также «лучевая нагрузка на все тело», когда речь идет о радиационном воздействии на организм в целом при использовании радиофармпрепаратов.

223. **Лучевая терапия** (Radiation therapy) — раздел медицинской радиологии (см.),

представляет собой метод лечения, основанный на радиобиологическом эффекте от воздействия ионизирующих излучений на патологический очаг (или на все тело пациента). При лучевой терапии используются только *закрытые* радионуклидные и генерирующие источники (см.) ионизирующих излучений. Не следует путать с радионуклидной терапией (см.), которая относится к ядерной медицине (см.) и представляет собой метод лечения, при реализации которого используются только *открытые* радионуклидные источники в виде радиофармпрепаратов (см.). Дословный перевод radiation therapy как «радиационная терапия» возможен, но практически не используется. Вместо него гораздо чаще применяется термины «лучевая терапия» или в более узком смысле — «радиационная онкология». Сокращённый термин «радиотерапия» часто приводит к неверной трактовке из-за созвучия со словом «радио».

224. **Люминесценция** (Luminescence) — явление, при котором определенные вещества под воздействием излучения испускают видимый свет, длина волны которого характерна для данного вещества.

Список литературы / References

1. Наркевич БЯ, Ратнер ТГ, Моисеев АН. Краткий словарь дискуссионных терминов по медицинской радиологии, радиационной безопасности и медицинской физике. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(5):55-64. [Narkevich BY, Ratner TG, Moiseev AN. Brief glossary of discussion terms in medical radiology, radiation safety and medical physics. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(5):55-64. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_5bc89734df8824.31259760.
2. Наркевич БЯ, Хмелев АВ, Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. Разработка краткого словаря по ядерной медицине. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):68-81. [Narkevich BY, Khmelev AB, Krylov VV, Kochetova TU. Develop a concise vocabulary in nuclear medicine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):68-81. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-68-81

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

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: 4931-8394, AuthorID: 600790.

Рыжов Сергей Анатольевич — руководитель центра по радиационной безопасности и медицинской физике ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», SPIN-код: 6595-4011, AuthorID: 813698.

Моисеев Алексей Николаевич — к.ф.-м.н., зав. отделением медицинской физики, SPIN-код: 6312-9169, AuthorID: 622115.

PROFESSIONAL EDUCATION

**Development of a Glossary of Terms and Concepts
on Medical Radiology and Radiation Safety****B.Ya. Narkevich^{1,2}, A.N. Moiseev^{2,3}, S.A. Ryzhov^{2,4}**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

² Association of Medical Physicists of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

³ LLC “Medscan”, Moscow, Russia

⁴ Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies
of the Moscow Department of Health;
28-1, Srednyaya Kalitnikovskaya street, Moscow, 109029, Russia

Key words: *medical radiology, radiation safety, terminology, glossary*

For citation: Narkevich BYa, Moiseev AN, Ryzhov SA. Development of a Glossary of Terms and Concepts on Medical Radiology and Radiation Safety. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):71-100. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-71-100

Information about the authors:

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

S.A. Ryzhov, <https://orcid.org/0000-0002-0640-7368>