



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.

С 2020 г. журнал включен в перечень ВАК Минобрнауки РФ ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.

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

№ 4

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 15.12.2020.

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., проф., 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., заведующая 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, заведующий отделением радиологии и радиохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва).

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

Долгушин Михаил Борисович — д.м.н., 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., заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

Охотников Олег Иванович — д.м.н., проф., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ 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, заведующая кафедрой лучевой диагностики ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный специалист по лучевой диагностике МЗ Московской области (Москва).

Григорьева Елена Юрьевна — д.б.н., 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 УНЦИЯР 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 Лхаматренович — 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

- Т.Н. Борисова, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, С.Б. Алиева, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, В.В. Бредер, К.К. Лактионов, Д.Т. Маринов, А.Г. Абдуллаев*
Лучевая терапия в комплексном лечении больных мезотелиомой плевры. . . 9
- А.В. Шейко*
Определение объемов облучения при дистанционной лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности. 18

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

- В.И. Чернов, А.А. Медведева, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина, А.Н. Рыбина, В.С. Скуридин*
Инновационные радиофармпрепараты для диагностики и лечения злокачественных новообразований. 26

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

- М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, М.А. Шориков, Е.А. Колосов, Е.В. Тарачкова, В.А. Горбунова, Б.И. Долгушин*
МРТ-характеристики вторичного поражения печени у пациентов с нейроэндокринными опухолями при различной локализации первичного очага. 39
- Е.В. Ковалева, Е.А. Гудилина, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату*
Оценка эффективности лечения лимфомы с поражением периферических лимфатических узлов методом ультразвуковой эластографии. 51

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин*
Лучевая терапия больных с рецидивами и при рефрактерном течении лимфомы Ходжкина и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (Лекция). 60
- Б.Я. Наркевич, А.Н. Моисеев, С.А. Рыжов*
Разработка глоссария терминов и понятий по медицинской радиологии и радиационной безопасности (окончание). 71

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Н.В. Кочергина, И.В. Булычева, С.Н. Прохоров, А.Б. Блудов, А.В. Федорова, О.Г. Спирина, Я.А. Щипахина*
Низкодифференцированная хордома: клинический случай. 86
- Д.В. Сашин, М.Б. Долгушин, Е.А. Кобякова, Э.А. Нечипай, Т.Г. Гаспарян*
МРТ в терминах взвешенных по магнитной восприимчивости изображений в дифференциальной диагностике первичной лимфомы центральной нервной системы и анапластической астроцитомы. Клиническое наблюдение. 94



Since 2019, «Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy» is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI).

Since 2019, the journal is included in CrossRef, all articles are indexed with the digital object identifier DOI.

Since 2020, the journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of the leading peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works.

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. 4

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

FOUNDED IN 2018

Founder and Publisher

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

Address of Editorial Board

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

The journal was registered at the Federal Service
for Surveillance of Communications, Information
Technologies and Mass Media.
Certificate ПИ № 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

Signed to the print 15.12.2020.
Free price. Format 60×88/8.
Offset printing. 12.5 sh.
Circulation of 500 copies
Printed in the printing house
OOO «PRINT-DESIGN».
115280, Moscow, 2,
Vostochnaya str., build. 1,
quarters V, room 6.
Order #

Moscow

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 NMRR (Moscow).

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

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

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

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

Andrei V. Golanov — Dr. Sci. Med., Prof., Member-Corr. 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. Vladimirsky 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. Choynzonov — 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

T.N. Borisova, S.I. Tkachev, S.M. Ivanov, S.B. Alieva, O.P. Trofimova, V.V. Glebovckaya, V.V. Breder, K.K. Laktionov, D.T. Marinov, A.G. Abdullaev

Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with Pleural Mesothelioma 9

A.V. Sheiko

Target Volume Delineation for Radiation Therapy of High-Grade Gliomas 18

NUCLEAR MEDICINE

V.I. Chernov, A.A. Medvedeva, R.V. Zelchan, O.D. Bragina, A.N. Rybina, V.S. Skuridin

Innovative Radiopharmaceuticals for Cancer Diagnosis and Treatment 26

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

M.G. Lapteva, O.N. Sergeeva, M.A. Shorikov, E.A. Kolosov, E.V. Tarachkova, V.A. Gorbunova, B.I. Dolgushin

The MRI-Hallmarks of Liver Neuroendocrine Metastases with Different Localization of Primary Neuroendocrine Tumor. 39

E.V. Kovaleva, E.A. Gudilina, T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, P.I. Lepedatu

Evaluation of Treatment Effectiveness of Lymphoma with Impairment of Peripherall Lymph Nodes by Ultrasonic Elastography. 51

PROFESSIONAL EDUCATION

J.N. Vinogradova, N.V. Ilyin

Radiotherapy of Patients with a Relapses and Refractory Hodgkin's and Diffuse B-cell Large Cell Lymphoma (Lecture) 60

B.Ya. Narkevich, A.N. Moiseev, S.A. Ryzhov

Development of a Glossary of Terms and Concepts on Medical Radiology and Radiation Safety. 71

CLINICAL CASES

N.V. Kochergina, I.V. Boulytcheva, S.N. Prokhorov, A.B. Bludov, A.V. Fedorova, O.G. Spirina, Ya.A. Shchipakhina

Poorly Differentiated Chordoma: Case Review 86

D.V. Sashin, M.B. Dolgushin, E.A. Kobyakova, E.A. Nechipay, T.G. Gasparyan

Magnetic Susceptibility MRI in differential diagnostics of Primary CNS Lymphoma and Anaplastic Astrocytoma Clinical Observation 94

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ

**Т.Н. Борисова, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, С.Б. Алиева, О.П. Трофимова,
В.В. Глебовская, В.В. Бредер, К.К. Лактионов, Д.Т. Маринов, А.Г. Абдуллаев**

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

Контакты: Борисова Татьяна Николаевна, tborisova111@gmail.com

Реферат

Мезотелиома плевры (МП) остается агрессивным заболеванием с плохим прогнозом и медианой выживаемости, не превышающей 18–20 мес, несмотря на использование всех современных подходов в лечении. Лучевая терапия при МП традиционно рассматривается как часть трехмодального подхода. Недостаточность надежных рандомизированных исследований привела к отсутствию консенсуса относительно оптимальной радикальной стратегии лечения, и современные рекомендации по лечению МП достаточно противоречивы в отношении использования лучевой терапии. Проведен анализ литературы на основе базы данных MedLine (Web of Science). Собственный опыт мультимодального лечения 8 больных МП на основе ретроспективных данных демонстрирует низкий локальный контроль в зоне облучения: изолированный локальный рецидив у 4 больных в течение 1 года; локальный рецидив в сочетании с отдаленным прогрессированием у 4 больных. При однофакторном анализе не выявлено предикторов изолированного локального прогрессирования после адъювантной лучевой терапии в мультимодальном лечении.

Хотя роль лучевой терапии в лечении МП остается неясной, значительные успехи в планировании и проведении лучевой терапии показывают, что длительная выживаемость может быть достигнута у больных МП, для которых до недавнего времени считалось целесообразным только паллиативное лечение.

Ключевые слова: мезотелиома плевры, лучевая терапия, комплексное лечение, локальный контроль, выживаемость

Для цитирования: Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М., Алиева С.Б., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Маринов Д.Т., Абдуллаев А.Г. Лучевая терапия в комплексном лечении больных мезотелиомой плевры. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):9-17.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-9-17

Введение

Мезотелиома плевры (МП) — агрессивное заболевание с прогнозом выживаемости 6–8 мес без лечения. Ежегодно в Европе от МП умирает около 5 тыс. пациентов, число смертей в Японии в 2015 г. превысило 1400 [1, 2]. Заболеваемость МП в мире в настоящее время вышла на плато, но, как ожидается, увеличится в период до 2030 г.

В 1980 г. впервые было высказано предположение, что для отобранной группы

больных МП возможно использовать комбинацию хирургии, химиотерапии и лучевой терапии для достижения локорегионального контроля и улучшения результатов выживаемости [3]. Поскольку в настоящее время имеется консенсус относительно необходимости такого мультимодального подхода, стоит вопрос о проведении рандомизированных исследований, определяющих его роль в лечении МП, а также продолжают дебаты и исследования по его отдельным компонентам.

Лучевая терапия в комплексном лечении

Мезотелиома плевры — заболевание, которое оказалось устойчивым к большинству основных лечебных стратегий. Из-за инфильтративного характера роста традиционная цель хирургического вмешательства при МП в виде микроскопической полной резекции мало достижима, и местный рецидив остается значимой клинической проблемой, определяющей прогноз заболевания [4–7]. Несмотря на то, что МП традиционно считается радиорезистентной опухолью, послеоперационная лучевая терапия для достижения локального контроля рассматривается как часть комплексного лечения.

Исторически радикальным хирургическим вмешательством при МП является экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП), которая представляет собой блочную резекцию как париетальной, так и висцеральной плевры, ипсилатерального легкого, а также перикарда и диафрагмы. В виду отсутствия ипсилатерального легкого как значимого дозолимитирующего органа, адьювантная лучевая терапия на гемиторакс после ЭПП представляется легко осуществимой. Однако исследователи сталкивались с высокими уровнями лучевой токсичности, особенно при использовании 2D-методов лучевой терапии. В ряде исследовательских центров пытались найти решение этой проблемы, и в литературе

описаны оригинальные методики, которые направлены на локальную эскалацию дозы. Один из таких подходов — селективно-распределенная доза, первоначально описанный исследователями из Memorial Sloan Kettering в 1980-х гг. как комбинированный фотонно-электронный метод [8]. Еще одна упоминаемая стратегия — тканещающая методика, разработанная исследователями из Brigham and Women's Hospital и Dana-Farber Cancer Institute. Этот подход известен как метод умеренных доз фотонов, когда на весь гемиторакс подводится 30 Гр, а на области повышенного риска локального рецидива доза увеличивается до 54 Гр [9]. Анализ результатов показал, что хотя токсичность, связанная с лечением, была приемлемой, частота локальных рецидивов составляла 35 % и не зависела от подходов к облучению. Ретроспективное исследование Allen A.M. et al, в котором сравнивали методики фотонно-электронной лучевой терапии до 54 Гр, показало, что технология облучения не влияет на частоту локального и отдаленного прогрессирования или на общую выживаемость, но повышение дозы обуславливает более низкую частоту рецидивов в поле облучения [10].

Внедрение в клиническую практику новой радиотерапевтической техники и современных технологий облучения позволило использовать конформное облучение при МП для уменьшения лучевой нагрузки на дозолимитирующие структуры. Лучевая терапия с модуляцией интенсив-

Таблица 1

Лучевая токсичность IMRT после ЭПП в трехмодальном лечении

Toxicity of IMRT after EPP in complex treatment

	MD Anderson Cancer Center (2007) [13] n = 63	Brigham&Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute (2006) [14] n = 13	Duke University Medical Centre (2008) [15] n = 13
Режим химиотерапии	Цисплатин/пеметрексед	Цисплатин/пеметрексед	Цисплатин/пеметрексед
IMRT- boost	60 Гр	60 Гр	55–60 Гр
Средняя доза на контралатеральное легкое	< 8,5 Гр	<15 Гр	< 8 Гр
Фатальный пульмонит	9,5 %	46 %	7,7 %

ности пучка излучения (IMRT) относится к усовершенствованному варианту конформной лучевой терапии, который позволяет создавать более гомогенное распределение дозы в объемах сложной мишени, чем это может быть достигнуто с помощью обычных 3D методов. Недостатком IMRT является эффект распределения низкой дозы в значительном объеме здоровых тканей, в частности в единственном оставшемся легком. В исследовании 2007 г. объем контралатерального легкого, получающего 20 Гр (V_{20}), увеличивался на 7,2 % ($p < 0,01$) при использовании IMRT-технологии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией [11].

MD Anderson Cancer Center одним из первых опубликовал результаты IMRT после ЭПП [12]. Дозы на гемиторакс в объеме STV составили 45–50 Гр при IMRT бустом до 60 Гр на области высокого риска рецидива. Результаты лечения 28 пациентов были очень обнадеживающими: 9-месячный локальный контроль составил 100 %. Однако энтузиазм в отношении IMRT после ЭПП снизился после публикации тремя крупными центрами результатов лечения с использованием подобных IMRT-методик в период с 2006 по 2008 гг. Частота фатального пульмонита по этим данным составила от 8 до 46 % (табл. 1).

Столь высокие показатели смертности от лучевой токсичности хотя и объяснялись высокой суммарной очаговой дозой, интраоперационным введением препаратов платины, однако стало очевидным значимое влияние лучевой нагрузки на контралатеральное легкое, за пороговым уровнем которой ожидается стадия декомпенсации. Это дало толчок к ужесточению и унификации дозных ограничений на единственное контралатеральное легкое, которые стали рекомендуемыми после ЭПП: MLD (средняя доза на легкое) < 8 Гр (для Северной Америки) и < 10 Гр (для Европы); $V_{20} < 7$ %; $V_5 < 60$ % [4, 7, 13, 14].

Последовательно выполненные крупные анализы на основе Национальной базы раковых данных США показали, что при лечении МП адъювантная лучевая тера-

пия после хирургического вмешательства ассоциировалась с улучшением общей выживаемости. В анализе Lewis G.D. et al, включающем в общей сложности 24 914 случаев МП, за период 2004–2013 гг. в 3,1 % наблюдений (762 больных) проведено мультимодальное лечение с адъювантной лучевой терапией. В целом, в группе мультимодального лечения медиана выживаемости была выше по сравнению с группой только хирургического лечения — 21 и 16 мес соответственно ($p < 0,001$) [16]. В исследовании Nelson D.B. et al из 20 561 больного МП, 274 пациента (1,3 %) получили трехмодальное лечение. Показано, что оно явилось независимым фактором лучшего прогноза (OR=0,52), и наибольшую пользу от такого лечения получили больные эпителиоидным подтипом МП, медиана общей выживаемости у которых была увеличена с 14 до 23 мес [17]. В 2019 г. теми же авторами выполнен стартификационный анализ на основании данных о лечении 2846 пациентов с МП, из которых 213 (7 %) получили адъювантную лучевую терапию. Адъювантное облучение ассоциировалось с улучшением выживаемости у больных с I–II стадиями (OR = 0,52; $p = 0,035$), тогда как для группы с III и IV стадиями болезни такого эффекта не отмечено ($p = 0,190$ и $p = 0,562$ соответственно). Молодой возраст, низкая коморбидность, эпителиоидный вариант опухоли явились факторами лучшего прогноза при многофакторном анализе ($p < 0,001$) [18].

Таким образом, крупнейшие на сегодняшний день ретроспективные анализы показали, что выигрыш в показателях выживаемости при проведении адъювантного облучения после ЭПП можно получить только у отобранной и очень небольшой группы пациентов. Очевидно, что ретроспективные исследования, основанные на данных канцер-регистров, затрудняют экстраполяцию полученных результатов в текущую клиническую практику. Поэтому существует необходимость в рандомизированных исследованиях, и в 2015 г. были опубликованы результаты единственного на сегодняшний день рандомизированного исследования II фазы (SAKK 17/04) [19].

С 2005 по 2012 гг. был включен 151 пациент, получивших 3 курса неoadъювантной химиотерапии (цисплатин 75 мг/м^2 и пеметрексед 500 мг/м^2 в 1-й день каждые 3 нед), из которых 113 (75 %) выполнена экстраплевральная пневмонэктомия. Больные с полной микроскопической резекцией (R_0) включались в дальнейшее исследование, и 54 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы по 27 больных для проведения адъювантной лучевой терапии или динамического наблюдения. Медиана суммарной очаговой дозы была в пределах 55,9 Гр, лучевая токсичность определялась развитием пульмонита 3 степени (7 %), один больной умер от лучевого пульмонита. Безрецидивная выживаемость статистически не различалась и составила 7,6 мес (95 % ДИ 4,5–10,7) в группе без лучевой терапии и 9,4 мес (95 % ДИ 6,5–11,9) в группе лучевой терапии. Частота изолированных локальных рецидивов в зоне облучения составила 5 %, а частота отдаленного прогрессирования — 81 %, то есть клинический исход в основном определялся отдаленным прогрессированием заболевания. Несмотря на тенденцию к повышению безрецидивной выживаемости у больных с облучением гемиторакса, медиана общей выживаемости была аналогична в группе адъювантной лучевой терапии и группе наблюдения — 19,3 против 20,8 мес соответственно. Таким образом, рандомизированное исследование не позволило убедительно обосновать добавление адъювантной лучевой терапии к ЭПП в комплексном лечении для улучшения результатов лечения. Негативный сценарий в группе адъювантной лучевой терапии также дополнила смерть одного пациента от лучевого пульмонита.

Это исследование впоследствии было тщательно и критически изучено, учитывая его потенциальное влияние на клиническую практику. Подвергались критике медленный набор и большое число исключенных пациентов, значительная распространенность заболевания, гетерогенный характер планирования лучевой терапии, отсутствие дозиметрических дан-

ных. Сформировалось мнение, что это исследование следует рассматривать скорее как неубедительное, чем как отрицательное, и было бы преждевременно полностью исключать адъювантную лучевую терапию из мультимодального лечения МП, основываясь только на этих результатах [20]. Ограничения исследования SAKK 17/04 привели к тому, что многие сообщества радиационной онкологии продолжают выступать за использование адъювантной лучевой терапии после ЭПП, и фактически лучевая терапия остается рекомендуемой лечебной опцией после ЭПП при I–III стадиях заболевания в центрах, имеющих соответствующий технический потенциал [4, 7].

Со времени спорного хирургического рандомизированного исследования MARS [21], когда не было показано преимущества ЭПП в мультимодальном лечении ($OR = 2,75$, $p = 0,016$, медиана выживаемости с ЭПП — 14,4 мес, без ЭПП — 19,5 мес), использование ЭПП постепенно сокращалось в пользу органосохранных хирургических подходов. Из-за низкой токсичности и эквивалентной или потенциально более высокой общей выживаемости наблюдается тенденция широкого использования плеврэктомии/декорткации (П/Д). Такой щадящий хирургический подход имеет высокий риск микроскопически неполных резекций, что дает еще более сильное обоснование адъювантной лучевой терапии, но делает ее очень сложной задачей при дозиметрическом планировании.

Большая часть исследований с оценкой результатов IMRT у больных МП с двумя сохраненными легкими была проведена в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. В ретроспективном исследовании сообщалось о 36 пациентах, получавших IMRT с медианной дозой 46,8 Гр (диапазон 41,4–50,4 Гр) после П/Д (56 %) или без операции (44 %). При приемлемых уровнях токсичности (20 % случаев острого пульмонита 3 степени) медиана выживаемости составила 26 мес у оперированных пациентов и 17 мес в неоперабельных случаях [22].

В последующем анализе «паттернов неудач», изучены результаты IMRT у 67 больных МП, 76 % из которых имели III или IV стадию заболевания. Неоадьювантная химиотерапия была проведена 76 % пациентов, 37 % случаев признаны нерезектабельными, остальным выполнена П/Д. При лучевом лечении использовалась технология IMRT, медиана суммарной дозы составила 46,8 Гр. Основной неудачей лечения явился локальный рецидив: показатель 2-летнего локального прогрессирования составил 74 %. Тем не менее, медиана общей выживаемости во всей группе составила 24 мес, и более длительный безрецидивный промежуток был связан с проведением трехмодальной терапии по сравнению с группой самостоятельной лучевой терапии без хирургического лечения [23].

Основываясь на разработанных методиках лучевой терапии в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, с 2008 г. было начато исследование роли IMRT при органосохранном лечении МП. Позже к исследованию присоединился MD Anderson Cancer Center, в общей сложности было набрано 45 пациентов, результаты опубликованы в 2016 г. под названием IMPRINT (Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy) [24]. Всем пациентам проведено не менее 3 курсов химиотерапии: пеметрексед (500 мг/м^2) и цисплатин (75 мг/м^2) или карбоплатин (AUC, 5 мг) каждые 21 день. Через 4–6 нед 21 больному выполнена П/Д или расширенная П/Д (с резекцией диафрагмы и перикарда), 11 больных признаны неоперабельными. Из хирургической группы 2 больных исключены из дальнейшего исследования в связи с прогрессированием, 3 отказались от облучения, и IMRT проведено 27 пациентам. Объем опухоли определялся на основании данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, для учета дыхательных движений выполнялась 4D-компьютерная томография. Медиана дозы составила 46,8 Гр; (диапазон 28,8–50,4 Гр). Средняя доза на легкие была ограничена 21 Гр; V_{20} ипсилатерального легкого — от 37 до 40 %, а V_{20} контралатерального легкого — до 7 %. Легочная ток-

сичность 3-й степени наблюдалась у 2 больных, 2-й степени у 6 больных. 2-летние показатели общей выживаемости значительно различались у пациентов с резектабельным и нерезектабельным процессом — 59 % против 25 %. Медиана общей выживаемости в группе составила 23,7 мес. У большинства пациентов (59 %) первым рецидивом явилось локальное прогрессирование в поле облучения, и только резекция R_0 являлась значимым предиктором локального контроля [24].

Полученные данные этого исследования II фазы свидетельствуют о том, что такая методика лечения является безопасной и имеет приемлемую частоту легочной токсичности, но авторы подчеркивают, что этому способствует накопленный 10-летний опыт использования сложной методики лечения, тщательный отбор пациентов, выполнение алгоритма сопутствующей терапии. Поэтому мнение авторов о том, что данный подход стал новой парадигмой лечения местнораспространенной МП, является достаточно спорным, исходя из неопределенной эффективности и технической сложности. В настоящее время IMRT после П/Д не рассматривается как лечебная опция в комплексном лечении.

Собственный опыт

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 1998–2019 гг. лучевая терапия в комплексном лечении проводилась 8 пациентам с МП, и все наблюдения относятся к периоду до 2010 г. Пациентам выполнялись различные виды хирургического лечения, такие как удаление узловых образований плевры без и с резекцией прилежащих структур грудной стенки и легкого и П/Д (органосохранные операции). Медиана возраста 62 года (диапазон 44–72), из 8 пациентов 1 женщина. Химиотерапия в различных вариантах проводилась всем пациентам. Лучевая терапия как адьювантный этап лечения выполнена 7 пациентам на область максимального распространения опухоли

Таблица 2

Адьювантная лучевая терапия в мультимодальном лечении**Adjuvant radiation therapy in complex treatment**

Методика лучевой терапии		n = 8
2D	На область исходно массивного распространения опухоли после вариантов сохранных операций (медиана СОД 42 Гр)	6
3D	На область исходно массивного распространения опухоли после вариантов сохранных операций (СОД 46 Гр)	1
	IMRT на гемиторакс после плеворэктомии/декортикации (СОД 36 Гр)	1

ли и в 1 случае — на гемиторакс после П/Д (табл. 2).

Медиана дозы для всей группы составила 41,4 Гр (диапазон 34–48 Гр). Легочная токсичность 2-й степени отмечена у 4 пациентов. Острая легочная токсичность 3-й степени развилась у 1 пациента, и это послужило причиной прекращения лучевой терапии. У всех больных первым этапом прогрессирования болезни стал местный рецидив: изолированный локальный рецидив в зоне облучения у 4 больных, локальный рецидив в сочетании с отдаленным прогрессированием у 4 больных. Медиана времени до прогрессирования составила 8 мес, и все изолированные локальные рецидивы реализовались в течение одного года. При поиске возможных предикторов изолированного локального рецидива при

однофакторном дисперсионном анализе (за основу взят F-критерий Фишера) не было определено значимости ни одного из изучаемых параметров, включая дозу облучения (табл. 3).

Таким образом, на основании собственного небольшого опыта использования лучевой терапии в комплексном лечении МП можно высказать мнение, что адьювантное облучение после органосохранных операций в рутинной практике не дало выигрыша в показателях локального контроля. Возможно, использование новых технологий облучения на современном этапе позволило бы реализовать более полно потенциал лучевой терапии в профилактике местного прогрессирования. Однако современная тенденция сочетания органосохранных операций и лекарственного лечения (бимодального лечения) при МП хорошо демонстрируется отсутствием случаев адьювантного облучения за последние 10 лет. Не исключено, что использование усовершенствованных подходов в радиотерапии позволит в будущем изменить стандарты лечения МП.

Таблица 3

Предикторные факторы изолированного локального прогрессирования**Predictor factors for isolated local progression**

Параметр	Число больных (прогрессирование)	p-value
Возраст, лет		0,675
Методика лучевой терапии	2D — 6 (3) 3D — 2 (1)	0,895
Стадия	III–7 (3) IV–1 (1)	0,734
Системное лечение	8 (4)	0,877
Доза лучевой терапии	< 40 Гр (3)	0,783
	> 40 Гр (1)	

Заключение

Роль лучевой терапии в комплексном лечении МП остается неопределенной. Все современные значимые рандомизированные и нерандомизированные исследования на основе анализа их результатов можно признать спорными или неубедительными. Это дает основание для дальнейшего из-

учения роли лучевой терапии при МП, что, возможно, позволит использовать новые лечебные подходы.

Тезисы, озвученные на 14 Международной конференции под эгидой Международной группы по изучению мезотелиомы в 2019 г., позволили обобщить накопленный опыт и очертить перспективы [25]:

1. Лучевая терапия остается важным компонентом лечения мезотелиомы и ее использование продолжает развиваться по мере совершенствования технологии планирования и лечения.

2. Использование лучевой терапии для улучшения локального контроля уже много лет является распространенным адъювантным методом лечения после экстраплевральной пневмонэктомии.

3. Современные варианты лечения с использованием передовых технологий, включая протонную и интенсивно-модулированную лучевую терапию, томотерапию, приводят к новым потенциальным вариантам лечения после сохраненных операций и в нерезектабельных случаях.

Вклад авторов

Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М., Трофимова О.П., Маринов Д.Т., Бредер В.В.: обработка данных литературы.

Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М., Алиева С.Б, Абдуллаев А.Г., Глебовская В.В., Лактионов К.К.: анализ данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторах

Борисова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, tborisova111@gmail.com

Ткачев Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Иванов Станислав Михайлович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Алиева Севил Багатуровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Трофимова Оксана Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Глебовская Валерия Владимировна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Лактионов Константин Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Маринов Димитр Тодорович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторных методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Абдуллаев Амир Гуссейнович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник тооракального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Список литературы

1. Bakker E, Guazzelli A, Krstic-Demonacos M, et al. Current and prospective pharmacotherapies for the treatment of pleural mesothelioma. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5:455-65. DOI: 10.1080/21678707.2017.1325358.
2. Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from flexural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med*. 2006;49(1):1-7. DOI: 10.1002/ajim.20246.
3. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med*. 1980;68:356-62. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90103-5.
4. Baas P, Fennell D, Kerr KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):31-9. DOI: 10.1093/annonc/mdv199.
5. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010;35(3):479-95. DOI: 10.1183/09031936.00063109.

6. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73(1):1-30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321.
7. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018. 36(13):1343-83. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6394.
8. Mychalczak B, Nori D, Armstrong JG, et al. Results of treatment of malignant pleural mesothelioma with surgery, brachytherapy and external beam irradiation. *Endocrine Hypertherm Oncol*. 1989;5:245 (Abstr).
9. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(2):334-8. DOI: 10.1016/s0003-4975(96)01228-3.
10. Allen AM, Den R, Wong JS, et al. Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1366-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.047.
11. Kraysenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF. Combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(5):1593-99. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2370.
12. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. *Cancer J*. 2003;9(6):476-84. DOI: 10.1097/00130404-200311000-00008.
13. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2):350-61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.011.
14. Allen AM, Czerninska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):640-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.012.
15. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):1143-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.011.
16. Lewis GD, Dalwadi SM, Farach A, Butler B. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Pleural Mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(6):1879-85. DOI: 10.1245/s10434-019-07235-9.
17. Nelson DB, Rice DC, Niu J, et al. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3354-62. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.8401.
18. Nelson DB, Rice DC, Mitchell KG, Tsao AS. Defining the role of adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: a propensity-matched landmark analysis of the National Cancer Database. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1269-78. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.27.
19. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1651-58. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00208-9.
20. Rimner A, Simone C.B, Zauderer MG, et al. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? *Lancet Oncol*. 2016;17(2):43-4. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00024-3.
21. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):763-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70149-8.
22. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1278-83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.027.
23. Rimner A, Spratt DE, Zauderer MG, et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):394-401. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.032.
24. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2761-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2675.
25. MacRae RM, Ashton M, Lauk O, et al. The role of radiation treatment in pleural mesothelioma: Highlights of the 14th International Conference of the International mesothelioma interest group. *Lung Cancer*. 2019;132:24-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.023.

Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with Pleural Mesothelioma

T.N. Borisova, S.I. Tkachev, S.M. Ivanov, S.B. Alieva, O.P. Trofimova, V.V. Glebovckaya, V.V. Breder, K.K. Laktionov, D.T. Marinov, A.G. Abdullaev

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

Abstract

Pleural mesothelioma (MP) remains an aggressive disease with a poor prognosis and a median survival of no more than 18–20 months, despite the use of all current treatment approaches. Radiation therapy for MP is traditionally used as a part of a three-modal approach in radical treatment. The lack of reliable randomized trials has led to an absence of consensus of the optimal radical treatment strategy and current guidelines for the MP treatment are quite contradictory regarding the use of radiotherapy. A literature based on the MedLine database (Web of Science) was analyzed.

Our own experience in multimodal treatment of 8 patients with MP based on retrospective data demonstrates low local control in the irradiated area: 4 patients had isolated local relapse during 1 year; 4 patients had local relapse in combination with distant progression. Univariate analysis had not revealed predictors of isolated local progression after adjuvant radiation therapy in multimodal treatment.

Although the role of radiotherapy in the treatment of MP remains unclear, significant successes in planning and conducting of radiation therapy show, that long-term survival now can be achieved for these patients, for whom, until recently, only palliative treatment had been considered appropriate.

Key words: *pleural mesothelioma, radiation therapy, complex treatment, local control, survival*

For citation: Borisova TN, Tkachev SI, Ivanov SM, Alieva SB, Trofimova OP, Glebovckaya VV, Breder VV, Laktionov KK, Marinov DT, Abdullaev AG. Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with Pleural Mesothelioma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):9-17. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-9-17

Information about the authors:

Vinogradova J.N. <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>.
Ilyin N.V. <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>.
Borisova T.N. <http://orcid.org/0000-0002-5570-684X>.
Tkachev S.I. <http://orcid.org/0000-0001-8965-8172>.
Ivanov S.M. <http://orcid.org/0000-0003-1958-7262>.
Alieva S.B. <http://orcid.org/0000-0002-6835-5567>.
Trofimova O.P. <http://orcid.org/0000-0002-7204-370X>.
Glebovckaya V.V. <http://orcid.org/0000-0002-8062-570X>.
Breder V.V. <http://orcid.org/0000-0002-6244-4294>.
Laktionov K.K. <http://orcid.org/0000-0003-4469-502X>.
Marinov D.T. <https://orcid.org/0000-0002-3094-362X>.
Abdullaev A.G. <https://orcid.org/0000-0003-0104-9087>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМОВ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.В. Шейко

ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 600020, Владимир, ул. Каманина, 21.

Контакты: Шейко Андрей Владимирович, andreysheyko87@gmail.com

Реферат

Глиомы высокой степени злокачественности характеризуются быстрым ростом, неблагоприятным прогнозом и частыми неудовлетворительными результатами лечения. Лучевая терапия остается одним из основных методов лечения данного заболевания. Однако до сих пор вопрос выбора оптимального макроскопического (Gross Tumor Volume — GTV) и клинического (Clinical Target Volume — CTV) объемов при планировании лучевой терапии остается спорным. Существует несколько подходов к определению радиотерапевтических объемов при лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности в зависимости от отношения к перитуморальному отеку. Корреляции между частотой центральных рецидивов и методиками оконтуривания глиом высокой степени злокачественности обнаружено не было. GTV должен определяться как зона повышенного сигнала на постконтрастном взвешенном по T₁ МРТ-изображении, т.е. GTV должен включать послеоперационную полость и остаточную опухоль. Перитуморальный отек — ненадежный ориентир при оконтуривании целевых объемов.

Ключевые слова: глиома высокой степени злокачественности, глиобластома, отек, лучевая терапия, объемы облучения, CTV, GTV

Для цитирования: Шейко А.В. Определение объемов облучения при дистанционной лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):18-25.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-18-25

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) в России на 2018 г. составила 6,08 на 100 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста 2,78 % [1]. В 2019 г. в России выявлено 8774 случая злокачественных опухолей головного мозга [2]. Глиомы — наиболее часто встречающиеся первичные опухоли головного мозга. В Российской Федерации злокачественные глиомы составляют 35,5 % всех первичных опухолей центральной нервной системы. При этом 15,6 % приходится на долю глиобластом [3]. В США среди всех первичных опухолей ЦНС глиомы встречаются в 49 % случаев и

занимают среди причин канцер-специфической смертности у мужчин и женщин в возрасте от 15 до 54 лет третье и четвертое место соответственно [4].

По классификации ВОЗ в зависимости от гистологической структуры выделяют глиомы низкой степени злокачественности Grade I–II (астроцитомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, плеоморфная ксантоастроцитомы, субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы, пилоидная астроцитомы) и высокой степени злокачественности Grade III–IV (анапластическая астроцитомы, анапластическая олигодендроглиомы, глиобластомы). Определение молекулярно-генетической структуры глиом с выявлением мутаций в гене IDH1,

IDH2, ко-делеции 1p/19q, метилирования промотора гена MGMT является важным прогностическим фактором наряду с возрастом и общесоматическим статусом пациента.

60 % всех злокачественных глиом составляет глиобластома. Частота ее встречаемости в 1,6 раза больше среди мужчин. В целом, высокозлокачественные глиомы встречаются среди всех возрастных групп, включая детей, и характеризуются наиболее агрессивным течением [5]. Проведенный Радиотерапевтической онкологической группой (RTOG) анализ с использованием рекурсивного расщепления предлагает разделение пациентов с высокозлокачественными глиомами на 3 прогностические группы: I–II (пациенты с анапластической астроцитомой в возрасте до 50 лет без нарушений психического статуса или старше 50 лет в состоянии по индексу Карновского более 70 % с симптомами заболевания более 3 мес), III–IV (пациенты с анапластической астроцитомой в возрасте до 50 лет с нарушениями психического статуса или старше 50 лет с симптомами заболевания менее 3 мес, а также пациенты с глиобластомой в возрасте до 50 лет или старше 50 лет в состоянии по индексу Карновского более 70 %), V–VI (пациенты с глиобластомой старше 50 лет в состоянии по индексу Карновского более 70 % с неврологическим дефицитом или в состоянии по индексу Карновского менее 70 %). Медиана выживаемости пациентов первой прогностической группы (I–II) составляет 40–60 мес, второй группы (III–IV) — 11–18 мес, третьей (V–VI) — не превышает 5–9 мес [6].

Стандартом наиболее эффективного лечения глиом высокой степени злокачественности по-прежнему остается комбинированный подход с применением хирургического вмешательства в объеме максимально возможной резекции первичного очага, адъювантной лучевой или химиолучевой терапии и последующей химиотерапии. Дистанционная радиотерапия в классическом фракционировании в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр до сум-

марной очаговой дозы (СОД) 59,4–60,0 Гр совместно с ежедневным пероральным приемом темозоломида в дозировке 75 мг/м² остается неотъемлемым компонентом комбинированного адъювантного лечения [5–7]. Однако, несмотря на почти полувековую эволюцию радиотерапевтического подхода к лечению опухолей головного мозга и интенсивное развитие в последние десятилетия современных высокотехнологичных методик лучевой терапии, вопрос выбора оптимального макроскопического (GTV) и клинического (CTV) объемов при планировании лучевого лечения остается спорным.

Топометрия и подготовка к оконтуриванию

Всем пациентам с опухолями головного мозга на предтерапевтическом этапе проводится КТ-топометрия в позиции лежа на спине (supine) с головой, расположенной по средней линии. Обязательным является использование фиксирующих устройств (термопластические маски, подголовники, матрасы), позволяющих добиваться точности укладки с погрешностью менее 3–5 мм. Объем сканирования охватывает пространство от теменной области до позвонка С2. Максимальная толщина КТ-срезов не должна превышать 3 мм для удовлетворительного качества цифровой реконструкции [8–10].

При определении объемов GTV и CTV рекомендуется одновременное использование данных пред- и послеоперационных КТ, МРТ и ПЭТ. МРТ головного мозга проводится не позднее 2 нед до начала лучевого лечения в связи с высоким риском быстрого роста остаточной опухоли. Особенно эффективным в определении первичной или остаточной опухолевой массы является ПЭТ с ¹⁸F-фторэтилтирозином (ФЭТ-ПЭТ) [11, 12]. В проспективном исследовании Dissaux G. et al (2020) среди 30 пациентов с высокозлокачественными глиомами была показана существенная разница в анатомических объемах планируемой радиотерапии между использованием ФЭТ-ПЭТ и

многопараметрической МРТ (43,5 мл против 23,8 мл соответственно), предполагая тем самым, что ФЭТ-ПЭТ имеет большее диагностическое значение для лучевых терапевтов при планировании облучения за счет достоверной визуализации метаболически активных зон [13].

Методики определения целевых объемов облучения

Исторически существует несколько подходов к определению радиотерапевтических объемов при лучевом лечении глиом высокой степени злокачественности. RTOG рекомендует двухэтапный подход до достижения общей СОД = 60 Гр. На первом этапе в объем GTV включают зону повышенного сигнала T₂/FLAIR по данным МРТ (GTV₁ — перифокальный отек) и зону повышенного постконтрастного взвешенного по T₁ сигнала (GTV₂ — послеоперационная полость и остаточная опухоль) с последующим добавлением изотропного отступа в 2,0 см до CTV. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 46 Гр (по 2 Гр за фракцию). На втором этапе выполняется редукция GTV до объема GTV₂ с отступом 2,0 см до CTV. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 14 Гр (по 2 Гр за фракцию).

Европейская организация исследования и лечения рака (EORTC) предлагает использовать одноэтапный подход также до достижения СОД = 60 Гр. В объем GTV в данном случае включают зону повышенного постконтрастного взвешенного по T₁ МРТ-сигнала (послеоперационная полость и остаточная опухоль) с последующим отступом в 1,5–2,0 см до CTV [14].

Онкологический центр М.Д. Андерсона Техасского университета США (MD Anderson Cancer Center) предлагает собственный двухэтапный алгоритм оконтуривания целевых объемов, однако занимая при этом позицию EORTC в отношении определения зоны первоначального CTV. На первом этапе в объем GTV в данном случае также включают послеоперационную полость и остаточную опухоль с последующим отступом 2,0 см до CTV, игнорируя область перитуморального отека. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 40 Гр (по 2 Гр за фракцию). На втором этапе выполняется расширение CTV до объема GTV с отступом в 0,5 см. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 20 Гр (по 2 Гр за фракцию). Сравнительная характеристика различных подходов к оконтуриванию целевых объемов представлена в табл. 1.

При любом подходе оконтуривание объема CTV выполняется также с учетом

Таблица 1

Целевые объемы облучения при различных подходах к радиотерапии глиом высокой степени злокачественности

Target volumes in different approaches to radiotherapy of high-grade gliomas

Этап	RTOG	EORTC	MD Anderson Cancer Center
Первый этап	GTV ₁ = перифокальный отек GTV ₂ = послеоперационная полость и остаточная опухоль	GTV = послеоперационная полость и остаточная опухоль	GTV = послеоперационная полость и остаточная опухоль
	CTV = GTV ₁ + GTV ₂ + изотропный отступ 2,0 см	CTV = GTV + изотропный отступ 1,5–2,0 см	CTV = GTV + изотропный отступ 2,0 см
Второй этап	CTV = GTV ₂ + изотропный отступ 2,0 см		CTV = GTV + 0,5 см

предоперационных изменений по данным МРТ (рис. 1-3). Отступ до планируемого объема мишени (Planning Target Volume — PTV) регламентируется индивидуально каждым лечебным учреждением в зависимости от особенностей используемого протокола лечения, технических характеристик и методов лучевой терапии и, как правило, не превышает 3-5 мм.

Основной причиной отсутствия единого унифицированного подхода к радиотерапии высокозлокачественных глиом является стремление к максимальному покрытию дозой ионизирующего излучения участков предполагаемого микроскопического распространения опухоли, особенно по трактам белого вещества. Отношение к перитуморальному пальцевидному отеку,

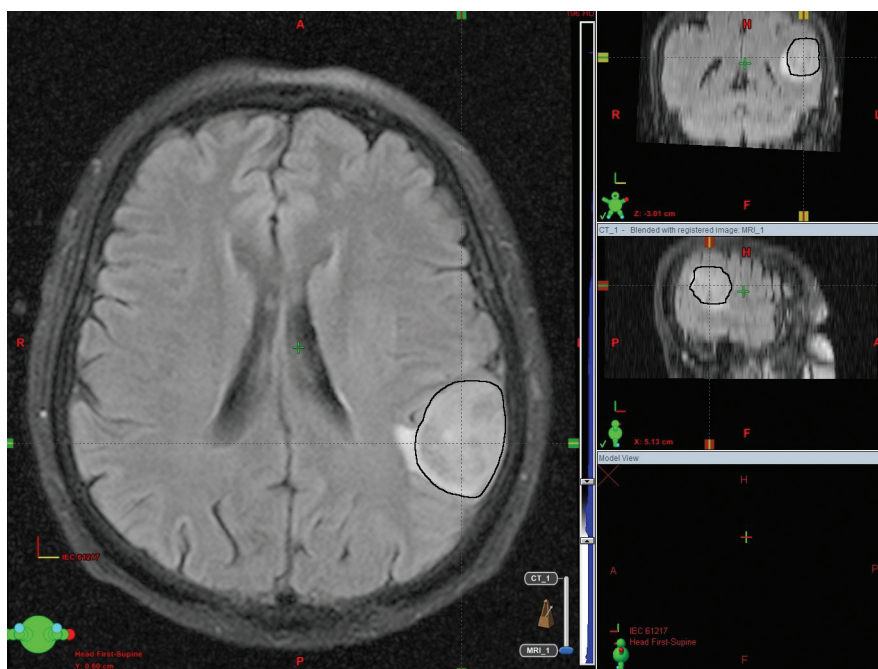


Рис. 1. Оконтурирование предоперационного GTV (черный) по данным совмещения изображений предоперационной МРТ и предтерапевтической КТ

Fig. 1. Contouring of preoperative GTV (black) based on the preoperative MRI and pretreatment CT fusion

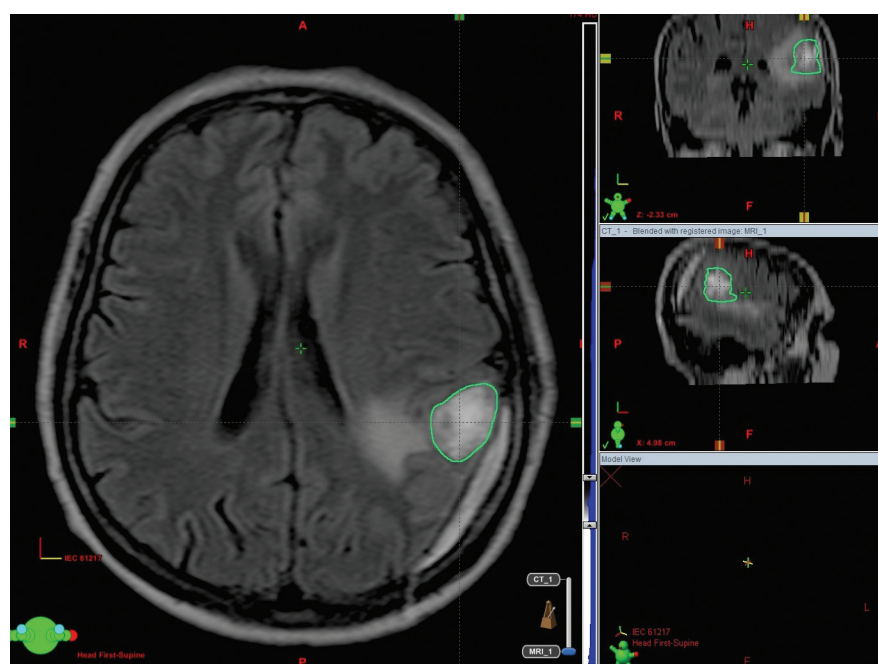
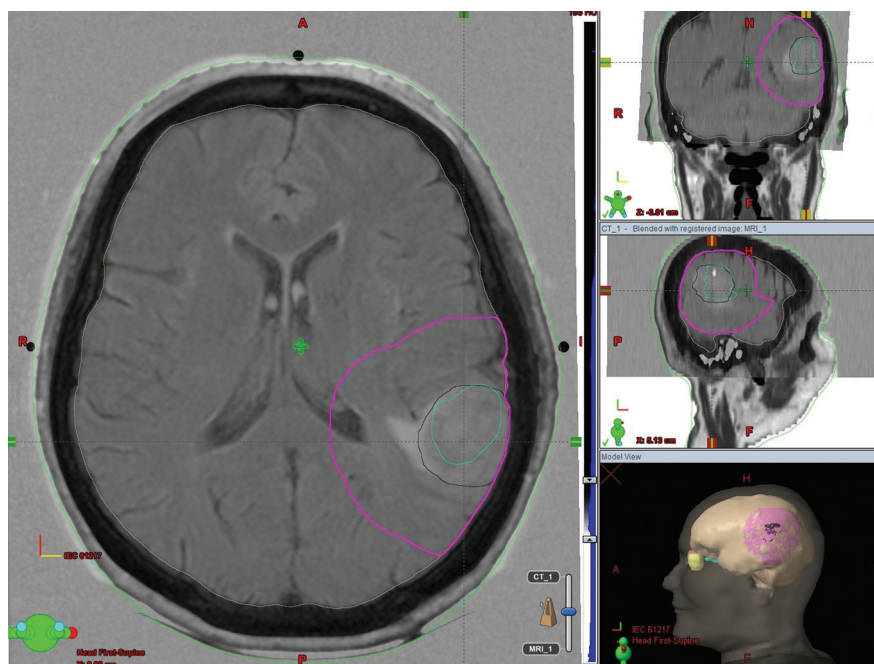


Рис. 2. Оконтурирование послеоперационного GTV (зеленый) по данным совмещения изображения предтерапевтической МРТ и предтерапевтической КТ

Fig. 2. Contouring of postoperative GTV (green) based on the pretreatment MRI and pretreatment CT fusion

Рис. 3. Оконтуривание СТТ (пурпурный) с изотропным отступом 2 см от объемов GTV и исключением костей черепа

Fig. 3. Contouring of CTV (magenta) by adding 2 cm isotropic margin from GTVs and sparing skull bones



как к зоне предполагаемой максимальной концентрации опухолевых клеток, обуславливает включение данной области в объем GTV (по протоколу RTOG). Однако с клинической точки зрения, учитывая нестабильность распространенности отека и его тенденцию к существенной редукции при приеме глюкокортикостероидов, крайне спорным остается вопрос о целесообразности использования перифокального отека в качестве основы для оконтуривания GTV и CTV [15–22]. Преднамеренное снижение объема лечения за счет игнорирования отечной зоны, регламентируемое EORTC и MD Anderson Cancer Center, обусловлено тем, что последующие рецидивы заболевания в 80–90 % случаев реализуются именно в пределах ложа резецированной опухоли (центральные рецидивы). В мультицентровом ретроспективном исследовании Jansen E. P. et al среди 1343 пациентов, получавших лучевую терапию по поводу высокозлокачественных глиом (глиобластомы и анапластические астроцитомы), у 72–90 % пациентов прогрессирование или

рецидив заболевания был зарегистрирован в пределах 2–3 см от первичной опухоли [23]. В исследовании Chang E.L. et al среди 48 пациентов с глиобластомой, получавших лучевую терапию без включения перифокального отека в объем GTV, в 90 % случаев рецидив заболевания также не выходил за пределы пострадиотерапевтической зоны. Никакой корреляции между объемом облучения и характером рецидива обнаружено не было [24]. Схожие результаты были получены и в исследовании Minniti G. et al. Из 105 пациентов с глиобластомой, получавших радиотерапевтическое лечение по протоколу EORTC, центральный рецидив впоследствии был реализован в 75 % случаев [25].

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании Kumar N. et al среди 50 пациентов, получавших лучевое лечение по поводу глиобластомы, достоверных различий в частоте центральных рецидивов между группами RTOG и MD Anderson Cancer Center (MDACC) также обнаружено не было (75 % и 68,75 % соот-

ветственно). Однако статистически значимой оказалась разница в выживаемости без прогрессирования (6,1 мес в группе RTOG против 8,7 мес в группе MDACC) и общей выживаемости (12 мес в группе RTOG против 17 мес в группе MDACC). Многофакторный регрессионный анализ выявил влияние на общую и беспрогрессивную выживаемость таких факторов, как возраст пациента, объем проведенного хирургического вмешательства и объем ткани головного мозга, получивший в ходе лучевого лечения дозу 57 Гр. Степень покрытия дозой перитуморального отека не является признаком развития рецидива глиом. Анализ опросников качества жизни также продемонстрировал значимое преимущество подхода MD Anderson Cancer Center [26].

Основываясь на полученных в ходе многочисленных исследований данных, Европейским обществом радиотерапии и онкологии (ESTRO) совместно с Консультативным комитетом по практике радиационной онкологии (ACROP) в 2016 г. было разработано собственное руководство по определению таргетных объемов высокозлокачественных глиом, регламентировавшее возможность и целесообразность использования в оконтуривании моноэтапного подхода EORTC с изотропным отступом до CTV \leq 2,0 см [27, 28]. Американское онкологическое общество (ACS) также рекомендует определение целевых объемов лучевой терапии без учета площади распространения перифокального отека [29]. Американское общество радиационной онкологии (ASTRO) оставляет право выбора за радиотерапевтом, рекомендуя к практическому применению оба сценария определения объемов облучения [30].

Заключение

Таким образом, отступа размером 2,0 см вокруг послеоперационной полости и остаточной опухоли достаточно для обеспечения исторического локального контроля, а распространение GTV и CTV на область

перифокального отека необязательно. Корреляции между частотой центральных рецидивов и методиками оконтуривания глиом высокой степени злокачественности обнаружено не было. Объем GTV должен определяться как зона повышенного постконтрастного взвешенного по T₁ МРТ-сигнала, т.е. послеоперационная полость и остаточная опухоль. Перитуморальный отек — ненадежный ориентир при оконтуривании целевых объемов. Использование протоколов EORTC или MDACC в определении объемов облучения высокозлокачественных глиом не приводит к росту частоты рецидивов.

Учитывая весомый вклад в общую и беспрогрессивную выживаемость, а также в качество жизни пациентов, использование подхода MDACC в лучевой терапии высокозлокачественных глиом в настоящее время представляется наиболее оправданным.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М. 2019; 14 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (prevalence of disease and mortality). Moscow. 2019. 14. (In Russ.)].
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М. 2020; 231 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Condition of the oncology aid to the population of Russia in 2019. Moscow. 2020. 231. (In Russ.)].
3. Давыдов МИ, Петровский АВ. Онкология. Клинические рекомендации — 2-е изд., испр. и доп. М. 2018; 938 с. [Davydov MI, Petrovsky AV. Oncology. Clinical recommendations. 2nd ed. Moscow. 2018. 938 p. (In Russ.)].
4. Nayat MA. Tumors of the Central Nervous System. Volume 1. Gliomas: Glioblastoma (Part 1). Springer, 2011.
5. Кобяков ГЛ, Бекашев АХ, Голанов АВ, Коновалов АН, Насхлеташвили ДР, Потапов АА и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018 (том 8). 83-99 с. [Kobyakov GL, Bekyashev AH, Golanov AV, Konovalov AN, Naskhletashvili DR, Potapov AA, et al. Practical recommendations

- for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2018 (vol. 8). P: 83-99 (In Russ.).
6. Chang EL, Brown P, Lo SS, et al. *Adult CNS Radiation Oncology. Principles and Practice*. Springer, 2018:85-7.
 7. Nayak L, Reardon DA. High-grade Gliomas. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2017;23(6):1548-63. DOI: 10.1212/con.0000000000000554.
 8. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. *Basic Radiation Oncology*. Springer, 2010. P. 189-91.
 9. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning*, 4th ed. Hodder Arnold, an imprint of Hodder Education, an Hachette UK Company, 2009. 207 p.
 10. Mann J, Ramakrishna R, Magge R, et al. *Advances in Radiotherapy for Glioblastoma*. *Front. Neurol*. 2018;8:748. DOI: 10.3389/fneur.2017.00748.
 11. Weigel K. *PET Imaging and Glioblastoma*. *Neurosurgery*. 2019. DOI: 10.1093/neuros/nyz001.N13.
 12. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C. *Radiation Oncology — An Evidence-Based Approach*. Springer, 2008. P. 483-96.
 13. Dissaux G, Dissaux B, Kabbaj OE, et al. Radiotherapy target volume definition in newly diagnosed high grade glioma using ¹⁸F-FET PET imaging and multiparametric perfusion MRI: a prospective study (IMAGG). *Radiotherapy and Oncology*. 2020. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.025.
 14. Ozyigit G, Selek U. *Radiation Oncology. A Case-Based Review*. Springer, 2019. P. 27-9.
 15. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. P. 659-66.
 16. Hansen EK, Roach III M. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. 3rd ed. Springer, 2018. P. 58-66.
 17. Phillips TL, Hoppe RT, Roach III M. *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Saunders, 2010. P. 421-522.
 18. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C. *Decision Making in Radiation Oncology*. Springer, 2011. P. 917-20.
 19. Lee NY, Riaz N, Lu JJ. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Springer, 2015. P. 424-38.
 20. Yu J, Zhao F, Li M, et al. Delineation of radiation therapy target volumes for patients with postoperative glioblastoma: a review. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:3197-204. DOI: 10.2147/ott.s104241.
 21. Hau E, Shen H, Clark C, et al. The evolving roles and controversies of radiotherapy in the treatment of glioblastoma. *J Med Rad Sci*. 2016;63(2):114-23. DOI: 10.1002/jmrs.149.
 22. DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. P. 2791-97.
 23. Jansen EP, et al. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiotherapy and Oncology*. 2000;56(2):151-6. DOI: 10.1016/s0167-8140(00)00216-4.
 24. Chang EL, et al. Evaluation of Peritumoral Edema in the Delineation of Radiotherapy Clinical Target Volumes for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(1):144-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
 25. Minniti G, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol*. 2010;97(3):377-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.
 26. Kumar N, et al. Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. *Neuro-Oncology Practice*. 2019;7(1):86-93. DOI: 10.1093/nop/npz024.
 27. Niyazi M, et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol*. 2016. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.003.
 28. Trifiletti DM, Zaorsky NG. *Absolute Clinical Radiation Oncology Review*. Springer, 2019. 98 p.
 29. Ormond R, Bouras A, Moore M, et al. *Central Nervous System and Peripheral Nerves*. In: *The American Cancer Society's Oncology in Practice. Clinical Management*. Wiley Blackwell, 2018. 582 p.
 30. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. *Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline*. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(4):217-25. DOI: 10.1016/j.prro.2016.03.007.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
- Financing.** The study had no sponsorship.
- Сведения об авторе**
Шейко Андрей Владимирович — заведующий радиотерапевтическим отделением № 2 ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер», SPIN-код: 4314-4884; andreysheyko87@gmail.com.

Target Volume Delineation for Radiation Therapy of High-Grade Gliomas

A.V. Sheiko

Vladimir Regional Clinical Oncology Center;
21 Kamanina str., Vladimir, Russia 600020.

Contacts: Andrei Sheiko andreysheyko87@gmail.com

Abstract

High-grade gliomas are characterized by rapid growth, poor prognosis and frequent unsatisfactory treatment results. Radiation therapy remains one of the main methods of treatment of this disease. However, the question of choosing the optimal macroscopic (Gross Tumor Volume — GTV) and clinical (Clinical Target Volume — CTV) volumes in the planning of radiation treatment remains controversial. There are several approaches to the target volume delineation for radiotherapy of high-grade gliomas, depending on the peritumoral edema. There is no correlation between the frequency of recurrences and methods of delineation of gliomas. GTV should be defined as the area of enhancement on the post-contrast T₁-weighted MRI, i.e. postoperative cavity and residual tumor. Peritumoral edema is an unreliable orienting point when contouring target volumes.

Key words: *high-grade glioma, glioblastoma, edema, radiotherapy, target volume, CTV, GTV*

For citation: Sheiko AV. Target Volume Delineation for Radiation Therapy of High-Grade Gliomas. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):18-25. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-18-25

Information about the author:

Sheiko A.V. <https://orcid.org/0000-0002-9914-8990>.

ИННОВАЦИОННЫЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В.И. Чернов^{1,2}, А.А. Медведева¹, Р.В. Зельчан^{1,2}, О.Д. Брагина^{1,2}, А.Н. Рыбина¹, В.С. Скуридин²

¹ НИИ онкологии Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН; Россия, 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5;

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; Россия, 634050, Томск, проспект Ленина, 30

Контакты: Чернов Владимир Иванович, chernov@tnimc.ru

Реферат

Представлено обобщение опыта научного коллектива Томского НИИ онкологии по разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для ядерной медицины. Первой такой разработкой стал уникальный для мировой ядерной медицины РФЛП на основе таллия-199, который успешно используется для диагностики рака молочной железы и его лимфогенного метастазирования, а также для визуализации злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки, их рецидивов и дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. Большое практическое значение для ядерной медицины имеет организация безотходного производства сорбционных генераторов технеция-99m (^{99m}Tc) и экстракционных стационарных генераторов на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т ТПУ, а также создание полностью автоматизированного экстракционного модуля для получения ^{99m}Tc в условиях медицинских лабораторий. Разработка нанокolloидного РФЛП ^{99m}Tc-Алотех для селективной визуализации сторожевых лимфатических узлов также имеет несомненное значение для клинической онкологии. Главным достоинством еще одного инновационного РФЛП ^{99m}Tc-глюкосцинт на основе производной глюкозы 1-тио-D-глюкоза является то, что метаболическая визуализация опухоли с его использованием может быть произведена с помощью обычной гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры. Настоящие и перспективные разработки научных коллективов Томского НИИМЦ и Томского политехнического университета тесно связаны с тераностикой — использованием РФЛП, полученных на основе того или иного целевого соединения, меченного разными изотопами, предназначенными для диагностики или терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиофармпрепараты, технеций-99m, тераностика

Для цитирования: Чернов В.И., Медведева А.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Скуридин В.С. Инновационные радиофармпрепараты для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):26-38.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-26-38

Методы ядерной медицины нашли широкое применение в диагностике и лечении злокачественных новообразований. Ежегодно в мире выполняется около 40 млн диагностических исследований и терапевтических вмешательств с использованием радиофармпрепаратов (РФЛП), при этом ежегодно отмечается рост 5 % количества этих процедур. Мировой рынок радионуклидов в 2016 г. достиг 9,6 млрд \$, при этом 80 % из них составили радиофарм-

препараты. К 2021 г. ожидается рост этого рынка до 17 млрд \$. Около половины всех процедур ядерной медицины выполняются в Северной Америке, на Европу приходится примерно 20 %. Высокая эффективность методов ядерной медицины в диагностике и лечении злокачественных новообразований обусловили её устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической онкологии в развитых странах [1].

Активному внедрению методов ядерной медицины в практику отечественного здравоохранения препятствует устаревшая материальная база, недостаточный объем и скудная номенклатура диагностических и особенно терапевтических РФЛП, выпускаемых в России. Создание РФЛП требует комплексного подхода — коллаборации с участием нескольких научных и производственных организаций, имеющих оборудование, кадровый состав и опыт работы в области ядерной физики, радиохимии, органической химии, биотехнологии, токсикологии, фармации, экспериментальной и клинической ядерной медицины. Коллаборация Томского НИМЦ и Томского политехнического университета с другими учреждениями РАН, отечественными и зарубежными ВУЗами и малыми предприятиями является примером такого успешного взаимодействия, благодаря которому сложилась стройная цепочка, позволяющая проходить стадии от идеи до организации производства и клинического применения РФЛП [2].

Первой такой разработкой стал уникальный для мировой ядерной медицины препарат на основе таллия-199 «Таллия хлорид, ^{199}Tl ». Указанный РФЛП выгодно отличается от широко используемого за рубежом аналога таллия-201 более коротким периодом полураспада (7,4 и 72,9 ч, соответственно), и, следовательно, более низкой лучевой нагрузкой на обследуемо-

го. Являясь близким аналогом K^+ , Tl^+ проникает в опухолевую клетку с помощью Na-K-ATP азы. Технология была создана на среднеэнергетическом циклотроне Р-7М ТПУ, где общая продолжительность получения препарата не превышает 40 мин против 2 сут, требуемых для производства РФЛП таллия-201.

Разработанный для визуализации коронарной недостаточности таллий-199 [3, 4] много лет успешно используется для диагностики рака молочной железы и его лимфогенного метастазирования [5] (рис. 1). Кроме того, метод хорошо зарекомендовал себя при визуализации злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки, их рецидивов [6] (рис. 2) и дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата [7].

В настоящее время мировая ядерная медицина стала испытывать дефицит в препаратах $^{99\text{m}}\text{Tc}$. С использованием этого нуклида выполняется 80 % всех процедур ядерной медицины и 85 % радионуклидных диагностических исследований. Это обусловлено изношенностью реакторной базы по производству материнского ^{99}Mo по урановой технологии, где образуется огромное количество радиоактивных отходов (рис. 3А). Дефицит $^{99\text{m}}\text{Tc}$ может привести к острейшему кризису в ядерной медицине в связи с закрытием ряда таких реакторов [8].

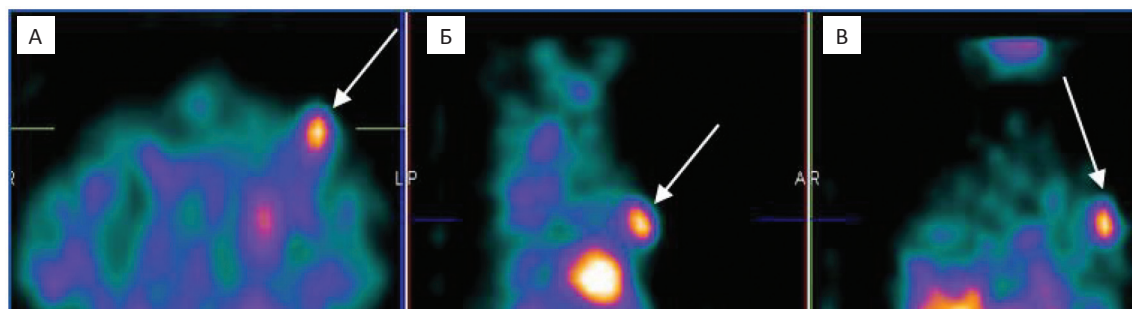


Рис. 1. ОФЭКТ пациентки с опухолью левой молочной железы после введения ^{199}Tl : высокий уровень накопления индикатора в центральных отделах левой молочной железы (стрелки)

Fig. 1. SPECT of a patient with the left breast cancer after ^{199}Tl injection: high level of ^{199}Tl accumulation in the central parts of the left breast (arrows)

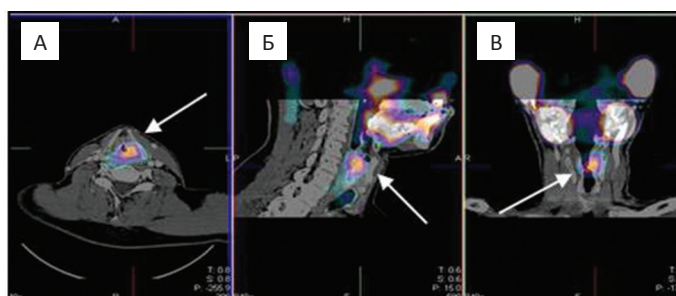


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ (программное совмещение) пациента с рецидивом рака гортани после введения ^{199}Tl : высокий уровень накопления индикатора в проекции левой голосовой связки (стрелки)

Fig. 2. SPECT/CT (software fusion) of a patient with recurrent laryngeal cancer after ^{199}Tl injection: high ^{199}Tl accumulation in the projection of the left vocal cord (arrows)

Поэтому организация безотходных производств сорбционных и экстракционных генераторов технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на имеющихся в России и за рубежом ядерных реакторах, аналогичных созданным на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т ТПУ, имеет большое практическое значение для ядерной медицины (рис. 3Б). Еще одним вариантом выхода из молибденового кризиса является создание полностью автоматизированных модулей для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$, работающих по безотходной технологии (рис. 3В) и предназначенных для эксплуатации в условиях медицинских лабораторий

без дополнительной биологической защиты. При этом количество радионуклидных примесей в производимом препарате «Натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ экстракционный» снижается на порядок по сравнению с препаратом из сорбционных генераторов, и, соответственно, повышается качество радиоактивной метки. Кроме того, расчетная себестоимость $^{99\text{m}}\text{Tc}$, полученного из автоматизированного модуля, будет в 4–5 раз ниже по сравнению с генераторным нуклидом за счет использования облученного природного молибдена.



Рис. 3. Схемы получения технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$: А — классическая урановая технология; Б — безотходное производства сорбционных генераторов технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т ТПУ; В — автоматизированный модуль получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Fig. 3. Schemes for obtaining: А — classical uranium technology; Б — waste-free production of technetium- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sorption generators at the IRT-T TPU research nuclear reactor; В — automated module for obtaining $^{99\text{m}}\text{Tc}$

В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) — первых узлов, стоящих на пути метастазирования злокачественных новообразований. Интраоперационное выявление СЛУ с их срочным морфологическим исследованием позволяет персонализировать объем хирургического вмешательства при раннем раке молочной железы, меланоме, опухолях гортани и гортаноглотки, новообразованиях шейки матки и эндометрия. Основным способом визуализации СЛУ является интраоперационная радиометрия с помощью гамма-зондов после паратуморального введения нанокolloидных меченных соединений [9].

Используемые для выявления СЛУ за рубежом нанокolloидные препараты обладают рядом недостатков [10]:

- Низкий уровень аккумуляции в СЛУ 1–2 %;
- Накопление в лимфатических узлах 2-го и 3-го порядков;
- Отсутствие официальной регистрации в России.

Поэтому в настоящее время идет непрерывный поиск более специфичных РФЛП для достоверной визуализации СЛУ. В нашем учреждении в рамках гранта ФЦП

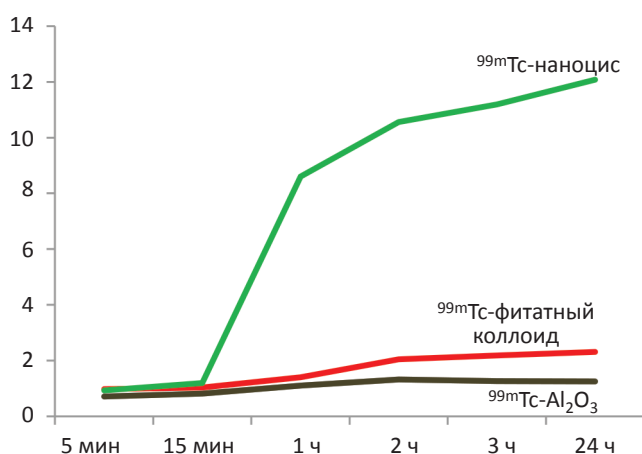


Рис. 4. Динамика аккумуляции радиоактивных нанокolloидов в сторожевых лимфатических узлах крысы

Fig. 4. Dynamics of radioactive nanocolloids accumulation in the sentinel lymph nodes of the rat

«Фарма 2020» для этих целей был разработан, а также проведены доклинические исследования оригинального РФЛП ^{99m}Tc -алотех на основе наноразмерного порошка гамма-оксида алюминия. Данный радиофармпрепарат является нанокolloидным с диаметром частиц 7–10 нм. Чтобы придать лимфотропность этому соединению, наночастицы покрывают органической оболочкой. В сторожевом узле РФЛП теряет эту оболочку, а вместе с ней и способность миграции по лимфатическим путям.

Проведенные доклинические испытания ^{99m}Tc -алотех продемонстрировали его эффективность, безопасность и оптимальность фармакокинетических параметров для интраоперационного выявления СЛУ. Исследование фармакокинетики препарата ^{99m}Tc -алотех показало, что через 24 ч после введения в лимфатическом узле аккумулируется около 12 % от активности введенного РФЛП, что позволяет достоверно производить детекцию СЛУ (рис. 4) [11].

В настоящее время в Томском НИИ онкологии начаты исследования по использованию ^{99m}Tc -алотеха в клинической практике. Первым этапом выполняется паратуморальное введение РФЛП, затем визуализация СЛУ на гамма-камере. Такая предварительная визуализация облегчает интраоперационный поиск СЛУ. Во время операции осуществляется забор СЛУ через небольшой разрез, и после экстренного морфологического исследования принимается решение об объеме операции. Клинические исследования применения ^{99m}Tc -алотеха показали высокую диагностическую эффективность разработанного нами РФЛП при раке молочной железы, гортани, шейки матки и опухолях эндометрия (рис. 5) [12–15].

Рекомендованное ВОЗ количество сканеров ПЭТ — 2 сканера на 1 млн человек. В Российской Федерации этот показатель составляет около 0,2 сканера на млн человек, что значительно ниже, чем в развитых странах. Учитывая широкую доступ-

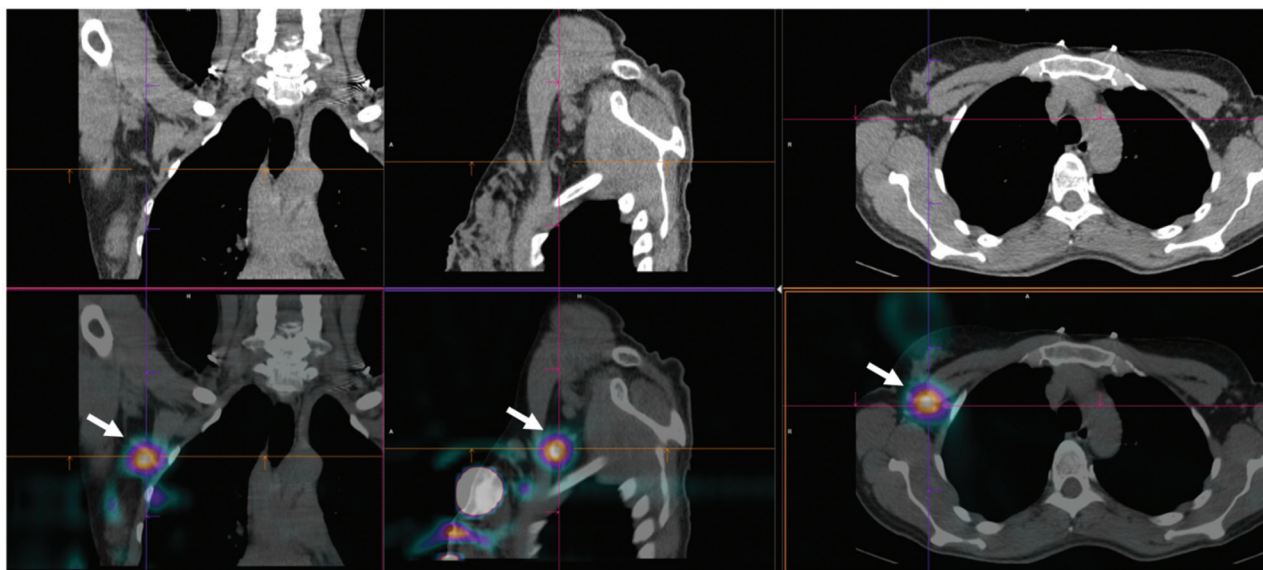


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ пациентки с опухолью правой молочной железы после введения ^{99m}Tc -алотеха: высокий уровень накопления индикатора в сторожевом лимфатическом узле, расположенном в аксиллярной области (стрелки)

Fig. 5. SPECT/CT of a patient with right breast cancer after ^{99m}Tc -Alotech injection: high level of ^{99m}Tc -alotech accumulation in the sentinel lymph node located in the axillary region (arrows)

ность сцинтиграфического оборудования в нашей стране (более 200 радиодиагностических подразделений, оснащенных гамма-камерами), весьма перспективными для практической онкологии является разработка туморотропных РФЛП на основе доступного генераторного ^{99m}Tc . Одним из таких РФЛП является ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний, разработка которого проводится в настоящее время в Томском НИИ онкологии совместно с Томским политехническим университетом в рамках ФЦП «Фарма-2020». Главным достоинством РФЛП на основе производных глюкозы, меченных ^{99m}Tc , является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры.

Как и широко применяемая для проведения ПЭТ 2-дезоксидезокси-2-фторглюкоза (^{18}F -ФДГ), содержащая позитронно-излучающий радионуклид ^{18}F , созданный нами препарат ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза поступает в клетку с помощью белка-переносчи-

ка глюкозы 1 типа (GLUT-1), но не подвергается фосфорилированию (рис. 6) [16, 17]. Диагностическим преимуществом ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы является отсутствие физиологического накопления в головном мозге (рис. 7) [18]. В связи с этим, в отличие от ^{18}F -ФДГ, ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза может быть использована для визуализации злокачественных опухолей головного мозга и их рецидивов (рис. 8) [18].

Первые клинические исследования свидетельствуют о том, что ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза займет достойное место в диагностике и стадировании лимфом (рис. 9) [19, 20] и рака гортани.

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с терапией+диагностикой (терапия+диагностика), то есть с использованием РФЛП, полученных на основе одного того и того же целевого соединения, но меченного разными радиоизотопами, предназначенными для диагностики или терапии. В ядерной медицине такие тандемы используются для индивидуализации и планирования радионуклидной

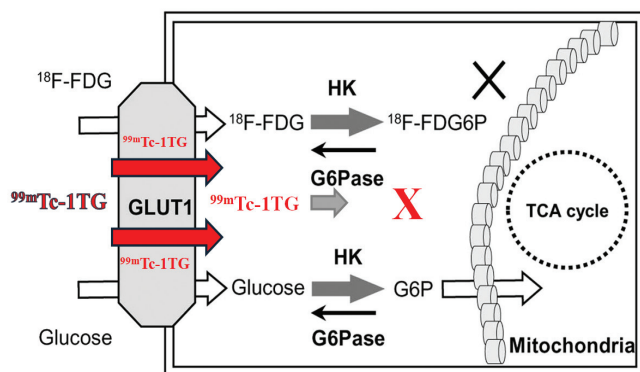


Рис. 6. Механизм накопления препарата ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкоза в клетке опухоли
Fig. 6. Mechanism of ^{99m}Tc -1-Thio-D-glucose accumulation in the tumor cell

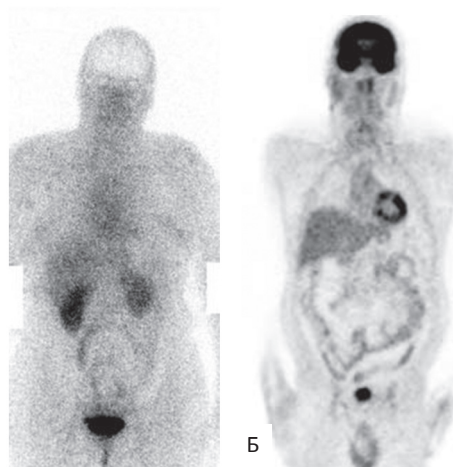


Рис. 7. Физиологическое распределение ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы (А) и ^{18}F -ФДГ (Б)
Fig. 7. Physiological distribution of ^{99m}Tc -1-Thio-D-glucose (A) and ^{18}F -FDG (B)

терапии с помощью радиодиагностических исследований [21–23].

В табл. 1 представлены основные пары радионуклидов, используемые в тераностике. При этом диагностические нуклиды — это короткоживущие гамма- или позитронно-излучающие нуклиды, а терапевтические — чаще всего долгоживущие альфа- или бета-излучатели.

Большой интерес в качестве мишени представляет рецептор Her-2/neu, который относится к семейству трансмем-

бранных тирозинкиназных рецепторов (EGFR). Гипреэкспрессия рецептора Her-2/neu отмечается у 15–20% больных раком молочной железы и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, неблагоприятным прогнозом в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Все это позволяет успешно использовать Her-2/neu в качестве мишени не только для диагностики, но также и для проведения таргетной (направленной) терапии у пациентов с гиперэкспрессией данного параметра.

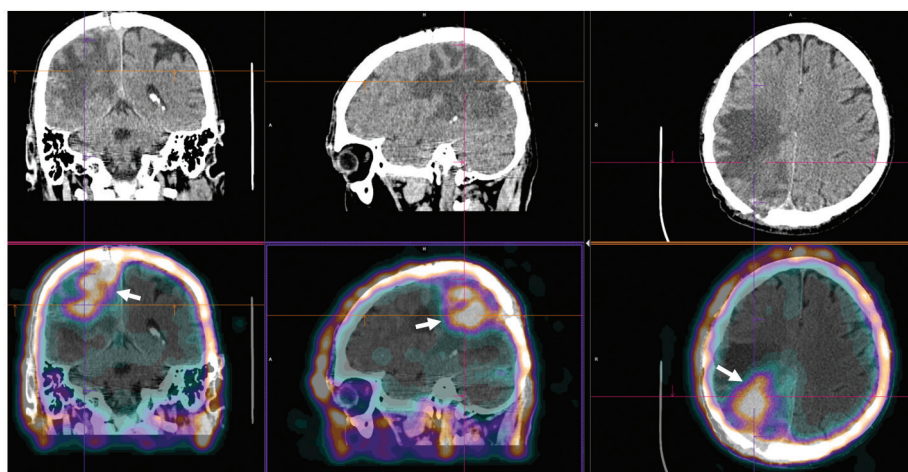


Рис. 8. ОФЭКТ/КТ пациента с рецидивом глиобластомы после введения ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы: высокий уровень накопления индикатора в правой теменной области (стрелки)
Fig. 8. SPECT/CT of a patient with recurrent glioblastoma after ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose injection: high ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose accumulation in the right parietal region (arrows)

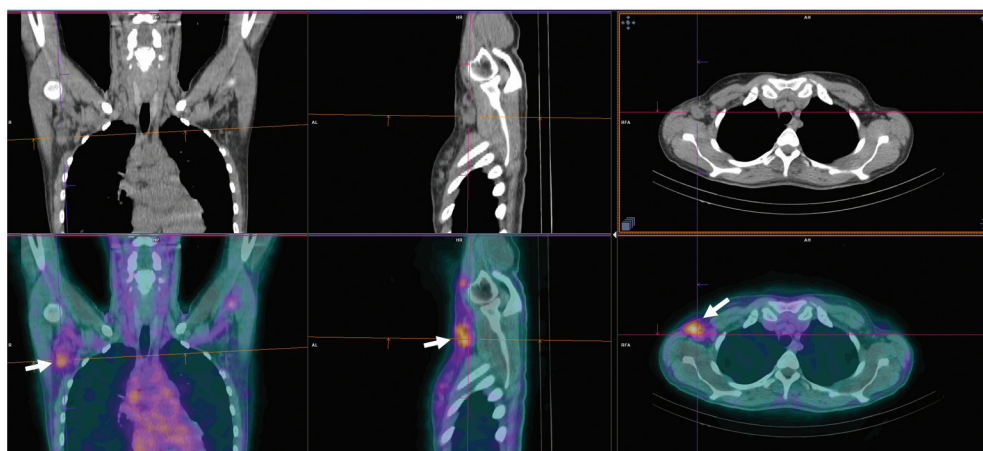


Рис. 9. ОФЭКТ/КТ пациента с лимфомой Ходжкина после введения ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы: высокий уровень накопления индикатора в правой аксиллярной области (стрелки)

Fig. 9. SPECT/CT of a Hodgkin's lymphoma patient after injection of ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose: high ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose uptake in the right axillary region (arrows)

В последние годы активно разрабатываются РФЛП на основе антител для выявления специфических опухолевых мишеней с гиперэкспрессией Her2/neu. Исследования в

этом направлении мы выполняем также в рамках ФЦП «Фарма-2020».

В качестве нацеливающих молекул был выбран синтезированный в ИБХ РАН бе-

Таблица 1

Основные радионуклиды, используемые для тераностики

Main radionuclides used for theranostics

Радионуклид	Период полураспада	Распад	Применение
Углерод-11	20,4 мин	β^+	ПЭТ
Азот-13	10 мин	β^+	ПЭТ
Кислород-15	122 с	β^+	ПЭТ
Фтор-18	110 мин	β^+ ,	ПЭТ
Медь-64	12,7 ч	β^+ , β^-	ПЭТ
Галлий-68	68 м	β^+	ПЭТ
Иттрий-90	64,6 ч	β^-	Терапия
Технеций-99m	6,0 ч	γ	ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Индий-111	2,8 сут	γ	ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Йод-123	13,2 ч	γ	ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Йод-124	4,2 сут	β^+	ПЭТ
Йод-131	8,0 сут	β^- , γ	Терапия, ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Лютеций-177	6,7 сут	β^- , γ	Терапия, ОФЭКТ, планарная сцинтиграфия
Рений-188	0,704 сут	β^- , γ	Терапия
Радий-223	11,4 сут	α	Терапия
Актиний-225	10 сут	α	Терапия
Торий-227	18,7 сут	α	Терапия
Астат-211	17,2 ч	α	Терапия

лок DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein). Главными преимуществами таких белковых структур являются небольшой размер (14–20 кДа), стабильность, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [21, 25].

В настоящее время нами разработан способ получения химически стабильного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -DARPIn9_29 с высоким радиохимическим выходом и чистотой, разработаны методы его контроля качества. В эксперименте доказано, что связывание радиофармпрепарата « ^{99m}Tc -DARPIn9_29» специфичное и пропорционально экспрессии Her-2/neu (рис. 10) [25, 24].

Впервые в мировой практике проведена ОФЭКТ-визуализация рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER2/neu) у пациенток с раком молочной железы. Показано, что предложенный способ обладает преимуществом перед другими методами лучевой диагностики при стадировании опухолевого процесса и имеет потенциал применения для персонализации таргетной терапии (рис. 11, 12) [28].

В настоящее время меченые аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО), так и для терапии указанных новообразований. Многоцентровые исследования в отношении радионуклидной терапии НЭО продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. На сегодня учеными Томского политехнического университета и Томского НИМЦ в рамках гранта ФЦП «Фарма-2020» ведутся научные исследования по созданию РФЛП ^{99m}Tc -октреотид на основе модифицированного хелатирующим агентом октреотида. На сегодняшний день разработан способ получения радиофармпрепарата ^{99m}Tc -октреотид и предложены методы его контроля качества. Доказано, что связывание радиофармпрепарата

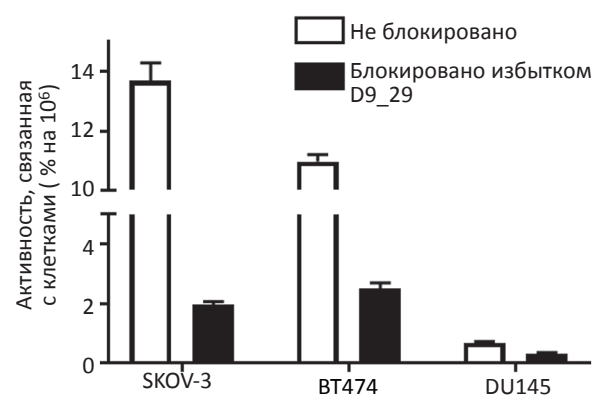


Рис. 10. Специфичность связывания препарата ^{99m}Tc -DARPIn9_29 с клеточными линиями с высокой (SKOV-3, BT474) и низкой (DU145) экспрессией Her2/neu по данным *in vitro* исследований. Результаты представлены в виде среднего значения трех образцов \pm стандартное отклонение

Fig. 10. The specificity of ^{99m}Tc -DARPIn9_29 binding to cell lines with high (SKOV-3, BT474) and low (DU145) expression of Her2/neu according to *in vitro* studies. Results are presented as the mean of three samples \pm standard deviation

^{99m}Tc -октреотид специфично и пропорционально экспрессии рецепторов соматостатина [29, 30].

В последние годы огромный интерес в мире уделяется созданию диагностических и терапевтических РФЛП, тропных к простат-специфическому мембранному антигену (ПСА), гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности опухолевых клеток при различных стадиях рака предстательной железы. Основным механизмом действия таких РФЛП является высокоспецифичное взаимодействие нацеливающей малой синтетической молекулы с экстрацеллюлярным доменом ПСА на плазматической мембране клеток рака предстательной железы, что позволяет оценить распространенность злокачественного процесса (состояние первичного опухолевого узла, регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов и тканей) и с помощью бета- или альфа-излучающих нуклидов уничтожить клетки опухоли [31]. В настоящее время ведутся работы, направленные на внедрение ^{177}Lu -ПСА в российскую онкологическую практику.

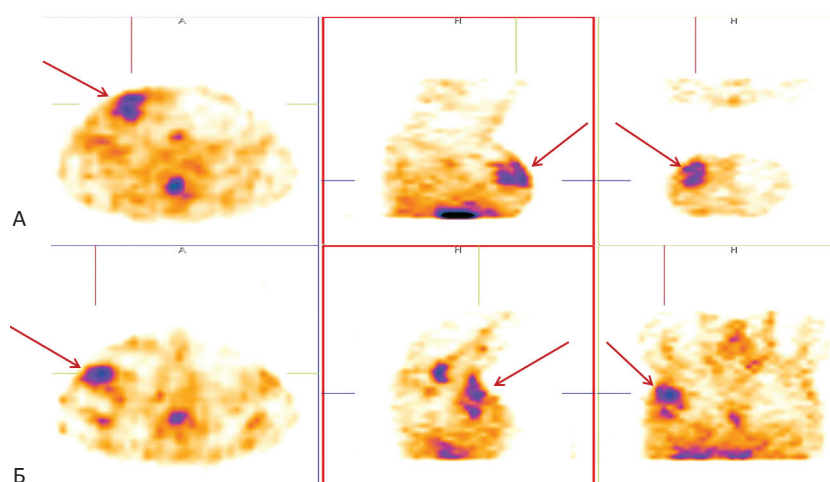


Рис. 11. ОФЭКТ пациентки с Her2-позитивной опухолью правой молочной железы (мультицентричная форма опухолевого роста) с метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов справа после введения препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: высокий уровень накопления индикатора в центральных отделах правой молочной железы (А) и правой аксиллярной области (Б) (стрелки)

Fig. 11. SPECT of a patient with a Her2-positive right breast cancer (multicentric form of tumor growth) with metastatic lesions of the right axillary lymph nodes after $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$ injection: high intensity $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$ accumulation in the central parts of the right breast (A) and right axillary region (B) (arrows)

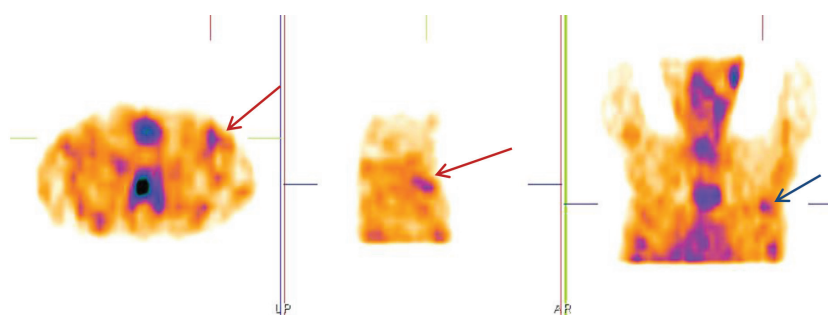


Рис. 12. ОФЭКТ пациентки с Her2-негативной опухолью левой молочной железы после введения препарата $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$: умеренно интенсивное накопление индикатора в центральных отделах правой молочной железы (стрелки)

Fig. 12. SPECT of a patient with a Her2-negative left breast cancer after injection: moderately intensive $^{99m}\text{Tc-DARPin9_29}$ accumulation in the central parts of the right breast (arrows)

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с применением альфа-излучающих нуклидов для радионуклидной терапии диссеминированных опухолей. Томский политехнический университет может стать одним из производителей таких РФЛП. В частности, на базе исследовательского ядерного реактора возможно получение ^{227}Th , а на циклотроне У-120 — наработка ^{211}At . Радиохимические методы для мечения антител этими нуклидами были разработаны ранее (Persson 2006, Abbas 2012). Эти же

методы могут быть применены и для мечения каркасных белков. Более того, мечение каркасных белков должно быть более эффективным, так как оно может проводиться при повышенных температурах. При этом, учитывая короткий период полураспада ^{211}At ($T_{1/2} = 7,2$ ч), целесообразным является создание центра радионуклидной терапии на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ, в котором могли бы получать высокотехнологическую помощь пациенты с метастатическими злокачественными новообразованиями.

Таким образом, научные коллективы Томского НИМЦ и Томского политехнического университета накапливают и успешно используют опыт разработки инновационных РФЛП, которые востребованы в онкологической практике и отвечают современным условиям рынка. Широкое внедрение перечисленных разработок в клиническую практику позволит:

- Увеличить доступность методов ядерной медицины для населения России.
- Снизить затраты на диагностику и лечение злокачественных новообразований.
- Повсеместно внедрить персонализированное лечение онкологических заболеваний.
- Повысить качество оказания высокотехнологической помощи онкологическим пациентам.
- Повысить качество жизни онкологических больных.
- Снизить смертность от злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Чернов ВИ, Медведева АА, Синилкин ИГ и др. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(1):220-31. [Chernov VI, Medvedev AA, Sinilkin IG, et al. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(1):220-31. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
2. Чернов ВИ, Медведева АА, Синилкин ИГ и др. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015(Прилож.2):45-7. [Chernov VI, Medvedev AA, Sinilkin IG, et al. Experience in developing innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2015(Suppl.2):45-7. (In Russ.)].
3. Лишманов ЮБ, Чернов ВИ, Трисс СВ, Мазурин ИЮ. Сцинтиграфия миокарда с таллием-199. Медицинская радиология. 1990;35(4):35-8. [Lishmanov YuB, Chernov VI, Triss SV, Mazurin IY. Myocardial Scintigraphy with Thallium-199. *Medical Radiology*. 1990;35(4):35-8. (In Russ.)].
4. Лишманов ЮБ, Ефимова ИЮ, Чернов ВИ и др. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. Сибирский медицинский журнал. 2007;22(3):74-7. [Lishmanov YuB, Efimova IYu, Chernov VI, et al. Scintigraphy as a tool for diagnosing, predicting and monitoring the treatment of heart diseases. *Siberian Medical Journal*. 2007;22(3):74-7. (In Russ.)].
5. Тицкая АА, Чернов ВИ, Слонимская ЕМ, Синилкин ИГ. Маммосцинтиграфия с ^{199}Tl в диагностике рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2008(6):5-10. [Titskaya AA, Chernov VI, Slonimskaya EM, Sinilkin IG. Mammoscintigraphy with ^{199}Tl in the Diagnosis of Breast Cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2008(6):5-10. (In Russ.)].
6. Зельчан РВ, Чернов ВИ, Медведева АА и др. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки. Евразийский онкологический журнал. 2016;4(1):9-16. [Zeltchan R, Chernov V, Medvedeva A, et al. Using single photon emission computed tomography $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mibi and ^{199}Tl -chloride in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of chemotherapy primary and recurrent tumors of the larynx and hypopharynx. *Eurasian Journal of Oncology*. 2016;4(1):9-16. (In Russ.)].
7. Завадовская ВД, Куражов АП, Килина ОЮ и др. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009;54(3):68-76. [Zavadovskaya VD, Kurazhov AP, Kilina OYu, et al. Scintigraphy with ^{199}Tl -chloride in the differential diagnosis of inflammatory and tumor processes of the musculoskeletal system. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2009;54(3):68-76 (In Russ.)].
8. Van Noorden R. Radioisotopes: The medical testing crisis. *Nature*. 2013 Dec 12; 504(7479):202-4. DOI: 10.1038/504202a.
9. Чернов ВИ, Афанасьев СГ, Синилкин ИГ и др. Радионуклидные методы исследования в выявлении сторожевых лимфатических узлов. Сибирский онкологический журнал. 2008(4):5-10. [Chernov VI, Afanasyev SG, Sinilkin IG, et al. Radionuclide methods of investigation in the detection of sentinel lymph nodes. *Siberian Journal of Oncology*. 2008(4):5-10. (In Russ.)].
10. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Лишманова ЮБ, Чернова В И. Томск: STT. 2010. Том 2. 418 с. [National Guidelines for radionuclide diagnostics. Ed. by Lishmanov YuB, Chernov VI. Tomsk: 2010. Vol. 2. 418 p. (In Russ.)].

11. Chernov VI, Sinilkin IG, Zelchan RV, Medvedeva AA, et al. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. AIP Conference Proc. 2016: 020012-020012-5. DOI: 10.1063/1.4960231.
12. Чернышова АЛ, Ляпунов АЮ, Коломиец ЛА, Чернов ВИ и др. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2012(3):28-33. [Chernyshova AL, Lyapunov AYU, Kolomiets LA, Chernov VI, et al. Determination of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012(3):28-33. (In Russ.)].
13. Chernov V, Sinilkin I, Choynzonov E, et al. Comparative evaluation of ^{99m}Tc - Al_2O_3 and ^{99m}Tc -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. Eur J Nucl Med Molecul Imaging. 2015;42(S1):704.
14. Doroshenko A, Chernov V, Medvedeva A, Zeltchan R, et al. The first experience of using of ^{99m}Tc - Al_2O_3 for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 2016: 012011. DOI: 10.1088/1757-899x/135/1/012011.
15. Очиров МО, Коломиец ЛА, Чернов ВИ и др. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(5):45-51. [Ochirov MO, Kolomiets LA, Chernov VI, et al. First experience of clinical application of a laparoscopic gamma probe for intraoperative visualization of sentinel lymph nodes in gynecological cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018;17(5):45-51. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-45-51.
16. Zeltchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, et al. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium- 99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016: 012054. DOI:10.1088/1757-899x/135/1/012054.
17. Seidensticker M, Ulrich G, Muehlberg FL, et al. Tumor Cell Uptake of ^{99m}Tc -Labeled 1-Thio- β -D-Glucose and 5-Thio-D-Glucose in Comparison with 2-Deoxy-2- ^{18}F Fluoro-D-Glucose In Vitro: Kinetics, Dependencies, Blockage and Cell Compartment of Accumulation Mol Imaging Biol (2014) 16:189Y198. DOI: 10.1007/s11307-013-0690-3.
18. Zeltchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, et al. Development and study of ^{99m}Tc -1-Thio-D-glucose for visualization of malignant tumors. AIP Conference Proceedings 1882, 020083. 2017. DOI: 10.1063/1.5001662.
19. Чернов ВИ, Дудникова ЕА, Зельчан РВ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-тио-d-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(4):81-7. [Chernov VI, Dudnikova EA, Zeltchan RV, et al. The first experience of using ^{99m}Tc -1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. Siberian Journal of Oncology. 2018;17(4):81-7. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
20. Чернов ВИ, Дудникова ЕА, Гольдберг ВЕ и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(3):58-63. [Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, etc. Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):58-63. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976.
21. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ и др. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(5):306-13. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, et al. Radionuclide teranostic of malignancies. Bulletin of Radiology and Radiology. 2016;97(5):306-13. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313.
22. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ, Тицкая АА, Зельчан РВ. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(2):101-6. [Chernov VI, Bragin OD, Sinykin IG, Titskaya AA, Zeltchan RV. Radioimmunotherapy in the treatment of malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2016;15(2):101-6. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-101-106.
23. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ, Медведева АА, Зельчан РВ. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2016;62(1):24-30. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG. Radioimmunotherapy: current state of the problem. Problems in Oncology. 2016;62(1):24-30. (In Russ.)].
24. Брагина ОД, Чернов ВИ, Зельчан РВ и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(8):125-33. [Bragina OD, Chernov VI, Zeltchan RV, et al. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies. Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(8):125-33. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-125-133
25. Vorobyeva A, Schulga A, Konovalova E, et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc -labeled

- DARPin G3. Scientific Reports. Vol. 9. Article number: 9405 (2019). DOI: 10.1038/s41598-019-45795-8.
26. Vorobyeva O, Bragina M, Altai B, et al. Comparative Evaluation of Radioiodine and Technetium-Labeled DARPin 9₂₉ for Radionuclide Molecular Imaging of HER2 Expression in Malignant Tumors. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2018; 1-11. DOI: 10.1155/2018/6930425.
 27. Брагина ОД, Ларькина МС, Стасюк ЕС и др. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2017;16(3):25-33. [Bragina OD, Larkina MS, Stasyuk ES, et al. The development of a highly specific radiochemical compound based on labeled ^{99m}Tc recombinant molecules for targeted imaging of cells with the overexpression of Her-2/neu. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):25-33. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-25-33.
 28. Bragina O, von Witting E, Garousi J, et al. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of Her2 expression in breast cancer. *J Nucl Med*. 2020. DOI: 10.2967/jnumed.120.248799.
 29. Ларькина МС, Кривошеков СВ, Подрезова ЕВ и др. Валидация ВЭЖХ методики анализа нового производного октреотида для диагностики нейроэндокринных опухолей. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(9):865-70. [Lar'kina MS, Krivoshchekov SV, Bodenko VV, et al. Validation of an analytical hplc method for a new diagnostic octreotide derivative for neuroendocrine tumors. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(9):865-70. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-46-51.
 30. Чернов ВИ, Брагина ОД, Зельчан РВ и др. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017;62(3):42-49. [Chernov VI, Bragina OD, Zelchan RV, et al. Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017;62(3):42-49. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_5927f627a5c123.67647794.
 31. Брагина ОД, Чернов ВИ, Ларькина МС и др. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. *Молекулярная медицина*. 2018;16(4):3-8. [Bragina OD, Chernov VI, Larkina MS, et al. Prostate-specific membrane antigen: modern possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine*. 2018;16(4):3-8. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/24999490-2018-04-01.

Вклад авторов

Чернов В.И.: разработка концепции и дизайна, написание текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

Медведева А.А., Зельчан Р.В.: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

Брагина О.Д.: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи

Рыбина А.Н.: получение данных для анализа, участие в подготовке текста статьи

Скуридин В.С.: разработка концепции, окончательное утверждение для публикации рукописи

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

Чернов Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ, заместитель директора по научной и инновационной работе НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ; AuthorID 108949.

Медведева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, medvedeva@tnimc.ru.

Зельчан Роман Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, r.zelchan@yandex.ru.

Брагина Ольга Дмитриевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, rungis@mail.ru.

Рыбина Анастасия Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, rankovaa@mail.ru.

Скуридин Виктор Сергеевич — доктор технических наук, профессор-консультант Лаборатории № 31 ядерного реактора Томского политехнического университета, профессор, sv1946@rambler.ru.

Innovative Radiopharmaceuticals for Cancer Diagnosis and Treatment

V.I. Chernov^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, R.V. Zelchan^{1,2}, O.D. Bragina^{1,2}, A.N. Rybina¹, V.S. Skuridin²

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
5 Kooperativny Street, Tomsk, Russia 634009; E-mail: chernov@tnimc.ru

² Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnical University,
30 Lenin Ave., Tomsk, Russia 634050

Abstract

The presented material summarizes the experience of Cancer Research Institute and Tomsk Polytechnical University team in the development of original radiopharmaceuticals (RP) for nuclear medicine. The first such unique for world nuclear medicine RP was a Thallium-199. The Thallium-199 is successfully used for breast cancer diagnosis and its lymphogenous metastasis, as well as to visualize cancer of the larynx and laryngopharynx, their relapses and for differential diagnosis of inflammatory and tumor processes of the musculoskeletal system. The great practical importance for nuclear medicine has the organization of a waste-free production of sorption and extraction generators of Technetium-99m at the IRT-T TPU nuclear research reactor, as well as the creation of a fully automated ^{99m}Tc module operating on a waste-free technology. The development of the ^{99m}Tc-Alotech for targeting imaging of sentinel lymph nodes (SLN) has also great importance for clinical oncology. The main advantage of ^{99m}Tc-Glucoscin is that metabolic tumor imaging with the innovative RP use can be performed using a conventional gamma camera, which significantly reduces the cost of the diagnostic procedure. The present and promising developments of the research teams of the Tomsk Scientific Research Center and the Tomsk Polytechnic University are closely related to theranostics — the use of RPs obtained on the basis of same target compound labeled with different isotopes intended for the diagnosis or therapy of oncological diseases.

Key words: *nuclear medicine, radiopharmaceuticals, technetium-99m, theranostics*

For citation: Chernov VI, Medvedeva AA, Zelchan RV, Bragina OD, Rybina AN, Skuridin VS. Innovative Radiopharmaceuticals for Cancer Diagnosis and Treatment. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;3(4):26-38. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-26-38

Information about the authors:

Chernov V.I. <http://orcid.org/0000-0001-8753-7916>.

Medvedeva A.A. <http://orcid.org/0000-0002-5840-3625>.

Zelchan R.V. <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>.

Bragina O.D. <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>.

Rybina A.N. <http://orcid.org/0000-0002-6488-0647>.

Skuridin V.S. <https://orcid.org/0000-0002-1300-1980>.

МРТ-ХАРАКТЕРИСТИКИ ВТОРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, М.А. Шориков, Е.А. Колосов, Е.В. Тарачкова, В.А. Горбунова, Б.И. Долгушин

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

Контакты: Лаптева Мария Георгиевна, mglapteva@inbox.ru

Реферат

Цель: Определить МРТ-характеристики, свойственные печёночным метастазам нейроэндокринных опухолей (НЭО) с различной локализацией первичного очага.

Материал и методы: В исследование включены 75 пациентов с метастазами НЭО в печени. Выделены 2 группы пациентов: с НЭО поджелудочной железы (ПЖ, $n = 37$) и с НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, $n = 38$), включавших НЭО желудка, тонкой и толстой кишки, аппендикса. Всем больным выполнена МРТ брюшной полости с контрастным усилением (КУ) с определением следующих признаков: количество и максимальный размер очагов, наличие и размер аваскулярных зон в очагах, наличие МРТ-признаков присутствия продуктов деградации гемоглобина. В области интереса (region of interest, ROI), которая соответствовала округлому участку в солидной части метастазов, измерены количественные показатели интенсивности сигнала (ИС) на T_2 -взвешенных изображениях (ВИ), нативных и постконтрастных T_1 -ВИ, степени накопления МР-контрастного средства (МРКС) и его вымывания, значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). В общей сложности оценен 171 очаг. Полученные данные сравнивались в группах пациентов с различными локализациями первичной опухоли.

Результаты: Показано, что для солидного компонента метастазов НЭО ЖКТ по сравнению с НЭО ПЖ характерны более низкое значение ИКД ($p = 0,0102$, медианы: метастазы НЭО ПЖ — 1036×10^{-3} мм²/с, метастазы НЭО ЖКТ — 846×10^{-3} мм²/с), менее выраженное накопление МРКС в артериальную ($p = 0,0002$, медианы: метастазы НЭО ПЖ — 1,48, метастазы НЭО ЖКТ — 1,24) и венозную ($p = 0,0026$, медианы: метастазы НЭО ПЖ — 2,22, метастазы НЭО ЖКТ — 1,9) фазы КУ, более длительное вымывание МРКС ($p = 0,0057$, медианы: метастазы НЭО ПЖ — 0,92, метастазы НЭО ЖКТ — 0,98). На основании регрессионного-факторного анализа создана модель определения локализации первичной НЭО по МРТ-признакам метастатического поражения печени с точностью 93,8 %.

Заключение: Для метастазов НЭО ЖКТ по сравнению с НЭО ПЖ характерны более низкое значение ИКД, менее выраженное накопление и более длительное вымывание МРКС, что может быть использовано для составления персонализированного плана обследования пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, метастазы в печени, нейроэндокринные опухоли

Для цитирования: Лаптева М.Г., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Колосов Е.А., Тарачкова Е.В., Горбунова В.А., Долгушин Б.И. МРТ-характеристики вторичного поражения печени у пациентов с нейроэндокринными опухолями при различной локализации первичного очага. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):39-50.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-39-50

Введение

НЭО — гетерогенная группа новообразований, развивающихся из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки и обладающих биологически активными свойствами. Наиболее частой (66 %) локализацией НЭО являются ЖКТ и ПЖ. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов [1].

Около 75 % пациентов с НЭО к моменту установления диагноза уже имеют вторичное поражение печени [2]. Чаще всего первичный очаг данной категории пациентов локализуется в ПЖ, правой половине ободочной кишки или в тонкой кишке. В специализированных онкологических центрах частота выявления метастазов в печени при установлении НЭО ПЖ достигает 60–70 %, а при НЭО тонкой кишки — 80–90 % [3].

Даже при наличии массивного поражения паренхимы печени первичный очаг может иметь малые размеры и часто остаётся невыявленным. Наиболее сложными для обнаружения являются малоразмерные НЭО тонкой кишки.

Исследование материала, полученного из печёночных метастазов, в некоторых случаях позволяет установить органную принадлежность первичной НЭО за счёт характера экспрессии опухолевых маркеров. Так, для метастазов НЭО щитовидной железы и лёгкого характерна экспрессия TTF-1, для метастазов НЭО желудка или кишечника (за исключением прямой кишки) — виллина или CDX2, при параллельной экспрессии серотонина наиболее вероятная локализация первичной опухоли — подвздошная и тощая кишка [4]. Также выявить первичный очаг позволяет экспрессия метастазами органоспецифических гормонов: выделение кальцитонина и тиреоглобулина характерно для НЭО щитовидной железы, панкреатического полипептида, инсулина, глюкагона, вазоактивного интестинального полипептида — для НЭО ПЖ, гастрин и соматостатин — для НЭО ЖКТ или двенадцатиперстной

кишки, СА-125 — для НЭО яичников, ПСА — для НЭО предстательной железы [5]. Однако в ряде случаев картина неспецифична и не помогает в поиске локализации первичного очага.

Крупных исследований, касающихся различий МРТ-картины вторичного поражения печени при НЭО различных локализаций, не проводилось. По данным доступной литературы, для метастазов НЭО ПЖ характерны малые размеры, чёткие контуры, преимущественно высокогиперинтенсивный сигнал на T₂-ВИ (практически равный жировой ткани по интенсивности). На T₁-изображениях очаги могут плохо определяться, интенсивность сигнала (ИС) ниже по сравнению с паренхимой селезёнки. При КУ отмечается кольцевое неравномерное либо гетерогенное усиление в артериальную фазу, вероятно неравномерное накопление МРКС в отсроченную фазу КУ с последующим вымыванием к отсроченной фазе.

Печёночные метастазы НЭО с первичным очагом вне ПЖ могут иметь крупные размеры, различную ИС на T₁-ВИ и T₂-ВИ. На T₂-ВИ очаги могут включать как области высокой ИС, так и области низкой ИС, иногда с наличием уровней границы сред. Гипоинтенсивные области на T₂-ВИ соответствуют гиперинтенсивным зонам на T₁-ВИ, что говорит о наличии кровоизлияний или высокобелкового содержимого. После введения МРКС отмечается его кольцевидное накопление по периферии очагов в артериальную фазу с вымыванием к отсроченной. В центральных отделах относительно крупных узлов может определяться кистозный компонент с коллоидным или высокобелковым содержимым, имеющим высокую ИС на T₁-ВИ [6]. Однако следует отметить, что в [6], не предоставлены ссылки на конкретные исследования, подтверждающие описанные характеристики, и не включены подробные статистические данные.

Так как, согласно рекомендациям лечения, первичная опухоль часто подлежит удалению, в том числе при наличии не-

резектабельных метастазов, поиск первичного очага имеет большое значение [7]. Знание МРТ-характеристик, свойственных метастазам НЭО различной локализации, позволит предположить расположение первичного очага и персонализировано подойти к составлению плана обследования пациента.

Материал и методы

В исследование были включены 75 больных с НЭО с метастатическим поражением печени, проходивших обследование в 2004–2019 гг. Среди 75 больных — 31 (41,3 %) мужчина и 44 (58,7 %) женщины. Возраст пациентов на момент МР-исследования составил от 19 до 85 лет, медиана — 56 лет.

Морфологическая верификация была получена во всех случаях. Выделено 2 группы пациентов: с НЭО ПЖ ($n = 37$) и с НЭО ЖКТ ($n = 38$), включавших НЭО желудка ($n = 6$), тонкой ($n = 23$) и толстой ($n = 8$) кишки, аппендикса ($n = 1$).

Всем пациентам до начала противоопухолевого лечения была выполнена МРТ брюшной полости на аппарате Magnetom Espree с магнитной индукцией 1,5 Тл (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приёмной катушки для всего тела и получением следующих МРТ-последовательностей в аксиальной проекции:

1. 2D T_2 -ВИ на основе импульсной последовательности TSE с компенсацией артефактов движения (BLADE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани (fat saturation — FS) со следующими параметрами: поле зрения 360 мм, матрица изображения 384×384, толщина среза 6 мм, количество накоплений 4, фактор ускорения 21, TR/TE = 1824 мс/90 мс;

2. 2D T_2 -ВИ на основе импульсной последовательности TSE Half-Fourier Acquisition Single-shot (HASTE) без и с FS со следующими параметрами: поле зрения 400 мм, матрица изображения 320×320, толщина среза 6 мм, количество

накоплений 1, фактор ускорения 240, TR/TE = 2000 мс/77 мс;

3. 2D диффузионно-взвешенные изображения на основе эхопланарной импульсной последовательности FS с частотно-селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 380 мм, матрица изображения 128×128, толщина среза 6 мм, количество накопления 6, TR/TE = 2100 мс/73 мс, β -фактор = 0, 50, 100, 400, 800;

4. T_1 -ВИ на основе градиентного эха с помощью трёхмерной (3D) импульсной последовательности Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) ткани до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 300 мм, матрица изображения 134×256, толщина среза 3,5 мм, количество накоплений 1, TR/TE/flip angle = 5,43мс/2,39 мс/15°;

5. T_1 -ВИ 3D VIBE FS после введения МРКС с теми же параметрами, что и до КУ, выполненные в артериальную (12 с), порто-венозную (25 с), венозную (40 с) и отсроченную (2 мин) фазы. Использовались внеклеточные МРКС на основе гадодиамида в стандартной дозировке 0,5 ммоль/мл объемом 15 мл.

МР-исследования были оценены ретроспективно в 48 случаях (64 %) и проспективно в 27 случаев (36 %). Часть ретроспективных исследований выполнялась по сокращённому протоколу.

По данным МР-исследований определялись следующие признаки вторичного поражения печени: количество очагов (от 1 до 100), максимальный размер очага (минимальный принимался за 5 мм), наличие аваскулярных зон в очагах, не накапливающих МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, максимальный размер аваскулярных зон, наличие МРТ-признаков присутствия продуктов деградации гемоглобина (высокая ИС на T_1 -ВИ).

У каждого пациента было выбрано от 1 до 3 наиболее крупных метастазов в печени, в солидном компоненте которых выделялась ROI, которая соответствовала окру-

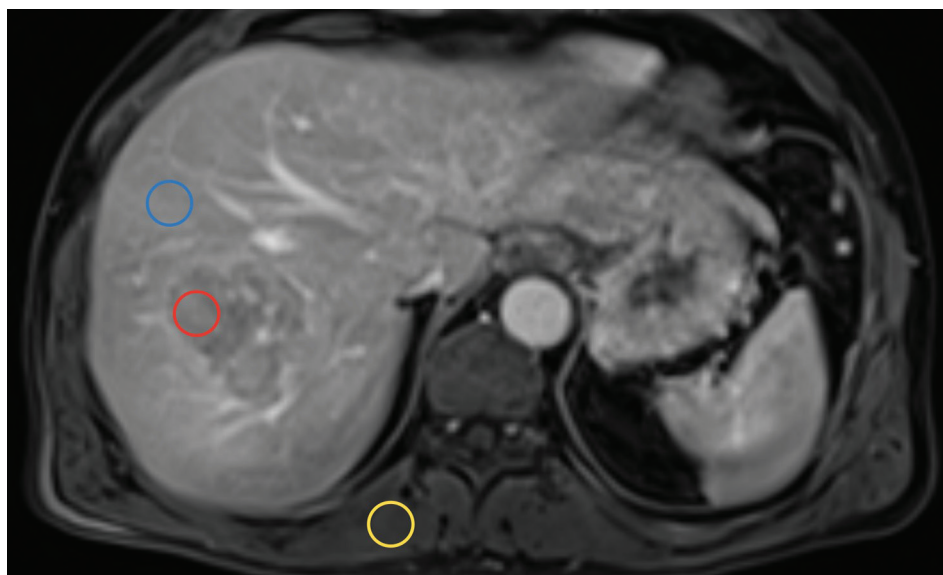


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции, T_1 -ВИ VIBE FS в венозную фазу КУ. Выделение ROI для измерения количественных показателей. Красный круг — ROI в солидном компоненте метастаза НЭО в печени; синий круг — ROI в паренхиме печени для нормирования ИС; жёлтый круг — ROI в мышце для нормирования ИС

Fig. 1. Abdominal MRI in the axial plane, post-contrast T_1 -WI VIBE FS on the venous phase. ROI for measuring quantitative characteristics. Red circle — ROI in the solid component of liver mNET; blue circle — ROI in the liver parenchyma for the normalization of signal intensity (SI); yellow circle — ROI in the muscle for the normalization of SI

глому участку площадью не менее $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей T_2 -ВИ и T_1 -ВИ, около 5 пикселей на диффузионно-взвешенных изображениях) в аксиальной проекции на T_2 -ВИ BLADE с и без FS, T_2 -ВИ HASTE с и без FS, ИКД-картах, нативных и постконтрастных T_1 -ВИ. В ROI на нативных T_2 -ВИ и T_1 -ВИ измерялась ИС. Для нормирования МР-сигнала использовались ROI, выделенные в неизменённой паренхиме печени и в правой паравerteбральной мышце на том же срезе, что и ROI в метастазе (рис. 1).

В ROI на ИКД-картах также определялось среднее значение ИКД.

В ROI на постконтрастных изображениях аналогично нативным измерялась ИС во все фазы КУ, также вычислялась степень накопления МРКС, количественно выражавшаяся в отношении ИС на постконтрастном T_1 -ВИ к нативному с и без нормирования к накоплению МРКС в неизменённой паренхиме печени и правой паравerteбральной мышце. Дополнительно

визуально оценивалась степень накопления МРКС очагами по сравнению с печёночной паренхимой печени в артериальную и венозную фазы КУ с подразделением на 3 степени: активное накопление, умеренное и слабое. Для оценки степени вымывания МРКС из очага подсчитывалось отношение ИС в отсроченную фазу КУ к венозной.

В общей сложности были оценены данные для 171 метастаза — 85 очагов у пациентов с локализацией первичной опухоли в ПЖ и 86 с НЭО ЖКТ.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программ StatSoft STATISTICA 10 и XLstat. Для оценки наличия различий по количественным и качественным признакам в двух группах использовались U-критерий Манна — Уитни и хи-квадрат Пирсона, соответственно, при уровне значимости $p \leq 0,05$. Регрессионный и регрессионно-факторный анализы данных осуществляли в программах StatSoft

STATISTICA 10 и «ФАКТОР-НАУКА-МЕДИЦИНА» — программа простого статистического и регрессионно-факторного анализа в области медицины (свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам № 2006613750).

Результаты и обсуждение

Согласно единичным в доступной литературе данным, для НЭО ЖКТ, в отличие от НЭО ПЖ, характерны более крупные размеры метастазов и наличие участков кровоизлияний в их структуре [6]. Однако эти утверждения были опровергнуты в данной работе: оказалось, что минимальные и максимальные размеры очагов, процент поражения паренхимы печени по визуальной оценке, а также частота встречаемости признаков наличия продуктов деградации в структуре опухолевой ткани не различались в группах с разной локализацией первичной НЭО.

Значимых различий по форме очагов, их поверхности и контурам, максимальному

диаметру аваскулярных зон в их структуре также не было выявлено.

Результаты работы показали, что солидный компонент метастазов с локализацией первичной НЭО в ПЖ имел более низкую ИС на T_2 -ВИ HASTE FS по сравнению с метастазами НЭО ЖКТ, $p = 0,00299$ (рис. 2). Однако значимых различий между группами ИС на T_2 -ВИ HASTE FS с нормированием, а также различий в количественных характеристиках на T_2 -ВИ не отмечалось. Кроме того, полученные результаты противоречат данным литературы: для НЭО ПЖ описаны гиперинтенсивные на T_2 -ВИ очаги в печени, а для НЭО ЖКТ указано, что характер МР-сигнала может быть различным [6]. Таким образом, ИС на T_2 -ВИ на данный момент не может быть рекомендована для использования в качестве показателя локализации первичной опухоли.

Значение ИКД было выше в группе с метастазами из ПЖ, $p = 0,01024$ (рис. 3). Существенных различий СО ИКД между группами не выявлено.

На T_1 -ВИ печёночные метастазы НЭО ПЖ имели более низкую ИС с нормированием по паренхиме в сравнении с НЭО

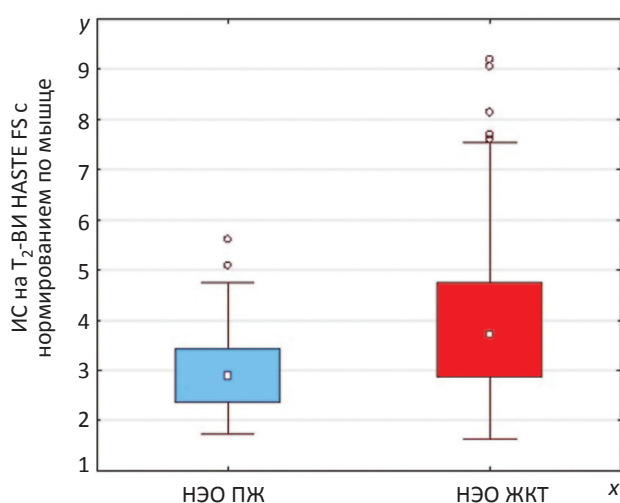


Рис. 2. Диаграмма значений ИС с нормированием по мышце на T_2 -ВИ HASTE FS в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

Fig. 2. Box-and-whisker plot: SI on T_2 -WI HASTE FS normalized to muscle in the solid component of metastases, depending on the localization of the primary NET

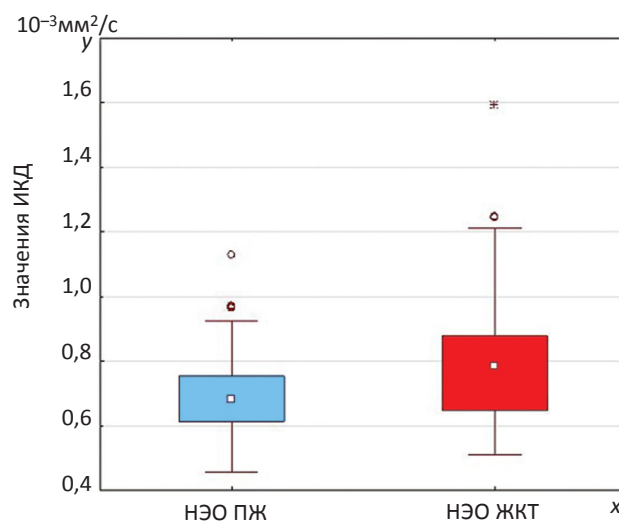


Рис. 3. Диаграмма значений ИКД в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

Fig. 3. Box-and-whisker plot: ADC-value in the solid component of metastases, depending on the localization of the primary NET

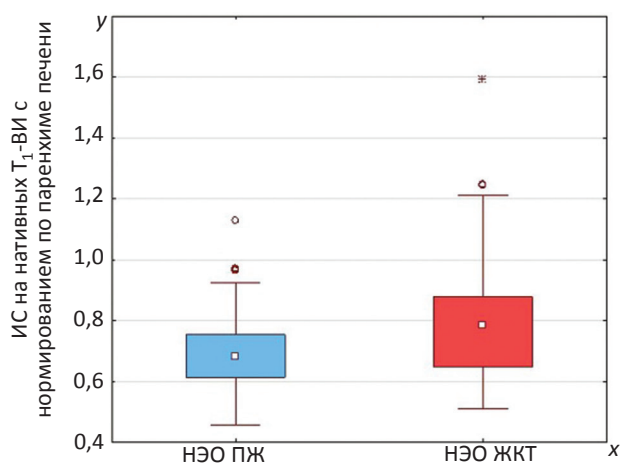


Рис. 4. Диаграмма значений ИС на нативных T_1 -ВИ с нормированием по паренхиме печени в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

Fig. 4. Box-and-whisker plot: SI on native T_1 -WI normalized to hepatic parenchyma in the solid component of metastases, depending on the localization of the primary NET

ЖКТ, $p = 0,00018$ (рис. 4), что не противоречит данным литературы, однако результаты не были подтверждены при оценке ИС без и с нормированием по мышце.

При анализе постконтрастных T_1 -ВИ в артериальную фазу КУ были выявлены более высокая ИС и более активное накопление МРКС с нормированием по паренхиме в группе с НЭО ПЖ по сравнению с НЭО ЖКТ, $p = 0,02936$, $p = 0,00018$ соответственно (рис. 5). Накопление МРКС без и с нормированием по мышце существенно не различалось в группах.

В группе НЭО ПЖ были выявлены более высокая ИС солидного компонента печёночных метастазов, накопления им МРКС без и с нормированием по паренхиме в венозную фазу КУ по сравнению с группой НЭО ЖКТ, $p = 0,0004$, $p = 0,00263$, $p = 0,000002$, $p = 0,00602$ соответственно (рис. 6, 7).

В отсроченную фазу КУ было выявлено более низкое накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени в группе НЭО ПЖ по сравнению с НЭО ЖКТ, $p = 0,00022$, однако различий между ИС и накоплением МРКС без и с нормированием по мышце не отмечалось. Также было выявлено более длительное вымывание МРКС метастазами НЭО ЖКТ по сравнению с ПЖ, $p = 0,0057$, что противоречит данным [6].

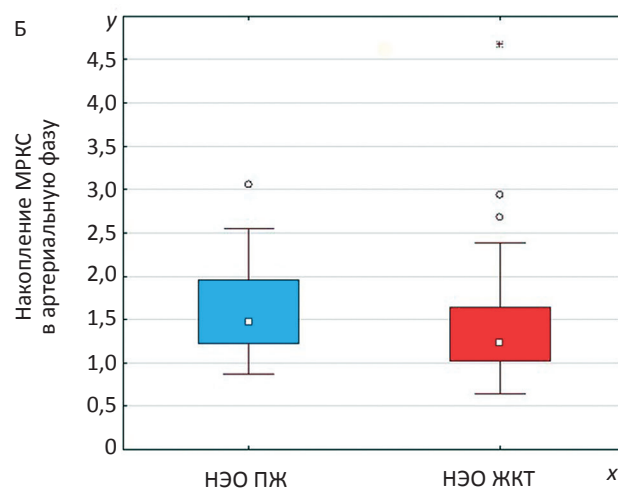
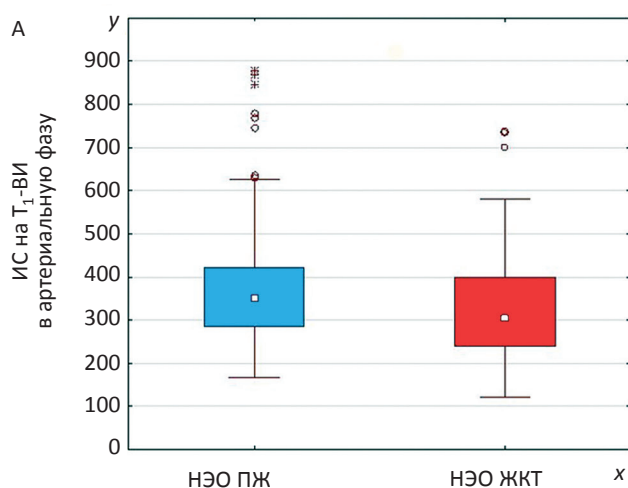


Рис. 5. Диаграммы значений ИС (А) и накопления МРКС (Б) на T_1 -ВИ в артериальную фазу КУ в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

Fig. 5. Box-and-whisker plot: SI (A) and MRCA accumulation (Б) on post-contrast T_1 -WI on arterial phase in the solid component of metastases, depending on the localization of the primary NET

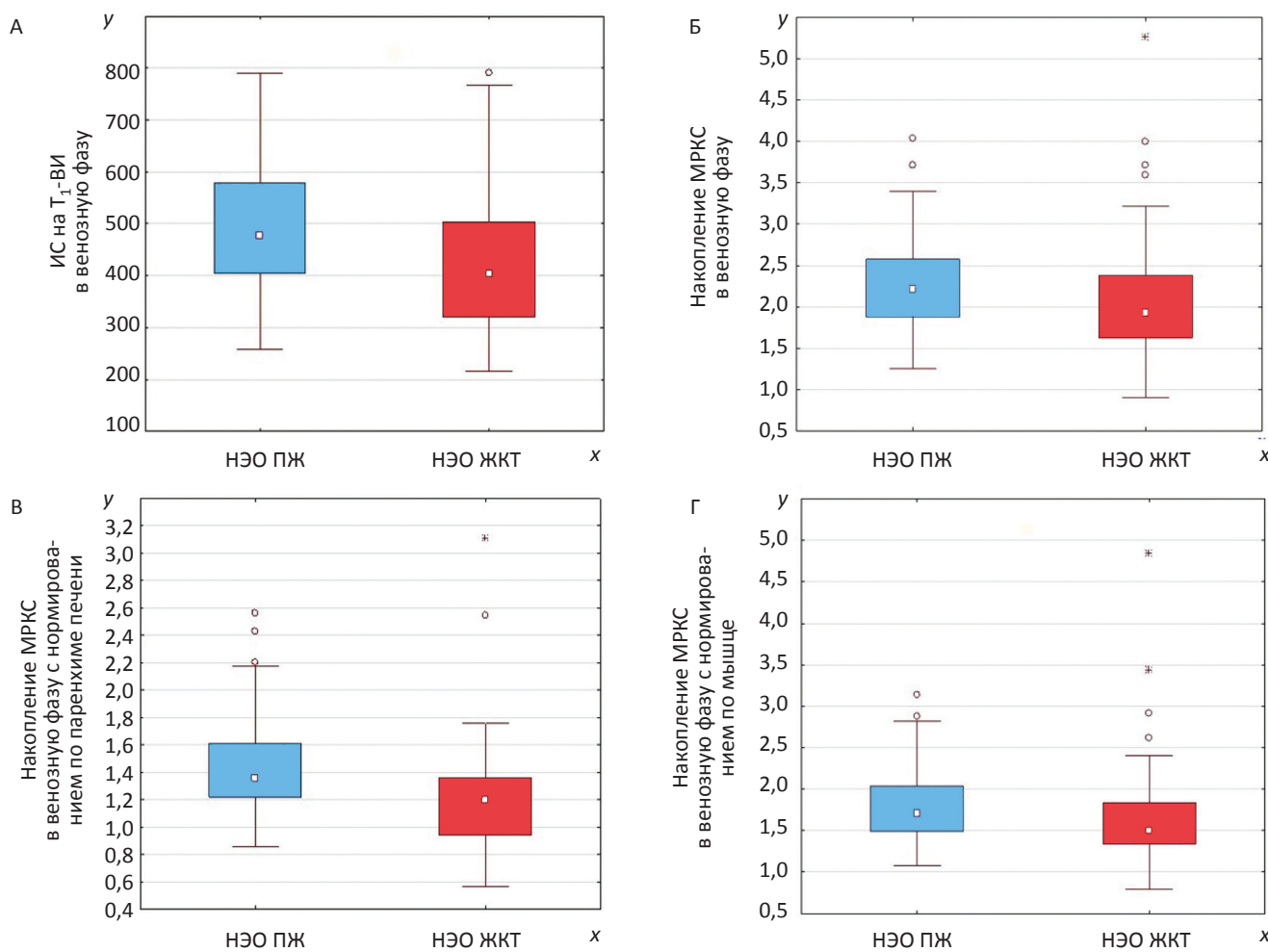


Рис. 6. Диаграммы значений ИС (А) и накопления МРКС без нормирования (Б), а также с нормированием по паренхиме печени (В) и мышце Г на Т₁-ВИ в венозную фазу КУ в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО
 Fig. 6. Box-and-whisker plot: SI (A) and MRCA accumulation without normalization (Б), normalized to hepatic parenchyma (В) and muscle (Г) on post-contrast T₁-WI on venous phase in the solid component of metastases, depending on the localization of the primary NET

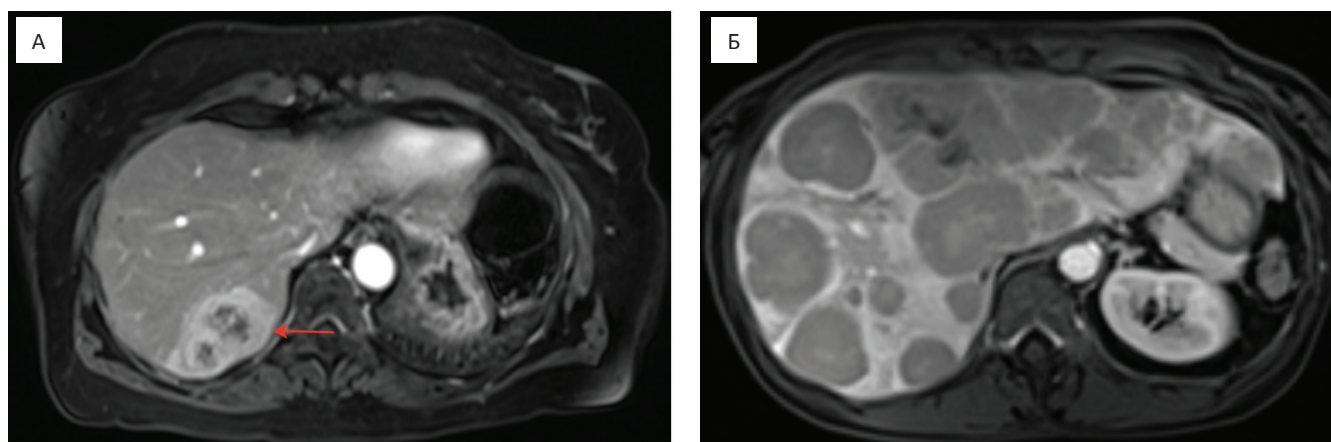


Рис. 7. МРТ органов брюшной полости в венозную фазу КУ в аксиальной проекции:
 А — метастазы НЭО ПЖ; Б — метастазы НЭО ЖКТ
 Fig. 7. Abdominal post-contrast MRI on venous phase in the axial plane: А — pancreatic mNETs; Б — gut mNETs

Следует отметить, что группы пациентов с НЭО ПЖ и ЖКТ, включённых в исследование, не были рандомизированы по степени злокачественности опухолевой ткани: среди пациентов, страдающих НЭО ЖКТ, доля метастазов степени злокачественности G₁ была выше. Однако с учётом данных литературы, касающихся различий в характере солидного компонента метастазов НЭО между группами с разной степенью злокачественности, отсутствие рандомизации не могло исказить данные, полученные на T₂-ВИ НАСТЕ FS, ИКД-картах и нативных T₁-ВИ, потому что они не изменяются в зависимости от степени злокачественности НЭО [8]. Для метастазов с более низкой степенью злокачественности в литературе описано более активное накопление МРКС, что позволило предполагать увеличение доли высоковазуляризованных тканей в метастазах НЭО ЖКТ в данном исследовании [8]. Однако полученные результаты противоположны: степень накопления МРКС метастазами НЭО ПЖ оказалась выше, что дополнительно подчёркивает влияние локализации первичного очага на характер КУ метастазов в печени.

Более подробные данные количественных характеристик МР-сигнала солидного компонента метастазов, значимо различающиеся в группах с различной локализацией первичной НЭО, представлены в табл. 1.

Регрессионный анализ оценки значимости всех параметров, различавшихся между группами метастазов НЭО ПЖ и ЖКТ (ИС на T₂-ВИ НАСТЕFS с нормированием по мышце, значение ИКД, ИС на нативных T₁-ВИ с нормированием по паренхиме печени, ИС и накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени в артериальную фазу КУ, ИС и накопление МРКС без и с нормированием по паренхиме и мышце в венозную фазу КУ, накопление МРКС с нормированием по паренхиме в отсроченную фазу КУ, вымывание МРКС), позволяет по качественному критерию «локализация первичной НЭО» получить весовую функцию высокой адекватности реальной зависимости ($F/F_{кр} = 0,439/1,3$), при $n = 65$

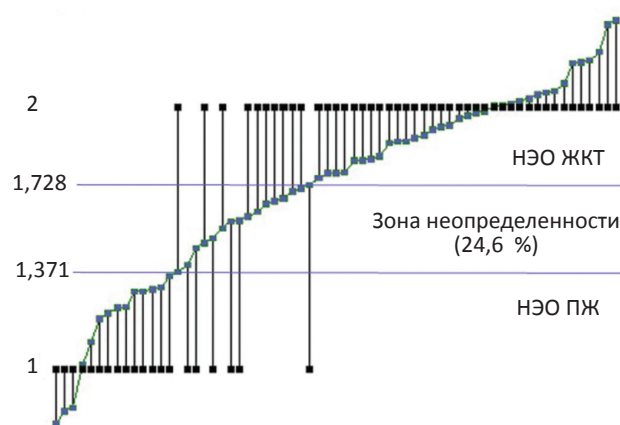


Рис. 8. График прогноза локализации первичной НЭО по данным регрессионного анализа в сравнении с её фактической локализацией

Fig. 8. The forecast graph of the primary NET localization according to the regression analysis in comparison with its actual localization

с погрешностью всего 33,8 % от критического значения погрешности по критерию Фишера (рис. 8).

Наиболее значимым из факторов, как и следовало ожидать исходя из данных простой статистики, оказалась ИС в венозную фазу КУ. Изменение направленности некоторых факторов по сравнению с данными простой статистики, например ИС на T₁-ВИ в артериальную фазу КУ, может быть связано с влиянием более значимого фактора, значение которого коррелирует с ними (ИС на T₁-ВИ в венозную фазу КУ). Полученные данные могут интерпретироваться только в комплексе всех факторов и не должны переноситься на оценку каждого параметра по отдельности.

На основе полученной функции была создана анкета, с помощью которой можно автоматически рассчитать прогноз локализации первичной опухоли после введения необходимых МРТ-характеристик метастазов в печени (рис. 9).

Точность полученной модели выявления локализации первичной НЭО в ЖКТ по сравнению с ПЖ по МРТ-признакам метастазов в печени при пороговом значении 1,583 составила 93,8 %, чувствительность — 93,3 %, специфичность — 95 %, ППЦ — 97,7 %, ОПЦ — 86,4 %. Значение площади

Таблица 1

Количественные характеристики МР-сигнала солидного компонента метастазов, значительно различающиеся в группах с разной локализацией первичной НЭО
Quantitative characteristics of the MR signal of the solid component of metastases, significantly different in varying localization of primary NET groups

Показатель	Нормирование	<i>p</i>	Локализация НЭО	Медиана	Мин. значение	Макс. значение	Стандарт. отклонение
Нативные МР-изображения							
ИС на T ₂ -ВИ HASTE FS	По мышце	0,00299	ПЖ	2,9	1,74	5,62	1,1
			ЖКТ	3,71	1,63	9,21	1,94
Значение ИКД	Нет	0,01024	ПЖ	1036	551	2293	402
			ЖКТ	846	465	2745	429
ИС на T ₁ -ВИ	По печени	0,00018	ПЖ	0,7	0,46	1,13	0,12
			ЖКТ	0,79	0,51	1,59	0,19
Артериальная фаза КУ							
ИС на T ₁ -ВИ	Нет	0,02936	ПЖ	351	167	878	161
			ЖКТ	306	121	737	129
Накопление МРКС	По печени	0,00018	ПЖ	1,48	0,88	3,07	0,45
			ЖКТ	1,24	0,64	4,68	0,59
Венозная фаза КУ							
ИС на T ₁ -ВИ	Нет	0,0004	ПЖ	477	250	790	129
			ЖКТ	405	216	792	132
Накопление МРКС	Нет	0,00263	ПЖ	2,22	1,25	4,05	0,55
			ЖКТ	1,93	0,9	5,26	0,69
Накопление МРКС	По печени	0,000002	ПЖ	1,37	0,85	2,56	0,34
			ЖКТ	1,2	0,56	3,11	0,38
Накопление МРКС	По мышце	0,00602	ПЖ	1,71	1,08	3,14	0,45
			ЖКТ	1,5	0,79	4,85	0,57
Отсроченная фаза КУ							
Накопление МРКС	По печени	0,00022	ПЖ	1,39	0,93	2,21	0,26
			ЖКТ	1,26	0,63	2,26	0,31
Вымывание	Нет	0,0057	ПЖ	0,92	0,42	1,39	0,15
			ЖКТ	0,98	0,55	2,07	0,23

под ROC-кривой AUC составило 0,978, что соответствует отличному качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок (рис. 10). Полученная на основе регрессионного анализа модель определения

локализации первичной НЭО позволяет существенно улучшить точность метода по сравнению с отдельным использованием какой-либо из последовательностей.

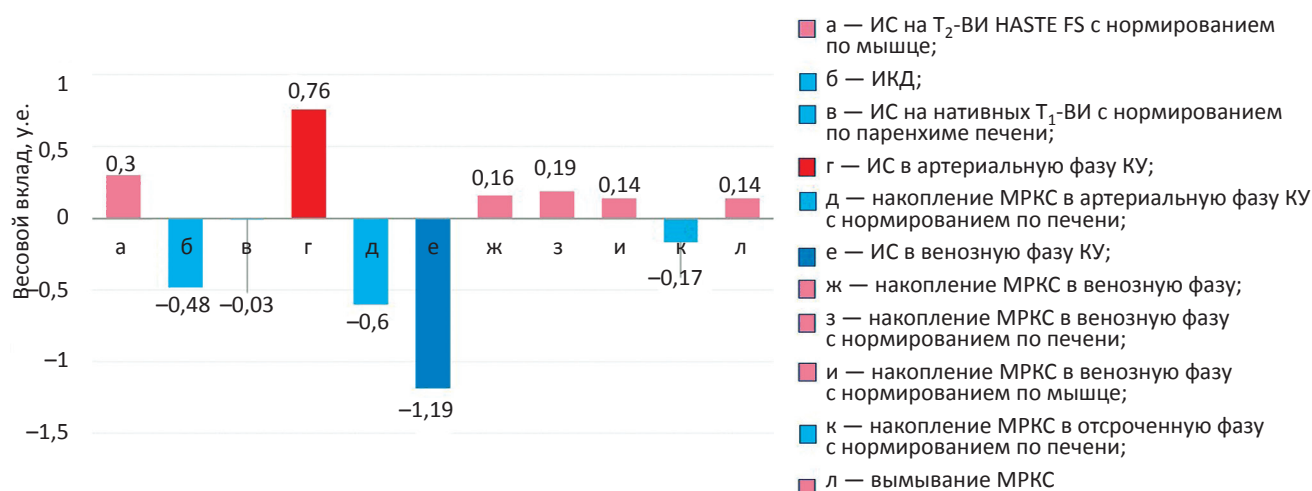


Рис. 9. Весовые вклады регрессионного анализа факторов по критерию «Локализация первичной НЭО»

Fig. 9. Regression analysis factors weights for the criterion "The localization of primary NET"

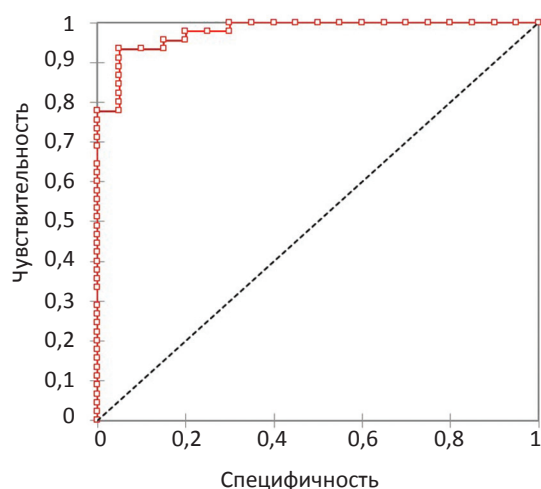


Рис. 10. ROC-кривая прогностической модели, полученной методом регрессионно-факторного анализа, в определении локализации первичной НЭО в ЖКТ или в ПЖ по МРТ-характеристикам метастазов в печени

Fig. 10. ROC-curve of the regression-factor analysis prognostic model in determining the localization of the primary pancreatic or gut NET according to the MR-hallmarks of liver metastases

Выводы

Таким образом, для метастазов НЭО ЖКТ по сравнению с НЭО ПЖ характерны более низкое значение ИКД, менее выраженное накопление МРКС в венозную фазу

КУ, более длительное вымывание МРКС в солидном компоненте очагов. Полученные данные могут быть использованы для составления персонализированного плана обследования пациентов с метастазами НЭО в печени из невыявленного первичного очага.

Список литературы

1. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;1:6-32. DOI: 10.1136/gut.2004.053314.
2. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumour liver metastases. *Int J Hepatol*. 2012. DOI: 10.1155/2012/819193.
3. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-76. DOI: 10.1159/000335597
4. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Third Edition. Saunders. 2010. 960 p.
5. Bellizzi AM. Assigning Site of Origin in Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Clinically Significant Application of Diagnostic Immunohistochemistry.

- AdvAnat Pathol. 2013;20(5):285-314. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3182a2dc67
6. Hussain SM. Liver MRI. Correlation with other imaging modalities and histopathology. 2007. DOI: 10.1007/978-3-540-68239-4.
 7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Нейроэндокринные опухоли. 2017. [Ministry of health of the Russian Federation. Clinical recommendations: Neuroendocrine tumors. 2017. (In Russ.)].
 8. Лаптева МГ, Сергеева ОН, Шориков МА, Долгушин БИ. Возможности МРТ с контрастным усилением в оценке степени дифференцировки метастазов нейроэндокринных опухолей в печени. Диагностическая и интервенционная радиология. 2020;1(14):11-7. [Lapteva MG, Sergeeva ON, Shorikov MA, Dolgushin BI. The role of MRI with contrast enhancement in assessment of differentiation grade of liver metastases of neuroendocrine tumors. Journal Diagnostic & interventional radiology. 2020;14(1);11-7. (In Russ.)]. DOI: 10.25512/DIR.2020.14.1.01

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.

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

Лаптева Мария Георгиевна — врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2395-3219, AuthorID: 1007893, mglapteva@inbox.ru.

Сергеева Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 5427-7357, AuthorID: 907223, 7s_olga@mail.ru.

Шориков Максим Андреевич — врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 1393-1437, AuthorID: 1007860, mshorikov@gmail.com.

Колосов Евгений Анатольевич — главный специалист группы медицинской кибернетики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, factor-prog@yandex.ru.

Тарачкова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e.v.tarachkova@yandex.ru.

Горбунова Вера Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, AuthorID: 140309, veragorbounova@mail.ru.

Долгушин Борис Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, директор НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, академик РАН, SPIN-код: 2623-8259, AuthorID: 313365, dolgushinb@mail.ru

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

The MRI-Hallmarks of Liver Neuroendocrine Metastases with Different Localization of Primary Neuroendocrine Tumor**M.G. Lapteva, O.N. Sergeeva, M.A. Shorikov, E.A. Kolosov, E.V. Tarachkova, V.A. Gorbunova, B.I. Dolgushin**

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

Abstract

Purpose: To identify the MRI-hallmarks of liver metastatic neuroendocrine tumors (mNETs) with different localization of primary tumor.

Material and methods: 75 liver mNET patients were enrolled in the study. The hepatic metastasis patients were divided into two groups: with pancreatic mNETs ($n = 37$) and with gastrointestinal tract (gut) mNETs ($n = 38$), including those of a stomach, small and large bowel, and appendicular primary. All patients underwent abdominal contrast-enhanced MRI with the measurement: the number and the maximum size of the lesions, the presence and size of avascular zones in the lesions, the presence of MRI signs of hemoglobin degradation products. In the region of interest, which corresponded to a rounded section in the solid portions of metastases, were measured quantitative indicators of signal intensity on T₂-weighted images (WI), native and post-contrast T₁-WI, the degree of accumulation of MR contrast agent (MRCA) and its washout, the value of apparent diffusion coefficient (ADC). A total of 171 lesions were assessed. The data were compared in the varying localization of the primary NET groups of patients.

Results: The study demonstrated that the solid portion of the gut mNETs compared with that of the pancreatic mNETs are characterized by lower ADC-value ($p = 0.0102$, medians: pancreatic mNETs — $1036 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, gut mNETs — $846 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), less active accumulation of MRCA on the arterial ($p = 0.0002$, medians: pancreatic mNETs — 1.48, gut mNETs — 1.24) and venous ($p = 0.0026$, median: pancreatic mNETs — 2.22, gut mNETs — 1.9) phases of contrast enhancement, longer washout of MRCA ($p = 0.0057$, median: pancreatic mNETs — 0.92, gut mNETs — 0.98). Based on regression-factor analysis, a model for determining the localization of primary tumors based on MRI signs of liver mNETs was created with an accuracy of 93.8 %.

Conclusion: Gut mNETs compared with that of the pancreatic mNETs are characterized by lower ADC-value, less active accumulation and longer washout of MRCA. The data can be used to draw up a personalized examination plan of patient with liver mNETs from the unknown primary.

Key words: *magnetic resonance imaging, liver metastases, neuroendocrine tumors*

For citation: Lapteva MG, Sergeeva ON, Shorikov MA, Kolosov EA, Tarachkova EV, Gorbunova VA, Dolgushin BI. The MRI-Hallmarks of Liver Neuroendocrine Metastases with Different Localization of Primary Neuroendocrine Tumor. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):39-50. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-39-50

Information about the authors:

Lapteva M.G. <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>.
Sergeeva O.N. <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>.
Shorikov M.A. <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>.
Tarachkova E.V. <https://orcid.org/0000-0001-9051-474X>.
Gorbunova V.A. <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>.
Dolgushin B.I. <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ

Е.В. Ковалева¹, Е.А. Гудилина¹, Т.Ю. Данзанова^{1,2}, Г.Т. Синюкова¹, П.И. Лепэдату¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Контакты: Гудилина Елена Анатольевна, goodilinaea@gmail.com

Реферат

Цель: Оценить возможности ультразвуковой эластографии в оценке эффективности лечения больных со специфическим поражением периферических лимфатических узлов при лимфопролиферативном поражении.

Материал и методы: Для оценки возможностей ультразвуковой эластографии в оценке эффективности лечения проведено ультразвуковое исследование 93 больным лимфомой с поражением периферических лимфатических узлов в динамике до лечения и после 2/3 курсов химиотерапии с использованием технологий Acoustic Force Radiation Impulse (ARFI — эластография сдвиговой волной) и eSie Touch (компрессионная эластография).

Результаты: Оценка динамики средних, минимальных и максимальных значений скорости сдвиговой волны продемонстрировала статистически значимые различия. Наиболее достоверные изменения зафиксированы при оценке средних и максимальных показателей скорости сдвиговой волны ($p = 0,0000001$). Также после двух/трех циклов химиотерапии достоверно реже встречался показатель X,XX м/с ($p = 0,000001$), которой ранее выявлялся в ЛУ с самой жесткой структурой. При компрессионной ультразвуковой эластографии зафиксировано смягчение структуры ЛУ в виде увеличения частоты встречаемости I и II эластотипов.

Выводы: Наше исследование подтверждает, что ультразвуковая эластография позволяет в короткий срок и без негативного воздействия ионизирующего излучения на пациента оценить эффективность подобранной схемы химиотерапии.

Ключевые слова: лимфома, эффективность лечения, лимфатические узлы, ультразвуковая эластография

Для цитирования: Ковалева Е.В., Гудилина Е.А., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И. Оценка эффективности лечения лимфомы с поражением периферических лимфатических узлов методом ультразвуковой эластографии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):51-9.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-51-59

Введение

В настоящее время недостаточно изучены ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки измененных периферических лимфатических узлов (ЛУ), основанные на результатах ультразвуковой эластографии. В большинстве зарубежных публикаций поверхностные ЛУ, пораженные при лимфоме и метастазах, включены в единую группу злокачествен-

ных изменений ЛУ в целях их дальнейшей дифференцировки с доброкачественными изменениями ЛУ. Также, на данный момент существуют лишь единичные работы, посвященные изучению возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке эффективности лечения больных лимфомой с поражением периферических ЛУ. Появление современных ультразвуковых технологий, таких как эластография, позволяет более детально

изучить структуру, а именно эластические свойства измененных ЛУ [1, 2].

В последние годы для оценки состояния ЛУ все более широко используется метод ультразвуковой эластографии [3, 4]. К видам ультразвуковой эластографии, используемым для данной цели, относятся компрессионная эластография (качественная оценка деформации) и эластография сдвиговой волной точечная и двумерная (количественная оценка жесткости) [5]. К точечной ультразвуковой эластографии относится технология Acoustic radiation force impulse (ARFI), представленная двумя приложениями Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) и Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ). Информативность ультразвуковой эластографии обусловлена тем, что злокачественные образования характеризуются большей механической жесткостью, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли [6].

В литературе имеется только одно сообщение об использовании компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной в оценке эффективности лечения лимфомы на небольшой группе пациентов. В оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических ЛУ данная методика является перспективной. Squillací E. et al произведена оценка возможности применения компрессионной эластографии в оценке эффективности лечения больных рефрактерной лимфомы Ходжкина (ЛХ) таргетным препаратом (брентуксимаб ветодин) [7]. В ходе исследования было обнаружено, что некоторые варианты цветового эластографического картирования являлись прогностически значимыми для ответа на терапию брентуксимабом. Также было выявлено, что ранний ответ на лечение можно определить на основании снижения индекса эластичности после трех циклов терапии. Однако авторы сделали вывод, что необходимы дальнейшие исследования возможностей ультразвуковой эластографии в мониторинге ответа на лечение больных ЛХ [7].

Материал и методы

В нашем исследовании проведена оценка результатов компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной пораженных при лимфоме поверхностных ЛУ до лечения и после двух/трех циклов химиотерапии у 93 больных, из которых 67 (72,0 %) с диагнозом лимфомы Ходжкина (ЛХ) и 26 (28,0 %) — неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Контрольное исследование проводилось пациентам после второго или третьего цикла химиотерапии в рамках первой и второй линий терапии. Распределение пациентов в зависимости от достигнутого промежуточного эффекта от химиотерапии выглядело следующим образом: полная ремиссия $n = 16$; частичная ремиссия $n = 47$; стабилизация $n = 29$; прогрессирование $n = 1$. Из этого следует, что у 92 больных была зафиксирована положительная динамика в ходе подобранного лечения.

Ультразвуковая эластография (компрессионная эластография и точечная эластография сдвиговой волной) проводилась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S2000 по технологиям Acoustic Force Radiation Impulse (ARFI — эластография сдвиговой волной) и eSie Touch (компрессионная эластография). Технология ARFI была представлена приложениями Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) и Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ). Оценка полученных цветовых эластограмм проводилась на основе четырехступенчатой классификации по Furukawa M.K. [8]. Furukawa M.K. et al. (2007 г.) разработали систему качественной оценки результатов компрессионной эластографии ЛУ, согласно которой выделяют четыре типа жесткости ЛУ (рис. 1):

— первый тип (мягкие) — более 80 % от площади поперечного сечения окрашивается в красный или зеленой цвета;

— второй тип — 50–80 % от поперечного сечения окрашивается в красный или зеленой цвета;

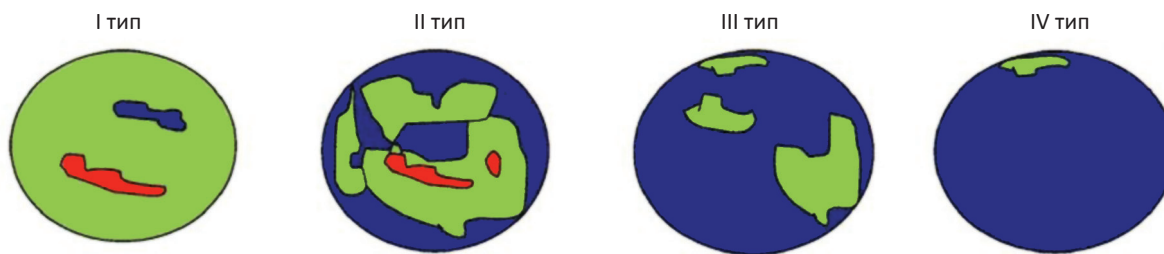


Рис. 1. Четырехступенчатая система качественной оценки результатов компрессионной эластографии ЛУ по Furukawa M.K. et al. (2007) [8]

Fig. 1. Four-step system of qualitative assessment of the results of compression elastography of the LN according to Furukawa M.K. et al. (2007) [8]

— третий тип — 50–80 % от поперечного сечения окрашивается в синий цвет;

— четвертый тип (жесткие) — более 80 % от площади поперечного сечения окрашивается в синий цвет.

Для оценки полученных серошкальных эластограмм применялась шестиступенчатая классификация, предложенная Zhang F. et al [9] (рис. 2):

- 1 тип — гомогенная белая структура (мягкая) с единичными мелкими вкраплениями черного цвета;
- 2 тип — большая часть белого цвета с небольшими участками черного;

- 3 тип — одинаковое количество белых и черных участков;
- 4 тип — большая часть черного цвета с небольшими участками белого;
- 5 тип — гомогенная черная структура (жесткая) с единичными мелкими вкраплениями белого цвета;
- 6 тип — полностью черная структура (жесткая).

Помимо качественной оценки эластограммы в режиме VTI проводилась оценка соотношения площадей (Area Ratio) контура ЛУ на изображении в В-режиме к контуру ЛУ на эластограмме при помощи функции Area Ratio (рис. 3).

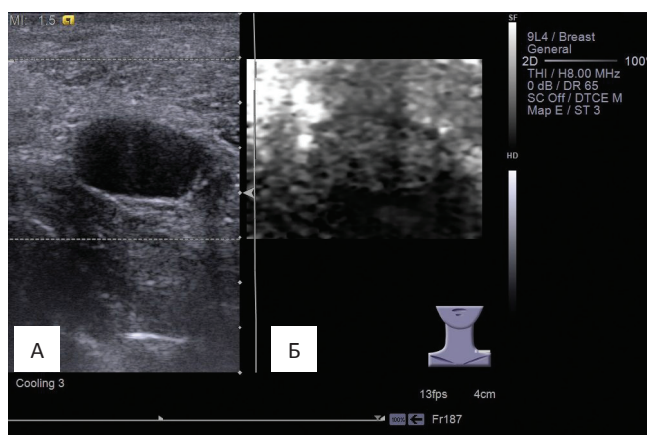


Рис. 2. Изображение измененного надключичного ЛУ при лимфоме Ходжкина в режиме VTI, соответствующее 4 эластотипу по Zhang F. et al [9]: А — изображение в В-режиме; Б — серошкальная эластограмма
Fig. 2. Image of the altered supraclavicular lymphoma in Hodgkin's lymphoma in the VTI mode, corresponding to the 4 elastotype according to Zhang F. et al [9]: А — image in B-mode; Б — gray-scale elastogram

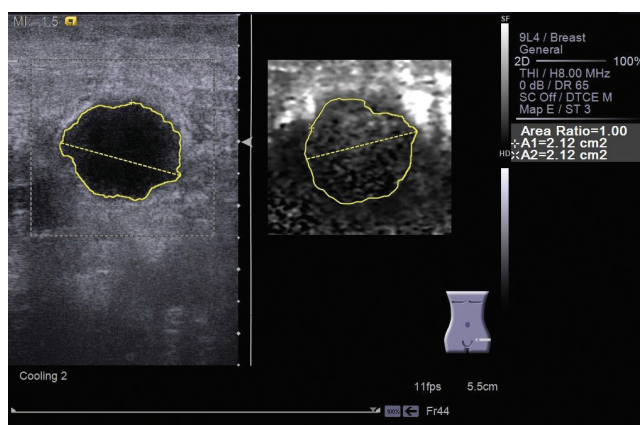


Рис. 3. Изображение измененного пахового ЛУ при лимфоме Ходжкина в режиме VTI с определением соотношения площадей контуров ЛУ на изображении в В-режиме и на эластограмме [2]

Fig. 3. Image of the altered inguinal lymphoma in Hodgkin's lymphoma in the VTI mode with the determination of the ratio of the areas of the LN contours in the B-mode image and on the elastogram [2]

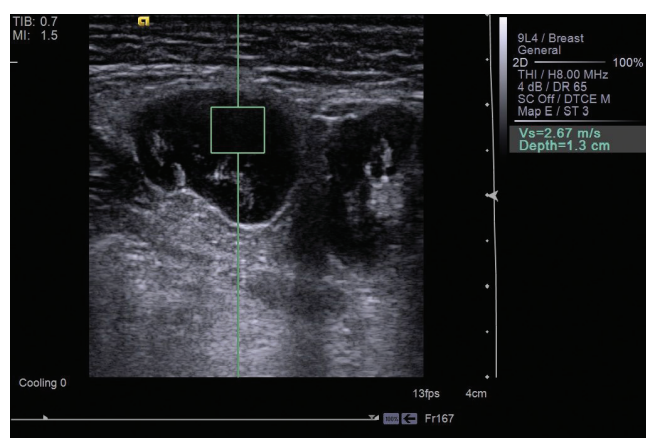


Рис. 4. Измерение скорости сдвиговой волны в измененном подмышечном ЛУ при диффузной В-крупноклеточной лимфоме с помощью режима VTQ

Fig. 4. Measurement of shear wave velocity in the altered axillary LN in diffuse large B-cell lymphoma using the VTQ mode

На рис. 4 представлен результат использования режима VTQ, позволяющего определить скорость сдвиговой волны (в м/с) в измененном поверхностном ЛУ путем наложения окна интереса размерами 0,7×0,5 см на стандартное серошкальное ультразвуковое изображение (рис. 4).

При измерении скорости сдвиговой волны датчик устанавливался перпендикулярно исследуемой области, окно интереса — в область измененного лимфатического узла. Процесс измерения скорости

сдвиговой волны производился в автоматическом режиме посредством последовательного нажатия кнопки Update на панели ультразвукового аппарата. Для получения достоверного среднего значения скорости сдвиговой волны выполнялось не менее 10 измерений. Также в исследование были включены минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования 93 пациентов с лимфопролиферативным поражением периферических ЛУ до лечения и после двух/трех циклов химиотерапии на первом этапе исследования были распределены согласно классификации Furukawa M.K. et al и представлены в табл. 1.

После двух/трех циклов химиотерапии преобладал III эластотип жестко-неоднородной структуры ЛУ так же, как и до лечения. Однако было отмечено незначительное увеличение числа пациентов, у которых выявлено смягчение структуры ЛУ в виде увеличения частоты встречаемости I и II эластотипов.

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной представлена двумя вариантами оценки жесткости тканей: количественный — при помощи технологии Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ); каче-

Таблица 1

Распределение больных относительно частоты встречаемости эластотипов согласно классификации Furukawa M.K. et al. [8] до лечения и в процессе химиотерапии

Distribution of patients with respect to the frequency of occurrence of elastotypes according to the classification of Furukawa M.K. et al. [8] before and during chemotherapy

Типы цветовых эластограмм при компрессионной эластографии	До лечения		В процессе химиотерапии		p
	абс.	%	абс.	%	
I тип	0	0,0	2	2,2	
II тип	7	7,5	14	15,0	0,0817
III тип	55	59,1	53	57,0	—
IV тип	31	33,3	22	23,6	0,097
Периферические ЛУ не определяются	—	—	2	2,2	

Таблица 2

Показатели скорости сдвиговой волны у больных лимфой до лечения и в процессе химиотерапии

Indicators of shear wave velocity in patients with lymph before treatment and during chemotherapy

Значения скорости сдвиговой волны	До лечения	В процессе химиотерапии	<i>p</i>
Средняя скорость сдвиговой волны, м/с	2,581 ± 0,664	2,217 ± 0,435*	0,000017
Минимальная скорость сдвиговой волны, м/с	1,939 ± 0,555	1,797 ± 0,516*	0,048
Максимальная скорость сдвиговой волны, м/с	3,329 ± 0,975	2,689 ± 0,713*	0,0000001

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p < 0,05$

ственный — с использованием приложения Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI).

Приложение VTQ позволило измерить скорость сдвиговой волны в пораженном поверхностном ЛУ как до лечения, так и после первых двух/трех циклов химиотерапии. Чем больше скорость сдвиговой волны, тем жестче исследуемая ткань. Тенденция к формированию более мягкой структуры в процессе лечения, выявленная при компрессионной эластографии, подтверждается снижением скорости сдвиговой волны (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что средние, минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны достоверно снижались в процессе химиотерапии (рис. 5). Наиболее статистически значимые изменения зафиксированы при оценке сред-

них и максимальных показателей скорости сдвиговой волны ($p = 0,000017$ и $p = 0,0000001$ соответственно). Также после двух/трех циклов химиотерапии достоверно реже встречался показатель X,XX м/с ($p = 0,00001$): до лечения данный параметр встречался у 36 (38,7 %) пациентов; в процессе химиотерапии — у 8 (8,6 %) пациентов. Таким образом, в процессе лечения значительно снижается жесткость измененных периферических ЛУ.

В режиме VTI на первом этапе проводилась качественная оценка полученных серошкальных эластограмм измененных ЛУ при лимфоме до лечения и в ходе химиотерапии с применением ранее описанной классификации Zhang F. et al. [9]. Полученные результаты представлены в табл. 3.

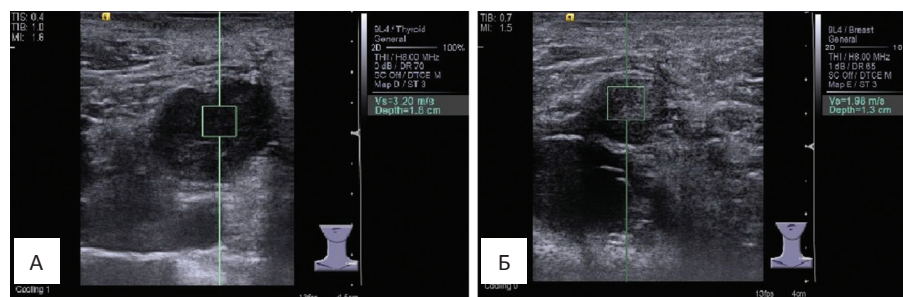


Рис. 5. Изменение жесткости надключичного ЛУ при ЛХ: А — скорость сдвиговой волны до лечения составила 3,20 м/с; Б — скорость сдвиговой волны после двух циклов химиотерапии была 1,98 м/с

Fig. 5. Changes in the stiffness of the supraclavicular LN at HL: A — shear wave velocity before treatment was 3.20 m/s; B — the shear wave velocity after two cycles of chemotherapy was 1.98 m/s

Таблица 3

Распределение больных лимфомой в зависимости от частоты встречаемости серошальных эластотипов VTI, согласно классификации Zhang F. et al [9], до лечения и в процессе химиотерапии

Distribution of patients with lymphoma depending on the frequency of occurrence of gray-scale elastotypes VTI, according to the classification of Zhang F. et al [9], before treatment and during chemotherapy

Типы серошальных эластограмм при исследовании в режиме VTI	До лечения		В процессе химиотерапии		p
	абс.	%	абс.	%	
Тип 1	0	0,0	2	2,2	
Тип 2	4	4,3	17	18,3*	0,0022
Тип 3	22	23,7	48	51,6*	0,0001
Тип 4	52	55,9	20	21,5*	0,00001
Тип 5	15	16,1	4	4,3*	0,0068
Тип 6	0	0,0	0	0	
ЛУ не определяются	—	—	2	2,2	

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p < 0,05$

В связи с тем, что приложение VTI является модификацией эластографии сдвиговой волной, дополнительные поперечные импульсы генерируются автоматически, а не при помощи ручной компрессии (как при компрессионной эластографии), что позволяет получить более объективные серошальные эластограммы. Также применение шестиступенчатой классификации позволяет более детально изучить

эластические свойства измененных ЛУ. Из этого следует, что данная методика является более чувствительной к изменениям жесткости ЛУ, вызванным лечебным патоморфозом. Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о достоверном уменьшении количества жестких зон в структуре пораженного поверхностного ЛУ (рис. 6). Этот факт проявляется снижением частоты встречаемости четвертого и пятого

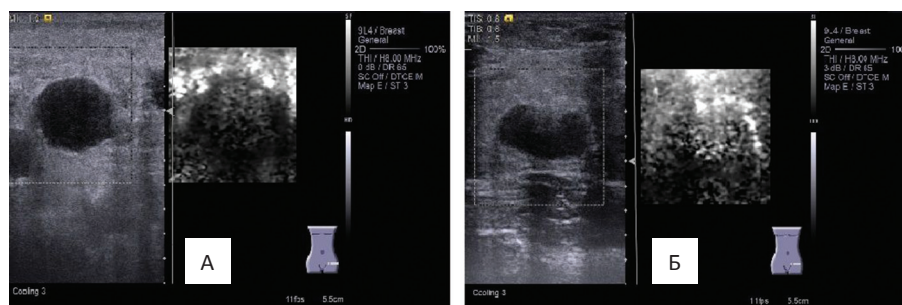


Рис. 6. Оценка жесткости пахового ЛУ в процессе химиотерапии с использованием технологии VTI: А — пятый эластотип измененные пахового ЛУ до лечения; Б — третий эластотип после второго цикла химиотерапии

Fig. 6. Assessment of the stiffness of the inguinal lymph node during chemotherapy using VTI technology: A — the fifth elastotype of the altered inguinal lymph node before treatment; Б — third elastotype after the second cycle of chemotherapy

эластотипов после двух/трех циклов химиотерапии ($p = 0,00001$ и $p = 0,0068$ соответственно). При этом эластотипы 2 и 3 стали встречаться достоверно чаще ($p = 0,0022$ и $p = 0,0001$ соответственно).

В нашем исследовании впервые изучены возможности параметра Area ratio в оценке эффективности лечения больных лимфомой с поражением периферических ЛУ. Данный параметр представлен отношением площади измененного ЛУ в В-режиме к площади его серошкальной эластограммы. Полученное значение является отражением степени распространенности жесткой патологической опухолевой ткани за пределы пораженного ЛУ. В настоящем исследовании было выявлено, что при лимфоме злокачественные клетки не выходят за капсулу ЛУ, в отличие от метастазов. Следовательно, ожидалось, что в процессе лечения параметр Area ratio не поменяет свое значение, что в результате и подтвердилось в нашем исследовании. До лечения данный параметр составил $1,027 \pm 0,194$, после двух/трех циклов лечения — $1,045 \pm 0,235$. Статистически значимых различий данного параметра до лечения и на момент первого контрольного обследования в процессе химиотерапии выявлено не было ($p = 0,543$).

Заключение

Таким образом, на основании результатов, полученных при оценке качественных и количественных параметров ультразвуковой эластографии, можно сделать вывод, что при лечебном патоморфозе (при положительной динамике) жесткость периферических ЛУ, пораженных при лимфоме, снижается. Данный феномен, вероятнее всего, связан с сокращением не только пула злокачественных клеток, но и неопухолевых (макрофагов, лейкоцитов, лимфоцитов) из ЛУ под воздействием специфического лекарственного лечения, тем самым снижая плотность и жесткость измененного ЛУ. Из этого следует, что ультразвуковая эластография позволяет достоверно оце-

нить изменения эластических свойств пораженных ЛУ в ходе лечения. Наиболее чувствительным методом в данном аспекте оказалась эластография сдвиговой волной с оценкой как количественных, так и качественных параметров.

Список литературы

1. Ковалева ЕВ, Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в подходе к предварительной промежуточной оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина. Онкогематология. 2019;14(4):40-6. [Kovaleva EV, Danzanova TYu, Sinyukova GT, et al. Successful use of ultrasound elastography in the preliminary intermediate evaluation of therapeutic response in patients with Hodgkin's lymphoma. Oncohematology. 2019;14(4):40-6. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-40-46.
2. Ковалева ЕВ, Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей. Онкогематология. 2020;15(2):25-31. [Kovaleva EV, Danzanova TYu, Sinyukova GT, et al. Successful experience in the use of ultrasound elastography in the differentiating of lymphomatous and metastatic superficial lymphadenopathy. Oncohematology. 2020;15(2):25-31. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-00-00.
3. Khanna R, Sharma A.D, Khanna S, et al. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. World J Surg Oncol. 2011(9):29-32. DOI: 10.1186/1477-7819-9-29.
4. Ковалева ЕВ, Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ и др. Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов. Онкогематология. 2020;15(1):59-64. [Kovaleva EV, Danzanova TYu, Sinyukova GT, et al. Evaluation of the possibilities of shear wave elastography for differentiation of lymphomatous and reactive changes of superficial lymph nodes. Oncohematology. 2020;15(1):59-64. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-59-64.
5. Митьков ВВ, Митькова МД. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015(2):94-108. [Mitkov VV, Mitkova MD. Ultrasound shear wave elastography. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015(2):94-108. (In Russ.)].

6. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography—initial experience. *Radiology*. 2007;243(1):258-67. DOI: 10.1148/radiol.2431052032
7. Squillaci E, Antonicoli M, Manenti G, et al. Real-time ultrasound elastography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;8(20):1628-35.
8. Furukawa MK, Kubota A, Hanamura H, et al. Clinical application of real-time tissue elastography to head and neck cancer — evaluation of cervical lymph node metastasis with realtime tissue elastography (In Japanese). *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2007;110(7):503-5. DOI:10.3950/jibiinkoka.110.50
9. Zhang F, Zhao X, Ji X, et al. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging for assessing superficial lymph nodes. A diagnostic accuracy study. *Medicine*. 2017;(96):43-9. DOI: 10.1097/MD.00000000000008125

Вклад авторов

Ковалева Е.В.: проведение исследования, написание текста рукописи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;

Гудилина Е.А., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И.: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Contributions

Kovaleva E.V.: conducting of the study, article writing, obtaining data for the analysis, the data analysis, reviewing of publications on the article's topic;

Danzanova T.Yu., Gudilina E.A., Sinyukova G.T., Lepedatu P.I.: planning of the study, article writing.

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

Ковалева Екатерина Вячеславовна — аспирант отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, Scopus Author ID P57214880859.

Гудилина Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, Scopus Author ID P57189469727, WOS Research ID B-8914-2019, SPIN-код 6595-9440.

Данзанова Татьяна Юрьевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, доцент кафедры ультразвуковой диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Scopus Author ID P57208257176, WOS Research ID L-6226-2013.

Синюкова Галина Тимофеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, Scopus Author ID P57189470240.

Лепэдату Павел Иванович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, Scopus Author ID P6507607271.

Evaluation of Treatment Effectiveness of Lymphoma with Impairment of Peripheral Lymph Nodes by Ultrasonic Elastography

E.V. Kovaleva¹, E.A. Gudilina¹, T.Yu. Danzanova^{1,2}, G.T. Sinyukova¹, P.I. Lapedatu¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: goodilinaea@gmail.com

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

Abstract

Purpose: To evaluate the capabilities of ultrasound elastography in assessing the effectiveness of treatment of patients with special lesions of peripheral lymph nodes in lymphoproliferative lesions.

Material and methods: To evaluate the capabilities of ultrasound elastography in assessing the effectiveness of treatment, an ultrasound study was carried out for 93 patients with lesions of peripheral lymph nodes with lymphoma in dynamics before treatment and after 2/3 courses of chemotherapy using Acoustic Force Radiation Impulse (ARFI — shear wave elastography) and eSie Touch (compression elastography).

Results: Assessment of the dynamics of the average, minimum and maximum values of the shear wave velocity showed statistically significant differences. The most reliable changes were recorded when assessing the average and maximum indicators of the shear wave velocity ($p = 0.0000001$). Also, after two / three cycles of chemotherapy, the indicator X, XX m/s ($p = 0.00001$) was significantly less frequent, which was previously detected in the LN with the most rigid structure. Compression ultrasound elastography revealed softening of the LN structure in the form of an increase in the frequency of occurrence of I and II elastotypes.

Conclusions: Our study confirms that ultrasound elastography allows, in a short time and without negative ionizing effects on the patient, to assess the effectiveness of the selected chemotherapy routes.

Key words: *lymphoma, treatment efficiency, lymph nodes, ultrasound elastography*

For citation: Kovaleva EV, Gudilina EA, Danzanova TYu, Sinyukova GT, Lapedatu PI. Evaluation of Treatment Effectiveness of Lymphoma with Impairment of Peripheral Lymph Nodes by Ultrasonic Elastography. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):51-9. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-51-59

Information about the authors:

Kovaleva E.V. <https://orcid.org/0000-0003-4567-9160>.

Gudilina E.A. <https://orcid.org/0000-0003-0653-3820>.

Danzanova T.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>.

Sinyukova G.T. <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>.

Lapedatu P.I. <https://orcid.org/0000-0001-7846-1788>.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

(Лекция)

Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Контакты: Виноградова Юлия Николаевна, winogradova68@mail.ru

Реферат

Материалы лекции основаны на 40-летнем опыте РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России и рекомендациях Международной радиотерапевтической группы лимфом (ILROG). Представлены обоснования и клинические сценарии применения лучевой терапии при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

Ключевые слова: лимфомы, рецидивы, рефрактерное течение, лучевая терапия

Для цитирования: Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В. Лучевая терапия больных с рецидивами и при рефрактерном течении лимфомы ходжкина и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (Лекция). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):60-70.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-60-70

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) у первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) применяется уже более 100 лет. В течение этого времени произошел значительный прогресс в методиках облучения, уровне знаний о роли ЛТ при разных стадиях заболевания в первичном лечении. В настоящее время ЛТ применяется практически у всех больных I–II стадии после полихимиотерапии (ПХТ) и у значительного их числа при III–IV стадии заболевания в качестве метода консолидации достигнутого после ПХТ эффекта [1, 2]. Современные программы терапии химиолучевого лечения ЛХ привели к излечению 90 % пациентов, однако первичное прогрессирование в результате рефрактерности заболевания к ПХТ наблюдается у 10 % больных. Кроме того, после полученной ремиссии у 5–10 % пациентов

I–II стадии выявляются рецидивы, а при III–IV стадии они возникают до 30–40 % больных, достигших ранее ремиссии. В большинстве случаев рефрактерная ЛХ определяется после биопсии остаточного после ПХТ или ЛТ очага. Рецидивирующая ЛХ определяется после биопсии вновь возникшего после полной ремиссии очага (или в исходном месте, или в новом регионе). Предложено при наличии рецидива определять его стадию по принципам первичного стадирования с указанием номера рецидива, даты его установления и очагов поражения. В связи с прогностической значимостью рецидивы подразделяются на ранние, возникшие в первые 12 мес после окончания лечения, и поздние, возникшие более чем через 12 мес после окончания терапии.

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТСК) приводит ко второй ремиссии у 50 % больных с рецидивами, однако при первичном хи-

миорезистентном течении она малоэффективна. Кроме того, и после успешной ВХТ с аутоТСК у 50 % больных наблюдается возврат заболевания преимущественно в первично-пораженных зонах. Новые средства лекарственной терапии (брендуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб) в настоящее время активно изучаются, но они по ряду причин не могут использоваться широко и эффективны не у всех больных [3]. ЛТ, являясь мощным локальным противоопухолевым методом, может и должна использоваться эффективно и благоразумно при рецидивах и рефрактерном течении ЛХ. Интеграция ЛТ в схемы спасительной химиотерапии с или без ВХТ с аутоТСК эффективна и безопасна на разных этапах комбинированного лечения.

Современные объемы облучения нодальных лимфом

Предложены 2 концепции: облучение пораженных лимфатических узлов (Involved node radiation therapy, INRT) и облучение пораженных мест (Involved site radiation therapy, ISRT). Первая концепция была разработана 10 лет назад во Франции, вторая представлена в 2013 г. ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) в США, в которых по сравнению с ранее предложенным облучением пораженных регионов (involved field radiation therapy, IFRT) уменьшены объемы облучения при сохранении эффективного локального контроля. Подход

IFRT, при котором кроме пораженных очагов облучаются и не пораженные смежные лимфоузлы, не может считаться эффективным в силу необходимости снижения облучения нормальных тканей. Принципы планирования INRT и ISRT различаются качеством и точностью прехимиотерапевтических сканов границ полей. Более точные данные при INRT могут быть использованы только при наличии исходных сканов до ПХТ, что на практике бывает редко. Поэтому мы рекомендуем более неопределенные, но все же точные границы полей при ISRT при оконтуривании клинического объема мишени (Clinical target volume — CTV) в условиях недоступности изображения очага до ПХТ. Клиническое решение выносится при ISRT в пользу наибольшего CTV с учетом неопределенности общего объема опухоли (Gross tumor volume — GTV) до ПХТ.

Современные сложные методы визуализации, 3D-планирование и конформная доставка излучения открыли новые возможности к безопасному снижению облучаемых объемов тканей. Европейская группа по изучению лимфом разработала технологию INRT, в которой CTV включает только ткани, содержащие исходно пораженные лимфатические узлы. Размер PTV в различных анатомических зонах может варьировать, но, в основном, отступ 1 см считается достаточным. В табл. 1 представлены типичные отступы при 3D-планировании в концепциях INRT или ISRT.

Таблица 1

Отступы при конформной лучевой терапии при лимфомах (нодальные поражения INRT или ISRT)

Margins in conformal radiation therapy for lymphomas (nodal lesions)

Облучаемые регионы	Отступ, мм	
	GTV-CTV	PTV
Шея, средостение, парааортальные лимфоузлы	20 мм в краниокаудальном измерении; 10 мм в других измерениях	+ 5–10 мм
Ворота легких, общие подвздошные лимфоузлы, над/подключичные лимфоузлы	10 мм в передне-заднем измерении; 20 мм в других измерениях	+ 5–10 мм
Подмышечные, наружные и внутренние подвздошные лимфоузлы, паховые, бедренные лимфоузлы	20 мм во всех направлениях	+ 5–10 мм

В средостении — верхняя и нижняя граница определяются до ПХТ, другие — после ПХТ; в остальных регионах — только после ПХТ; при частичной ремиссии СТВ — только остаточные очаги; при полной ремиссии — умозрительно, СТВ — суммарно все области, где локализовались пораженные лимфоузлы.

GTV основан на исходном (до ПХТ) макроскопически видимом объеме поражения и определяется по исходным данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ (ПЭТ/КТ). Если исходно пораженные лимфоузлы больше не видны после полного ответа, то СТВ определяется по исходному местоположению поражения. Для шеи, средостения и парааортальных лимфатических узлов GTV-CTV отступ — на 20 мм от очага в кранио-каудальном и на 10 мм в других измерениях. Для ворот легких, над-, подключичных и общих подвздошных лимфатических узлов GTV-CTV отступ — на 10 мм от очага в передне-заднем и 20 мм в других направлениях. Для подмышечных, наружных и внутренних подвздошных, паховых и бедренных лимфатических узлов GTV-CTV отступ — на 20 мм от очага во всех направлениях. Такие различия отступов основаны на необходимости исключить последствия нормального смещения анатомических структур при изменении положения тела (табл. 1). При оценке планируемого объема мишени (Planning target volume — PTV) добавляется к анатомическому расположению очага еще 5–10 см отступа с учетом погрешностей измерений.

INRT или ISRT чаще используются для адьювантной лучевой терапии после ПХТ. Если достигается только частичная ремиссия, должен определяться на КТ остаточный GTV после ПХТ. В этом случае для GTV-CTV используется отступ от очага только на 10–15 мм, чтобы предотвратить излишнее облучение остаточного очага.

Планирование и проведение лучевой терапии

Визуализация пораженных узлов

1. ПЭТ/КТ перед ПХТ с внутривенным контрастированием, больной в лечебной позиции. Если качество ПЭТ/КТ неудовлетворительное, то КТ выполняют отдельно в той же лечебной позиции в диагностическом режиме. Выполнение КТ с контрастом крайне необходимо для выявления поражения лимфатических узлов: их трудно оценить без этого, т.к. лимфоузлы могут быть ошибочно определены как мышцы, кровеносные сосуды или даже как полость сердца.

2. КТ после ПХТ производят больному в той же позиции, как и до нее.

3. КТ-изображение до и после ПХТ регистрируют и сравнивают (в одинаковых лечебных позициях). Информация об уменьшении объема поражения может быть дополнительным доказательством начального тканевого вовлечения.

Оценка первично пораженных лимфоузлов

Пораженный лимфоузел трудно надежно очертить, поэтому для его оценки используют отступ 1–1,5 см по длиннику лимфоузла. Однако это может приводить к ошибкам, т. к. во-первых, патологическое изменение лимфоузла при лимфоме не обязательно ведет к увеличению его размера; малоразмерные лимфоузлы также могут быть поражены. Во-вторых, поперечные КТ-сканы менее надежны по критерию размера лимфоузла, т.к. могут пересекать лимфоузлы в различных направлениях. Сегодня оценка пораженных лимфоузлов может быть выполнена с большей точностью с помощью ПЭТ/КТ-сканера. Однако ПЭТ может использоваться только в диагностических целях: оконтуривание не предполагает применение ПЭТ по трем причинам: первое — большие опухолевые массы могут проявлять различную ФДГ-позитивность; второе — ФДГ-позитивные зоны могут не быть лимфоузлами; третье — некоторые

пораженные лимфоузлы имеют низкую ФДГ-позитивность.

Итак, все больные до и после ПХТ должны иметь КТ-изображения шейных, грудных, абдоминальных и тазовых лимфоузлов (надключичные лимфоузлы ясно видны на грудных КТ-сканах). В большинстве случаев ПЭТ/КТ-сканирование до ПХТ не требует внутривенного контраста, а детальный анализ ПЭТ-изображений обычно дает дополнительные данные. После этого представляется пре-ПХТ оценка исходно пораженных очагов. Окончательный этап — сравнение пре-КТ-сканов с данными КТ-симуляции, выполненной после ПХТ. Исчезновение или сжатие «предполагаемого» исходно пораженного лимфоузла может считаться доказательством его начального вовлечения.

Асимметрия лимфоузлов по данным КТ должна считаться возможным поражением лимфоузлов. При ПЭТ даже слабая позитивность может сигнализировать о вовлечении лимфоузлов, особенно малоразмерных (слабый сигнал). На них особенно необходимо обращать внимание при сравнительном анализе ПЭТ/КТ-данных до и после ПХТ, поскольку ПЭТ может давать дополнительную информацию. Иногда по КТ-сканам до ПХТ трудно высказаться о поражении лимфоузлов, если не было в/в контрастирования. В таких случаях ПЭТ исключительно полезна, т.к. позволяет в 25–36 % случаев обнаружить скрытые очаги.

Итак, в большинстве случаев исходные базовые данные КТ подкрепляются данными ПЭТ. Иногда возникают противоречия, и тогда окончательное решение — поражены эти лимфоузлы или нет — основывается на анализе данных КТ после ПХТ. Полное исчезновение или частичное уменьшение размера лимфоузла равносильно его исходному поражению. Несмотря на это, они должны быть включены в INRT (ISRT)-поля.

Оконтурирование пораженных лимфоузлов

Контур по исходным КТ-сканам наносится на область, где локализуются все исходно пораженные лимфоузлы. Есть 3 простых причины сформировать именно

такой контур. Первое — невозможно, утомительно и надо много времени оконтуривать каждый пораженный лимфоузел. Второе — неблагоприятно допускать, что точная позиция конкретного пораженного лимфоузла может быть аккуратно воспроизведена на КТ-сканах, полученных через несколько месяцев после ПХТ. Третье — неблагоприятно предполагать, что запланированная доза будет точно доставлена к очерченным лимфоузлам при каждой фракции облучения.

При оконтуривании после ПХТ контур, выполненный до ПХТ (исходно), переделывают и наносят согласно нормальным структурам анатомического региона. Нормальные структуры, которые были смещены исходно увеличенными лимфоузлами или опухолевыми массами, не должны включаться в облучаемый объем. Кроме того, когда возможно, должны быть защищены шейные кровеносные сосуды (например, когда исходно пораженные лимфоузлы были на близком расстоянии от них).

При полной или неопределенно полной ремиссии после ПХТ должен быть определен СТ_V. В принципе СТ_V — это первично пораженный объем каждого лимфоузла перед ПХТ. С практической точки зрения, как указывалось выше, СТ_V — это сумма всех пространств, где были исходно локализованы пораженные лимфоузлы.

РТ_V — это СТ_V с отступом, который учитывает движения органа в различных вариациях. В большинстве случаев достаточно 1 см. При поражении средостения длина СТ_V (по вертикали) — это длина опухолевых медиастинальных масс до ПХТ, а ширина СТ_V — после ПХТ. В случае полной ремиссии латеральная граница не должна переходить границу нормального средостения. Далее, где возможно, коронарные сосуды и полости сердца должны быть включены в СТ_V (например, в случае полной ремиссии или выраженного регресса опухолевых масс, которые изначально прорастали в органы риска).

При частичной ремиссии из прагматических соображений в СТ_V должен входить GT_V начально пораженных лимфоузлов,

но в состоянии частичной ремиссии; затем $PTV = CTV + 1$ см. PTV должен включать изодозу 95 %. Если GTV не входит и очаг поражения находится далеко, надо сформировать отдельный облучаемый объем. Должны быть порталные изображения всех полей в первые 2 дня лечения и далее еженедельно.

Планирование и методики конформной ЛТ

Развитие технологий трехмерной конформной ЛТ (3D-CRT) в 1980-х и 1990-х гг. способствовало тому, что большинство методик позволяло повысить дозу, подводимую к мишени, и снизить дозу, которую получают при этом окружающие нормальные ткани. Следствием применения компьютерного томографа для моделирования и для более четкой локализации мишени, а также для 3D-планирования, стало использование КТ-изображений в качестве основы для формирования полей и расчета дозного распределения. 3D-конформная ЛТ опирается на так называемое «перспективное планирование» при создании дозного распределения в момент облучения. План проведения лечения разрабатывается усилиями врача, а также медицинского физика, при этом определяются количество, направление, вклад и форма пучков излучения. Оценка плана осуществляется с помощью инструментов для 3D-планирования, включая рисунок изодозного распределения в различных плоскостях, а также гистограмму доза-объем, которая является графическим представлением распределения поглощенной дозы.

Модулированная по интенсивности ЛТ (IMRT) — следующая технологическая ступень, которая была разработана на основе 3D-планирования. В случае IMRT используются пучки излучения с различной интенсивностью. Карта интенсивности каждого пучка определяется сложным алгоритмом оптимизации методом инверсного планирования. Чтобы начать процесс планирования для модулированной по интенсивности ЛТ, ответственный за планирование сотрудник определяет количество

и направление полей облучения, что, скорее напоминает метод планирования конвенциональной ЛТ. Вместо указания вклада и формы каждого пучка, медицинский физик вносит в систему данные, отражающие необходимые дозы, после того, как врач определил (оконтурил) мишень и нормальные ткани. Специализированное программное обеспечение оптимизирует дозное распределение. Таким образом, программа выдает шаблоны интенсивности излучения для каждого поля, что позволяет получить необходимое врачу суммарное дозное распределение. Дозное распределение, созданное за счет модулированной по интенсивности ЛТ, является высококонформным и может содержать несколько участков значительного снижения дозы, которые необходимы для сохранения (защиты) нормальных тканей. Планы для проведения модулированной по интенсивности ЛТ характеризуются наличием большого количества полей облучения (обычно от пяти до восьми), что улучшает конформность, а также способствует распределению дозы на больший объем ткани. Формирование пучков нерегулярной интенсивности, которое является необходимым условием для IMRT, как правило, достигается за счет программированного перемещения пластин многолепесткового коллиматора (сегментарный тип IMRT или пошаговая методика *step-and-shoot*). Проведение динамической ЛТ приводит к более высокой степени модулирования интенсивности, однако это требует применения более сложной системы оценки качества работы аппаратуры, особенно в сравнении с пошаговой методикой *step-and-shoot*. Тем не менее, оба метода довольно широко используются.

Хотя технология IMRT получила широкое признание в сфере лечения различных злокачественных новообразований, среди которых были опухоли предстательной железы, опухоли головы и шеи, ее использование для лечения лимфом было ограничено по причине необходимости применения больших по объему полей облучения, требующих подведения относительно невысокой дозы. Тем не менее, IMRT при лечении лим-

фом может иметь значительные преимущества, а в некоторых случаях даже лучше подходит для облучения пораженных зон или лимфоколлекторов. За счет IMRT можно добиться значительного снижения дозы на область сердца и легких у пациентов с массивной лимфаденопатией средостения. Уменьшение дозы на легочную ткань может также иметь немаловажное значение для пациентов, которые подвергаются более высокому риску лучевого пневмонита после трансплантации стволовых клеток или курса химиотерапии с применением блеомицина. Многие из пациентов, которые направляются на ЛТ после трансплантации стволовых клеток, уже проходили курс ЛТ прежде. Таким больным не показано повторное лучевое лечение с помощью конвенциональных методик, однако повторное облучение можно провести по методике IMRT благодаря максимальному щажению нормальных тканей в процессе лечения.

При применении технологии IMRT наблюдаются довольно крутые графики дозно-объемного распределения по сравнению с методиками конвенциональной и 3D-конформной ЛТ. Такое повышение конформности приводит к повышенному риску геометрических упущений и подчеркивает необходимость максимально четкого отграничения мишени. Достижения в области визуализации помогают более точно определять объемы опухоли. Кроме того, многочисленные диагностические методики теперь могут быть интегрированы непосредственно в процесс планирования лечения с использованием сложных гибридных изображений и специального программного обеспечения, которое позволяет более четко определиться с границами целевого объема. Тем не менее, по-прежнему необходимо дожидаться клинических результатов, указывающих на долгосрочные перспективы лечения по таким методикам.

Обоснования и показания к применению ЛТ при рецидивах и рефрактерном течении ЛХ

1. ЛТ является средством локального контроля, который устанавливается не только при первичном лечении ЛХ, но и в случаях неблагоприятного течения заболевания.

2. Использование ЛТ до ВХТ с аутоТСК может увеличить число больных, достигших в последующем полного метаболического ответа и, соответственно, лучших результатов.

3. Применение ЛТ на разных этапах спасительной терапии благодаря усилению локального противоопухолевого эффекта может в ряде ситуаций способствовать повышению беспрогрессивной и даже общей выживаемости.

4. Проведение ЛТ после ВХТ с аутоТСК позволяет определить более точный объем и дозы облучения из-за редукции опухоли после системной терапии.

Основными показаниями к использованию ЛТ являются:

1. Локализованный рецидив.

2. Диссеминированный рецидив с очагами, включающими: крупный очаг (более 5 см); ПЭТ-позитивные очаги после системной спасительной терапии; компрессию спинного мозга и поражение позвонков; компрессию нервных стволов; компрессию верхней полой вены; компрессию воздухоносных путей; лимфедему, связанную с поражением лимфатических узлов; гидронефроз, связанный с поражением лимфатических узлов.

Рекомендуемые клинические сценарии использования ЛТ у больных ЛХ с рецидивами и рефрактерным течением

Первичное рефрактерное течение ЛХ

Если после системной спасительной терапии достигнута полная ремиссия, подтвержденная ПЭТ-исследованием с ^{18}F -ФДГ, то конформную ЛТ проводят на бывшие первичные зоны по принципам

облучения пораженных мест (ISRT) в дозах 30 Гр (при отсутствии очагов в настоящее время) или 36 Гр (на остаточные ПЭТ-негативные очаги более 2,5 см). Если эти регионы ранее были облучены, то ЛТ проводят с соблюдением следующих условий: на легкое $V_{20} < 30\%$; $V_5 < 55\%$; средняя легочная доза $< 13,5$ Гр; средняя доза на сердце < 15 Гр. Если было много диссеминированных очагов, то используют расширенные поля до доз 30–36 Гр, не превышая приемлемую токсичность. В случаях получения только частичной ремиссии после системной спасательной терапии в условиях возможного проведения ВХТ с аутоТСК ЛТ проводят облучение до 30–36 Гр до нее для уменьшения очагов поражения в указанных выше объемах (на крупные очаги — 40 Гр).

Рецидивы ЛХ у больных I–II стадиями, не получавших ЛТ при первичном лечении

При позднем локализованном рецидиве в лимфатических узлах (не более 3 рядом лежащих некрупных очагов) без интоксикации может быть использована только ЛТ с 36–40 Гр.

В других ситуациях, если ВХТ с аутоТСК не показана, то после спасительной химиотерапии на все очаги применяется ЛТ до доз 30–36 Гр при полной ремиссии, 36–40 Гр при частичной ремиссии в объеме ISRT. Если ВХТ с аутоТСК показана, то ЛТ используют до или после нее на ПЭТ-позитивные очаги.

Другие ситуации при рецидивах у больных ЛХ, подлежащих ВХТ с аутоТСК

Это группа больных III–IV стадии с неблагоприятными факторами риска при ранних стадиях, которые, как правило, получили полный курс первой линии ПХТ. Если количество первичных очагов невелико, то ЛТ может быть эффективно использована после спасительной ПХТ до или после ВХТ с аутоТСК в дозах 30–36 Гр в условиях полной ремиссии, 36–40 Гр при частичной ремиссии. В объем облучения включают очаги рецидива и ранее пораженные места, особенно если рецидив ранний (через 6–12 мес). ЛТ после аутоТСК начинают после завершения острых реакций через 4–12 нед.

Рецидивы у больных ЛХ, не подлежащих ВХТ с аутоТСК, или рецидив возник после трансплантации

Если после спасительной химиотерапии у больных ранних стадий получена полная ремиссия, то ЛТ проводят на все исходные очаги поражения в объеме ISRT 30–36 Гр, а при частичной ремиссии только на остаточные очаги — 30–36 Гр. При исходно распространенном процессе облучают только места рецидива (ISRT 30–36 Гр), на крупные очаги — 40 Гр.

Если не было спасительной химиотерапии, то ЛТ применяется с расширенными полями или в качестве паллиативного метода до 40 Гр на самые жизнеопасные очаги, а по возможности — и на все исходные очаги поражения.

Рецидивы или рефрактерное течение нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием

Должна быть обязательная гистологическая верификация вновь возникшей опухоли, т.к. в этих случаях имеется высокая вероятность не только рецидива ЛХ, но и трансформации в неходжкинскую лимфому различных видов. В связи с этим существует множество возможностей применения ЛТ с новыми схемами ПХТ, традиционно используемых при соответствующих неходжкинских лимфомах. При рецидиве нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием применяют ранее представленные подходы в ЛТ, используемые при классической ЛХ.

Тотальное облучение тела как компонент кондиционирующего режима

В настоящее время тотальное высокодозное облучение тела (10–12 Гр) редко используется в связи с развитием соответствующих химиотерапевтических режимов кондиционирования. В последнее время применяют малотоксичное среднедозное тотальное облучение тела (однократно 2 Гр) в сочетании с флударабином в качестве кондиционирующего режима при аллотрансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток.

Заключение

Значительные успехи в лечении лимфом появились в результате глубокого понимания механизмов действия как химиотерапии, так и ЛТ. Десятилетия опыта применения ЛТ у больных ЛХ доказали ее эффективность в локальном контроле опухоли. Современные принципы и техника ЛТ значительно уменьшили объемы облучения и дозы, и, следовательно, риски поздних лучевых осложнений. Это привело к возможности использования ЛТ у больных с рецидивами и рефрактерном течении, в том числе, при повторном облучении. Мы должны активно применять ЛТ не только при первичном лечении, но и при неблагоприятном течении заболевания, чтобы улучшить локальный противоопухолевый эффект, и тем самым отдаленные результаты терапии. Рациональная интеграция ЛТ в схеме спасительной терапии больных с рецидивами и рефрактерном течении ЛХ будет в целом способствовать повышению и улучшению отдаленных результатов лечения.

ДИФFUЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее частый подтип неходжкинских лимфом, имеющий агрессивное клиническое течение. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях показано потенциальное преимущество добавления ЛТ после ПХТ в эру до ритуксимаба по сравнению с только ПХТ. После введения ритуксимаба в первичное лечение (схема R-CHOP, DA-R-EPOCH и другие) был продемонстрирован дополнительный эффект ЛТ после иммунополихимиотерапии (ИПХТ) на результаты лечения [4, 5]. Однако у 10–15 % пациентов наблюдается рефрактерность к системной ИПХТ, а у 20–25 % возникают рецидивы. Вторая линия в качестве терапии спасения

(R-ICE, R-DHAP, MINE, GDP) с последующей ВХТ с аутоТСК может быть проведена лишь у половины больных, и только 50 % из них химиочувствительны и отвечают на это лечение. Лишь ограниченное число нерандомизированных исследований посвящено роли ЛТ у пациентов ДВКЛ с неблагоприятным течением заболевания (с или без ВХТ + аутоТСК), и в большинстве из них показано, что включение ЛТ улучшает результаты. Исходя из современной техники облучения с благоприятным профилем токсичности, задачей радиотерапевта является возможность разумно использовать ЛТ в указанных клинических ситуациях и распространять эти знания среди онкологов и гематологов.

Обоснования и показания к применению ЛТ при рецидивах и рефрактерном течении ДВКЛ

1. У указанной категории больных после ВХТ с аутоТСК в 70–80 % случаев новые очаги появляются в исходных местах поражения, что демонстрирует недостаточный уровень локального контроля при системной терапии.

2. Среди пациентов, получавших при первичном лечении ЛТ на крупные (более 5 см) очаги, рецидивов было меньше.

3. Несмотря даже на вторую полную ремиссию после ВХТ с аутоТСК, рецидивы у 50 % больных возникают в исходных очагах поражения, причем чаще (до 80 %) у больных III–IV стадии заболевания.

4. Локальная ЛТ способствует переводу ПЭТ-позитивных очагов в ПЭТ-негативные, что соответствует лучшим отдаленным результатам терапии.

Представленные данные показывают, что локальные рецидивы, несмотря на блестящий ответ на системную терапию, являются проблемой и, следовательно, предполагают включение ЛТ в программу спасительной терапии больных ДВКЛ с неблагоприятным течением заболевания.

Показаниями к ЛТ у указанной группы больных являются:

1. Локализованный рецидив или очаг первичного прогрессирования.

2. Диссеминированный рецидив с очагами, включающими: крупные (более 5 см) очаги; локорегионарные очаги с частичным клинико-метаболическим ответом после системной терапии; поражения костей; компрессию нервных стволов, спинного мозга, верхней полой вены, верхних отделов дыхательной и пищеварительной систем, мочевыводящих путей.

Рекомендуемые клинические сценарии использования ЛТ у больных ДВКЛ с рецидивами и при рефрактерном течении

Рецидивы или рефрактерное заболевание после первичной ИПХТ у больных с полной ремиссией на спасительную ПХТ (Deauville scale (DS) 1–3)

ЛТ предпочтительнее проводить после ВХТ с аутоТСК (меньше объем облучения) через 4–12 нед в зависимости от скорости восстановления. Если ЛТ необходима до ВХТ с аутоТСК, то ее проводят в течение 4 нед после спасительной терапии, или раньше, если возможно, с 30–36 Гр — обычным или мультифракционированием (1,5 Гр × 2 раза в день через 4 ч).

Объем облучения:

— на очаги нодального поражения при рецидиве, возможно со смежными нодальными областями, которые ответили на первую линию ИПХТ, если это не связано со значительной токсичностью;

— на экстранодальные очаги рецидива по принципам ISRT.

Рецидивы или рефрактерное заболевание после первичной ИПХТ с уменьшением включения ¹⁸F-ФДГ, но с фокусами остаточной активности (DS 4–5) после спасительной ПХТ

ЛТ лучше проводить до ВХТ с аутоТСК в течение 4 нед после спасительной ПХТ, заранее до ЛТ произведя забор стволовых клеток. ЛТ после аутоТСК проводят, если не было возможности сделать это до ау-

тоТСК, через 4–12 нед в зависимости от восстановления.

Суммарные дозы: до ВХТ с аутоТСК — 36 Гр с последовательным или интегрированным бустом до 40–45 Гр в зависимости от размеров остаточного очага; после аутоТСК — в случае полной ремиссии — 36 Гр; если есть остаточная ¹⁸F-ФДГ-активность — 36 Гр с или последовательным, или интегрированным бустом до 40–45 Гр.

Объем облучения:

— на очаги нодального поражения при рецидиве, возможно со смежными нодальными областями, которые ответили на первую линию ИПХТ, если это не связано со значительной токсичностью;

— на экстранодальные очаги рецидива по принципам ISRT.

Локализованное рефрактерное заболевание после первичной или спасительной химиотерапии

ЛТ проводят до ВХТ с аутоТСК в течение 4 нед после спасительной терапии; взятие гемопоэтических стволовых клеток производят до ЛТ; дозы — 40–45 Гр обычным или мультифракционированием, последний вариант — при быстром росте опухоли (1,3–1,5 Гр до 36–40 Гр).

Объем облучения:

— на очаги нодального поражения при рецидиве, возможно со смежными нодальными областями, которые ответили на первую линию ИПХТ, если это не связано со значительной токсичностью;

— на экстранодальные очаги рецидива по принципам ISRT.

Рецидивы или рефрактерное течение у больных, не подходящих для аутоТСК

— Радикальная ЛТ для больных с локорегионарными очагами 45–50 Гр с перепланированием полей после 36 Гр; более широкое СТВ с включением рядом лежащих мест, если это возможно.

— При паллиативной ЛТ — только очаги поражения, требующие локальной паллиации у больных с ожидаемой короткой продолжительностью жизни до 8–30 Гр с использованием гипофракционирования.

Вторичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) с изолированным паренхиматозным поражением головного мозга

ЛТ на весь объем головного мозга при полном ответе на спасительную соответствующую химиотерапию 30 Гр обычным фракционированием, а у больных старше 60 лет — по 1,8 Гр до 23,4 Гр (13 фракций). При частичном ответе на спасительную ПХТ — облучение всего объема головного мозга до 39,6–45 Гр по 1,8 Гр, а у больных старше 60 лет — 23,4–30,6 Гр с последовательным или интегрированным бустом на основной оставшийся очаг до 39,6–45 Гр по 1,5–2,25 Гр.

Первичная лимфома ЦНС с рефрактерным течением после соответствующей спасительной химиотерапии

ЛТ проводят на весь объем головного мозга до 36–45 Гр по 1,8–2,0 Гр в зависимости от общего статуса, а у больных старше 60 лет с ограниченным поражением — весь объем головного мозга до 22,4–30,6 Гр по 1,5–2 Гр с последовательным или интегрированным бустом на основной оставшийся очаг до 39,6–45 Гр по 1,5–2,25 Гр с дозой на орбиты 36 Гр при очевидности глазного поражения.

Рецидивная или рефрактерная первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома

В целом ЛТ лучше проводить после ВХТ с аутоТСК из-за риска возможного пульмонита; однако при рефрактерном течении после спасительной ПХТ — ЛТ лучше проводить до ВХТ с аутоТСК.

Суммарные дозы и объем ЛТ те же, что и для нодальной ДВКЛ с ограничением средней дозы на легкие до 13,5 Гр, V₅ на легкое < 55 %. Техника облучения — преимущественно IMRT или объемное ротационно-модулированное облучение (volumetric modulated arc therapy — VMAT), или протонная терапия с задержкой дыхания на вдохе для ограничения дозы на легкие, сердце и молочные железы.

Заключение

Рецидивная или рефрактерная ДВКЛ связана с плохим прогнозом, и поэтому небольшое количество больных достигает длительного излечения. ЛТ до или после аутоТСК улучшает локальный контроль и результаты терапии больных с химиочувствительной и, кроме того, химиорезистентной ДВКЛ. У пациентов, у которых аутоТСК невозможна, ЛТ демонстрирует отчетливый локальный паллиативный противоопухолевый, а иногда и излечивающий эффект с локализованной рецидивной или рефрактерной ДВКЛ. Суммарные очаговые дозы 40–50 Гр и гиперфракционирование часто необходимы для полного ответа на облучение. Подключение новых лекарственных препаратов в сочетании с ЛТ могут улучшить непосредственные и отдаленные результаты терапии больных ДВКЛ с неблагоприятным течением заболевания.

Список литературы

1. Ильин НВ, Виноградова ЮН. Лимфома Ходжкина. В книге «Лимфомы. Научно-практическое руководство». Под ред. А.М. Гранова и Н.В. Ильина — СПб.: ФГУ «РНЦРХТ», 2010. С. 20–143. [Ilyin NV, Vinogradova JN. Hodgkin lymphoma. In: Lymphomas. Eds.: Granov AM and Ilyin NV. FGU RRCRST (SPb), 2010. P. 20–143 (In Russ.).]
2. Демина ЕА, Тумян ГС, Моисеева ТН и др. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020;22(2):6–33. [Demina EA, Tumian GS, Moiseeva TN, et al. Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. 2020;22(2):6–33 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132.]
3. Алексеев СМ, Харченко ЕВ, Кулева СА, Семглазова ТЮ. Современная терапия рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии. 2018;64(3):419–28. [Alekseev SM, Kharchenko EV, Kuleva SA, Semiglazova TYu. Modern therapy for relapses and resistant forms of Hodgkin's lymphoma. 2018;64(3):419–28 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-3.]
4. Виноградова ЮН, Чумаченко АИ, Ильин НВ. Лучевая терапия лимфом: 40-летний опыт одного Центра. Вопросы онкологии. 2018;64(4):239–43. [Vinogradova JN, Chumachenko AI, Ilyin NV. Radiotherapy for lymphomas: the 40-year

experience of single center. *Problems in Oncology*. 2018; 64(4):239-43. (In Russ.]. DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-4-539-543.

5. Виноградова Ю.Н. Значение лучевой терапии при химиолучевом лечении больных неходжкинскими лимфомами. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб, 2015. 44 с. [Vinogradova JN. The value of radiation therapy in chemoradiation treatment of patients with non-Hodgkin's lymphomas. Author's abstract of thesis. St. Petersburg, 2015. 44 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Виноградова Ю.Н.: обзор публикаций по теме лекции, написание текста лекции.

Ильин Н.В.: разработка структуры лекции, написание и редактирование текста лекции.

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

Виноградова Юлия Николаевна — руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии; доктор медицинских наук; AuthorID 288560.

Ильин Николай Васильевич — главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; доктор медицинских наук, профессор. ilyin_prof@mail.ru.

PROFESSIONAL EDUCATION

Radiotherapy of Patients with a Relapses and Refractory Hodgkin's and Diffuse B-cell Large Cell Lymphoma (Lecture)

J.N. Vinogradova, N.V. Ilyin

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
70 Leningradskaya str., Pesochniy, Saint Petersburg, Russia 197758

Contact information: Vinogradova Julia winogradova68@mail.ru

Abstract

The lecture materials are based on 40 years of experience of the A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies and the International Lymphoma Radiotherapy Group (ILROG). The rationale and clinical scenarios for the use of radiation therapy for the unfavorable course of Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma are presented.

Key words: *relapses, refractory lymphoma, radiation therapy*

For citation: Vinogradova JN, Ilyin NV. Radiotherapy of Patients with a Relapses and Refractory Hodgkin's and Diffuse B-cell Large Cell Lymphoma (Lecture). *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;3(4):60-70. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-60-70

Information about the authors:

Vinogradova J.N. <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>.

Ilyin N.V. <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>.

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

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

³ ООО «МедСкан», Москва

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

Контакты: Наркевич Борис Ярославович, 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(4):71-85.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-71-85

Окончание глоссария

(начало: Онкологический журнал. 2020;3(2):71-98

продолжение: Онкологический журнал. 2020;3(3):54-74)

403. Санпропускник (Sanitary inspection room) — комплекс помещений подразделения ядерной медицины, предназначенных для смены одежды, обуви, санитарной обработки пациентов и персонала, контроля радиоактивного загрязнения (см.) кожных покровов, средств индивидуальной защиты, специальной и личной одежды пациентов и персонала.

404. Связанная с пациентом (индивидуализированная) гарантия качества (Patient specific QA) — ряд процедур гарантии качества (см.), выполняемых с целью минимизации ошибок при оконтуривании, планировании, доставке дозы и т.д. для конкретного пациента.

405. Сглаживание данных (Data smoothing) — операция в компьютерной обработке цифровых изображений, в том числе и медицинских, которая включает в себя распространение значений от одного выбранного пиксела по соседним пикселям. Эффект такого усреднения уменьшает статистический шум, но ухуд-

шает разрешение изображения. Сглаживание — фактически это операция фильтрации, часто выполняемая с использованием свертки.

406. Сегментация (Segmentation) — 1) в лучевой диагностике, ядерной медицине и лучевой терапии — процесс оконтуривания конкретной анатомической структуры на одном изображении или на последовательности срезов, полученных методами медицинской визуализации (см.), может быть ручным / полуавтоматическим / автоматическим; 2) в лучевой терапии — процесс расчета траекторий движения лепестков многолепесткового коллиматора (см.), соответствующих требуемой карте распределения флюенса.

407. Селектор совпадений (Coincidence selector) — временной селектор с двумя или более входами, предназначенный для получения сигнала на его выходе только тогда, когда импульсы поступают на все его входы в пределах установленного малого интервала времени. Используется в ПЭТ-сканерах (см.).

408. Сжатие данных (Data compression) — математические алгоритмы, которые по-

- зволяют существенно уменьшить размер файла данных, в том числе и медицинских изображений. Сжатие может быть без потерь, если исходная информация не теряется при восстановлении исходного набора данных, или с потерями, когда часть исходной информации отбрасывается. Сжатие без потерь обычно может уменьшить размер файла в три раза. Этот коэффициент может быть значительно выше при сжатии с потерями. Наиболее часто применяется при обработке, архивировании и хранении рентгеновских изображений.
409. **Сила воздушной кермы** (Air kerma strength) — используемая в расчете дозовых распределений в брахитерапии (см.) в соответствии с протоколом ААРМ TG-43 индивидуальная характеристика закрытого радионуклидного источника. Определяется как значение мощности кермы в воздухе (см.) на некотором расстоянии от источника с учетом вклада от фотонов с энергиями, превышающими энергию отсечки, умноженное на квадрат этого расстояния.
410. **Синограмма** (Synogram) — двумерное распределение одномерных проекций слоя объекта как функция угла проекции. Угол проекции расположен по оси ординат. Линейная проекция расположена по оси абсцисс. [ГОСТ Р МЭК/ТО 61948-2-2008]. Используются для реконструкции изображений при ПЭТ/ОФЭКТ/КТ (см.). В технике томотерапии (см.) — распределение проекций флюенса (см.) фотонов источника в том же контексте.
411. **Синхронизация по кардиальному циклу** (Cardiac gating) — технология формирования скинтиграфических изображений миокарда исключительно в одной и той же фазе кардиального цикла. Реализуется путем передачи управляющего сигнала от R-зубца электрокардиограммы через временной селектор на регистрирующий канал гамма-камеры.
412. **Синхротрон** (Synchrotron) — ускоритель, в котором частицы фокусируются возрастающим магнитным полем на приблизительно круговой орбите. Ускорение достигается многократным прохождением одной и той же орбиты под действием электрического поля, создаваемого высокочастотным генератором. В медицине используется для лучевой терапии пучками протонов и легких ионов, а также как генератор синхротронного излучения.
413. **Системная чувствительность гамма-камеры** (Gamma camera system sensitivity) — отношение скорости счета, регистрируемой детектором гамма-камеры (см.) с определенным коллиматором в определенном окне анализатора амплитуд импульсов (см.), к активности плоского радионуклидного источника определенных размеров, расположенного перпендикулярно к оси коллиматора на определенном расстоянии от него.
414. **Слой половинного ослабления** — СПО (Half value layer — HVL) — толщина материала-поглотителя, требуемая для снижения мощности флюенса (см.) проходящего через него излучения в 2 раза.
415. **Совмещение изображений** (Image fusion) — см. регистрация изображений.
416. **Спектрометр излучения человека** — СИЧ (Human radiation spectrometer) — работающая в спектрометрическом режиме радиометрическая установка, предназначенная: для идентификации гамма-излучающих радионуклидов, инкорпорированных в отдельном органе или во всем теле человека а также для определения активности радионуклидов, находящихся в теле человека.
417. **Спецификация** (Specification) — документ, содержащий требования, предъявляемые к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве лекарственных средств (например, радиофармпрепаратов), являющийся основой для оценки их качества, а также требования, предъявляемые к оборудованию и материалам, используемым в лучевой диагностике, ядерной медицине и лучевой терапии.
418. **Средства радиационной защиты индивидуальные** (Individual radiation

- protection means) — надеваемые на тело человека средства защиты от наружного облучения, от поступления радиоактивных веществ внутрь организма и от радиоактивного загрязнения кожных покровов, личной одежды и обуви.
419. **Средства радиационной защиты стационарные** (Stationary radiation protection equipment) — строительные конструкции и защитное оборудование, предназначенные для защиты персонала и пациентов от наружного облучения и от поступления радиоактивных веществ внутрь организма.
420. **Стадирование** (Staging) — оценка стадии распространения опухоли. Как правило, проводится несколько исследований для установления трех факторов. Первый из них — это количественная оценка размеров и формы первичного ракового поражения. Второй — это установление того, связано ли данное раковое поражение с находящимися рядом лимфатическими узлами. Третий — это проверка того, распространилось ли раковое поражение через кровотоки на другие части тела. На основе этой информации определяется стадия заболевания у онкологических больных. Это помогает определить оптимальный курс лечения и спрогнозировать реакцию организма на лечение. Для каждого вида рака существует своя система стадирования.
421. **Стандарт цифровых изображений и коммуникаций в медицине — DICOM** (Digital Imaging and Communications in Medicine — DICOM) — компьютерный стандарт для управления информацией (включая изображения) в медицинской визуализации. Стандарт DICOM основан на отраслевых стандартах, таких как сетевой протокол TCP / IP. Стандарт DICOM был разработан для широкого спектра систем обработки изображений (www.dicom.nema.org), но чаще всего используется в медицине.
422. **Стандартизованный показатель накопления (в ПЭТ)** (Standard Uptake Value — SUV) — основной количественный параметр, используемый в ПЭТ (см.) для оценки биологической активности опухолей. Определяется как отношение удельного накопления позитронно-излучающего радиофармпрепарата (см.) в опухолевом очаге (кБк/мл) к введенной в организм пациента активности (кБк), нормированной на объем ее разведения во всем теле (мл). Предполагая, что средняя плотность тканей тела пациента составляет 1 г/мл, указанное нормирование производят на величину массы тела пациента. При равномерном распределении радиофармпрепарата по всему телу пациента $SUV = 1$, тогда как при накоплении радиофармпрепарата в патологическом очаге $SUV > 1$.
423. **Станция спецочистки жидких радиоактивных отходов** (Station for special treatment of liquid radioactive waste) — совокупность помещений и оборудования подразделения радионуклидной терапии и (или) ПЭТ-центра, предназначенных для накопления, выдержки на распад и/или физико-химической очистки и последующего удаления жидких радиоактивных отходов (см.), поступающих из «активных» палат и других рабочих помещений подразделения радионуклидной терапии, а также из радиохимической лаборатории ПЭТ-центра.
424. **Стент** (Stent) — устройство, помещаемое в полостную анатомическую структуру тела человека, такую как кровеносный сосуд или желудочно-кишечный тракт, для поддержки стенок этой структуры и сохранения в ней просвета. Интервенционно-радиологическая процедура постановки стента проводится под рентгеновским или ультразвуковым контролем.
425. **Степень модуляции** (Modulation factor) — отношение суммарного количества мониторинговых единиц (см.) в плане лечения к номинальному с учетом «цены» одной мониторинговой единицы (как правило, $100 \text{ ME} \approx 1 \text{ Гр}$ в референсных условиях).
426. **Стереотаксическая лучевая терапия** (Stereotactic radiation therapy, SRT) — дистанционная лучевая терапия с большой

- разовой дозой за фракцию и небольшим (1–5) количеством фракций. Доза должна быть доставлена с очень высокой точностью (прецизионно). Термин (особенно в нотации SBRT или SABR), как правило, применяется к экстракраниальным мишеням, для интракраниальных же используют термин «стереотаксическая радиохирurgia» (см.), хотя граница между ними условна.
427. **Стереотаксическая радиохирurgia** (Stereotactic radiosurgery, SRS) — частный случай стереотаксической лучевой терапии (см.). Ранее этот термин означал однократное облучение большой дозой внутричерепных патологий с разных направлений и вводился как равноценная замена нейрохирургического лечения новым методом дистанционной лучевой терапии. Теперь в большинстве работ используется именно в этой трактовке, но независимо от количества фракций. Никакого отношения к классической хирургии термин не имеет. Терминоэлемент «стереотаксическая» является более употребительным, чем физически более правильный терминоэлемент «стереотаксическая».
428. **Структура** (Structure) — в лучевой терапии это объект в трехмерном пространстве, информация о границах которого получена методами медицинской визуализации (см.). Может быть как отражением реально существующих объектов (например, объем опухоли или критического органа), так и геометрическими абстракциями (например, PTV/PRV). Как правило, несколько структур объединяются в наборы структур (см.)
429. **Сфера МКРЕ** (ICRU sphere) — сфера диаметром 30 см из тканеэквивалентного материала (см.) с плотностью 1 г/см³ и массовым составом 76,2 % кислорода, 11,1 % углерода, 10,1 % водорода и 2,6 % азота. Сфера МКРЕ используется в качестве эталонного фантома при определении амбиентного (см.) и индивидуального (см.) эквивалента дозы.
430. **Сцинтилляция** (Scintillation) — люминесценция (см.) короткой продолжительности (порядка нескольких микросекунд или менее), вызываемая ионизирующим излучением.
431. **Сцинтиграфия** (Scintigraphy) — выполняемая на гамма-камере (см.) со сцинтилляционным детектором диагностическая процедура визуализации проекционных планарных изображений пространственного распределения радиофармпрепарата (см.) в теле пациента (статическая сцинтиграфия) или регистрации временных характеристик неустановившегося процесса пространственно-временного транспорта радиофармпрепарата в теле пациента (динамическая сцинтиграфия). С физической точки зрения термин «сцинтиграфия» неточный, поскольку детектор гамма-камеры может быть не только сцинтилляционным, но и полупроводниковым, газовым и т.п.; в этом случае лучше использовать термин «гамма-топография».
432. **Таргетная терапия** (Targeted therapy) — современная терапия онкологических заболеваний с использованием препаратов молекулярно-направленного действия на компоненты опухоли (белки, рецепторы, гены), имеющие «критическое» значение для развития новообразования, в том числе и с радиофармпрепаратами.
433. **Твердая вода** (Solid water) — органический материал (пластик), который имеет электронную плотность и радиационные характеристики поглощения излучения, схожие с таковыми у воды при нормальных условиях. Иногда этот термин свободно используется для описания других аналогичных коммерческих продуктов (пластиковая вода, белая вода и т.д.).
434. **Телемедицина** (Telemedicine) — использование телекоммуникаций и информационных технологий для оказания медицинской помощи на расстоянии. Часто классифицируется по критерию медицинской дисциплины, например телепатология, телерадиология и т. д. Для этого требуется как минимум три компонента:

- передающая станция, сеть и приемная станция.
435. **Тераностика** (Theranostics) — новый медицинский подход для комплексного решения задач диагностики (...стика) и терапии (тера...) с использованием одного и того же нерадиоактивного фармацевтического соединения (или их одинаковых по биоэквивалентности версий), но меченного разными радионуклидами для диагностики и терапии.
436. **Термолюминесценция** (Thermoluminescence) — люминесценция (см.), которая возникает при нагревании предварительно облученного вещества.
437. **Тканеэквивалентный материал** (Tissue equivalent material) — материал, который поглощает и рассеивает данное ионизирующее излучение в той же степени, что и конкретная биологическая ткань.
438. **Томография** (Tomography) — метод неразрушающего послойного исследования внутренней структуры объекта посредством его многократного просвечивания в различных пересекающихся направлениях. Источник просвечивающего излучения может находиться как вне исследуемого объекта (рентгеновская КТ — см.), так и внутри него (ОФЭКТ, ПЭТ — см.).
439. **Томотерапия** (Tomotherapy) — метод лучевой терапии, при котором источник (линейный ускоритель) расположен на гантри (см.) аналогично рентгеновской трубке в компьютерном томографе, а при облучении стол с пациентом перемещается поступательно аналогично спиральной КТ. Такое облучение подразумевает наличие высокоскоростного (время полного открытия/закрытия створок много меньше 1 с) многолепесткового (многопластинчатого) коллиматора (см.).
440. **Тормозная способность** (Radiation stopping power) — линейная тормозная способность S — это отношение средней энергии dE_{cp} , теряемой заряженной частицей в веществе при взаимодействии с ним на единице длины dl ее пути: $S = dE_{cp} / dl$. При высоких энергиях заряженных частиц (начало пути) потери происходят за счет эффекта поляризации, при средней энергии — за счет ионизации атомов вещества и эмиссии тормозного излучения (середина пути), при низких энергиях — за счет захвата электронов среды (окончание пути).
441. **Тормозное излучение** (Bremsstrahlung) — электромагнитное (фотонное) излучение с непрерывным энергетическим спектром, возникающее при уменьшении кинетической энергии заряженных частиц. В рентгеновском диапазоне энергий фотонов его называют рентгеновским излучением (см.).
442. **Точность** (Accuracy) — в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002 для описания точности метода измерений используются два термина: «правильность» и «прецизионность» (см.). Термин «правильность» характеризует степень близости среднего арифметического значения большого числа результатов измерений к истинному или принятому опорному значению. Показателем правильности обычно является значение систематической погрешности (см.), а показателем прецизионности является воспроизводимость (или случайность) результатов измерений, то есть значение неопределенности (см.) измерений. Использовать термин «точность» следует с особой осторожностью. Например, фраза «определение дозы облучения с точностью 5 %» является ошибочной по существу. Здесь надо говорить «измерение дозы облучения с неопределенностью 5 %».
443. **Трейсер** (Tracer) — радионуклид или меченое им соединение для отслеживания его пространственно-временного распределения или пути в физическом, химическом или метаболическом процессе, происходящем в организме. Является частным случаем более общего понятия «радиофармпрепарат» (см.). Транслитерированный перевод «трейсер» не отвечает нормам русского литературного языка.
444. **Тропность (аффинитет)** (Affinity) — важнейшее свойство радиофармпрепаратов (см.), характеризующее степень его срод-

- ства к специфическим тканям (опухолевым — туморотропность, костным — остеотропность и т.д.).
445. **Угол наклона анода** (Anode angle) — угол между направлением электронного пучка в рентгеновской трубке (см.) и нормалью к поверхности анода.
446. **Условный человек** (Reference man, Standard man) — идеализированная модель человека европеоидной расы с референсными анатомическими и физиологическими характеристиками, определенными МКРЗ для целей радиационной защиты у восьми возрастно-половых групп: новорождённого; годовалого младенца; пятилетнего ребенка; десятилетнего ребенка; пятнадцатилетних подростков мужского и женского пола; взрослых мужчины и женщины. При этом используются усредненные значения эквивалентных доз в органах/тканях для мужского и женского организма одного возраста и средние значения взвешивающих коэффициентов для этих органов/тканей без учета половых и возрастных различий. Модель условного человека предназначена для вычисления эффективной дозы внутреннего облучения при радионуклидной диагностике *in vivo* (см.), а также для оценки пространственного распределения поглощенной дозы в теле пациента при лучевой терапии (см.). Дополнительно отметим, что *reference* нельзя переводить как «референтный», поскольку такое прилагательное обозначает принадлежность не к эталону, а к референту, т.е. к человеку определенной профессии; кроме того, в этом слове буква «t» отсутствует.
447. **Фармакодинамика** (Pharmacodynamics) — раздел фармакологии, в том числе и радиофармакологии (см.), изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты диагностических и терапевтических лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.
448. **Фармакокинетика** (Pharmacokinetics) — раздел фармакологии, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме животного или человека. В случае радиофармакологии (см.) — изучение количественных распределений радиофармацевтического соединения в органах и тканях экспериментальных животных по шкале времени в фазе доклинических испытаний радиофармпрепарата (см.).
449. **Фасовочная** (Packing room) — помещение, предназначенное для выполнения технологических процедур приготовления радиофармпрепаратов (см.), их фасовки и подготовки к введению в организм пациента, в том числе и процедур с радионуклидными генераторами (см.).
450. **Фильтр рентгеновского излучения** (X-ray filter) — совокупность поглощающих сред, предназначенных для ослабления потока рентгеновского излучения и изменения его спектрального состава.
451. **Флюенс** (Fluence) — в случае пучка частиц это отношение числа частиц dN , пересекших перпендикулярную пучку элементарную площадку dS за данный промежуток времени, к площади этой площадки. В случае диффузного поля частиц, флюенс в точке определяется как отношение числа частиц, проникших в элементарную сферу с центром в этой точке, к площади поперечного сечения этой сферы $\Phi = dN/dS$. Единицы измерения — m^{-2} . Величина $1 m^{-2}$ — такой флюенс, при котором в объем сферы с площадью поперечного сечения $1 m^2$ попадает одна частица.
452. **Флюоресценция** (Fluorescence) — люминесценция (см.), которая имеет место только во время облучения.
453. **Фон ионизирующего излучения** (Ionizing radiation background) — ионизирующее излучение, состоящее из природного радиационного фона и ионизирующего излучения от посторонних источников излучения, не являющихся объектом детектирования или измерения (лабораторный фон).

454. **Фотоядерная реакция** (Photonuclear reaction) — ядерная реакция, имеющая место при взаимодействии фотона с атомным ядром и сопровождающаяся обычно испусканием ядерного излучения (протоны, альфа-частицы и т.п.).
455. **Фотоэффект** (Photo effect) — явление высвобождения электронов вещества под действием электромагнитного излучения. Наиболее часто при воздействии гамма-излучения высвобождается электрон с атомной оболочки, ближайшей к ядру атома. Характеризуется сложной зависимостью от энергии фотонного излучения, а также от эффективного атомного номера (см.) и плотности облучаемого материала.
456. **Функция передачи модуляции** — ФПМ (Modulation transfer function — MTF) — Частотно-контрастная характеристика системы медицинской визуализации (см.), которая представляет собой безразмерную величину, определяемую как отношение величины контраста изображения, получаемого с помощью системы визуализации, к контрасту соответствующей области оригинала воспроизводимого объекта. Значение ФПМ зависит от пространственной частоты деталей оригинала: чем больше частота, тем ниже ФПМ. Поэтому частотно-контрастной характеристикой называют также график зависимости ФПМ от пространственной частоты, измеренный с помощью некоторого стандартного тест-объекта.
457. **Функция линейного источника гамма-камеры** (Line spread function — LSF) — скинтиграфическое планарное изображение неколлимированного линейного радионуклидного источника, расположенного на определенном расстоянии от коллиматора гамма-камеры.
458. **Хелатирующий агент** (Chelating agent) — соединение, связанное с ионами металла более чем одной координационной ковалентной связью.
459. **Хранилище радиоактивных отходов** (Radioactive waste storage) — помещение, предназначенное для хранения твердых и жидких радиоактивных отходов (см.) с целью их выдержки на радиоактивный распад и (или) их накопления для последующего централизованного удаления.
460. **Хранилище радиофармпрепаратов** (Radiopharmaceutical Storage) — помещение, предназначенное для временного хранения поступивших в готовом для введения виде и приготовленных в лаборатории радиофармпрепаратов (см.) в те интервалы времени, когда с ними не производятся работы.
461. **Хроматография** (Chromatography) — метод анализа и разделения смесей веществ, основанный на регистрации различий в распределениях компонентов смеси между подвижной (газ, жидкость) и неподвижной (твердый сорбент) фазой. В радионуклидной диагностике используют метод гамма-хроматографии, в котором анализ смесей веществ производится по спектру гамма-излучения исследуемых компонент смеси.
462. **Центр вращения** (Centre of rotation) — точка, которая должна соответствовать точному центру, вокруг которого вращаются детекторные головки ОФЭКТ-сканера (см.). Эта точка должна точно соответствовать центру каждого изображения в направлении, соответствующем каждому углу расположения детекторов. Если центр матрицы проекции не соответствует физическому центру вращения коллимированного детектора, произойдет потеря пространственного разрешения (см.) в восстановленных изображениях. Эта ошибка называется смещением центра вращения.
463. **Циклотрон** (Cyclotron) — циклический ускоритель нерелятивистских тяжелых заряженных частиц (протонов, ионов), в котором частицы двигаются в постоянном однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле фиксированной частоты. В ядерной медицине используется для наработки радионуклидов, в том числе и позитронно-излучающих радионуклидов. В лучевой терапии

- используется для облучения пациентов пучками протонов и легких ионов.
464. **Циклотронно-радиохимический (производственный) блок (комплекс)** (Cyclotron-radiochemical (production) block (complex)) — специализированное подразделение, предназначенное для производства позитронно-излучающих радионуклидов и меченных ими радиофармпрепаратов с контролем качества (см.) последних. Должен выделяться в составе отделения радионуклидной диагностики (радиологического отделения), либо радиологического центра при наличии производства радиоизотопной продукции.
465. **Цифровая разностная ангиография** (Digital Subtraction Angiography — DSA) — рентгенодиагностическое исследование кровеносных сосудов с внутривенным введением рентгеноконтрастного вещества и с последующей компьютерной обработкой в виде получения серии разностных изображений исследуемого участка тела пациента без и с рентгеноконтрастным веществом.
466. **Цифровая рентгенография** (Digital radiography) — технология лучевой диагностики, при которой проекционное изображение анатомических структур, полученное с помощью рентгеновского излучения, обрабатывается цифровым способом.
467. **«Чистые» помещения** (Clean rooms) — помещения, в которых счетная концентрация аэрозольных частиц и концентрация жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде поддерживается в пределах не выше заданных в соответствии с требованиями нормативной документации.
468. **Чувствительность детектора** (Detector sensitivity, Detector response) — отношение числа регистрируемых детектором событий в единицу времени к скорости эмиссии (активности) радионуклидного источника (функция отклика детектора). МАГАТЭ предлагает более общую формулировку: «Отношение между показаниями средства измерения и истинным значением измеряемой величины при расположении детектора в контрольной точке пространства. Отклик детектора в стандартных условиях является обратной величиной калибровочного коэффициента».
469. **Шифрование данных** (Data encryption) — математические алгоритмы, которые позволяют преобразовать информацию, которая читается любым пользователем, в такую информацию, которая доступна только тем пользователям, которые обладают специальными знаниями (часто называемыми ключом или шифром). Шифрование используется для обеспечения защиты конфиденциальных данных, таких как записи пациентов и медицинские изображения. Существует широкий спектр стандартов шифрования с различными уровнями безопасности.
470. **Шкала серого** (Gray scale) — контрольное изображение равномерного ряда оптических плотностей нейтрально-серых полей, предназначенное для оценки и измерений качества тонопередачи при медицинской визуализации (см.). В компьютерном представлении широко распространённая серая шкала использует на каждый пиксел изображения один байт (8 бит) информации. Такая шкала передаёт 256 оттенков (градаций) серого цвета, или яркости (значение 0 представляет чёрный цвет, а значение 255 — белый). Предварительно выделенный участок шкалы серого называется окном оптических плотностей.
471. **Эквивалентная 2 Гр квадратичная доза** (EQD2 — см.) — суммарная поглощенная доза при стандартном фракционировании (2 Гр/фракция), эффект от которой эквивалентен рассматриваемому режиму фракционирования облучения в рамках линейно-квадратичной модели (см.). Во избежание путаницы её значение выражается не в единицах Гр, а в единицах изоГр . Частный случай биологически эквивалентной дозы (см.).
472. **Эквивалентная по шуму скорость счета** (Noise-equivalent counting rate) — отно-

- шение скорости счета истинных совпадений к общей скорости счета, регистрируемых детекторной сборкой ПЭТ-сканера (см.).
473. **Экспозиция** (Exposure) — в радиологическом словаре ГОСТ Р МЭК 60050-881-2008 (глава 881) экспозиция означает только случайное или целенаправленное попадание излучения на биологический объект. Однако в рентгенологии экспозиция означает также произведение анодного тока и времени его протекания в рентгеновской трубке (см.) и измеряется в единицах мАс.
474. **Электромагнитная совместимость** (Electromagnetic compatibility) — способность оборудования, приборов или системы удовлетворительно функционировать в электромагнитном окружении, не создавая недопустимых электромагнитных помех для чего-либо в этом окружении.
475. **Электромагнитное излучение** (Electromagnetic radiation) — волновой процесс или распространяющееся в пространстве и времени возмущение электромагнитного поля. По умолчанию подразумевается, что речь идет о частотном диапазоне неионизирующего излучения.
476. **Электронная плотность** (Electron density) — количество электронов на единицу объема облучаемой среды, а относительная электронная плотность — это электронная плотность конкретной среды, деленная на электронную плотность воды. Данная величина требуется для расчета дозы при лучевой терапии и обычно вычисляется по данным рентгеновской КТ, выраженных в единицах Хаунсфилда (см.).
477. **Электронвольт** (Electron volt) — энергия, приобретаемая электроном при прохождении им разности потенциалов 1 вольт. В медицинской радиологии является основной единицей энергии фотонного излучения и заряженных частиц. Обозначается как эВ (eV).
478. **Электронное равновесие** (Electron equilibrium) — условие, при котором суммарная кинетическая энергия всех электронов, входящих в элементарный объем, равна суммарной кинетической энергии электронов, покидающих его.
479. **Электронный захват** (Electron capture) — вид радиоактивного распада протонно-избыточных ядер, при котором орбитальный электрон захватывается ядром с последующей эмиссией характеристического излучения и нейтрино.
480. **Элюат** (Eluate) — раствор дочернего радионуклида, освобождаемый из сорбента под воздействием элюента (см.) в радионуклидном генераторе (см.).
481. **Элюент** (Eluate) — нерадиоактивный раствор, предназначенный для вымывания из сорбента радиоактивного элюата (см.) в радионуклидном генераторе (см.).
482. **Энергетический канал (окно)** (Energy window) — ограниченный сверху и снизу диапазон энергий фотонов, в котором производится регистрация импульсов детектором, работающим в спектротрическом режиме (см. окно анализатора импульсов). Все попадающие на детектор фотоны с энергиями за пределами этого окна не регистрируются. Для выбора границ энергетического канала используют анализатор амплитуд импульсов (см.).
483. **Энергетическое разрешение** (Energy resolution) — способность детектора отдельно регистрировать близкие по энергетическому спектру линии. Разрешение спектротрического детектора определяют по аппаратурному спектру на выходе детектора. Численно энергетическое разрешение, выраженное в процентах, характеризуют отношением ширины пика (как правило, фотопика) в спектре от моноэнергетического источника на половине высоты пика к энергии излучения этого источника.
484. **Эталонная мощность воздушной кермы** (Reference air kerma rate) — мощность воздушной кермы (см.) от источника излучения в воздухе на референсном расстоянии 1 м, с поправкой на ослабление и рассеяние излучения в воздухе. Эта величина выражается в $\text{мГр} \cdot \text{ч}^{-1}$ на 1 м.

485. **Эффект внутренней конверсии** (Internal conversion) — испускание электрона из атома за счет выделения энергии его возбужденного ядра.
486. **Эффект детерминированный** (Deterministic effect) — клинически выявляемый пороговый вредный радиобиологический эффект (тканевая реакция), вызванный ионизирующим излучением, тяжесть проявления которого возрастает с увеличением дозы.
487. **Эффект захвата орбитального электрона** (Orbital electron capture) — возвращение в основное состояние атома, у которого был избыток электронов на внутренних оболочках, путем испускания одного или более электронов с внешних оболочек.
488. **Эффект наложения импульсов** (Impulse effect) — ложное измерение амплитуды импульса при их регистрации от детектора гамма-камеры (см.) из-за поглощения двух или более гамма-квантов, достигающих радиационного детектора в пределах временного разрешения электронного тракта гамма-камеры. Данный эффект приводит к формированию ошибочного адреса точки расположения акта поглощения гамма-квантов в сцинтилляционном детекторе.
489. **Эффект образования пар** (Pair production) — одновременное образование позитрона и электрона в результате взаимодействия фотона, обладающего достаточной энергией, с полем атомного ядра.
490. **Эффект Оже** (Auger effect) — возвращение в основное энергетическое состояние атома, у которого был избыток электронов на внутренних оболочках, путем испускания одного или более электронов с внешних оболочек.
491. **Эффект свидетеля** (Bystander effect) — радиобиологический эффект, заключающийся в передаче радиационно-индуцированных сигналов от облученных клеток необлученным. Последние являются как бы воспринимающими «свидетелями» облучения. Помимо проявления «эффекта свидетеля» в экспериментах *in vitro*, есть некое подобие феномена и *in vivo* — так называемый *abscopal effect*, когда в результате облучения основного очага при лучевой терапии происходит резорбция отдаленных метастазов (см.), не находившихся непосредственно в облучаемой области.
492. **Эффект стохастический** (Stochastic effect) — вероятностный соматический или наследственный радиационно-индуцированный вредный радиобиологический эффект, не имеющий дозового порога возникновения, однако вероятность возникновения которого пропорциональна дозе и для которого тяжесть проявления не зависит от дозы.
493. **Эффект частичного объема** (Partial volume effect) — несоответствие распределения активности в реконструированных изображениях малоразмерных объектов распределению фактической активности радиофармпрепарата в этих объектах, возникающее вследствие недостаточного пространственного разрешения (см.) используемого детектора различных средств медицинской визуализации (см.).
494. **Эффект ядерного изомерного перехода** (Nuclear isomeric transition) — спонтанный (радиоактивный) переход из изомерного (см.) состояния в другое энергетическое состояние с испусканием гамма-кванта или конверсионного электрона.
495. **Эффективный атомный номер** (Effective atomic number) — средневзвешенное значение атомных номеров (числа протонов в ядре) компонентов материала. «Взвешивание» может быть проведено разным способом в зависимости от представляющего интерес взаимодействия, например для фотоэффекта (см.) или тормозного излучения (см.).
496. **Ядерная медицина** (Nuclear medicine) — один из разделов медицинской радиологии (см.). Представляет собой совокупность материалов и препаратов, инструментария и методов радиону-

- клюдной диагностики *in vivo*, в том числе и ПЭТ, радионуклидной диагностики *in vitro* и радионуклидной терапии, а также частично пересекается с интервенционной радиологией в случае использования диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов под контролем различных средств медицинской визуализации, чаще всего рентгеновских. Именно такая интерпретация данного термина соответствует общепринятому за рубежом понятию *nuclear medicine*. К сожалению, термин «ядерная медицина» все шире неправомерно используется как в русскоязычных научных публикациях, так даже и в официальных документах, в том числе и федерального уровня. В них авторы ошибочно распространяют сферу его применения на всю медицинскую радиологию в целом, т.е. на лучевую диагностику, лучевую терапию, интервенционную радиологию и на собственно ядерную медицину. При анализе подобных публикаций и документов необходимо тщательно следить за контекстом, чтобы не допускать смысловых ошибок в понимании всего текста.
497. **Ядерная реакция** (Nuclear reaction) — процесс взаимодействия атомного ядра с другим ядром или элементарной частицей, который может сопровождаться изменением состава и строения ядра.
498. **Ядерный реактор** (Nuclear reactor) — установка, предназначенная для проведения управляемой самоподдерживающейся цепной реакции деления ядер урана, в том числе с целью производства электроэнергии и наработки радионуклидов медицинского назначения.
499. **Ядро атома** (Nucleus) — положительно заряженная центральная часть атома, в которой сосредоточена практически вся масса атома. Состоит из протонов и нейтронов (нуклонов).
- Afterloading** — технология загрузки источника излучения после введения аппликатора при контактной лучевой терапии, при реализации которой в полость тела пациента сначала вводят аппликатор, после чего в него вводят закрытый радионуклидный источник. Транслитерированный перевод «афтерлодинг» не рекомендуется, поскольку звук «р» при воспроизведении английского слова *afterloading* не произносится
501. **ALARA** (As Low As Reasonably Achievable) — «настолько безопасно, насколько это практически достижимо». Концепция ограничения дозы, базирующаяся на принципе минимизации уровней облучения с учетом экономической и социальной целесообразности. Другое определение — принцип оптимизации (см.).
502. **BED** (Biologically Equivalent Dose) — биологически эквивалентная доза (см.).
503. **C-arm** — штатив типа С-дуга в рентгенодиагностических аппаратах для интервенционных радиологических процедур, например, ангиографии или для контроля положения интрататов при внутривенном облучении.
504. **CI** (Conformity index) — индекс конформности (см.).
505. **СТ** (Computed Tomography) — компьютерная томография (рентгеновская) (см. МСКТ).
506. **СВСТ** (Cone Beam Computed Tomography) — компьютерная томография с конусной геометрией пучка излучения.
507. **CRT** (Conformal Radiation Therapy) — конформная лучевая терапия (см.).
508. **CTDI** (Computed Tomography Dose Index) — компьютерно-томографический индекс дозы (см.).
509. **CTV** (Clinical Target Volume) — объем клинический мишени (см.). Он включает объем макроскопический опухоли и ткани, в которых имеется клинически значимая вероятность микроскопической инвазии опухоли.
510. **DVH** (Dose Volume Histogram) — гистограмма доза — объем (ГДО) (см.), может быть дифференциальная (ДГДО) и интегральная (ИГДО) гистограмма. Объём

- представлен в относительных единицах объема рассматриваемой структуры или в абсолютных единицах; аналогично доза может быть представлена в процентах от предписанной или в абсолютных единицах.
511. **EPID** (Electronic Portal Imaging Device) — электронное устройство портальной визуализации (т.е. непосредственно в терапевтическом пучке).
512. **EUD** (Equivalent Uniform Dose) — эквивалент равномерной дозы, используемый для сравнения радиобиологического эффекта в одной и той же опухоли от двух дозовых распределений разной степени неоднородности. Сравнение производится из соображений TCP (см.) в соответствии с распределением Пуассона.
513. **gEUD** (Generalized Equivalent Uniform Dose) — обобщенный эквивалент равномерной дозы, расширение концепции EUD (см.) для нормальных тканей.
514. **GTV** (Gross Tumor Volume) — объем макроскопической опухоли (см. объем опухолевой мишени). Он представляет собой пальпируемый или визуализируемый инструментально объем опухоли. Макроскопический объем может состоять из первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах или других метастазов. Если опухоль непосредственно перед лучевой терапией была удалена радикально, данный объем не вводится.
515. **HDR** (High Dose Rate) — высокая мощность дозы. Пример — HDR-брахитерапия (см.). К сожалению, соответствующая русская общеупотребительная аббревиатура отсутствует.
516. **HI** (Homogeneity index) — индекс гомогенности (см.).
517. **HU** (Hounsfield Units) — единицы Хаунсфилда (см.).
518. **HVL** (Half Value Layer) — слой половинного ослабления (см.).
519. **ICRP** (International Commission on Radiological Protection) — Международная комиссия по радиационной (но не по радиологической!) защите (МКРЗ).
520. **IGRT** (Image Guided Radiation Therapy) — лучевая терапия с контролем по изображениям (ЛТКИ).
521. **IMAT** (Intensity Modulated Arc Therapy) — дуговая лучевая терапия с модуляцией интенсивности (в смысле флюенса, см. IMRT) пучка излучения.
522. **IMRT** (Intensity Modulated Radiation Therapy) — лучевая терапия с модуляцией интенсивности (см.) пучка излучения (ЛТМИ). Если термин «интенсивность» здесь понимать в соответствии с ГОСТ 15484–81 как плотность потока энергии, то нужно помнить, что в практике лучевой терапии подобная модуляция производится путем изменения не энергии пучка излучения, а мощности его флюенса (плотности потока), т.е. числа частиц (фотонов) за единицу времени.
523. **IORT** (IntraOperative Radiation Therapy) — интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). Доза при ИОЛТ доставляется однократно на ложе непосредственно после удаления опухоли. Как правило, при ИОЛТ используется специализированное оборудование (интраоперационные ускорители электронов, рентгеновские трубки или аппараты для брахитерапии).
524. *In vitro* — технология выполнения экспериментов, когда опыты проводятся «в пробирке» — вне живого организма. В общем смысле этот термин противопоставляется термину *in vivo*.
525. *In vivo* — исследования на живом организме.
526. **IV** (Irradiated Volume) — облучаемый объем. Это объем тканей, к которому подводится доза, которая может считаться клинически значимой для нормальных тканей. Выбор параметров облучения проводится с учетом уровней толерантности окружающих нормальных тканей.
527. **LDR** (Low Dose Rate) — низкая мощность дозы. Пример — LDR-брахитерапия (см.). К сожалению, соответствующая обще-

- употребительная русская аббревиатура отсутствует.
528. **LQM** (Linear-Quadratic Model) — линейно-квадратичная модель (см.) зависимости радиационного эффекта (в частности, выживаемости опухолевых клеток) от дозы.
529. **LSF** (Line Spread Function) — функция линейного источника гамма-камеры (см.).
530. **MIRD Committee** — Комитет MIRD (Medical Internal Radiation Dose), Комитет по дозам внутреннего облучения Общества ядерной медицины США.
531. **MRI** (Magnetic resonance imaging) — магнитно-резонансная томография (см.).
532. **NTCP** (Normal Tissue Complication Probability) — вероятность возникновения осложнений в нормальных тканях пациента при лучевой терапии.
533. **OAR** — 1) Off-Axis Ratio — отношение дозы в точке, расположенной вне пучка излучения в определенной поперечной плоскости, к дозе в точке, расположенной на центральной оси пучка в той же плоскости. Синоним профиля пучка (см.); 2) Organ at Risk — орган риска, то же самое, что и критический орган (см.).
534. **PACS** (Picture Archiving and Communication System) — система архивирования и передачи (медицинских) изображений (САПИ). К сожалению, в русскоязычной литературе гораздо чаще используют английскую аббревиатуру, но не русскую.
535. **PET** (Positron Emission Tomography) — позитронная эмиссионная томография (см.).
536. **PMMA** (PolyMethyl MethAcrylate, Perspex, Lucite) — полиметилметакрилат, плексиглас, органическое стекло.
537. **PRV** (Planning Organ at Risk Volume) — объем критического органа для планирования. По сути — расширение концепции PTV (см.) (введение дополнительного отступа для учета неопределенностей) на критические органы (см.).
538. **PTV** (Planning Target Volume) — объем мишени для планирования (см. объем опухолевой мишени). Он включает объем клинической мишени (CTV) с добавлением дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при дыхании, подвижностью определенных органов (желудок и др.), особенностями оборудования (в частности, отсутствием возможности жёсткой фиксации пациента) и погрешностями при позиционировании пациента перед сеансом облучения. Это геометрическое понятие вводится для того, чтобы, приняв во внимание суммарный эффект всех возможных геометрических неточностей, выбрать наиболее подходящие размеры и конфигурацию полей облучения и быть уверенным в том, что предписанная (см.) доза действительно была доставлена ко всему объему клинической мишени с вероятностью 95 %.
539. **RBE** (Relative Biological Effectiveness) — относительная биологическая эффективность (ОБЭ) (см.).
540. **RIS** (Radiology Information System) — радиологическая информационная система (см.).
541. **RTT** (Radiation therapy technologist) — радиационный технолог (см.).
542. **RVR** (Remaining Volume at Risk) — оставшийся объем риска. При дозиметрическом планировании лучевой терапии определяется как всё оставшееся пространство внутри тела за вычетом OAR (см.) и объемов мишеней.
543. **SABR** (Stereotactic ablative radiation therapy) — то же самое, что и SBRT (см.).
544. **SBRT** (Stereotactic body radiation therapy) — то же самое, что и SRS (см.), но для мишеней, расположенных вне головы.
545. **SD** (Standard Deviation) — стандартное отклонение.
546. **SPECT** (Single Photon Emission Computed Tomography) — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (см.).

547. **SRS** (Stereotactic radiosurgery) — стереотаксическая радиохирургия (см.).
548. **SRT** (Stereotactic radiotherapy) — стереотаксическая радиотерапия (см.) — собирательное понятие, объединяющее SRS и SBRT (см.).
549. **SSD** (Source-Surface Distance) — расстояние источник — поверхность (РИП).
550. **SUV** (Standard Uptake Value) — стандартизованный показатель накопления (см.) в ПЭТ (см.). К сожалению, в русскоязычной литературе чаще всего используется английская аббревиатура SUV, физический смысл которой, как правило, не расшифровывается.
551. **TAR** (Tissue-Air Ratio) — отношение ткань — воздух (ОТВ); это отношение дозы D_d в водном фантоме на оси пучка на глубине d к дозе D_{air} в небольшой массе воды, находящейся в воздухе в той же точке: $TAR(d) = D_d/D_{air}$.
552. **TBI** (Total Body Irradiation) — облучение всего тела с терапевтической целью.
553. **TMI** (Total Marrow Irradiation) — выборочное облучение всего красного костного мозга, альтернатива TBI (см.) при пересадке красного костного мозга.
554. **TSEI** (Total Skin Electron Irradiation) — облучение всей поверхности кожи электронами, часто ошибочно называют TBI, что неверно. Несмотря на то, что облучается весь человек, доза сосредоточена на коже, что не приводит к тем же эффектам, что TBI (см.).
555. **TCP** (Tumor Control Probability) — вероятность локального контроля (см.) над опухолью при лучевой терапии (в смысле подавления роста опухоли или резорбции самой опухоли).
556. **TMR** (Tissue-Maximum Ratio) — отношение дозы в заданной точке фантома к дозе в той же точке на опорной глубине, соответствующей максимальной дозе (частный случай TRP (см.)). $TPR(d) = PDD(SDD,d)/(SDD,d_{max})$.
557. **TPR** (Tissue-Phantom Ratio) — отношение дозы в заданной точке фантома к дозе в той же точке поля на фиксированной опорной глубине. $TPR(d) = PDD(SDD,d)/(SDD,d_{ref})$.
558. **TPS** (Treatment Planning System) — система дозиметрического планирования терапевтического облучения.
559. **TV** (Treated Volume) — объем, подвергаемый лечебному воздействию. Он определяется как объем, ограниченный изодозной кривой (или поверхностью) с предписанной дозой (см.). В идеале TV должен быть идентичен PTV (см.), что иногда трактуют как меру конформности облучения (см.).
560. **TVL** (Tenfold Value Layer) — слой десятикратного ослабления.
561. **VMAT** (Volumetric Modulated Arc Therapy) — ротационное облучение с объемной модуляцией интенсивности (пучка излучения) — один из вариантов лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) (см.). Дословный перевод расшифрованной аббревиатуры не соответствует реальному содержанию данного понятия. Конъюнктурный термин, к сожалению, повсеместно заменивший более правильный термин IMAT (см.).
562. **3DCRT** — трехмерная конформная лучевая терапия. Представляет собой метод облучения с применением для планирования трёхмерных КТ-изображений тела пациента. В узком смысле — использование полей без модуляции интенсивности (флюенса), в тех случаях, когда противопоставляется IMRT (см.).
563. **4DCT** — рентгеновская компьютерная томография (КТ) пациента во всех фазах его дыхания по отдельности (обычно разбивается на 10 фаз дыхательного цикла).
564. **4DRT** — лучевая терапия с синхронизацией по дыхательному циклу пациента, при которой автоматически выполняется соответствующая коррекция параметров облучения, в отличие от других технологий контролем дыхания, таких как снижение амплитуды дыхания или блокировки пучка (облучения в окне дыхательного цикла).

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 AV, 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 — доктор технических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, научный консультант НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. 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 — кандидат физико-математических наук, заведующий отделением медицинской физики, SPIN-код: 6312-9169, AuthorID: 622115.

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 Highway, Moscow 115478, Russia

² Association of Medical Physicists of Russia; 23 Kashirskoe Highway, 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, Moscow, Russia; 28-1, Srednyaya Kalitnikovskaya street, Moscow, 109029

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(4):71-85. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-71-85

Information about the authors:

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

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

НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ХОРДОМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**Н.В. Кочергина^{1,2}, И.В. Булычева¹, С.Н. Прохоров¹, А.Б. Блудов¹, А.В. Федорова¹,
О.Г. Спирина¹, Я.А. Щипахина¹**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Прохоров Сергей Николаевич, s89158456042@gmail.com

Реферат

Цель: Продемонстрировать клинический случай низкокодифференцированной хордомы, выделенной в последней классификации ВОЗ 2020 г.

Материал и методы: Пациентка 63 лет с низкокодифференцированной хордомой, которой были выполнены МРТ, РКТ и скintiграфия с остеотропным радиофармпрепаратом.

Результаты: При гистологическом исследовании отмечалось малое количество физалиформных клеток, выраженный клеточный полиморфизм и отсутствие межклеточного матрикса. Иммуногистохимически образец был положителен для кератинов (AE1, AE3), брахиурии, S100, эпителиального мембранного антигена (EMA). Экспрессия SMARCB1 (INI1) отсутствовала во всех случаях. При МРТ в опухоли с бугристыми четко-нечеткими контурами превалировал средний изоинтенсивный сигнал на T₁ВИ и T₂ВИ с единичными мелкими оссификатами в толще опухоли, выявленными при РКТ.

Заключение: Низкодифференцированная хордома имеет специфическую гистологическую и иммуногистохимическую картину, однако дифференциальная диагностика на основе методов лучевой визуализации в настоящее время является сложной задачей.

Ключевые слова: низкокодифференцированная хордома, МРТ, КТ, остеосцинтиграфия

Для цитирования: Кочергина Н.В., Булычева И.В., Прохоров С.Н., Блудов А.Б., Федорова А.В., Спирина О.Г., Щипахина Я.А. Низкодифференцированная хордома: клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):86-93.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-86-93

Введение

Хордома (chordoma) — редкая первичная злокачественная опухоль кости, возникающая из остатков примитивной нотохорды. В подавляющем большинстве случаев поражается осевой скелет: крестцово-копчиковый отдел — до 30–50 %, основание черепа — до 30–35 % и тела позвонков — до 15–30 % [1]. Хордома может возникать в любом возрасте, однако наиболее часто — в интервале 30–70 лет. Среди детей встречаемость менее 5 % [2, 3]. Ежегодная заболеваемость составляет 0,08 на 100 тыс. населения со средней выживаемостью 6,29 лет [2].

Актуальная на данный момент классификация ВОЗ опухолей мягких тканей и костей от 2020 г. выделяет три типа

хордомы: классическая (conventional), дедифференцированная (dedifferentiated) и низкокодифференцированная (poorly differentiated). Ранее, в классификации от 2013 г. выделялись классическая (conventional), хондронидная (chondroid) и дедифференцированная (dedifferentiated) хордомы [4]. Морфологическая картина в зависимости от типа существенно варьирует. Для классической хордомы характерно наличие физалиформных клеток и миксоидный и/или хондронидный матрикс. Дедифференцированная хордома состоит из узлов классической хордомы и недифференцированной саркомы. В отношении всех типов, за исключением дедифференцированного компонента в дедифференцированной хордоме, отмечается положи-

тельное гистохимическое окрашивание на цитокератинах, брахиурия, S100 и эпителиальный мембранный антиген (EMA) [5]. Однако отсутствие экспрессии SMARCB1 (также известного как hSNF5 / INI1, основного члена комплекса ремоделирования хроматина SWI / SNF), которое сочеталось с более агрессивным течением болезни, в ряде зарубежных исследований послужило поводом для выделения нового типа «низкодифференцированная хордома» [6–8]. В исследовании [7], кроме отсутствия экспрессии SMARCB1, у исследуемой группы отмечалась следующая морфологическая картина. Опухоль была представлена часто расположенными эпителиоидными клетками с пластинчатым рисунком роста, отмечался явный ядерный полиморфизм и обильная эозинофильная цитоплазма. Физалиформные клетки отсутствовали, как и внеклеточная миксоидная строма (в единственном отмеченном случае она была минимальна). Часть образцов имела некрозы в структуре. Митотическая активность была повышена до 12 митозов. Иммуногистохимически все образцы имели положительное окрашивание для цитокератина, брахиурию и в большинстве случаев отрицательное для S100.

По данным одного из последних исследований, средняя выживаемость для пациентов с низкодифференцированной хордомой вне зависимости от локализации составила 53 мес (проанализировано 19 случаев), тогда как для пациентов с классической и хондроидной хордомой также вне зависимости от локализации составил 109 и 96 мес соответственно (проанализировано 681 случай) [8]. Таким образом, при сравнении с приведенной статистикой отмечается существенное снижение средней выживаемости у группы пациентов с низкодифференцированной хордомой, что требует иного подхода к лечению таких пациентов.

Резекция *en bloc* в пределах здоровых тканей в настоящий момент является предпочтительным методом лечения. Однако характерный для данной опухоли медлен-

ный, местно-агрессивный, бессимптомный рост повышает вероятность локального рецидива и появления отдаленных метастазов на момент обнаружения первичной опухоли, что особенно актуально для низкодифференцированной хордомы [9]. Лекарственная терапия, используемая для лечения классической хордомы, показала низкую эффективность [10–16]. В то же время встречаются единичные сообщения о положительных результатах воздействия химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения саркомы Юинга и рака легкого [15], что связывают с отсутствием у низкодифференцированной хордомы внеклеточного матрикса. Группой авторов во главе с A.R. Shih описаны два случая наблюдения ремиссии на протяжении 12 и 11 мес от момента постановки диагноза при полном ответе на химиолучевое лечение [9]. Большие надежды возлагаются на возможность разработки таргетной терапии, а именно ингибиторов EZH2 [17], которые могут быть активны в отношении SMARCB1-негативных опухолей. В настоящий момент клинические испытания в лечении низкодифференцированной хордомы проходит новый препарат таземетостат [9].

Столь явные отличия классической и низкодифференцированной хордомы могут объясняться различными генетическими изменениями. Оказалось, что для низкодифференцированной хордомы характерна потеря хромосомы 22q, включающей SMARCB1, тогда как для классической хордомы характерен сложный паттерн изменений хромосомы 12 и мутация гена RB1 [18].

Учитывая более агрессивное клиническое течение, а также определенную эффективность специфического химиотерапевтического лечения низкодифференцированной хордомы, необходимость морфологического типирования указанной опухоли становится крайне актуальной в планировании лечения данной группы пациентов. До настоящего времени на основании методов лучевой визуализации не разработано достоверных признаков низкодифференцированной хордомы, однако

можно выделить некоторые особенности, отличающие ее от других хордом. За счет более высокой клеточности и отсутствия межклеточного матрикса при МРТ в T₂ВИ определяется более низкий сигнал от опухоли. Аналогичные причины приводят к различным показателям коэффициента диффузии (ADC), для низкодифференцированной хордомы характерны показатели $(875 \pm 100) \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, тогда как для классической хордомы — $(1474 \pm 1117) \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ [19].

Цель сообщения — продемонстрировать клинический случай низкодифференцированной хордомы.

Материал и методы

Группу исследования составили 4 мужчин в возрасте от 32 до 60 лет и одна женщина 63 лет с преимущественной локализацией в крестцово-копчиковом (4 пациента) отделе позвоночника. Четверо пациентов обследованы с первичной и один с рецидивной опухолью в период с 2016 по 2019 гг.

Всем пациентам проводилось иммуногистохимическое исследование в отношении следующих маркеров: кератины (AE1, AE3), брахиурия, S100, эпителиальный мембранный антиген (EMA), SMARCB1 (INI1).

МРТ проводилась на аппарате Siemens Magnetom Avanto 1,5 Тл. Применялись импульсные последовательности спин-эхо в T₁, T₂ и T₂ с подавлением сигнала от жировой ткани (TIRM -turbo inversion recovery magnitude). Толщина срезов во всех случаях составляла от 0,3 до 0,5 см, разрешение — от 384×384 до 512×512, поле зрения — от 250 до 500 мм².

ПКТ проводилась на аппарате Siemens Somatom Emotion 6. Пациентам выполнялось стандартное исследование в аксиальной проекции с толщиной среза от 0,3 до 0,5 см в режиме визуализации костей, с последующим построением мультипланарных реконструкций в коронарной и сагитальной проекциях.

Планарная сцинтиграфия всего тела проводилась спустя 3 ч после внутривенного введения остеотропного РФП (радиофармпрепарата), меченного ^{99m}Tc (технефор или фосфотех). Сканирование проводилось в положении лежа на спине с применением коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Использовались гамма-камеры Siemens Symbia E и T₂. Радиоактивность находилась в интервале 444–740 МБк в зависимости от массы тела пациента. Эффективная доза внутреннего облучения составила от 2,5 до 4,2 мЗв. Регистрация импульсов проводилась в энергетическом окне 140 кэВ. Продолжительность исследования составляла 14–15 мин при скорости перемещения стола 15 см/мин.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов были жалобы на боли разной степени выраженности в зоне роста опухоли длительностью до 7 лет. Двое мужчин связывали появление болей с травмой в анамнезе давностью 7 и 4 года. У 2 мужчин помимо болей выявлялись симптомы сдавления прилежащих органов и нервов: онемение в области промежности, запоры, нарушение мочеиспускания, резкое усиление болевого синдрома с иррадиацией по ягодичным областям, обусловленные большими размерами (до 13×11,6×17,1 см) опухолей. Третий пациент обратился с жалобами на умеренные боли в области шейного отдела позвоночника, затруднение глотания, изменение голоса при локализации в шейном отделе позвоночника (С3-5). Всем пациентам выполнена резекция опухоли в пределах здоровых тканей. У 2 мужчин спустя год выявлен рецидив опухоли в области оперативного вмешательства, из которых один подвергся лучевой терапии, в результате чего была достигнута стабилизация процесса. Однако через год выявили продолженный рост, далее была назначена химиотерапия в комбинации иматиниба и рапамуна с эффектом в виде стабилиза-

ции. Дальнейшая судьба всех пациентов неизвестна.

Всем пациентам было выполнено гистологическое исследование, при котором определялись часто расположенные эпителиоидные клетки с пластинчатым рисунком роста, отмечался явный ядерный полиморфизм и обильная эозинофильная цитоплазма. Физалиформные клетки отсутствовали или присутствовали в минимальном количестве. Внеклеточная миксоидная и хондроидная строма отсутствовали. В части образцов имелись некро-

зы в структуре. Иммуногистохимически отмечалось положительное окрашивание всех образцов на: кератины (АЕ1, АЕ3), брахиурию, S100, эпителиальный мембранный антиген (ЕМА). Окрашивание на SMARCB1 (INI1) отсутствовало во всех случаях.

Клинический пример

Пациент — женщина 63 лет. Обратилась с жалобами на боль в области крестца. При клинико-лучевом обследовании предполагалась хордома S3-Co2 размерами до 8,6×4,5×6,4 см (рис. 1–5).

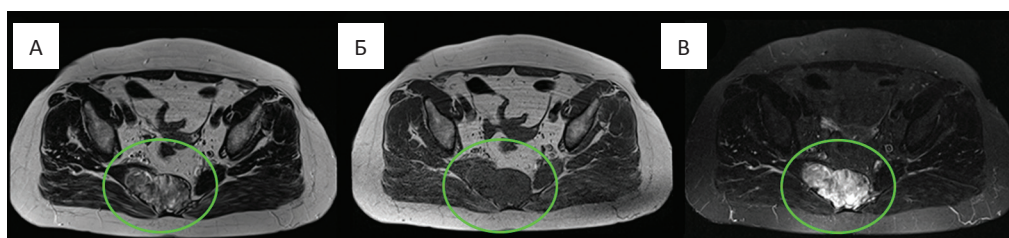


Рис. 1. А, Б, В: МРТ T₂ВИ, T₁ВИ, TIRM. Аксиальная проекция. В области S3-Co2 позвонков определяется крупная эксцентричная опухоль с четкими бугристыми контурами, с наличием внекостного компонента, распространяющегося кпереди, латерально вправо и в крестцовый канал. Опухоль имеет неоднородный, преимущественно изоинтенсивный сигнал (подобный сигналу от мышечной ткани) во всех импульсных последовательностях с наличием гиперинтенсивных участков в T₂ и TIRM

Fig. 1. A, B, C: MRI T₂WI, T₁WI, TIRM. Axial view. A large eccentric well-circumscribed lobulated mass arising from S3-Co2 vertebrae with soft-tissue extension anteriorly, laterally to the right, and into the sacral epidural space. The tumor has heterogeneous predominantly isointense signal relative to that in muscle on all sequences, with areas of hyperintensity on T₂WI and TIRM



Рис. 2. А, Б, В: МРТ T₂ВИ, T₁ВИ, TIRM. Сагиттальная и корональная проекции. Имеется распространение по позвоночному каналу, которое лучше определяется на сагиттальной проекции. Крестцово-подвздошные суставы интактны (б, в)

Fig 2. A, B, C: MRI T₂WI, T₁WI, TIRM. Sagittal and coronal view. Soft tissue extension into the sacral epidural space is more obvious on sagittal images. There is no involvement of sacroiliac joints (б, в)

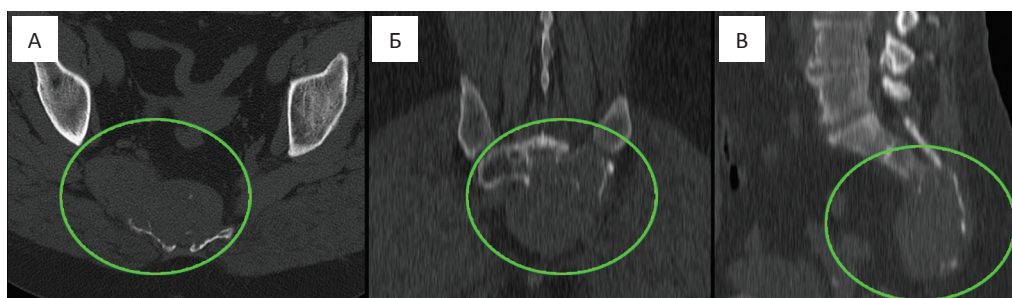


Рис. 3. А, Б, В: КТ. Аксиальная, корональная и сагиттальные проекции. В области S3-Co2 позвонков определяется крупная эксцентричная опухоль с мягкотканым компонентом, вызывающая субтотальную деструкцию указанных позвонков. В толще опухоли отмечаются два неправильной формы участка обызвествления

Fig. 3. A, B, C: CT. Axial, coronal and sagittal view. A large eccentric mass with soft tissue component arising from, and subtotally destroying S3-Co2 is noted with two sites of irregular intratumoral calcifications

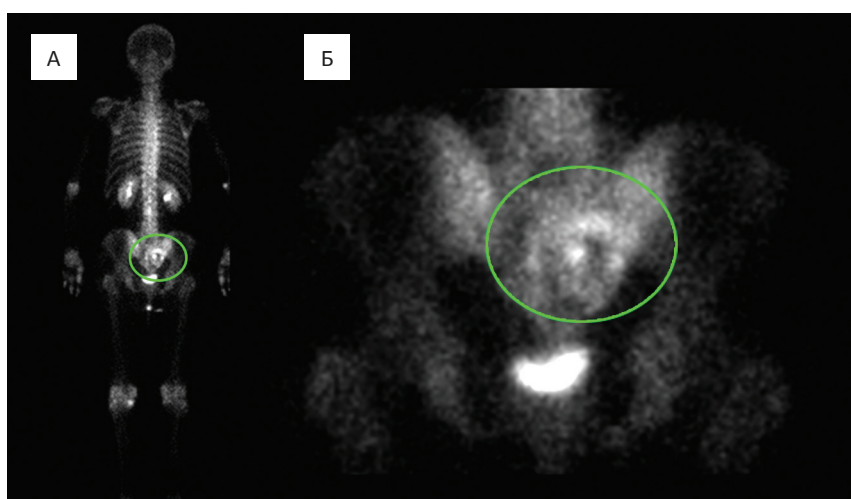


Рис. 4. А, Б: Скintиграфия с остеотропным радиофармпрепаратом. Задняя проекция. Определяется серповидное накопление радиофармпрепарата по верхнему полюсу одного из узлов опухоли

Fig. 4. A, B: Bone scan. Posterior coronal. Crescent uptake is determined along the upper pole of one of the tumor nodes

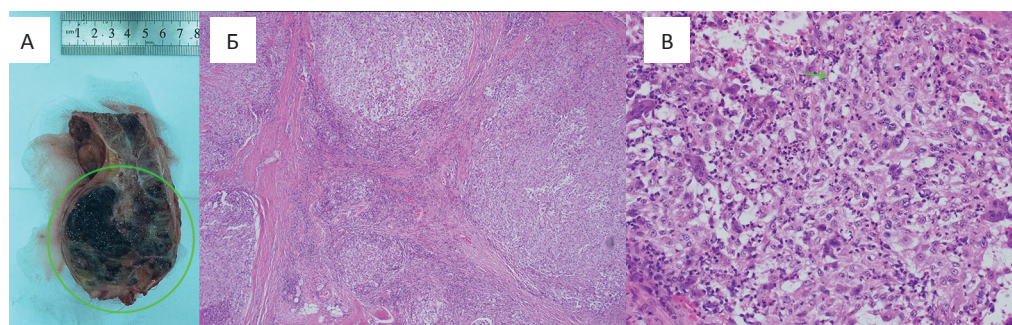


Рис. 5. А — Макропрепарат удаленной опухоли представлен распадающейся тканью желтого цвета с щелевидными полостями, заполненными кровью, с врастанием в окружающие мягкие ткани и разрушением дистальных отделов крестца. Б, В — Микропрепарат. Малое количество физиалифорных клеток (стрелка), выраженный клеточный полиморфизм, отсутствие межклеточного матрикса

Fig. 5. A — Sacrectomy specimen showing a large lobulated tumor of decaying yellow tissue and slit-like cavities filled with blood, invading surrounding soft tissue and destroying the distal sacrum.

Б, В — Histology. A small number of physaliphorous cells (arrow), pronounced cellular polymorphism, absence of an extracellular matrix

Таким образом, наше исследование подтвердило данные литературных источников. Низкодифференцированная хордома морфологически отличается от классической хордомы снижением/потерей миксоидного и/или хондроида матрикса, отсутствием или наличием единичных физалиформных клеток, появлением эпителиоидных клеток с повышенной митотической активностью, ядерным полиморфизмом и обильной эозинофильной цитоплазмой. Иммуногистохимически низкодифференцированная хордома отличается от классической отсутствием экспрессии SMARCB1 (INI1).

Заключение

Приведенные сравнительные данные литературного обзора и нашего исследования подтверждают правомерность выделения низкодифференцированной хордомы, отличающейся от классической хордомы ухудшением прогноза болезни и требующей иного подхода к разработке лечения. Отличительной особенностью низкодифференцированной хордомы является превалирование средней интенсивности изоинтенсивного сигнала на всех режимах МРТ, что обусловлено увеличением клеточного компонента в опухоли и снижением вплоть до исчезновения межклеточной миксоидной и/или хондроида стромы, которая имеет высокий сигнал. Уменьшение вплоть до исчезновения стромального компонента опухоли приводит к снижению коэффициента диффузии (ADC) при проведении диффузионно-взвешенной МРТ. Учитывая данные литературных источников [19] для предсказания типа хордомы на этапе лучевой диагностики необходимо МРТ дополнять методикой диффузионно-взвешенного изображения. Выше представленные особенности проявления низкодифференцированной хордомы могут помочь в постановке правильного диагноза, определяющего прогноз заболевания и тактику лечения.

Список литературы:

1. Murphey MD, Andrews CL, Flemming DJ, et al. From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996;16 (5): 1131-58. DOI: 10.1148/radiographics.16.5.8888395.
2. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, et al. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *Cancer Causes Control*. 2001;12:1-11. DOI: 10.1023/a:1008947301735.
3. Wold LE, Laws ER Jr. Cranial chordomas in children and young adults. *J Neurosurg*. 1983;59:1043-7. DOI: 10.3171/jns.1983.59.6.1043.
4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone Geneva: WHO Press; 2013.
5. Vujovic S, Henderson S, Presneau N, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol*. 2006;209:157-65. DOI: 10.1002/path.1969.
6. Hasselblatt M, Thomas C, Hovestadt V, et al. Poorly differentiated chordoma with SMARCB1/INI1 loss: a distinct molecular entity with dismal prognosis. *Acta Neuropathol*. 2016;132:149-51. DOI: 10.1007/s00401-016-1574-9.
7. Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, et al. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:811-8. DOI: 10.1097/01.pas.0000209828.39477.ab.
8. Mobley BC, McKenney JK, Bangs CD, et al. Loss of SMARCB1/INI1 expression in poorly differentiated chordomas. *Acta Neuropathol*. 2010;120:745-53. DOI: 10.1007/s00401-010-0767-x.
9. Shih AR, Cote GM, Chebib I, et al. Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. 2018 DOI: 10.1038/s41379-018-0002-1.
10. Azzarelli A, Quagliuolo V, Cerasoli S, et al. Chordoma: natural history and treatment results in 33 cases. *J Surg Oncol*. 1988;37:185-91. DOI: 10.1002/jso.2930370311.
11. Patel SS, Schwab JH. Immunotherapy as a potential treatment for chordoma: a review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18:55. DOI: 10.1007/s11912-016-0543-8.
12. Stacchiotti S, Casali PG. Systemic therapy options for unresectable and metastatic chordomas. *Curr Oncol Rep*. 2011;13:323-30 DOI: 10.1007/s11912-011-0176-x.
13. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:914-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.3656.
14. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol*. 2013;24:1931-6. DOI: 10.1093/annonc/mdt117.

15. Al-Rahawan MM, Siebert JD, Mitchell CS, et al. Durable complete response to chemotherapy in an infant with a clival chordoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:323-5. DOI: 10.1002/pbc.23297.
16. Scimeca PG, James-Herry AG, Black KS, et al. Chemotherapeutic treatment of malignant chordoma in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18:237-40. DOI: 10.1097/00043426-199605000-00032.
17. Wilson BG, Wang X, Shen X, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell*. 2010;18:316-28. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.006.
18. Shih AR, Chebib I, et al. Molecular characteristics of poorly differentiated chordoma. *Genes chromosomes and cancer*. 2019; 58:804-808. DOI: 10.1002/gcc.22782.
19. Yeom KW, Lober RM, Mobley BC, et al. Diffusion-weighted MRI: distinction of skull base chordoma from chondrosarcoma. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):1056-61. DOI: 10.3174/ajnr.A3333.

Вклад авторов

Кочергина Н.В.: редактирование текста публикации.

Булычева И.В.: морфологические исследования.

Прохоров С.Н.: информационная база больных с целью выявления и оценки хордом различной локализации и подтипов. Литературный обзор. Написание текста публикации.

Блудов А.Б.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

Федорова А.В.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

Спирина О.Г.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

Щипахина Я.А.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

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

Кочергина Наталия Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России. Руководитель группы диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Булычева Ирина Владиславовна — доктор медицинских наук, врач патологоанатом НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Прохоров Сергей Николаевич — аспирант 1 года НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Блудов Александр Борисович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Федорова Александра Владимировна — врач рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Спирина Ольга Геннадьевна — врач рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Щипахина Яна Александровна — врач рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Poorly Differentiated Chordoma: Case Review

**N.V. Kochergina^{1,2}, I.V. Boulytcheva¹, S.N. Prokhorov¹, A.B. Bludov¹, A.V. Fedorova¹,
O.G. Spirina¹, Ya.A. Shchipakhina¹**

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

Abstract

Purpose: Demonstrate a clinical case of poorly differentiated chordoma, confirmed using a wide range of research methods.

Material and methods: A 63-year-old female patient with poorly differentiated chordoma who underwent immunohistochemical examination, MRI, CT and scintigraphy.

Results: An immunohistochemical study confirmed the morphological affiliation of the tumor, supplemented by the data of imaging methods.

Conclusion: The poorly differentiated type of chordoma has a specific immunohistochemical picture, however, differential diagnosis based on imaging methods is currently a difficult task.

Key words: *poorly differentiated chordoma, MRI, CT, bone scan*

For citation: Kochergina NV, Boulytcheva IV, Prokhorov SN, Bludov AB, Fedorova AV, Spirina OG, Shchipakhina YaA. Poorly Differentiated Chordoma: Case Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):86-93. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-86-93

Information about the authors:

Kochergina N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3381-0862>.

Boulytcheva I.V. <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>.

Prokhorov S.N. <https://orcid.org/0000-0002-8668-0945>.

Bludov A.B. <https://orcid.org/0000-0002-0970-6144>.

Fedorova A.V. <https://orcid.org/000-0002-4516-3255>.

Spirina O.G. <https://orcid.org/0000-0002-3821-9361>.

Shchipakhina Ya.A. <https://orcid.org/0000-0003-2571-3894>.

МРТ В ТЕРМИНАХ ВЗВЕШЕННЫХ ПО МАГНИТНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ АСТРОЦИТОМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.В. Сашин, М.Б. Долгушин, Е.А. Кобякова, Э.А. Нечипай, Т.Г. Гаспарян

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

Контакты: Сашин Денис Вячеславович, denchevs70@gmail.com

Реферат

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) — относительно редко встречающиеся опухоли, как правило, с мультифокальной манифестацией в головном мозге и быстрым прогрессированием. В редких случаях удается поставить правильный диагноз методом МРТ, поскольку, например, злокачественные глиомы при использовании рутинных МРТ протоколов могут проявляться схожим паттерном изменений. Представлен клинический случай дополнительной диагностики ПЛЦНС с использованием МРТ в режиме susceptibility weighted imaging (SWI), подтвержденной данными гистологического исследования операционного материала.

Ключевые слова: анапластическая астроцитома, первичная лимфома ЦНС, лимфома ЦНС, МРТ, SWI, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Сашин Д.В., Долгушин М.Б., Кобякова Е.А., Нечипай Э.А., Гаспарян Т.Г. МРТ в терминах взвешенных по магнитной восприимчивости изображений в дифференциальной диагностике первичной лимфомы центральной нервной системы и анапластической астроцитомы. Клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):94-100.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-94-100

Проблема точной дифференциальной диагностики ПЛЦНС и анапластических астроцитов головного мозга весьма актуальна, поскольку постановка правильного диагноза в случае последних позволяет в кратчайшие сроки решить вопрос о необходимости в хирургической тактике, в случае же ПЛЦНС — наоборот, избежать хирургического вмешательства. В зарубежной литературе представлено большое количество исследований, посвященных дифференциальной диагностике этих двух заболеваний с использованием МР-спектрометрии, КТ- и МРТ-перфузии, но практически полностью отсутствуют работы с применением методики SWI.

Частота встречаемости ПЛЦНС около 5–7,5 случаев на 1 млн населения, встре-

чается во всех возрастных группах, но наиболее часто у лиц старшего возраста, медиана встречаемости — 60–65 лет [1]. ПЛЦНС — форма неходжкинских лимфом, поражающих вещество головного и спинного мозга, мозговые оболочки [2]. Они составляют порядка 5 % от всех первичных опухолей ЦНС и 12 % всех экстракраниальных лимфом [3]. ПЛЦНС — это злокачественная опухоль ЦНС, которая не метастазирует в другие органы и не поражает лимфатические узлы. В 70–90 % случаев представлены В-крупноклеточными диффузными лимфомами, в 15–20 % — лимфоцитарными, 4–6 % — лимфоплазмочитарными, 5–6 % — Т-клеточными вариантами. Опухоли глиального ряда относятся к первичным, наиболее часто встречающимся

в головном мозге, и включают в себя множество различных гистологических типов, причем анапластические астроцитомы и глиобластомы составляют порядка 45–50 % [4] и могут наблюдаться в любых возрастных категориях, но чаще всего диагностируются у пациентов более старших групп (60–70 лет) [5]. Средняя продолжительность жизни пациентов с впервые выявленными анапластическими астроцитомами — 9–11 мес без лечения [6].

Рост лимфом ЦНС, как правило, не сопровождается или крайне редко сопровождается (в агрессивно растущих лимфомах) внутриопухолевым неоангиогенезом, поскольку опухолевые клетки не формируют для себя микроциркуляторное русло, как происходит в случае анапластических астроцитом и глиобластом, а растут вдоль уже имеющихся сосудов, но с выраженным патологическим накоплением контрастного вещества. В данном наблюдении представлен случай пограничных изменений: фрагментарного однородного накопления контрастного препарата, высоких значений ДВИ и умеренного перифокального отека. Новообразованные сосуды в злокачествен-

ных глиальных опухолях головного мозга являются несовершенными по строению стенки, без сформированного клеточного комплекса гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в силу этого, при активном росте, в структуре новообразования часто встречаются как микро- так и макрокровоизлияния, визуализация которых, может помочь как в определении степени злокачественности новообразования, так предположить гистологический тип опухоли [7]. Поскольку МРТ в режиме SWI является высокочувствительным методом визуализации продуктов деградации гемоглобина (дезоксигемоглобина, метгемоглобина гемосидерина), в т.ч. в структуре опухолей головного мозга, его можно использовать для дифференциальной диагностики опухолей головного мозга, в частности ПЛЦНС и глиобластом. Типичная МРТ- и гистологическая картина глиобластомы представлена на рис. 1.

В основе диагностической оценки изменений в веществе головного мозга при использовании режима SWI лежат гипointенсивные участки — ITSS (Intratatumoral Susceptibility Signals) — сигналы, обуслов-

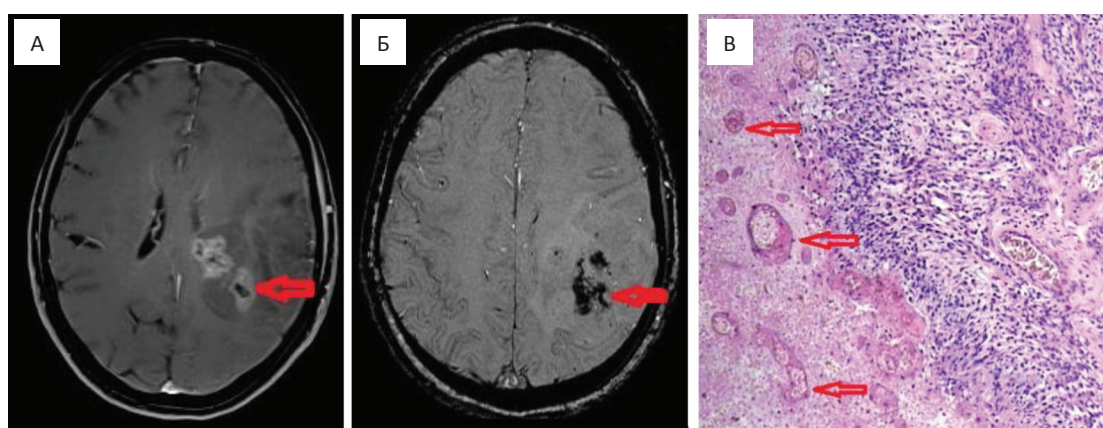


Рис. 1. МРТ головного мозга. Глиобластома. В теменной доле слева вблизи заднего рога бокового желудочка объемное образование, неоднородно накапливающее контрастное вещество (А, показано стрелкой), на SWI (Б, показано стрелкой) признаки множественных микрокровоизлияний в структуре опухоли, что подтверждается данными гистологического исследования (окраска гематоксилин — эозином, ув. $\times 10$) (В)

Fig. 1. Brain MRI. Glioblastoma. In the left parietal lobe, near the posterior horn of the lateral ventricle, a mass non-uniformly accumulating contrast agent (A, shown by an arrow), on SWI (B, shown by an arrow) signs of multiple microbleeds in the tumor structure, which is confirmed by the data of histological examination (staining with hematoxylin — eosin, magnification $\times 10$) (B)

Таблица 1

Оценка структуры злокачественных глиом и первичных лимфом головного мозга по данным МРТ (SWI)

Assessment of the structure of malignant gliomas and primary brain lymphomas according to MRI (SWI)

Авторы	Глиомы grade (III-IV)			ПЛЦНС		
	ITSS 0-1	ITSS 2	ITSS 3	ITSS 0	ITSS 1	ITSS 2-3
A. Radbruch (2013) [13]	0	8 (6,8 %)	109 (93,2 %)	13 (92,9 %)	1 (7,1 %)	0
O. Aydin et al (2017) [14]	0	1 (5,5 %)	17 (94,5 %)	—	—	—
S. Peters et al. (2012) [15]	0	0	11 (100 %)	4 (100 %)	0	0
P. Kickingereeder et al. (2014) [16]	0	5 (17,8 %)	23 (82,2 %)	18 (94,7 %)	1 (5,3 %)	0

ленные магнитной восприимчивостью, которые не визуализируются при рутинных режимах МРТ. Park et al определяли ITSS как точечные и/или линейные гипоинтенсивные структуры, сливающиеся или располагающиеся фрагментарно в матрикс опухоли [8]. Указанные ITSS авторы разделили на 4 степени для полуколичественного анализа изменений: степень 0 была определена как отсутствие гипоинтенсивных включений, 1-я степень — 1–5 точечных и/или линейных ITSS, 2-я степень — 6–10 точечных и/или линейных ITSS, 3-я степень — 11 и более точечных и/или линейных ITSS на выбранном срезе (проекции) с максимальными изменениями данного показателя [8].

В ряде исследований показана высокая чувствительность и специфичность SWI (от 90 до 100 %) в дифференциальной диагностике ПЛЦНС и глиобластом головного мозга [9, 10]. Было отмечено, что ITSS степени 0–1 при ПЛЦНС встречаются в 85–95 % случаев, 2 и 3-й степени — до 5–7 % случаев, тогда как ITSS степени 0–1 в структуре глиобластом не было зафиксировано ни в одном наблюдении, 2–3 степени — от 5,5 до 100 % случаев [11, 12]. Кроме того, в ряде исследований в злокачественных глиомах при оценке изменений на SWI ни в одном случае не определялось степени ITSS 0 и 1. Данные представлены в табл. 1.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 51 год, поступила в нейрохирургическое отделение Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н.Блохина, где находилась на лечении с 10.05.18 по 25.05.18 г. Анамнез заболевания: в середине апреля 2018 г. стала отмечать постепенно усиливающиеся головные боли, преимущественно после работы, эпизоды головокружения, после чего обратилась к неврологу в клинику по месту жительства, там же была проведена КТ головного мозга без контрастного усиления. Заключение: подозрение на объемное образование в веществе головного мозга. Пациентка была направлена в НМИЦ им. Н.Н.Блохина для постановки окончательного диагноза и выбора тактики лечения. 11.05.2018 г. проведена МРТ головного мозга с внутривенным введением контрастного вещества с добавлением режима SWI.

При МРТ-исследовании головного мозга в валике мозолистого тела выявляется объемное образование с распространением на оба полушария большого мозга, деформирующее задние рога обоих боковых желудочков, область шишковидной железы. Образование преимущественно представлено гипоинтенсивным в последовательности T_1 (рис. 2А), и гиперинтенсивным в T_2

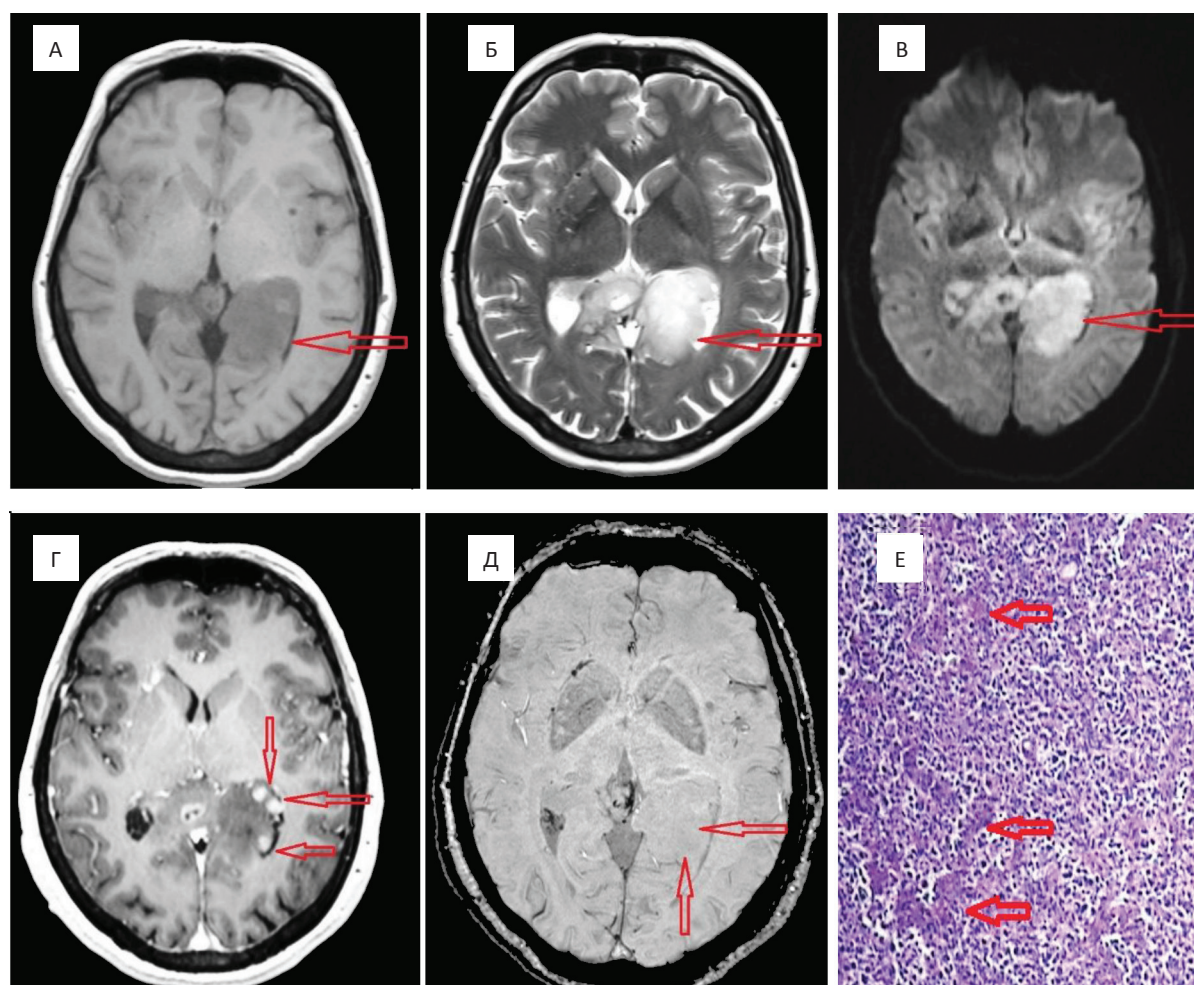


Рис. 2. МРТ головного мозга. Первичная лимфома ЦНС. А — в режиме T_1 в медиальных отделах левой затылочной доли определяется объемное образование гипоинтенсивного МР-сигнала — показано стрелками; Б — в режиме T_2 отмечается гиперинтенсивный МР-сигнал — показано стрелками; В — на диффузионно-взвешенных изображениях отмечаются признаки ограничения диффузии — показано стрелками; Г — после внутривенного введения контрастного вещества отмечается неоднородное интенсивное накопление последнего опухолью — показано стрелками;

Д — в режиме SWI опухоль имеет однородный МР-сигнал без признаков патологического неоангиогенеза — показано стрелками; Е — гистологический микропрепарат, окраска гематоксилин — эозином, ув. $\times 10$, визуализируется диффузное разрастание лимфоидной ткани с диффузным мелко-крупноклеточным инфильтратом с периваскулярной акцентуацией, без признаков патологической микрососудистой сети и микрокровоизлияний в структуре

Fig. 2. Brain MRI. Primary CNS lymphoma. А — T_1 in the medial parts of the left occipital lobe, the tumor of a hypointense MR signal is determined — shown by arrows; Б — in T_2 , tumor has hyperintense MR signal is noted — shown by arrows; В — on diffusion-weighted images, there are signs of diffusion restriction — shown by arrows; Г — after intravenous administration of a contrast agent, a heterogeneous intense accumulation by the tumor is noted, shown by arrows; Д — in SWI, the tumor has a homogeneous MR signal without signs of pathological neoangiogenesis — shown by arrows; Е — histological micrograph, hematoxylin stain — eosin, magnification $\times 10$, a diffuse proliferation of lymphoid tissue with diffuse small-large-cell infiltrate with perivascular accentuation, without signs of a pathological vasculature and microbleeds in the structure of tumor

участком, окруженным умеренно выраженной зоной отека (рис. 2Б), в последовательности DWI определяется гиперинтенсивный МР-сигнал от данного образования с

участками гипоинтенсивного МР-сигнала на картах измеряемого коэффициента диффузии (ADC) (рис. 2В). После внутривенного введения контрастного вещества (10 мл

Омнискан) в структуре образования определяются немногочисленные участки неоднородного, в том числе и кольцевидного накопления контрастного вещества (рис. 2Г). На SWI-изображениях данных за наличие гипоинтенсивных структур (микрокровоизлияний) не выявлено: степень ITSS — 0 (рис. 2Д). После анализа полученных данных был рассмотрен дифференциальный диагноз между ПЛЦНС и анапластической астроцитомой. Однако ввиду полного отсутствия ITSS (признаков патологического неангиогенеза) в структуре опухоли, в большей степени мы склонялись к ПЛЦНС.

12.05.18 выполнена стереотаксическая биопсия выявленной опухоли, после гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала был поставлен окончательный патологоанатомический диагноз — первичная В-клеточная лимфома центральной нервной системы. На рис. 2Е представлено изображение микропрепарата, полученного после стереотаксической биопсии опухоли, на котором присутствует диффузное разрастание лимфоидной ткани с диффузным мелко- и крупноклеточным инфильтратом с периваскулярной акцентуацией, без признаков патологической микрососудистой сети и микрокровоизлияний в структуре опухоли. Гистологическое заключение и иммуногистохимическое исследование подтвердило диагноз В-клеточной лимфомы, предположенный на предоперационном этапе.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была направлена под наблюдение по месту жительства, в качестве лечения было назначено: дексаметазон 0,8 мг/кг массы тела в сутки, метотрексат 7,5 мг/м² — 5 дней, натулан 100 мг/м² в течение 14 дней, контроль МРТ через 3 мес.

В данном случае методом МРТ в режиме SWI стало возможным на предоперационном этапе установить правильный диагноз и исключить злокачественную глиому на основании отсутствия признаков микро- и макрососудистой пролиферации

(гипоинтенсивных включений в участках патологической фиксации контрастного препарата), что в свою очередь не только было подтверждено результатами гистологического исследования, но и позволило применить правильную тактику лечения и ведения данной пациентки.

Заключение

Таким образом, МРТ (SWI) — дополнительная технология, которая в качестве дополнения к рутинным МРТ-протоколам позволяет с высокой точностью и пространственным разрешением визуализировать в веществе головного мозга признаки патологического неангиогенеза (внутриопухолевые микро- и макрокровоизлияния, внутриопухолевые сосуды и артериовенозные шунты), которые невозможно визуализировать при рутинных протоколах МРТ (T₁, T₂, T₂ FLAIR), что, в свою очередь, может существенно повысить дифференциально-диагностические возможности МРТ при опухолях головного мозга, оценить особенности их васкуляризации.

Список литературы

1. Бублиевский ДВ, Евзиков ГЮ. Первичная лимфома центральной нервной системы: клиника, диагностика, современные подходы к лечению. *Нейрохирургия*. 2012;12(1):74-81. [Bublievskii DV, Evzikov GYu. Neurosurgery. 2012;12(1):74-81. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2012-12-1-74-81.
2. Волошин СВ, Криволапов ЮА, Шуваев ВА, Шмидт АВ, Фоминых МС, Потихонова НА и др. Первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы: современные представления о патогенезе, диагностике и принципах лечения. *Вестник гематологии*. 2011; 3:22-34. [Voloshin SV, Krivolapov YuA, Gubarina NS, Shmidt AV, Fominyh MS, Potihinova NA, et al. Primary B-cell lymphoma of the central nervous system (PCLCS): modern concepts about pathogenesis, diagnostic and treatment. *Messenger of Hematology*. 2011;3:22-34. (In Russ.)].
3. Ding Y, Xing Z, Liu B, Lin X, Cao D. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging. *Brain Behav*. 2014;4(6):841-9. DOI: 10.1002/brb3.288.

4. Нечипай ЭА, Долгушин МБ, Пронин ИН, Бекяшев АХ, Кобякова ЕА, Фадеева ЛМ и др. Возможности МР-динамического контрастирования в дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга. Медицинская визуализация. 2015;(4):18-30. [Nechipay EA, Dolgushin MB, Pronin IN, Bekyashev AK, Kobyakova EA, Fadeeva LM, et al. DCE MRI in Differential Diagnosis of Primary and Secondary Brain Tumors. Medical Visualization. 2015;(4):18-30. (In Russ.)].
 5. Hayat MA. Tumor of Central Nervous System. Netherlands: Springer, 2011. Vol. 1. 434 p.
 6. Акберов РФ, Яминов ИХ, Сафиуллин РР, Пузакин ЕВ. Диагностика опухолей головного мозга: возможности магнитно-резонансной томографии. Практическая медицина. 2011;1(49):54-7. [Akberov RF, Yaminov IH, Safiullin RR, Puzakin EV. Diagnostics of brain tumors: capabilities of magnetic resonance tomography. Practic Medicine. 2011;1(49):54-7. (In Russ.)].
 7. Bagley LJ, Grossman RI, Judy KD, Curtis M, Lovener LA, Polansky M, et al. Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade. Radiology. 1997;202(2):511-6. DOI: 10.1148/radiology.202.2.9015082.
 8. Park MJ, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Park SM, Kim SY. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(7):1402-8. DOI: 10.3174/ajnr.A1593.
 9. Radbruch A, Wiestler B, Kramp L, Lutz K, Bäumer Ph, Weiler M, et al. Differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphomas using susceptibility weighted imaging. Eur J Radiol. 2013;82(3):552-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.002.
 10. Kickingereeder P, Wiestler B, Sahm F, Heiland S, Roethke M, Schlemmer HP, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. Radiology. 2014;272(3):843-50. DOI: 10.1148/radiol.14132740.
 11. Yangzong Wu, Zhihong Den, Yuanxiang Lin, Accuracy of susceptibility weighted imaging and dynamic susceptibility contrast MRI for differentiating high — grade glioma from primary CNS lymphomas: a meta — analysis. World Neurosurgery. 2018;18:141-4. DOI:10.1016/j.wneu.2018.01.098.
 12. Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY. Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(8):1574-9. DOI: 10.3174/ajnr.A1635.
 13. Radbruch A, Wiestler B, Kramp L, Lutz K, Bäumer Ph, Weiler M, et al. Differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphomas using susceptibility weighted imaging. Eur J Radiol. 2013;82(3):552-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.002
 14. Aydin O, Buyukkaya R, Hakyemez B. Susceptibility Imaging in Glial Tumor Grading; Using 3 Tesla Magnetic Resonance (MR) System and 32 Channel Head Coil. Pol J Radiol. 2017;82:179-87. Published 2017 Apr 1. DOI: 10.12659/PJR.900374.
 15. Peters S, Knöß N, Wodarg F, Cnyrim C, Jansen O. Glioblastomas vs. lymphomas: more diagnostic certainty by using susceptibility-weighted imaging (SWI). Rofo. 2012;184(8):713-8. DOI: 10.1055/s-0032-1312862
 16. Kickingereeder P, Wiestler B, Sahm F, Heiland S, Roethke M, Schlemmer HP, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. Radiology. 2014;272(3):843-50. DOI: 10.1148/radiol.14132740.
- Вклад авторов**
 Сашин Д.В.: написание текста статьи, проведение диагностического исследования.
 Долгушин М.Б.: научное редактирование, разработка дизайна исследования.
 Кобякова Е.А.: анализ полученных данных, научное редактирование.
 Нечипай Э.А.: анализ полученных данных, проведение диагностического исследования.
 Гаспарян Т.Г.: научное редактирование, 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**
 Сашин Денис Вячеславович — врач-рентгенолог, аспирант отделения рентгенодиагностического НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.
 Долгушин Михаил Борисович — доктор медицинских наук, профессор, вице-президент, директор «Института ядерной медицины» Химки, АО «Медицина».

Кобякова Екатерина Алексеевна — главный врач НИИ КиЭР, научный сотрудник отделения рентгенодиагностического НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Нечипай Эмилия Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, научный сотруд-

ник отделения рентгенодиагностического НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Гаспарян Тигран Грачинович — кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургического онкологического НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

CLINICAL CASES

Magnetic Susceptibility MRI in Differential Diagnostics of Primary CNS Lymphoma and Anaplastic Astrocytoma Clinical Observation

D.V. Sashin, M.B. Dolgushin, E.A. Kobyakova, E.A. Nechipay, T.G. Gasparyan

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

Abstract

Primary lymphomas of the central nervous system (PCLCS) are relatively rare tumors, usually having a multifocal manifestation in the brain and rapid progression. It is not always possible to make a correct diagnosis for MRI, since similar radiological manifestations (markers) of this disease, when using routine protocols, MRI can occur, for example, in malignant gliomas. This article presents a clinical case of a refinement diagnosis — PLCNS when using MRI in sequence (SWI), which was confirmed by the data of histological examination of surgical material.

Key words: *glioblastoma, primary lymphomas of the central nervous system (PCLCS), neoangiogenesis, MRI-susceptibility weighted imaging, differential diagnostics*

For citation: Sashin DV, Dolgushin MB, Kobyakova EA, Nechipay EA, Gasparyan TG. Magnetic Susceptibility MRI in Differential Diagnostics of Primary CNS Lymphoma and Anaplastic Astrocytoma Clinical Observation. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;3(4):94-100. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-94-100

Information about the authors:

Sashin D.V. <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>.

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

Kobyakova E.A. <https://orcid.org/0000-0001-8347-1243>.

Nechipay E.A. <https://orcid.org/0000-0002-3785-7070>.

Gasparyan T.G. <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>.