

2021 • Том 4 • № 1



# ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика  
лучевая терапия



НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



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

**2021**

**Том 4**

**№ 1**

**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](mailto: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 15.03.2021.  
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 № 8003

**Москва**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

**Тюрин Игорь Евгеньевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (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» Минздрава России (Москва).

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ РЕДКОЛЛЕГИИ**

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

**Балахнин Павел Васильевич** — к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

**Вайнсон Адольф Адольфович** — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

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

**Долгушин Михаил Борисович** — д.м.н., профессор, вице-президент, директор института ядерной медицины АО «Медицина», профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва).

**Климанов Владимир Александрович** — д.ф.-м.н., профессор, заведующий курсом медицинской физики кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, профессор кафедры «Радиационной физики и безопасности атомных технологий» Инженерно-физического института биомедицины НИЯУ МИФИ (Москва).

**Кочергина Наталия Васильевна** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва).

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

**Крылов Валерий Васильевич** — д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (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» Минздрава России (Москва).

**Мищенко Андрей Владимирович** — д.м.н., профессор, заместитель главного врача ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» (Москва).

**Назаренко Алексей Витальевич** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва).

**Охотников Олег Иванович** — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФБГОУ ВО КГМУ Минздрава России (Курск).

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

**Станжевский Андрей Алексеевич** — д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Трофимова Оксана Петровна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Важенин Владимир Андреевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, Главный врач Челябинского областного клинического центра онкологии ядерной медицины, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФБГОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, главный радиолог УоФО, главный онколог Челябинской области (Челябинск).

**Виноградова Юлия Николаевна** — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Вишнякова Мария Валентиновна** — д.м.н., профессор, руководитель рентгенологического отдела, заведующая кафедрой лучевой диагностики ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный специалист по лучевой диагностике МЗ Московской области (Москва).

**Григорьева Елена Юрьевна** — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Гулидов Игорь Александрович** — д.м.н., профессор, 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 Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ (Обнинск).

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

**Митьков Владимир Вячеславович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФБГОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (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» Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Нуднов Николай Васильевич** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФБГОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии ФГАОУ ВО «РУДН» (Москва).

**Погребняков Владимир Юрьевич** — д.м.н., профессор, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПбГБУЗ «ГКОД» (Санкт-Петербург).

**Риенмюллер Райнер** — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой общей медицинской радиологии Медицинский Университет г. Грац (Австрия).

**Синюкова Галина Тимофеевна** — д.м.н., профессор, заведующая отделением ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Скуридин Виктор Сергеевич** — д.т.н., профессор, заведующий лабораторией № 31 ядерного реактора УНЦИЯР НЯТШ, начальник производственного отдела радиофармпрепаратов ТПУ (Томск).

**Суворова Юлия Владимировна** — д.м.н., заведующая отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, руководитель научно-образовательного управления ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова» ФМБА России (Санкт-Петербург).

**Таразов Павел Гадельгараевич** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, заведующий отделением ангиографии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

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

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

**Чойнзонов Евгений Лхаматренович** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, заведующий кафедрой онкологии ФБГОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск).

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина

**Анализ ключевых рентгенологических характеристик раннего инвазивного рака молочной железы стадий  $T_{1a-b}N_0M_0$  и DCIS ..... 9**

А.В. Борсуков

**Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 гг. .... 20**

С.А. Табакаев, И.Г. Фролова, И.И. Анисеня, Е.М. Слонимская, Н.В. Васильев, Е.Г. Григорьев, П.К. Ситников

**Анализ плотностных характеристик гигантоклеточной опухоли кости при лечении деносумабом по данным компьютерной томографии. .... 31**

## ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

В.В. Бредер, М.Ю. Питкевич, В.Ю. Косырев, Б.И. Долгушин, Э.Р. Вишке, И.А. Джанян, К.К. Лактионов

**Факторы прогноза эффективности повторных линий трансартериальной химиоэмболизации в лечении локализованного гепатоцеллюлярного рака ..... 42**

## КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Д.М. Хайцман, И.В. Погребняков, Э.Р. Вишке, И.А. Трофимов, Д.Ю. Францев, И.А. Джанян, В.В. Бредер, Б.И. Долгушин

**Обзор классификаций промежуточной стадии гепатоцеллюлярной карциномы ..... 53**

## МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Е.О. Санникова, И.М. Лебеденко, С.С. Хромов, Г.Е. Горлачёв

**Анализ дозовой нагрузки на беременную пациентку при лучевой терапии рака ротоглотки ..... 65**

## ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

М.А. Шориков, О.Н. Сергеева, М.Г. Лаптева, Н.А. Перегудов, Б.И. Долгушин

**Проксимальные внепеченочные желчные протоки с органной позиции. Обзор литературы ..... 74**

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В.Д. Чхиквадзе, Н.В. Нуднов, Н.В. Черниченко, Я.Ю. Мурзин, Д.С. Конторович, И.О. Сусарев

**Наблюдение синхронного первично-множественного карциноида трахеи и главного бронха ..... 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**

**2021                      Volume 4                      No. 1**

**QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL**

**FOUNDED IN 2018**

**Founder and Publisher**

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

**Address of Editorial Board**

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

The journal was registered at the Federal Service  
for Surveillance of Communications, Information  
Technologies and Mass Media.  
Certificate ПИИ № ФС77-72406 dated 28.02.2018

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

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

**Moscow**

Signed to the print 15.03.2021.  
Free price. Format 60×88/8.  
Offset printing. 12.5 sh.  
Circulation of 500 copies  
Printed in the printing house  
ООО «PRINT-DESIGN».  
115280, Moscow, 2,  
Vostochnaya str., build. 1,  
quarters V, room 6.  
Order #8003

## EDITOR-IN-CHIEF

**Boris I. Dolgushin** — Dr.Sci.Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of Scientific and Therapeutic Work of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Clinical and Experimental Radiology (Moscow).

## DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

**Igor E. Tyurin** — Dr.Sci.Med., Professor, Head of the Department of Diagnostic Radiology, Radiation Therapy and Medical Physics of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

## EXECUTIVE SECRETARY

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

## EDITORIAL TEAM

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

**Pavel V. Balakhnin** — PhD Med., Head of the Interventional Radiology Department GBUZ “St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology-oriented)” (St. Petersburg).

**Anna V. Boyko** — Dr.Sci.Med., Professor, Chief of the department of radiation therapy with modification of P. A. Herzen Moscow Oncology Research Center — branch of FSBI NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Alexei V. Borsukov** — Dr.Sci.Med., Professor, 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 of the Institute of Clinical Oncology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Yurii V. Buidenok** — Dr.Sci.Med., Professor, Lead Researcher in the Department of Interventional Radiology of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Adolf A. Vainson** — Dr.Sci.Biol., Professor, Lead Researcher in the Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Andrei V. Golanov** — Dr.Sci.Med., Professor, Member-Corr. of RAS, the Chief of the Department of Radiology and Radiosurgery of the N. N. Burdenko NMRC of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

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

**Mikhail B. Dolgushin** — Dr.Sci.Med., Professor, Vice President, Director of the Institute of Nuclear Medicine of JSC “Medicine”. Professor of the radiology and nuclear medicine department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

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

**Natalia V. Kochergina** — Dr.Sci.Med., Professor, Lead Researcher of the Radiology Department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia. Professor of the radiology and nuclear medicine department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

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

**Valery V. Krylov** — Dr.Sci.Med., Professor, Head of the department of radionuclide therapy A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of FSBI NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Obninsk).

**Alexei A. Lipengolts** — PhD Phys.-Math., Senior Researcher of the laboratory of radionuclide and radiology methods at experimental oncology of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Andrei V. Mishenko** — Dr.Sci.Med., Professor, Deputy Chief Physician “GKOB No. 1” (Moscow).

**Alexei V. Nazarenko** — PhD Med., Senior Researcher of the Department of General Oncology, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov (Moscow).

**Oleg I. Okhotnikov** — Dr.Sci.Med., Professor of the chair in diagnostic radiology and radiotherapy of the Kursk State Medical University (Kursk).

**Igor N. Pronin** — Dr.Sci.Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Deputy Director of Scientific Work of the N. N. Burdenko NMRC of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Andrei A. Stanghevskii** — Dr.Sci.Med., Deputy Director of Scientific Work of the A.M. Granova Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg).

**Oxana P. Trofimova** — Dr.Sci.Med., Lead Researcher of the radiotherapy department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

## EDITORIAL BOARD

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

**Vladimir A. Vazhenin** — Dr.Sci.Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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).

**Julia N. Vinogradova** — Dr.Sci.Med., Lead Researcher, Head of the department of Radiologic and Combined Methods of Treatment, FSBI Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after acad. A. M. Granov of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg).

**Maria V. Vishnyakova** — Dr.Sci.Med., Professor, Head of the Radiological Department, Chief of the Radiology Department of Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Chief specialist in Diagnostic Radiology of the Ministry of Health of the Moscow Region (Moscow).

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

**Igor A. Gulidov** — Dr.Sci.Med., Professor, 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. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of FSBI NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Obninsk).

**Andrei D. Kaprin** — Dr.Sci.Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, general director of the FSBI NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Vladimir V. Mitkov** — Dr.Sci.Med., Professor, Head of the Diagnostic Ultrasound Department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Sergey N. Novikov** — Dr.Sci.Med., Head of the Department of Radiotherapy, Head of Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of FSBI NMRCO of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg).

**Nikolay V. Nudnov** — Dr.Sci.Med., Professor, Deputy Director for scientific work of the FSBI “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology” of the Ministry of Health of Russia, Professor of Oncology and Radiology Department of RUDN University (Moscow).

**Vladimir Yu. Pogrebnyakov** — Dr.Sci.Med., Professor, doctor of the Interventional Radiology Department of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “GKOD” (St. Petersburg).

**Rienmüller Rainer** — Dr.Sci.Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General Diagnostic Radiology of the Medical University Graz (Austria).

**Galina T. Sinyukova** — Dr.Sci.Med., professor, Head of the Diagnostic Ultrasound Department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

**Victor S. Skuridin** — Dr.Sci.Tech., Professor, Head of Laboratory No. 31 of the Nuclear Reactor of Tomsk Polytechnic University, Educational and Scientific Center “Research Nuclear Reactor”, Head of the Production Department of Radiopharmaceuticals TPU (Tomsk).

**Julia V. Suvorova** — Dr.Sci.Med., Head of the Interventional Radiology Department, Head of the Scientific and Educational Directorate of The Federal State Budgetary Institution “North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency” (St. Petersburg).

**Pavel G. Tarazov** — Dr.Sci.Med., Professor, Chief Researcher, Head of the department of interventional radiology and operative surgery, Head of the department of angiography, FSBI Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after acad. A. M. Granov of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg).

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

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

**Evgeny L. Choyzonov** — Dr.Sci.Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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).

## DIAGNOSTIC RADIOLOGY

G.S. Alieva, G.P. Korzhenkova, I.V. Kolyadina

**Analysis of Key Radiographic Characteristics of Early Invasive Breast Cancer, Stages T<sub>1a-b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> and DCIS ..... 9**

A.V. Borsukov

**Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver:****Evolution of the World Experts Opinions from 2012 to 2020 ..... 20**

## DIAGNOSTIC RADIOLOGY

S.A. Tabakaev, I.G. Frolova, I.I. Anisenya, E.M. Slonimskaya, N.V. Vasilyev, E.G. Grigoriev, P.K. Sitnikov

**Analysis of the Density Characteristics of Giant Cell Bone Tumors Treated with Denosumab According to CT Findings ..... 31**

## INTERVENTIONAL RADIOLOGY

V.V. Breder, M.Y. Pitkevich, V.Y. Kosirev, B.I. Dolgushin, E.R. Virshke, I.A. Dzhanyan, K.K. Laktionov

**Predictive Factors for the Effectiveness of Repeated Lines of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Localized Hepatocellular Carcinoma ..... 42**

## COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

D.M. Khaitzman, I.V. Pogrebnyakov, E.R. Virshke, I.A. Trofimov, D.Yu. Frantsev, I.A. Dzhanyan, V.V. Breder, B.I. Dolgushin

**Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma Classifications: the Review ..... 53**

## MEDICAL PHYSICS

E.O. Sannikova, I.M. Lebedenko, S.S. Khromov, G.E. Gorlachev

**Analysis of Dose Load on a Pregnant patient in Radiotherapy of Oropharyngeal Cancer ..... 65**

## PROFESSIONAL EDUCATION

M.A. Shorikov, O.N. Sergeeva, M.G. Lapteva, N.A. Peregodov, B.I. Dolgushin

**Proximal Extrahepatic Bile Ducts: Comprehensive Review ..... 74**

## CLINICAL CASES

V.D. Chkhikvadze, N.V. Nudnov, N.V. Chernichenko, Y.Yu. Murzin, D.S. Kontorovich, I.O. Susarev

**Observation of Synchronous Primary Multiple Carcinoid of the Trachea and Main Bronchus ..... 94**

## АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАННЕГО ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СТАДИЙ $T_{1a-b}N_0M_0$ И DCIS

Г.С. Алиева<sup>1</sup>, Г.П. Корженкова<sup>1</sup>, И.В. Колядина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

Контакты: Колядина Ирина Владимировна, irinakolyadina@yandex.ru

### Реферат

**Актуальность:** Выделение и систематизация рентгенологических признаков, характерных для микрокарцином, позволит увеличить частоту выявления заболевания на ранней стадии и добиться максимальной эффективности лечения рака молочной железы (РМЖ).

**Цель:** Оценить ключевые рентгенологические характеристики ранних форм РМЖ (инвазивных опухолей до 1,0 см и протоковой карциномы *in situ*).

**Материал и методы:** Изучены ключевые рентгенологические характеристики у 110 пациенток с верифицированными ранними формами РМЖ: протоковой карциномы *in situ* (DCIS), инвазивным раком молочной железы размером до 1 см по данным морфологического исследования операционного материала при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования — стадии  $pT_{1a-b}N_0M_0$ .

**Результаты:** Основными рентгенологическими признаками, выявляемыми при маммографии (МГ) при раннем РМЖ были: наличие узлового образования без микрокальцинатов — в 26 случаях (23,9 %), наличие узлового образования и микрокальцинатов — в 35 случаях (32,1 %), у 27 больных (24,8 %) при МГ определялись только микрокальцинаты без опухолевого узла. Кроме того, в 17 случаях (15,6 %) были отмечены нарушение архитектоники или очаговая асимметрия, а у 4 пациенток (3,7 %) признаков злокачественности процесса при МГ не было выявлено совсем. После выполнения МГ у большинства пациенток (83 случая, 76,1 %) выявленные изменения молочных желез были трактованы как BIRADS 5, что указывает на крайне высокую вероятность наличия злокачественного новообразования. В 9 случаях (8,3 %) после выполнения МГ диагноз был конкретизирован как BIRADS 4, в 16 (14,7 %) случаях была поставлена категория BIRADS 0, что потребовало проведения дополнительных методов обследования, и только у 1 пациентки (0,9 %) выявленные изменения трактовались как доброкачественные.

**Выводы:** Выполнение маммографии позволило у 92 больных (84,4 %) на основании оценки рентгенологических признаков установить категорию BIRADS 4/5, что послужило основанием для выполнения биопсии и верификации диагноза. Однако в 15 % случаев имелись диагностические трудности при интерпретации данных, что подтверждает данные мировой литературы о сложности дифференциальной диагностики микрокарцином.

**Ключевые слова:** молочная железа, ранний рак, DCIS, дифференциальная диагностика, BIRADS, микрокальцинаты, маммография

**Для цитирования:** Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Анализ ключевых рентгенологических характеристик раннего инвазивного рака молочной железы стадий  $T_{1a-b}N_0M_0$  и DCIS. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):9-19.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-9-19

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкопатологией у женщин как в России, так и во всём мире. В 2018 г. в России было диагностировано более 70 тыс. новых случаев заболевания; несмотря на современные методы лечения, от прогрессирования умерло 22,3 тыс. российских женщин [1, 2]. Важную роль в снижении смертности от РМЖ внесло введение программ маммографического скрининга в ряде стран Европы и США. Маммография (МГ) является единственным методом корректного скрининга РМЖ и ведущим методом диагностики ранних форм РМЖ, включая выявление карцином *in situ* и инвазивных опухолей минимальных размеров. Цифровая маммография сочетает в себе диагностическую ценность аналоговых предшественников и возможности цифровых технологий, а использование системы формализованной оценки изображения BIRADS позволяет врачу-рентгенологу правильно обеспечить дальнейшую тактику введения больных [3–6]. Именно рентгенологические методы исследования имеют максимальный диагностический потенциал в выявлении как опухолей малых размеров, так и локальной тяжистой перестройки структуры, а также поражения протоков молочной железы [7–10].

Неоспоримым преимуществом МГ является возможность оценки наличия не только опухолевого узла в молочной железе, но и выявления микрокальцинатов, которые нередко являются единственным рентгенологическим признаком ранних форм РМЖ. Обнаружение промежуточных и злокачественных микрокальцинатов даже при отсутствии опухолевого узла позволяет предположить наличие РМЖ [11, 12]. Микрокальцинаты часто являются единственным проявлением раннего инвазивного РМЖ и протокового рака *in situ*. В то же время кальцификаты чаще всего являются признаком доброкачественных процессов в молочной железе, и даже при наличии подозрительных кальцификатов,

требующих выполнения биопсии, диагноз РМЖ подтверждается только у трети пациентов [3–6, 11, 12]. Макрокальцинаты размерами более 2 мм обычно сопровождают доброкачественные изменения молочных желез, в то время как микрокальцинаты (диаметром менее 0,5 мм) характерны для злокачественных процессов, наиболее часто — для протокового РМЖ [11]. Несмотря на то, что впервые микрокальцинаты были описаны немецким хирургом А. Solomon по результатам рентгенологического исследования послеоперационных препаратов молочной железы более 100 лет назад, диагностическая и клиническая ценность их обнаружения активно дискутируется и в наши дни.

Выделение и систематизация рентгенологических признаков, характерных для микрокарцином, позволит увеличить частоту выявления заболевания на ранней стадии, добиться максимальной эффективности лечения РМЖ при минимальных финансовых вложениях, что представляется весьма важной задачей для практического здравоохранения [13, 14].

Цель исследования — оценить ключевые рентгенологические характеристики ранних форм РМЖ (инвазивных опухолей до 1,0 см и протоковой карциномы *in situ*).

## Материал и методы

В анализ включено 110 пациенток с верифицированными ранними формами РМЖ: протоковой карциномы *in situ* (DCIS), инвазивным раком молочной железы размером до 1 см по данным морфологического исследования операционного материала при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования, т.е. стадии  $pT_{1a-b}N_0M_0$ . Все пациентки находились на обследовании и последующем лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Пациентки были в возрасте 21–77 лет, медиана возраста составила 53,5 лет, средний возраст — 53,9 лет. Пациентки в менопаузе преобладали — 60 случаев (54,5 %), в пре-

менопаузе/перименопаузе было 50 женщин (45,5 %).

При анализе методов выявления опухоли в молочной железе отмечено, что самостоятельно опухоль в молочной железе выявили только 43 пациентки (39,1 %), в 46 случаях (41,8 %) опухоль была диагностирована при скрининговой МГ, в 7 случаях (6,4 %) — при УЗИ молочных желез, у 11 женщин (10 %) опухоль молочной железы обнаружил врач при мануальном профилактическом осмотре и в 3 случаях (2,7 %) новообразование молочной железы было диагностировано случайно при компьютерной томографии, проведенной по поводу других заболеваний. Таким образом, при клиническом осмотре молочных желез врачом-онкологом выявлено дополнительно 11 случаев РМЖ (10 %), а истинно скрининговый РМЖ имели 56 пациенток (50,9 %) — опухоль не была обнаружена ни пациентками при самообследовании, ни при клиническом осмотре врачом. Выделения из сосков у пациенток с ранними формами РМЖ были редки (всего 10 случаев, 89,1 %), у 3 пациенток (2,7 %) — серозные, у 2 (1,8 %) — кровянистые, у 2 (1,8 %) — зеленые и в 3 случаях (2,7 %) — темные.

Рентгенологическая диагностика включала выполнение МГ и УЗИ молочных желез и регионарных зон у 91 пациентки (82,7 %). С целью уточнения диагноза 18 пациенткам (16,4 %) дополнительно к МГ и УЗИ выполнены МРТ молочных желез с контрастированием; только в 1 случае у очень молодой пациентки были выполнены УЗИ и МРТ молочных желез (0,9 %). Всего МГ выполнена 109 пациенткам; преобладала низкая плотность молочных желез (1–2 тип) — у 81 пациентки (74,3 %), в 28 случаях (25,7 %) плотность ткани МЖ была выше 50 %, что является негативным маммографическим признаком, затрудняющим интерпретацию результатов исследования. Структура ткани молочных желез у большинства больных была нормальной (97 случаев, 88,9 %), тяжистая структура отмечена всего в 4 случаях (3,7 %), а смешанная структура — у 8 пациенток (7,4 %).

Были проанализированы ключевые рентгенологические характеристики злокачественности, которые позволили установить категорию BIRADS 4–5. Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), статистически достоверными различиями считались при достижении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Наиболее характерными рентгенологическими признаками раннего РМЖ были наличие узлового образования при МГ — у 61 больной (55,9 %) и наличие кальцинатов — у 62 пациенток (57,9 %). Другие рентгенологические признаки наличия новообразования (нарушение архитектоники, наличие очаговой асимметрии, локального расширения протока и другие) выявлялись существенно реже. Так, деформация ткани молочной железы отсутствовала у 107 женщин (98,2 %); только в 2 случаях (1,8 %) при МГ было отмечено втяжение кожи над опухолевым узлом. Уплотнение ареолы отмечено у 5 пациенток (4,6 %), нарушение архитектоники — в 13 случаях (11,9 %), у 3 женщин (2,8 %) было отмечено очаговое асимметричное уплотнение, и в 2 случаях (1,8 %) при МГ было выявлено локальное расширение протока (табл. 1).

Узловое образование в молочной железе было выявлено при МГ у 61 больной (55,9 %), причем в 26 случаях (42,6 %) опухоль располагалась в верхне-наружном квадранте, у 12 больных (19,7 %) — в верхне-внутреннем квадранте, все остальные локализации опухоли отмечены в менее 10 % случаев. Глубина залегания опухоли соответствовала средней трети молочной железы в 49 случаях (80,3 %), реже отмечалась локализация в задней трети (10 случаев, 16,4 %) и в переднем отделе железы (всего у 2 пациенток, 3,3 %) (табл. 2).

Размеры опухолевого узла по данным МГ составляли 0,6–1,8 см (медиана — 1,0 см); причем опухолей до 0,5 см не отмечено ни в одном случае, у 60 больных

Таблица 1

**Маммографическая оценка состояния  
ткани молочных желез и рентгено-  
логические признаки раннего РМЖ**

**Mammographic assessment of the state  
of breast tissue and radiological signs of  
early breast cancer**

Рентгенологические признаки раннего РМЖ	Число случаев n = 109	%
Плотность ткани молочных желез		
1 тип (<25 %)	25	22,9
2 тип (25–50 %)	56	51,4
3 тип (50–75 %)	19	17,4
4 тип (>75 %)	9	8,3
Структура ткани МЖ		
Нормальная	97	88,9
Тяжистая	4	3,7
Смешанная	8	7,4
Деформация МЖ при МГ		
Нет	107	98,2
Есть	2	1,8
Уплотнение ареолы при МГ		
Нет	104	95,4
Есть	5	4,6
Нарушение архитектоники при МГ		
Нет	96	88,1
Есть	13	11,9
Очаговое ассиметричное уплот- нение при МГ		
Нет	106	97,2
Есть	3	2,8
Локальное расширение протока при МГ		
Нет	107	98,2
Есть	2	1,8
Узел при МГ		
Есть	61	55,9
Нет	48	45,1
Кальцинаты в молочной железе		
Нет	47	43,1
Есть	62	57,9

Таблица 2

**Рентгенологические характеристики  
узлов образования  
при МГ**

**The radiological characteristics  
of the tumor nodule  
in MMG**

Рентгенологические признаки раннего РМЖ	Число случаев n = 61	%
Размер узла при МГ		
Диапазон размеров, 0,6–1,8 см		
Медиана, 1,0 см		
До 0,5 см	0	
0,6–1,0 см	60	98,4
Более 1,0 см	1	1,6
Локализация узла при МГ		
Верхне-наружный квадрант	26	42,6
Верхне-внутренний квадрант	12	19,7
Нижне-наружный квадрант	5	8,2
Нижне-внутренний квадрант	5	8,2
Центральный отдел	3	4,9
Граница внутренних квадрантов	1	1,6
Граница наружных квадрантов	2	3,3
Граница верхних квадрантов	4	6,6
Граница нижних квадрантов	3	4,9
Глубина расположения узла при МГ		
Передняя треть	2	3,3
Средняя треть	49	80,3
Задняя треть	10	16,4
Форма узла при МГ		
Круглая	4	6,6
Неправильная	57	93,4
Края узла при МГ		
Четкие	1	1,6
Скрытые	4	6,6
Нечеткие	38	62,3
Лучистые	18	29,5
Плотность узла при МГ		
Гиперденсный	55	90,2
Изоденсный	2	3,3
Гиподенсный	1	1,6
Неоднородный	3	4,9

(98,4 %) размеры опухоли были от 0,6 до 1,0 см. Наиболее характерными рентгенологическими признаками злокачественного процесса были: неправильная форма образования (93,4 %), нечеткие или лучистые края образования (62,3 и 29,5 % соответственно) и высокая плотность (гиперденсные опухоли отмечены в 90,2 % случаев) (табл. 2, рис. 1).

Одним из возможных признаков наличия злокачественной опухоли молочной железы являются кальцинаты. В нашем исследовании кальцинаты при МГ выявлены у 62 из 109 (57,9 %) наблюдений, что было идентично частоте выявления узлового образования — 61 случай, 55,9 %. У пациенток преобладали множественные кальцинаты (в 69,4 % случаев), причем в 38,7 % случаев отмечено их сгруппированное расположение, диффузное распространение кальцинатов по ткани молочной желе-

зы имела каждая третья больная (33,9 %). Преобладала локализация кальцинатов в верхне-наружном квадранте молочной железы (27,4 %), в центральном отделе (16,1 %), а также диффузно по всей железе (21,1 %), в других отделах железы микрокальцинаты обнаруживались реже. Размер площади скопления кальцинатов составил от 0,5 до 13,0 см (медиана — 1,4 см), причем скопление на малой площади было редким: до 0,5 см — всего 1 случай (1,6 %), от 0,6 до 1,0 см — у 6 больных (9,7 %), от 1,0 до 2,0 см — у 7 пациенток (11,3 %), у большинства больных площадь скопления кальцинатов была больше 2,0 см (48 случаев, 77,4 %) (табл. 3).

Характерные рентгенологические признаки злокачественности микрокальцинатов отмечены у 32 больных (51,6 %); в данной группе преобладали кальцинаты в виде битого камня (37,5 %) и плеоморфные

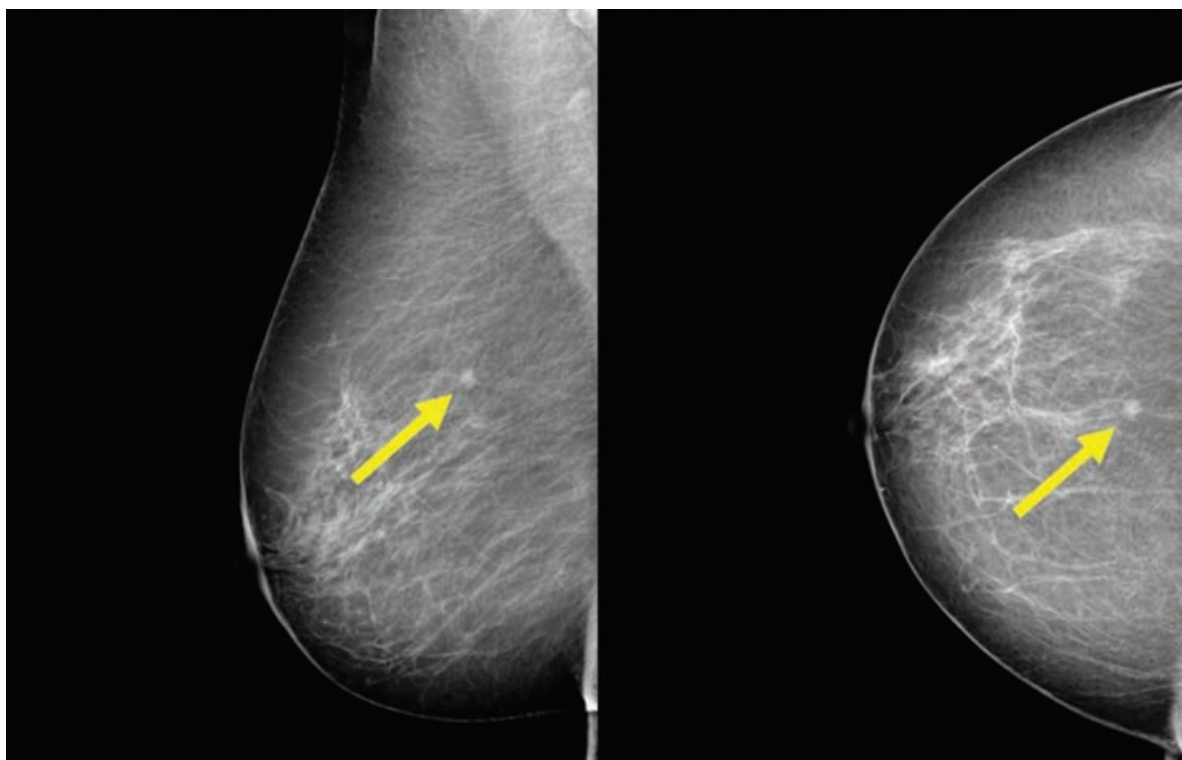


Рис. 1. Наиболее характерные рентгенологические признаки раннего РМЖ (наличие узлового образования в молочной железе)

Fig. 1. The most characteristic radiological signs of early breast cancer (presence of a nodular formation in the breast)

Таблица 3

**Характеристика кальцинатов МЖ,  
выявленных при МГ****Characteristics of mammary gland  
calcifications detected by MG**

Рентгенологические признаки раннего РМЖ	Число случаев n = 62	%
Кальцинаты при МГ		
Единичные	19	30,6
Множественные	43	69,4
Размеры кальцинатов при МГ		
Диапазон размеров, 0,5–13,0 см		
Медиана, 1,4 см		
Менее 0,5 см	1	1,6
0,6–1,0 см	6	9,7
1,0–2,0 см	7	11,3
Более 2,0 см	48	77,4
Локализация микрокальцинатов при МГ		
Верхне-наружный квадрант	17	27,4
Верхне-внутренний квадрант	7	11,3
Нижне-наружный квадрант	2	3,2
Нижне-внутренний квадрант	5	8,1
Центральный отдел	10	16,1
Граница внутренних квадрантов	1	1,6
Граница наружных квадрантов	2	3,2
Граница верхних квадрантов	3	4,8
Граница нижних квадрантов	2	3,2
Вся железа	13	21,1
Вид кальцинатов		
Доброкачественные	22	35,5
Промежуточные	8	12,9
Злокачественные	32	51,6
Расположение кальцинатов		
Диффузное	21	33,9
Региональное	6	9,7
Сгруппированное	24	38,7
Линейное	2	3,2
Сегментарное	9	14,5

кальцинаты (34,4 %); у каждой третьей пациентки (22 случая, 35,5 %) по виду кальцинаты были доброкачественными; в данной группе преобладали округлые кальцина-

ты — 77,3 % случаев. Промежуточный характер кальцинатов отмечен у 8 (12,9 %) больных; в данной группе преобладали аморфные кальцинаты (50 %). Структура доброкачественных, промежуточных и злокачественных кальцинатов наглядно представлена на рис. 2–4.

Наиболее частым видом злокачественных микрокальцинатов при раннем РМЖ были микрокальцинаты в виде битого камня (в 37,5 % случаев), рис. 5.

Таким образом, основными рентгенологическими признаками, выявляемыми при МГ при раннем РМЖ, были: наличие узлового образования без микрокальцинатов — в 26 случаев (23,9 %), наличие узлового образования и микрокальцинатов — в 35 случаях (32,1 %), у 27 больных (24,8 %) при МГ определялись только микрокальцинаты без опухолевого узла. Кроме того, в 17 случаях (15,6 %) были отмечены нарушение архитектоники или очаговая асимметрия, а у 4 пациенток (3,7 %) признаков злокачественного процесса при МГ не было выявлено совсем, рис. 6.

После выполнения МГ у большинства пациенток (83 случая, 76,1 %) выявленные изменения молочных желез были трактованы как BIRADS 5, что указывает на крайне высокую вероятность наличия злокачественного новообразования. В 9 случаях (8,3 %) после выполнения МГ диагноз был интерпретирован как BIRADS 4, в 16 (14,7 %) случаев была поставлена категория BIRADS 0, что потребовало проведения дополнительных методов обследования, и только у 1 пациентки (0,9 %) выявленные изменения трактовались как доброкачественные (BIRADS 2), рис. 7.

Таким образом, выполнение маммографии позволило у 92 больных (84,4 %) на основании оценки рентгенологических признаков установить категорию BIRADS 4/5, что послужило основанием для выполнения биопсии и верификации диагноза. Однако в 16 случаях (14,7 %), имелись диагностические трудности при интерпретации данных (категория BIRADS 0) и у 1 больной (0,9 %) после выполнения МГ

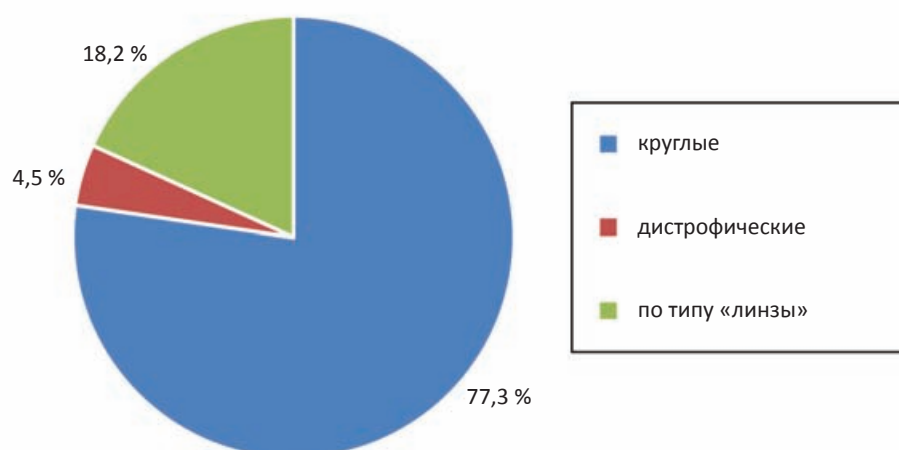


Рис. 2. Структура доброкачественных микрокальцинатов при ранних формах РМЖ  
Fig. 2. The structure of benign microcalcifications in early forms of breast cancer



Рис. 3. Структура промежуточных микрокальцинатов при ранних формах РМЖ  
Fig. 3. The structure of intermediate microcalcifications in early forms of breast cancer



Рис. 4. Структура злокачественных микрокальцинатов при ранних формах РМЖ  
Fig. 4. The structure of malignant microcalcifications in early forms of breast cancer

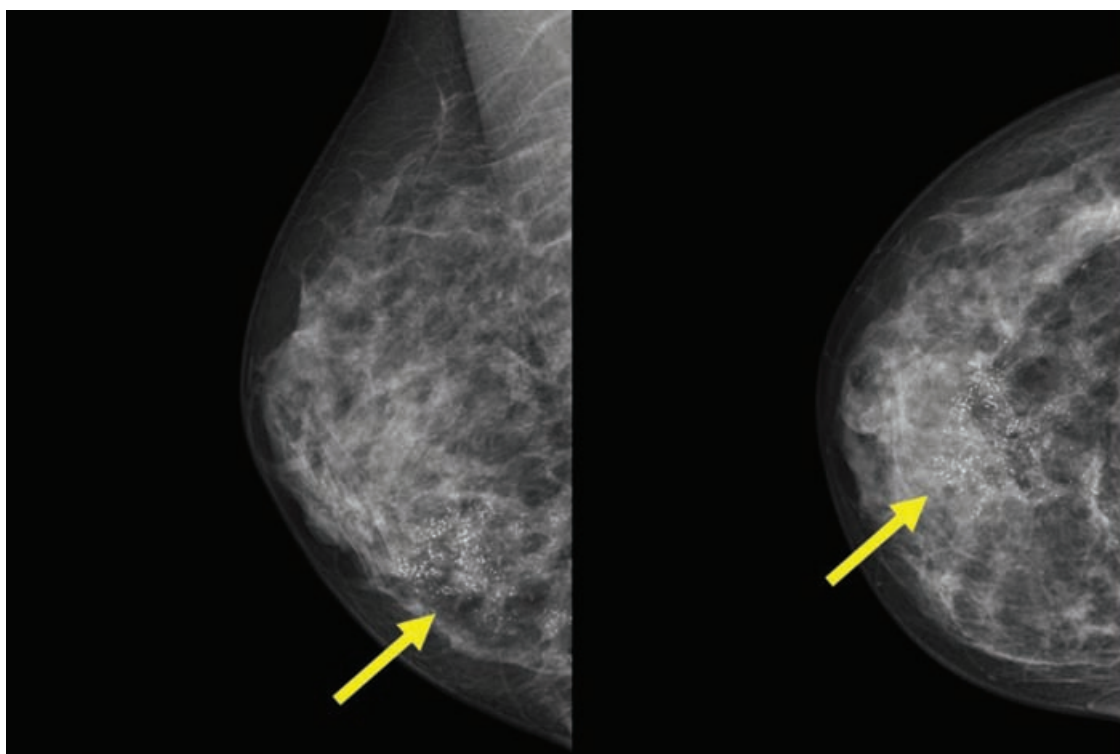


Рис. 5. Злокачественные микрокальцинаты по типу битого камня

Fig. 5. Malignant microcalcifications of the broken stone type



Рис. 6. Распределение рентгенологических признаков, выявленных у больных ранним РМЖ при МГ

Fig. 6. Distribution of radiological signs detected in MG in patients with early breast cancer

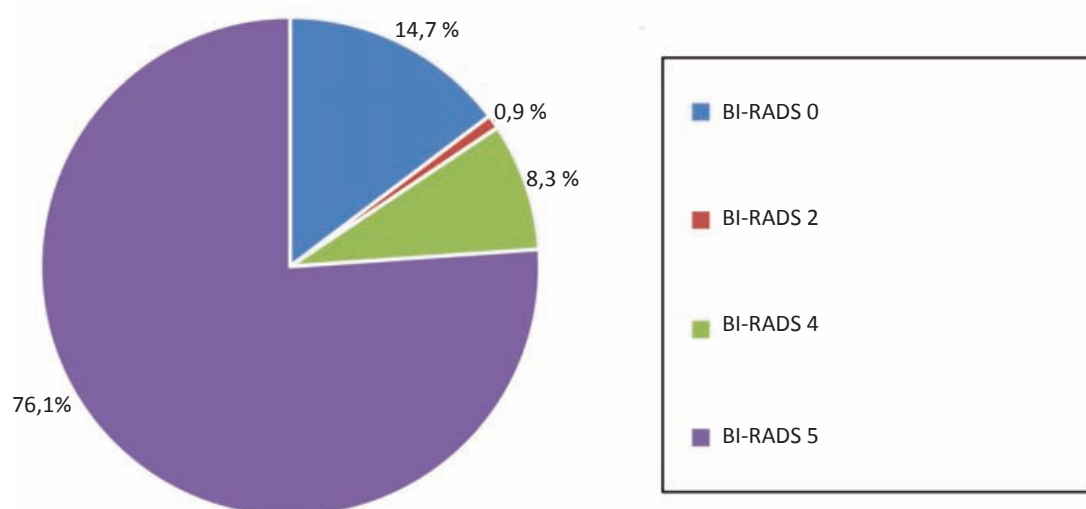


Рис. 7. Распределение результатов маммографии по BIRADS  
Fig. 7. Distribution of mammography results according to BIRADS

обнаруженные изменения трактовались как доброкачественные, что подтверждает данные мировой литературы о сложности дифференциальной диагностики микрокарцином [6–8, 12].

## Заключение

Результаты нашего исследования подтвердили данные о том, что маммография является ведущим методом диагностики ранних форм РМЖ. Выполнение маммографии и оценка полученных данных позволили установить категорию BIRADS 4–5 большинству больных (84,4 %), что послужило основанием для выполнения биопсии и верификации диагноза у больных с ранними формами РМЖ (инвазивной опухолью до 1,0 см и карциномами *in situ*). Однако в 15 % случаев имелись диагностические трудности при интерпретации данных, что потребовало использования дополнительных методов исследования (УЗИ и МРТ) и проведения комплексной оценки дифференциально-диагностических критериев злокачественности.

## Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019;4-12:131-6. [Malignant Neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Ed. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Moscow. 2019;4-12:131-6. (In Russ.)].
2. GLOBOCAN 2018. URL: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=population&mode\\_population=countries&population=900](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900).
3. Корженкова ГП. Стандартизация интерпретации маммографического изображения. Кубанский научный медицинский вестник. 2013;(1):107-11. [Korzhenkova GP. Interpretation standardization images. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2013;(1):107-11. (In Russ.)].
4. Корженкова ГП. Совершенствование диагностики рака молочной железы в условиях массового маммографического обследования женского населения. Автореф. дисс. доктора мед. наук. Москва. 2013. [Korzhenkova GP. Improving the diagnosis of breast cancer in the conditions of mass mammographic examination of the female population. Diss. Abstract. Moscow. 2013. (In Russ.)].
5. Корженкова ГП. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Фирма Стром, 2004. [Korzhenkova

- GP. Complex radiological and sonographic diagnostics of breast diseases. Firm Strom. 2004. (In Russ.).
6. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan strategic anti-cancer randomized trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10016):341-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6.
  7. Колядина ИВ, Комов ДВ, Поддубная ИВ и др. Клиническая семиотика и предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I-стадии. Российский онкологический журнал. 2013;(4):17-20. [Kolyadina IV, Komov DV, Poddubnaya IV, et al. Clinical semiotics and surgical preoperative diagnosis of stage-I breast cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2013;(4):17-20. (In Russ.).]
  8. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, Комов ДВ. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы (обзор). Российский онкологический журнал. 2015;(1):42-6. [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Komov DV. Breast cancer screening: world experience and prospects. *Russian Journal of Oncology*. 2015;(1):42-6. (In Russ.).]
  9. Колядина ИВ, Данзанова ТЮ, Костякова ЛА и др. Предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I-стадии. Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 16-18 сентября 2014. Евразийский онкологический журнал. 2014;(3):277. [Kolyadina IV, Danzanova TYu, Kostyakova LA, et al. Preoperative surgical diagnostics of stage I breast cancer. Abstracts of the VIII Congress of Oncologists and Radiologists of the UIS and Eurasia. September 16-18. *Eurasian Oncological Journal*. 2014;(3):277. (In Russ.).]
  10. Поддубная ИВ, Колядина ИВ, Калашников НД и др. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. Современная онкология. Спецвыпуск «Рак молочной железы». 2015;(1):25-9. [Poddubnaya IV, Kolyadina IV, Kalashnikov ND, et al. A population-based portrait of breast cancer in Russia: a cancer register-based analysis in Russia. *Modern Oncology*. 2015;(1):25-9. (In Russ.).]
  11. Оксанчук ЕА, Меских ЕВ, Колесник АЮ, Нуднов НВ. Кальцинаты молочной железы: дифференциальная диагностика и прогностическое значение. Медицинская визуализация. 2016;(5):120-7. [Oksanchuk EA, Meskih EV, Kolesnik AU, Nudnov NV. Breast calcifications: etiology, classification, prognosis. *Medical Visualization*. 2016;(5):120-7. (In Russ.).]
  12. Demetri-Lewis A, Slanetz PJ, Eisenberg RL. Breast calcifications: the focal group. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(4):W325-43.
  13. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, van de Velde CJH и др. Биологическая и прогностическая роль размера опухоли ( $T_{1a}$ ,  $T_{1b}$  и  $T_{1c}$ ) при раке молочной железы I стадии (опыт международного сотрудничества). Журнал СТМ (Современные технологии в медицине). 2014;(3):28-35. [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, van de Velde CJH, et al. Biological and prognostic role of tumor size ( $T_{1a}$ ,  $T_{1b}$ ,  $T_{1c}$ ) in stage I breast cancer (experience of international cooperation). *Modern Technologies in Medicine*. 2014;(3):28-35. (In Russ.).]
  14. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, Трофимова ОП и др. Эволюция локального и лекарственного лечения рака молочной железы I стадии: анализ данных за последние 27 лет. СТМ (Современные технологии в медицине). 2014;(1):54-61. [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Trofimova OP, et al. The evolution of the local and system therapy of breast cancer stage I: 27-years's data analysis. *Modern Technologies in Medicine*. 2014;(1):54-61. (In Russ.).]
- Вклад авторов**  
Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. — разработка дизайна исследования, сбор данных и их анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
- Contributions**  
Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. — development of study design, data collecting and analysis of data obtained, reviewing of publications of the article's theme, data analysis, 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.
- Сведения об авторах**  
Алиева Гюнель Сабировна — врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.  
Корженкова Галина Петровна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.  
Колядина Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО Минздрава России.

## Analysis of Key Radiographic Characteristics of Early Invasive Breast Cancer, Stages $T_{1a-b}N_0M_0$ and DCIS

G.S. Alieva<sup>1</sup>, G.P. Korzhenkova<sup>1</sup>, I.V. Kolyadina<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education;  
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, Russia 125993.

### Abstract

**Relevance:** The systematization of radiological signs of microcarcinomas will increase the frequency of detection of the disease at an early stage and maximize the effectiveness of breast cancer treatment.

**Purpose:** To assess the key radiological characteristics of early forms of breast cancer (invasive tumors up to 1.0 cm and ductal carcinoma *in situ*).

**Material and methods:** The key radiological characteristics were studied in 110 patients with verified early forms of breast cancer: ductal carcinoma *in situ* (DCIS), invasive breast cancer up to 1 cm in size according to the morphological examination of the surgical material in the absence of signs of regional and distant metastasis — stage  $pT_{1a-b}N_0M_0$ .

**Results:** The main radiological signs detected in mammography (MG) in early breast cancer were the nodular mass without microcalcifications — in 26 cases (23.9 %), the nodule and microcalcifications — in 35 cases (32.1 %), in 27 patients (24.8 %) — microcalcifications without a tumor node. In addition, in 17 cases (15.6 %) there was a violation of the architectonics or focal asymmetry, and in 4 patients (3.7 %) no signs of a malignant process were revealed at all with MG. The revealed changes in the breast in most patients (83 cases, 76.1 %) were interpreted as BIRADS 5, which indicates an extremely high probability of the presence of a malignant neoplasm. In 9 cases (8.3 %) after mammography, the diagnosis was interpreted as BIRADS 4, in 16 (14.7 %) cases the category BIRADS 0 was assigned, which required additional examination methods, and only in 1 patient (0.9 %) the revealed changes were interpreted as benign.

**Conclusions:** Mammography performed in 92 patients (84.4 %), based on the assessment of radiological signs, to establish the BIRADS 4/5 category, which served as the basis for performing a biopsy and verifying the diagnosis. However, in 15 % there were diagnostic difficulties in interpreting the data, which confirms the data of the world literature on the complexity of the differential diagnosis of microcarcinomas.

**Key words:** *early breast cancer, DCIS, differential diagnosis, BIRADS, microcalcifications, mammography*

**For citation:** Alieva GS, Korzhenkova GP, Kolyadina IV. Analysis of Key Radiographic Characteristics of Early Invasive Breast Cancer, Stages  $T_{1a-b}N_0M_0$  and DCIS. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):9-19. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-9-19

### Information about the authors:

Kolyadina I.V. <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>.

## КОНТРАСТНО-УСИЛЕННОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ: ЭВОЛЮЦИЯ ОЦЕНОК МИРОВЫХ ЭКСПЕРТОВ С 2012 ПО 2020 ГГ.

**А.В. Борсуков**

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России;  
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

Контакты: Борсуков Алексей Васильевич, bor55@yandex.ru

### Реферат

Рассмотрены две публикации от 2012 и 2020 гг. группы экспертов Всемирной федерации ультразвука в медицине и биологии совместно с Европейской федерацией ультразвука в медицине и биологии, где приведены клинические рекомендации по контрастно-усиленному УЗ-исследованию печени.

Данные рекомендации рассмотрены с позиции вектора изменения мнений экспертов. Проанализированы научные обоснования оценки различий УЗ-семиотики патологии печени в зависимости от контрастных фаз в формате доказательной медицины.

**Ключевые слова:** контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, печень, оценки экспертов

**Для цитирования:** Борсуков А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 гг. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):20-30.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30

В 2014 г. в РФ были разрешены к применению контрастно-усиленные препараты для диагностики заболеваний внутренних органов. С этого времени начинается новый качественный этап развития ультразвуковой диагностики (УЗД) как метода в целом. В лексикон врача УЗД вошли такие понятия как «введение контрастного препарата», «артериальная» и «венозная» фазы контрастирования, «периоды полувыведения», «максимальная концентрация» и т.д.

Все это привело к пониманию, что УЗД стала наряду с многосрезовой компьютерной томографией (МСКТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) одной из модальностей современной лучевой диагностики. Однако это предъявляет и новые профессиональные требования к врачу УЗД, знания о возможностях и особенностях контрастирования при различных модальностях (МСКТ, УЗД, МРТ), спектре побочных эффектов и, особенно, острых постконтрастных повреждениях почек [1]. Необходимо достаточно быстро знакомить

врачей, проводящих контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) с основными документами, регламентирующими их работу. Поэтому знакомство специалистов с двумя рекомендациями мировых экспертов от 2012 и 2020 гг. очень важно [2, 3].

Первые рекомендации по КУУЗИ были опубликованы в 2004 г., в 2005 г. было второе издание рекомендаций. В настоящей статье мы их уже не будем касаться, т.к. они на фоне более «свежих» рекомендаций представляют в большей мере исторический интерес.

При первом взгляде на рекомендации 2012 и 2020 гг. бросается в глаза качественно иной подход к отбору публикаций. В 2012 г. эксперты анализировали публикации результатов проспективных отдельных клинических исследований, а эксперты 2020 г. пользовались в большинстве случаев обзорами литературы, применяя стандартизированную стратегию отбора научных результатов исследова-

телей на основании доказательной медицины. И это все проходило только после первичного отбора по фактору доказательности на этапе включения в базы данных MedLine и Кокрейновского библиотечного фонда, из которых и брались положения рекомендаций 2020 г. Научные источники затем обрабатывались экспертами с формированием таблиц плотности (т.е. стандартизированного дизайна исследования, основных результатов, диапазона возможностей с выделением фактов ограничения методики). Мнения экспертов обсуждались на нескольких встречах и итоговой конференции в июне 2019 г. Подобная многоступенчатость отсутствовала в рекомендациях 2012 г. Это свидетельствует об огромном опыте по КУУЗИ, накопленном и уже осмысленном в мире за прошедшие 8 лет между опубликованием двух рекомендаций. Вполне понятно, что раздел технических основ методики, физики контрастирования, терминологии, приведенных в рекомендациях 2012 г., уже не актуален, и рекомендации 2020 г. сразу же после общей части начинаются с главы «Показания, противопоказания, безопасность, обсуждение».

Особенно заметен прогресс по методологии безопасности КУУЗИ. В 2012 г. проблема безопасности обсуждалась в единичных исследованиях, а к 2020 г. в 75 завершенных исследованиях ( $n = 2447003$ ) определен порог смертности в 0,0006 %, а серьезные анафилактические реакции наблюдаются в соотношении 1:100000 человек. В сравнении МРТ/МСКТ с контрастным усилением (КУ) этот показатель составляет 0,001 %. Если в 2012 г. на КУУЗИ в педиатрии была всего одна ссылка на Piskunowicz et al, 2011, то к 2020 г. в 15 завершенных исследованиях внутрипузырного КУУЗИ у детей ( $n = 7082$ ) и отдельно по Европе ( $n = 413$ ) всего было заявлено 0,8 % нежелательных явлений, летальность — 0. Значимость проблемы КУУЗИ в педиатрии подчеркнута еще одним отдельным общеевропейским документом «Роль контрастно-усиленного ультразвукового ис-

следования в педиатрии — позиция 2017 г.» [4]. В данной статье мы на ней подробно останавливаться не будем, это совсем отдельная история. Но лейтмотив этого документа: КУУЗИ — безопасно для детей. Все эти факты доказательной медицины указывают на качественное изменение мнения группы экспертов, начиная от осторожного оптимизма в 2012 г. к уверенному заключению в 2020 г. о безопасности применения КУУЗИ как у взрослых, так и у детей.

Рекомендации 2012 г. далее продолжают в виде разделов КУУЗИ-семиотики очаговой патологии печени, на фоне как неизменной печени, так и цирроза. Имеются отдельные информационные блоки по описанию доброкачественных и злокачественных очагов, сведенные в таблицы, имеется УЗ-семиотика контрастирования при тромбозе v. portae. Формат описания заключается в виде ссылок на отдельные научные исследования. Идеология рекомендаций 2020 г. иная. Весь текст после раздела «Показания, противопоказания, безопасность...» жестко структурирован в виде 38 рекомендаций, которые представлены в виде краткого текста с дальнейшим указанием уровня доказательности LoE. Важной является характеристика голосования 28 экспертов «за», «против», «воздержался», которая напрямую указывает на процесс активного формирования консенсуса.

Далее будут приведены все 38 рекомендаций 2020 г. с комментариями, основанными на сравнении мнений экспертов 2012 и 2020 гг. С учетом отсутствия официального перевода данных документов на русский язык, перевод выполнен в авторской редакции, что вполне правомочно. Конечно, наш текст не отменяет иных взглядов и подходов к оценке рекомендаций 2020 г., возникающих после прочтения настоящей статьи и оригинального английского текста [2, 3].

**Рекомендация 1.** Внутривенное применение УЗ контрастных препаратов (УЗКП) у взрослых безопасно. LoE 2, (за 28, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 2.** Внутривенное применение УЗКП безопасно в педиатрической популяции LoE 3, (за 28, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 3.** Внутриполостное использование УЗКП безопасно. LoE 2, (за 27, против 0, воздержались 1).

*Комментарий:* эти первые три рекомендации мы рассмотрели в тексте выше именно с позиции динамики мнения экспертов 2012–2020 гг.

**Рекомендация 4.** КУУЗИ рекомендуется пациентам с неубедительными результатами КТ или МРТ. LoE 2, (за 30, против 1, воздержались 0).

**Рекомендация 5.** КУУЗИ следует рассматривать как первый метод контрастной визуализации для пациентов с почечной недостаточностью. LoE 5, (за 31, против 0, воздержались 0).

*Комментарий:* Важным отличием рекомендаций 2020 г. от рекомендаций 2012 г. является то, что появился новый раздел «Различия между КУУЗИ и другими модальностями с контрастным усилением (МСКТ, МРТ)». За 8-летний промежуток между рекомендациями сформировался алгоритм взаимодействий трех модальностей с использованием контрастного усиления: УЗИ–МСКТ–МРТ. Особый акцент эксперты 2020 г. придают КУУЗИ как первому методу контрастной визуализации у пациентов с почечной недостаточностью из-за его абсолютной безопасности. Также важной является информация в рекомендации 4, когда имеется неопределенность в оценке природы очаговой патологии после МСКТ/МРТ с контрастным усилением или ПЭТ. Эксперты 2020 г. однозначно заявляют, что КУУЗИ должно быть последующим методом визуализации для всех МСКТ и МРТ неопределенных очагов перед биопсией. Данной позиции в рекомендациях 2012 г. не было.

**Рекомендация 6.** КУУЗИ можно использовать при обнаружении метастазов в

печени, как часть мультимодальной визуализации. LoE 2, (за 31, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 7.** Регулярное использование КУУЗИ для наблюдения за пациентами с риском возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) не рекомендуется. LoE 4, (за 29, против 2, воздержались 0).

**Рекомендация 8.** Регулярное использование КУУЗИ для стадирования ГЦК не рекомендуется. LoE 4, (за 29, против 2, воздержались 0).

*Комментарий:* Рекомендации 6–8 посвящаются общему подходу к возможностям трансабдоминального УЗИ злокачественных очаговых образований. Рекомендация 6 четко показывает интеллектуальный раздел между подходами экспертов 2012 г. и 2020 г. В 2012 г. очень подробно описывались признаки КУУЗИ злокачественных поражений печени, на них также ссылаются и эксперты 2020 г. К 2020 г. это — уже общеизвестная парадигма, сейчас актуально взаимодействие между МСКТ/МРТ с КУ и КУУЗИ, с выбором оптимальной диагностической ниши КУУЗИ среди других модальностей. Приводится общая чувствительность эхоконтрастирования в диагностике метастазов — 91 % (доверительный интервал (ДИ) 87–95 %). Указывается, что гистологическое подтверждение каждого ЗНО у пациентов с четким визуализационным заключением одной из модальностей (МСКТ/МРТ/УЗИ с КУ) неуместно сейчас с этической точки зрения. И тут же в рекомендациях 7 и 8 эксперты 2020 г. более жестко, чем в 2012 г., подходят к вопросу об эффективности диагностики и мониторинга ГЦК с использованием КУУЗИ. Это показывает результативность 8-летнего периода уточнения диапазона возможностей метода КУУЗИ в онкологической гепатологии. Этот процесс еще не завершен, что показывает голосование экспертов по рекомендации 7 (за 29, против 2).

Следующий блок рекомендаций относится к очаговой патологии печени добро-

качественного генеза у пациентов без цирроза печени.

**Рекомендация 9.** Перед выполнением КУУЗИ для описания очагового образования печени рекомендуется проводить систематическое обследование с использованием В-режима и цветового доплеровского картирования (ЦДК). LoE 5, (за 32, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 10.** КУУЗИ рекомендуется в качестве первой линии инструментальной визуализации для характеристики случайно выявленных, недифференцированных очаговых образований печени при помощи УЗИ у пациентов без цирроза печени и без анамнеза или клинического подозрения на малигнизацию. LoE 1, (за 30, против 0, воздержались 2).

**Рекомендация 11.** КУУЗИ рекомендуется в качестве первой линии инструментальной визуализации для характеристики случайно выявленных очаговых образований печени методом УЗИ у пациентов без цирроза печени с анамнезом или клиническим подозрением на малигнизацию. LoE 1, (за 30, против 0, воздержались 2).

**Рекомендация 12.** КУУЗИ рекомендуется для оценивания очаговых образований печени у пациентов без цирроза печени с неубедительными результатами КТ или МРТ (LoE 2, сильная рекомендация) и рекомендуется в том случае, если биопсия очагового образования печени была безрезультатна. LoE 5, (за 30, против 1, воздержались 0).

**Рекомендация 13.** КУУЗИ рекомендуется для характеристики очаговых образований печени в том случае, если и КТ и МРТ противопоказаны. LoE 5, (за 32, против 0, воздержались 0).

*Комментарий:* приводится информация в табличном формате для более лучшего восприятия (табл. 1).

По сравнению с аналогичной таблицей 2012 г. эксперты 2020 г. добавили еще одну фазу контрастирования — постваскуляр-

ную. Это является принципиальным изменением в эволюции мнения экспертов: технологии изготовления веществ для КУУЗИ теперь позволяют оценить паренхиматозную фазу, аналогичную таковой при МСКТ/МРТ с КУ. Общее количество законченных научных публикаций достигло уровня доказательности, позволяющего включить постваскулярную фазу в мировые рекомендации 2020 г. как свершившийся факт. Уровень технологий в 2012 г. просто не позволял даже провести доказательные научные исследования из-за отсутствия соответствующего эхоконтрастного вещества.

Рекомендация 9 более общая по сравнению с другими, и направленность ее для практикующих врачей УЗД состоит том, что метод УЗИ сейчас неразрывно рассматривается как мультипараметрический, т.е. предусматривается обязательное последовательное применение нескольких режимов: В-режим + ЦДК в триплексном режиме. Примечательно, что широко известная УЗ-эластография не внесена в рекомендацию, что полностью совпадает с европейским заключением экспертов 2017 г. о малой доказательной базе УЗ-эластографии в дифференциальной диагностике очаговой патологии печени. Это очень важное положение, т.к. оно вносит полную ясность в определение пределов возможностей УЗ-эластографии в гепатологии и позволяет внести порог доказательности при рецензировании научных работ, посвященных эластографическим методам в частных разделах гепатологии.

**Рекомендация 14.** Если КУУЗИ позволило точно выявить доброкачественное очаговое образование печени, то дальнейшие исследования для подтверждения диагноза не рекомендуются. LoE 1, (за 26, против 0, воздержались 5).

**Рекомендация 15.** КУУЗИ можно использовать для характеристики абсцесса печени в соответствующих клинических условиях. LoE 2, (за 24, против 1, воздержались 2).

Таблица 1

### Контрастно-усиленные ультразвуковые паттерны в диагностике очаговых образований печени у пациентов без цирроза печени

#### Contrast-enhanced ultrasound patterns in the diagnosis of focal liver lesions in patients without liver cirrhosis

Образование	Артериальная фаза	Портальная фаз	Отсроченная фаза	Постваскулярная фаза
<b>Гемангиома</b>				
Типичные признаки	Периферическое нодулярное контрастирование	Частичное/полное центростремительное заполнение	Полное или неполное контрастирование	Изо-/гипоконтрастирование
Дополнительные признаки	Малоразмерные очаги: полное, быстрое центростремительное контрастирование		Неконтрастируемые области	Неконтрастируемые области
<b>Фокально-nodулярная гиперплазия</b>				
Типичные признаки	Полное, раннее гиперконтрастирование от центра	Гиперконтрастирование	Изо-/гиперконтрастирование	Изо-/гипер-/гипоконтрастирование
Дополнительные признаки	Артерии в форме «колесо со спицами», питающая артерия	Отсутствие контрастирования в центральном рубце	Отсутствие контрастирования в центральном рубце	
<b>Гепатоцеллюлярная аденома</b>				
Типичные признаки	Полное гиперконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	
Дополнительные признаки	Не контрастируемые области	Гиперконтрастирование, не контрастируемые области	Гипоконтрастирование, не контрастируемые области	
<b>Очаговая жировая инфильтрация печени</b>				
Типичные признаки	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование
<b>Участки неизменной паренхимы на фоне жировой инфильтрации</b>				
Типичные признаки	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование
<b>Абсцесс</b>				
Типичные признаки	Периферическое контрастирование, отсутствие центрального контрастирования	Гипер-/изоконтрастирование ободка, отсутствие центрального контрастирования	Гипоконтрастированный ободок, отсутствие центрального контрастирования	Гипоконтрастированный ободок
Дополнительные признаки	Контрастное усиление перегородок (септ), гиперконтрастирование печеночных сегментов	Гипоконтрастный ободок, контрастное усиление перегородок (септ), гиперконтрастирование печеночных сегментов		
<b>Простая киста</b>				
Типичные признаки	Отсутствие контрастирования	Отсутствие контрастирования	Отсутствие контрастирования	Отсутствие контрастирования

*Комментарий:* Очень показательны положения, которые демонстрируют, что мнения экспертов еще окончательно не определились, но вектор диагностического алгоритма в целом понятен: там, где возможно ограничить лучевую нагрузку, его следует реализовать с обязательной персонализацией маршрута диагностики с учетом клинических данных. Эти две рекомендации совпадают с положениями рекомендаций Европейского общества урогенитальной радиологии по безопасности применения контрастных средств (версия 10.0, 2018), где много говорится о проблеме лучевой нагрузки на пациента [4]. Последние несколько месяцев пандемии, когда МСКТ органов грудной клетки была является безальтернативным методом визуализационной диагностики пневмонии, вызванной COVID-19, еще раз обострили проблему радиационной безопасности. Фоновая, конкурирующая и сопутствующая патологии у всех пациентов на фоне пандемии не исчезли. Их тоже необходимо выявлять и проводить динамическую оценку. И здесь, как никогда, актуально применение КУУЗИ в качестве неионизирующего метода диагностики.

Следующий отдельный раздел рекомендаций 2020 г. это «КУУЗИ для характеристики очаговых образований печени на фоне цирроза печени».

**Рекомендация 16.** КУУЗИ можно использовать в качестве первой линии в оценке очаговых образований печени, обнаруженных у пациентов с циррозом печени для установления диагноза малигнизации (КУУЗИ LR-M) или, в частности, ГЦК (КУУЗИ LR-5), но КТ или МРТ необходимы для точного определения стадии, если к их проведению нет противопоказаний. LoE2, (за 29, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 17.** КУУЗИ может быть использовано, когда КТ или МРТ не дают окончательного ответа, особенно при очаговых образованиях печени на фоне цирроза печени, когда нет возможности проведе-

ния биопсии, чтобы оценить вероятность того, что очаговое образование представляет собой ГЦК. LoE3, (за 29, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 18.** КУУЗИ может использоваться при выборе очаговых образований печени для биопсии на фоне цирротически измененной печени в тех случаях, когда они множественные или имеют разные контрастные паттерны. LoE4, (за 28, против 0, воздержались 1).

**Рекомендация 19.** КУУЗИ можно использовать для мониторинга изменений в контрастных паттернах очаговых образований печени при циррозе печени, требующих дальнейшего наблюдения. LoE4, (за 29, против 0, воздержались 0).

*Комментарий:* Эти четыре рекомендации наиболее четко из всех положений показывают качественные изменения за 8 лет между двумя заключениями экспертов. За этот период появилась совершенно новая модель Li-RADS для оценки метода КУУЗИ, она позволила очень четко обосновать общую тактику врача-клинициста в зависимости от результатов КУУЗИ у пациентов с циррозом печени при детекции или мониторинге ГЦК [5]. Li-RADS, адаптированная к русскоязычной аудитории, представлена на рис. 1 и в табл. 2.

Как можно видеть, имеется причинно-следственная связь между количественными и качественными признаками КУУЗИ и градациями риска ГЦК. В 2012 г. этих научных постулатов еще не было.

**Рекомендация 20.** КУУЗИ рекомендуется для дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным тромбозом воротной вены. LoE 2, (за 26, против 0, воздержались 0).

*Комментарий:* Здесь также наблюдается переход экспертных заключений от описательной картины в 2012 г. к четко структурированной информации в формате Li-RADS.

LR-NC	LR-NC	Не интерпретируется (из-за плохого качества изображений или недостаточного объема исследования) Can not be categorized (due to image degradation or insufficient research volume)
LR-TIV	LR-TIV	Опухолевый тромб в вене Tumor thrombus in vein
LR-1	LR-1	Определенно доброкачественное образование Definitely benign
LR-2	LR-2	Вероятно, доброкачественное образование Probably benign
LR-3	LR-3	Промежуточная вероятность злокачественного образования Intermediate probability of malignancy
LR-4	LR-4	Возможно, ГЦК Probably HCC
LR-5	LR-5	Определенно ГЦК Definitely HCC
LR-M	LR-M	Возможно или определенно злокачественное образование, но не обязательно ГЦК Probably or definitely malignant lesion, but not HCC specific

Рис. 1. Стандартизированная система Li-RADS [6]

Fig. 1. Standardized Li-RADS system [6]

Таблица 2

**Диагностическая таблица КУУЗИ**  
**CEUS diagnostic table**

Гиперконтрастирование в артериальную фазу	Нет		Есть (не кольцо, не периферическое не продолжающееся глобулярное)	
Размер очага, мм	< 20	≥ 20	< 10	≥ 10
Отсутствие эффекта вымывания любого типа	CEUS LR-3	CEUS LR-3	CEUS LR-3	CEUS LR-4
Поздний и умеренный эффект вымывания	CEUS LR-3	CEUS LR-4	CEUS LR-4	CEUS LR-5

**Рекомендация 21.** Интраоперационное КУУЗИ может использоваться для обнаружения и характеристики очаговых образований печени, которые не были обнаружены до операции. LoE 3, (за 27, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 22.** Интраоперационное КУУЗИ рекомендуется для оценки области резекции, где ранее обнаруживались мета-

стазы колоректального рака в печень до лечения, и которые регрессировали. LoE 2, (за 27, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 23.** КУУЗИ рекомендуется для проведения биопсии невидимых или незаметных при визуализации в В-режиме очаговых образований печени. LoE 1, (за 27, против 0, воздержались 2).

**Комментарий:** Данные рекомендации включают использование возможностей мультипараметрического УЗИ. При использовании методик эластографии или ЦДК во время интраоперационной УЗ-диагностики получены подобные информационные выводы.

**Рекомендация 24.** КУУЗИ рекомендовано для очаговых образований с наличием потенциально некротических зон или в случае получения результата биопсии с наличием некротического процесса. LoE 4, (за 29, против 0, воздержались 0).

**Комментарий:** Здесь полностью реализуется технология Fusion (Hybrid), которая из разряда экспериментальных в 2012 г. перешла в разряд высокотехнологичных методик, внедренных в большинстве специализированных медицинских центров к концу 2020 г. В настоящее время к навигации при биопсии при УЗ/МРТ/МСКТ модальностям с КУ прибавляется и динамический мониторинг КУУЗИ как для тонкоигольных манипуляций, так и для диапневтических вмешательств (пункция + установка дренажа с введением антисептических/антибактериальных средств).

**Рекомендация 25.** Интраоперационное КУУЗИ можно использовать для разграничения полости абсцесса печени, определения правильного положения дренажа, определения взаимного соотношения с другими структурами. LoE 3, (за 28, против 0, воздержались 1).

**Рекомендация 26.** Интраоперационное КУУЗИ может быть рекомендовано в качестве средства навигации при чреспеченочном билиарном вмешательстве. LoE 3, (за 27, против 1, воздержались 1).

**Комментарий:** Эти положения связаны по смыслу с рекомендациями 21, 22. Почему тогда рекомендации 25 и 26, а также 21 и 22 были разъединены рекомендациями 23, 24? Ответ, вероятно, кроется в векторе нарастания степени инвазивности КУУЗИ с другими диагностическими средствами. Имеется четкое следование классиче-

ским законам использования технологий инвазивной медицины: от тонкоигольной диагностики к диапневтике, объединяющей диагностические и лечебные задачи, с последующим переходом к полноценным лечебным вмешательствам.

Так, логично в этой череде задач и появление следующего раздела в рекомендациях 2020 г. «КУУЗИ для аблаций узлов в интервенционной радиологии».

**Рекомендация 27.** КУУЗИ перед УЗ-аблацией рекомендуется как дополнение к УЗИ, КТ и МРТ для планирования лечения. LoE 2, (за 27, против 0, воздержались 2).

**Рекомендация 28.** КУУЗИ рекомендуется для аблации невидимых или незаметных для УЗИ опухолей. LoE 2, (за 27, против 0, воздержались 2).

**Рекомендация 29.** КУУЗИ рекомендуется для оценки лечебного эффекта после аблации и рекомендовано в качестве навигации для немедленного повторного лечения остаточной опухоли под контролем УЗИ. LoE 2, (за 26, против 2, воздержались 0).

**Рекомендация 30.** КУУЗИ рекомендуется в качестве первоочередного метода визуализации для динамики после абляционного лечения, а также для выявления остаточной или рецидивирующей опухоли в соответствующие временные интервалы. LoE 2, (за 24, против 0, воздержались 3).

**Комментарий:** Эти 4 рекомендации очень своевременны для отделений рентгенохирургии, работающих с применением внесосудистых мини-инвазивных вмешательств. Появление нового раздела в рекомендациях 2020 г. «Динамика ответа на медикаментозное лечение опухолей» основано на утверждении, что неоангиогенез — один из центральных механизмов прогрессирования патологии. Поэтому данный процесс является точкой приложения противоопухолевого метода лечения, направленного на уничтожение или ограничение

роста сосудов. И, если в 2012 г. это были отдельные экспериментальные работы с мониторингом МСКТ/МРТ, то к 2020 г. накоплено большое количество законченных научных исследований, где метод КУУЗИ занял центральное место.

**Рекомендация 31.** Динамическое КУУЗИ может использоваться в количественной оценке ответа на таргетную терапию у пациентов со злокачественными опухолями печени. LoE 2, (за 22, против 0, воздержались 5).

*Комментарий:* Процесс выбора модальности для оценки эффективности еще далек от завершения. И это очень хорошо, т.к. применение МСКТ/МРТ/УЗИ с КУ дает возможность врачу-клиницисту совместно со специалистом лучевой диагностики выбрать персонифицированную программу ведения каждого пациента в отдельности с учетом всего разнообразия данных анамнеза жизни, анамнеза заболевания, объективного статуса, панели лабораторно/инструментальных данных.

Как в рекомендациях 2012 г., так и в рекомендациях 2020 г. вопрос о применении КУУЗИ в педиатрии остается важным. Эксперты в 2017 г. высказались четко: «УЗИ — идеальный метод визуализации для многих зон в педиатрии и должен быть первой линией визуализации там, где это практически возможно» [4]. Подчеркиваю — это консолидированное мнение экспертов, объединенных в Европейскую федерацию специалистов ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB).

**Рекомендация 32.** Оценка очаговых образований печени у детей посредством КУУЗИ аналогична таковой у взрослых пациентов, и ее следует использовать для характеристики этих поражений. LoE 2b, (за 25, против 0, воздержались 0).

**Рекомендация 33.** КУУЗИ должно использоваться при динамическом наблюдении травмы печени у детей для исключения возможных осложнений, без применения

методов диагностики, связанных с воздействием ионизирующего излучения. LoE 2, (за 26, против 0, воздержались 1).

*Комментарий:* Эксперты в рекомендациях 2020 г. развили позиции EFSUMB-2017 до четких 4 показаний к КУУЗИ у детей, которые вынесены в рекомендации 32 и 33.

Последние разделы рекомендаций 2020 касаются документации, подготовки кадров, ошибок и артефактов методики. Эти разделы значительно больше, чем в рекомендациях 2012 г., акцент сделан на обсуждение причин появления ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

**Рекомендация 34.** Оператор, проводящий КУУЗИ, должен указать тип и дозу контрастного вещества, паттерны контрастирования и клинически значимые результаты в письменном формате. LoE 5, (за 27, против 1, воздержались 0).

**Рекомендация 35.** Во время КУУЗИ репрезентативные изображения и кинопетли должны фиксироваться и храниться в соответствии с медико-правовыми нормами. LoE 5, (за 26, против 0, воздержались 2).

**Рекомендация 36.** Операторы должны обладать соответствующими знаниями и практическими навыками в работе с КУУЗИ, по введению и противопоказаниям к введению ультразвуковых контрастных препаратов, исследование должно проводиться в рамках соответствующей медико-правовой базы. LoE 5, (за 27, против 0, воздержались 1).

**Рекомендация 37.** Соответствующая доза контрастного вещества определяется в зависимости от местоположения поражения, факторов пациента и чувствительности УЗ-сканера. LoE 5, (за 26, против 0, воздержались 2).

**Рекомендация 38.** При использовании КУУЗИ рекомендуется знать возможные артефакты, связанные с КУУЗИ. LoE 5, (за 27, против 0, воздержались 1).

**Комментарий:** Обращают на себя внимания требования к жесткому соблюдению протокола стандартизированной методики КУУЗИ с обязательной архивацией репрезентативных изображений и кинопетли КУУЗИ. Это совершенно ясно с позиции врача лучевой диагностики, но необходимо было пройти 8 годам в формате доказательной медицины, чтобы подобные требования были оформлены в виде нескольких кратких рекомендаций. Акцент на операторо- и аппаратовозависимость методики также сделан экспертами. Эти последние рекомендации достаточно значимы для организаторов здравоохранения и сотрудников ВУЗов, которые занимаются последипломным профессиональным образованием. Качество профессиональной подготовки врачей, занимающихся КУУЗИ, должно быть очень высоким, требуются знания диапазона возможностей нескольких модальностей, чтобы выбрать оптимальный диагностический маршрут. Именно этому и посвящены рекомендации 2020 г. Рассмотренная здесь динамика позиции экспертов от 2012 до 2020 гг. также позволит улучшить информированность врачей лучевой диагностики по проблеме КУУЗИ.

## Список литературы / References

1. Рекомендации Европейского общества урогенитальной радиологии по безопасности применения контрастных средств: версия 10.0, 2018. Научный редактор В. Синицын. [European Society of Urogenital Radiology Recommendations on the Safety of Contrast Media: Version 10.0. 2018. Sci. Ed. Sinicyn V. (In Russ.)]
2. Dietrich CF, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2020 WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2020. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
3. Claudon M, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2013;39(2):187-210. DOI: 10.1055/s-0032-1325499.
4. Sidhu PS, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in paediatric practice: an EFSUMB position statement. *Ultraschall Med*. 2017;38(1):33-43. DOI: 10.1055/s-0043-106461.
5. Mitchell DG, et al. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015;61(3):1056-65. DOI: 10.1002/hep.27304.
6. Применение системы LI-RADS в диагностике очаговых изменений печени: методические рекомендации. Сост. Николаев АЕ, Шапиев АН, Гончар АП и др. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 32. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2019. 32 с. [Nikolaev AE, Shapiev AN, Gonchar AP, et al. Application of the LI-RADS system in the diagnosis of focal liver changes: guidelines. *Best Practices in Radiology and Instrumental Diagnostics*. 2019;32. 32 p. (In Russ.)].

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

## Сведения об авторе

Борсуков Алексей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета, SPIN-код: 9412-4149, AuthorID (РИНЦ): 525146.

## **Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver: Evolution of the World Experts Opinions from 2012 to 2020**

**A.V. Borsukov**

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia;  
28, Krupskaya Str., Smolensk, Russia 214019.

E-mail: bor55@yandex.ru

### **Abstract**

The article considers two publications 2012 and 2020 of expert groups of the World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) and European Federation of Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), which provides clinical recommendations for contrast-enhanced ultrasound examination of the liver.

These recommendations are considered from the perspective of the change vector in the expert opinions. The analysis of the scientific substantiation of the differences in ultrasound semiotics of liver pathology depending on contrast phases in the format of evidence-based medicine is made.

**Key words:** *contrast-enhanced ultrasound, liver, expert estimations*

**For citation:** Borsukov AV. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver: Evolution of the World Experts Opinions from 2012 to 2020. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):20-30. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30

### **Information about the authors:**

Borsukov A.V. <http://orcid.org/0000-0003-4047-7252>.

## АНАЛИЗ ПЛОТНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕНОСУМАБОМ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

**С.А. Табакаев<sup>1</sup>, И.Г. Фролова<sup>1</sup>, И.И. Анисеня<sup>1</sup>, Е.М. Слонимская<sup>2</sup>, Н.В. Васильев<sup>1</sup>,  
Е.Г. Григорьев<sup>1</sup>, П.К. Ситников<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; Россия, 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5.

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет;  
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9.

Контакты: Табакаев Станислав Алексеевич, stas\_tab@bk.ru

### Реферат

**Актуальность:** Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) выявляется в 4–9,5 % всех первичных костных опухолей и является наиболее часто встречаемой доброкачественной первичной костной опухолью. Локализация ГКО является одним из значимых дифференциально-диагностических критериев, так как опухоль поражает определенные отделы скелета. До настоящего времени методом выбора в лечении ГКО считался хирургический. Однако в последние годы для лечения данной опухоли используют генноинженерный препарат деносумаб, являющийся по механизму действия остеомоделирующим препаратом. Под воздействием деносумаба происходят структурные изменения в очаге деструкции кости в виде репарации и гибели опухолевых клеток. Безусловно, наиболее объективным методом оценки эффективности проведенного лечения является морфологическое исследование операционного материала. Однако определенных ситуациях необходимо иметь сведения об эффективности консервативной терапии на этапах ее реализации.

**Цель:** Проанализировать плотностные характеристики гигантоклеточной опухоли кости при применении деносумаба на основании КТ-денситометрии с оценкой возможности методики для определения динамики изменений опухоли.

**Материал и методы:** В исследование включены 15 пациентов в возрасте от 28 до 59 лет с морфологически верифицированным диагнозом гигантоклеточной опухоли, получающих комбинированное лечение таргетным препаратом деносумаб с последующим хирургическим лечением в объеме различного вида резекций. Структура опухоли оценивалась на этапах проведения терапии деносумабом до начала курса, через 3 введения и через 6 введений препарата. Анализ полученных результатов лучевых исследований осуществлялся двумя способами: визуальным и денситометрическим по разработанной методике.

**Результаты:** Проанализированы данные компьютерной томографии пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, получающие лечение препаратом деносумаб. Исследовались такие показатели как среднее значение плотности тканей опухоли, среднее отклонение плотности, темпы прироста среднего значения и среднего отклонения плотности, индекс относительной плотности опухоли. Получены статистически значимые изменения данных показателей на этапах применения деносумаба.

**Выводы:** Таким образом, с помощью КТ-денситометрии возможна оценка плотностных характеристик опухоли у пациентов с ГКО на этапах лечения деносумабом по разработанной методике.

**Ключевые слова:** гигантоклеточная опухоль кости, КТ-денситометрия, деносумаб, плотность тканей опухоли

**Для цитирования:** Табакаев С.А., Фролова И.Г., Анисеня И.И., Слонимская Е.М., Васильев Н.В., Григорьев Е.Г., Ситников П.К. Анализ плотностных характеристик гигантоклеточной опухоли кости при лечении деносумабом по данным компьютерной томографии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):31-41.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-31-41

## Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) выявляется в 4–9,5 % всех первичных костных опухолей и является наиболее часто встречаемой доброкачественной первичной костной опухолью [1]. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 20–40 лет, с примерно одинаковой частотой поражает лиц обоего пола. Локализация ГКО является одним из значимых дифференциально-диагностических критериев, так как опухоль поражает определенные отделы скелета. Наиболее частая локализация — длинные трубчатые кости конечностей, при этом до 60–70 % опухолей локализуются в эпифизах и эпиметафизах бедренной и большеберцовой костей [1–4].

ГКО — опухоль скелета, относящаяся к опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности, поскольку наряду с доброкачественным течением процесса возможны локально агрессивные варианты с озлокачествлением, и в некоторых случаях наблюдается метастатическое поражение органов, в первую очередь легких [5–8].

Клиническая картина ГКО неспецифична и, как правило, процесс развивается в течение длительного времени. Пациента может беспокоить боль в области поражения, припухлость, деформация и нарушение функции сустава. В ряде случаев ГКО может осложняться патологическим переломом, что вызывает появление сильной боли [9].

Рентгенологически ГКО выглядит как участок деструкции литического характера, расположенный эксцентрично в кости с тенденцией к централизации, ячеисто-трабекулярного строения, с истончением или разрушением кортикального слоя и имеет четкую границу с метафизарной частью кости, поражение не распространяется за пределы суставного хряща [10–13].

До настоящего времени методом выбора в лечении ГКО считался хирургический. Различные варианты внутриочаговых, краевых и сегментарных резекций с замеще-

нием дефекта ауто- и аллотрансплантатами и эндопротезами широко применялись и применяются в клинической практике. В ситуации невозможности проведения адекватного хирургического вмешательства проводят лучевую терапию, но при этом возрастает риск возникновения вторичной злокачественной ГКО, а также высока частота рецидивов (20–50 %) [1, 5, 7, 9].

В последние годы, учитывая открытие нового механизма остеокластогенеза, представления о патогенезе, морфогенезе, клинко-прогностической оценке ГКО претерпели определенную эволюцию. Это касается особенностей гистоструктуры, способности опухоли к рецидивированию и метастазированию, а также к выбору оптимальных методов диагностики и лечения.

Ключевое звено гомеостаза костной ткани лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG, непосредственно регулирующая дифференцировку остеокластов и остеолиз. Основой этой системы является рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANK). Существует трансмембранная и растворимая формы RANKL, связывание которых с RANK приводит к инициации остеокластогенеза из клеток-предшественников и активации зрелых остеокластов [14].

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2k), обладающее высокой специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и тем самым препятствуя активации ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов.

Под воздействием деносумаба происходят структурные изменения в очаге деструкции кости в виде репарации и гибели опухолевых клеток. Наблюдается изменение структуры опухоли с появлением более

плотных склеротических участков. Также определяется появление склеротического ободка и ограничение участка деструкции от окружающих мягких тканей. Все это позволяет предполагать наличие ответа опухоли на проводимое лечение в виде проявления репаративных изменений.

Безусловно, наиболее объективным методом оценки эффективности проведенного лечения является морфологическое исследование операционного материала. Тем не менее, для своевременной коррекции предоперационного лечения, а также выбора адекватного объема хирургического вмешательства, клиницистам в определенных ситуациях необходимо иметь сведения об эффективности консервативной терапии на этапах ее реализации. Кроме того, не у всех больных с ГКО применяется хирургическое лечение, поэтому в этой группе оценить терапевтический патоморфоз морфологическими методами исследования не представляется возможным [15–17].

В связи с этим представляет интерес анализ плотностных характеристик гигантоклеточной опухоли кости на этапах лечения с помощью лучевых методов визуализации.

Цель исследования — проанализировать плотностные характеристики гигантоклеточной опухоли кости при применении деносумаба на основании КТ-денситометрии с оценкой возможности методики для определения динамики изменений опухоли.

## Материал и методы

В исследование включены 15 пациентов в возрасте от 28 до 59 лет (среднее  $42,7 \pm 3,1$ ) с морфологически верифицированным диагнозом гигантоклеточной опухоли, получающих комбинированное лечение таргетным препаратом деносумаб с последующим хирургическим лечением в объеме различного вида резекций.

Структура опухоли оценивалась на этапах проведения терапии деносумабом

до начала курса, через 3 введения и через 6 введений препарата.

Многосрезовая компьютерная томография выполнялась на компьютерном томографе Somatom Emotion 6 (Siemens) по программе спирального сканирования с толщиной реконструируемого среза 1,25 мм. Каждый сканируемый участок визуализировался с различной шириной окна шкалы плотности для исследования костных и мягкотканых структур.

Анализ полученных результатов лучевых исследований осуществлялся двумя способами: визуальным и денситометрическим. Визуально анализировались: анатомическая локализация опухолевого очага в кости и мягкотканого компонента при его наличии, форма, размеры, контуры. Денситометрический анализ для количественной оценки эффекта препарата проводился по разработанной методике с оценкой показателей плотностных характеристик опухоли и окружающей костной ткани с определением средних значений абсолютной плотности (М) в единицах Хаунсфилда и учетом изменения среднеквадратичного отклонения плотности (SD).

Зоной исследования был средний отдел опухоли. Базовые точки располагались в исследуемой зоне в следующем порядке: на уровне передней точки опухоли в аксиальной проекции, на уровне задней точки опухоли и 2 промежуточные точки в латеральных отделах опухоли. Путем построения через эти точки закрытых многоугольников для областей интереса была исследована плотность и среднее отклонение плотности внутри многоугольника на указанном уровне опухоли.

В качестве референсных показателей были использованы данные исследования аналогичной зоны и аналогичных точек здоровой конечности путем измерения плотности всей кости в аксиальной проекции без кортикального слоя (рис. 1).

На основании полученных данных определялся индекс относительной плотности опухоли  $k$  в виде отношения

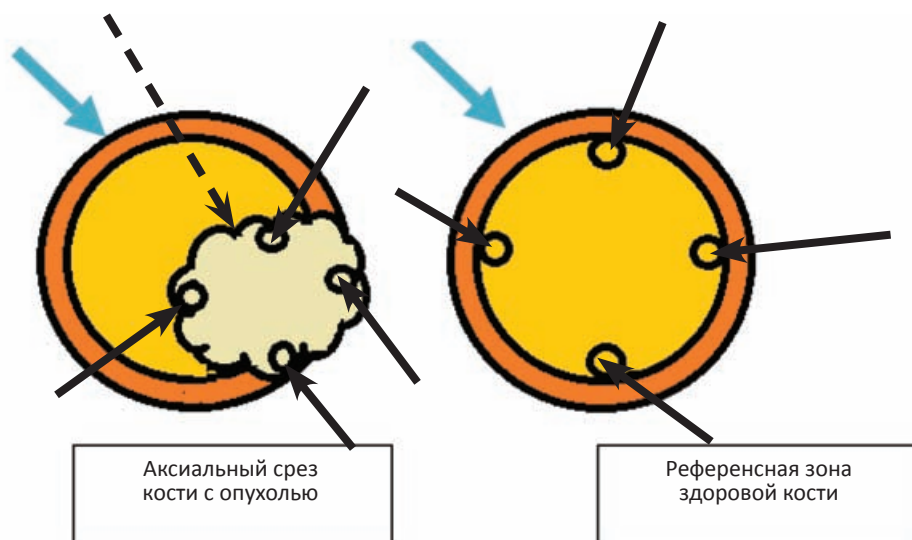


Рис. 1. Черными стрелками отмечены опорные точки для построения закрытых прямоугольников. Пунктирной стрелкой обозначена зона склероза. Синяя стрелка — кортикальный слой кости

Fig. 1. Anchor points for the construction of closed rectangles are marked with black arrows. The dotted arrow indicates the sclerosis zone. Blue arrow — cortical bone

денситометрической плотности опухоли к плотности здоровой кости  $k = A/B$ , где  $A$  — среднее значение абсолютной плотности в единицах Хаунсфилда опухоли,  $B$  — среднее значение абсолютной плотности в единицах Хаунсфилда здоровой кости без включения кортикального слоя.

Для оценки динамики изменения структуры опухоли были рассчитаны темпы прироста средних значений плотности ( $T_{псзо} = X_n/X_{n-1} - 1$ ) и среднего отклонения ( $T_{псоо} = Y_n/Y_{n-1} - 1$ ), где  $T$  — темп прироста,  $X_n$  и  $Y_n$  — данные плотности ( $X$ ) и среднего отклонения плотности ( $Y$ ) исследуемого курса применения препарата,  $X_{n-1}$  и  $Y_{n-1}$  — данные плотности и среднего отклонения плотности предыдущего курса.

Всем пациентам до начала лечения проведены клинические и инструментальные методы исследования: общеклинические анализы, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография костей скелета на уровне локализации опухолевого очага, многосрезовая компьютерная томография (МСКТ), сцинтиграфия, мор-

фологическое исследование операционного материала.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Поскольку отсутствовало согласие с нормальным законом распределения, в выборках использовались непараметрические критерии (критерий знаков, критерий Вилкоксона и критерий Фридмана для анализа зависимых переменных). Различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Проанализированы данные компьютерной томографии 15 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, получающих комбинированное лечение, включая таргетный препарат деносумаб. Количество мужчин 6 (40 %), количество женщин 9 (60 %). Распределение локализаций опухоли в скелете выглядело следующим образом: дистальные отделы лучевой кости — 6 (40 %), область коленного сустава (дистальные отделы бедренной кости, проксимальные

отделы большеберцовой кости) — 6 (40 %), дистальные отделы большеберцовой кости, таранная кость, вторая пястная кость — по 1 (вместе 20 %). Патологический перелом наблюдался у 2 пациентов (13,3 %).

При визуальной оценке опухоли участок поражения кости, расположенный в эпиметафизе, во всех случаях был представлен литической опухолью ячеисто-трабекулярного характера с неровными, зачастую нечеткими контурами, с наличием внекостного мягкотканого компонента разной степени выраженности. Целостность кортикального слоя была нарушена во всех случаях в различной степени выраженно-

сти. Размеры участка поражения колебались от 32 мм до 64 мм по наибольшей из осей опухоли.

Денситометрический анализ проводился по вышеописанной разработанной методике с определением средних значений значений абсолютной плотности в единицах Хаунсфилда (М) и учетом изменения среднеквадратичного отклонения плотности (SD), темпов прироста денситометрических показателей и определения и расчета предлагаемых индексов (табл. 1).

Плотность опухоли до лечения находилась в диапазоне от 20 до 70 НУ (в нашем исследовании среднее значение составило

Таблица 1

**Данные пациентов и денситометрические показатели**  
**Patient characteristics and densitometric parameters**

Пациент	Пол	Возраст	Денситометрические показатели						Темп прироста, Т				Индекс относительной плотности, k		
			M <sub>0</sub>	SD <sub>0</sub>	M <sub>3</sub>	SD <sub>3</sub>	M <sub>6</sub>	SD <sub>6</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>6</sub>	SD <sub>3</sub>	SD <sub>6</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>6</sub>
1	м	56	51,2	84,5	61,6	104,3	86,4	140,8	0,2	0,4	0,23	0,35	0,46	0,05	0,69
2	ж	44	72,7	76,5	360,6	132,1	374,3	110,1	3,96	0,04	0,73	-0,16	0,6	2,24	2,28
3	ж	31	128,4	185,3	145,6	235,6	186,2	203,5	0,13	0,28	0,27	-0,13	0,95	0,91	1,14
4	ж	36	96,5	109,2	135,4	172,4	186,3	201,7	0,4	0,37	0,58	0,17	0,79	0,99	1,33
5	ж	30	58,9	57,7	118,1	142,4	146,8	175,1	1	0,24	1,47	0,23	0,49	0,93	1,09
6	ж	58	66,1	83,1	150,4	127,9	236,9	179,4	1,27	0,57	0,54	0,4	0,58	0,98	1,5
7	ж	58	59,6	66,8	97,7	133,1	179,6	221,3	0,64	0,84	0,99	0,66	0,53	0,62	1,13
8	м	37	71,3	62,2	107,6	134,2	212,8	245,8	0,51	0,98	1,16	0,83	0,59	0,79	1,52
9	ж	28	65,7	59,7	346,4	175,3	508,7	273,1	4,27	0,47	1,93	0,56	0,48	2,13	3,08
10	м	43	68,3	71,5	107,6	265,2	196,4	276,2	0,57	0,82	2,71	0,04	0,53	0,74	1,32
11	м	41	51,8	64,9	116,5	219,9	153,5	177,2	1,25	0,32	2,39	-0,19	0,4	0,78	0,99
12	ж	58	35,6	52,3	79,5	125,6	163,2	191,6	1,23	1,05	1,4	0,52	0,31	0,6	1,16
13	м	29	51,5	20,4	55,6	34,7	66,5	53,8	0,08	0,2	0,7	0,55	0,4	0,41	0,47
14	ж	33	25,9	32,1	50,5	101,4	90,6	126,5	0,95	0,79	2,16	0,25	0,19	0,34	0,59
15	м	59	45,9	59,3	100,5	88,4	139,5	172,4	1,19	0,39	0,49	0,95	0,04	0,71	0,98

**Примечание:** М — среднее значение плотности в единицах Хаунсфилда, SD — среднеквадратичное отклонение плотности в единицах Хаунсфилда

$63,3 \pm 6,3$  НУ), что было сопоставимо с результатами других исследователей [7]. При статистической обработке не выявлено статистически значимых различий между пациентами при первичном обследовании по исследуемым показателям ( $p > 0,05$ ).

Визуально на этапах применения деносумаба отмечено нарастание неоднородности участка поражения кости в 33,3 % случаев за счет появления более плотных различной формы и размеров компонентов, а также усиление ячеисто-трабекулярного характера внутренней структуры, выявленного изначально в 66,7 %. При этом во всех случаях определялось появление склеротического контура, ограничивающего опухоль от окружающих мягких тканей.

При денситометрическом анализе определялось изменение исследуемых показателей в виде их увеличения.

При сравнении денситометрических показателей между пациентами через 3 и 6 введений также не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Однако выяв-

лены статистически значимые изменения средних значений абсолютной плотности (где  $M_0$  — значение плотности до применения деносумаба,  $M_3$  — значение плотности после 3 курсов,  $M_6$  — значение плотности после 6 курсов) и среднеквадратичного отклонения плотности (где  $SD_0$  — значение до применения деносумаба,  $SD_3$  — значение после 3 курсов,  $SD_6$  — значение после 6 курсов) между этапами терапии (рис. 2, 3).

Также определялись единичные выбросы, которым соответствовали более высокие или более низкие значения исследуемых показателей. Возможно, это было обусловлено гистологическими особенностями гигантоклеточной опухоли кости, а также индивидуальной реакцией организма.

При анализе темпов прироста использовались медианы выборки и квартили. Так, темп прироста средних значений плотности после 3 курсов препарата составил 0,95 (0,46;1,24), а среднеквадратичного отклонения плотности — 0,99 (0,56;1,7). Эти данные

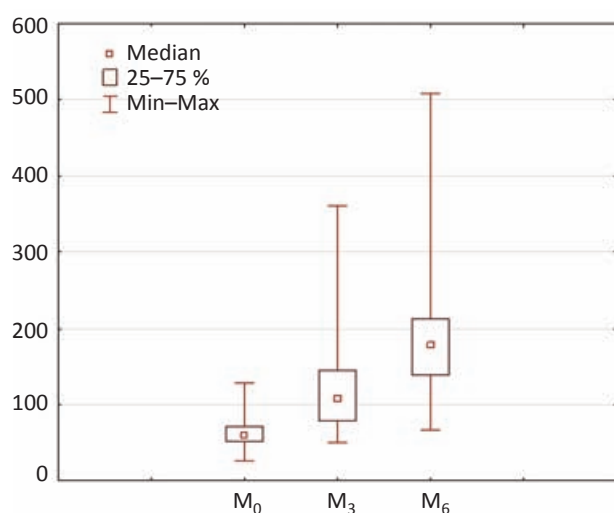


Рис. 2. Динамика изменений среднего значения плотности в единицах Хаунсфилда  
Fig. 2. Changes in the mean density in Hounsfield units

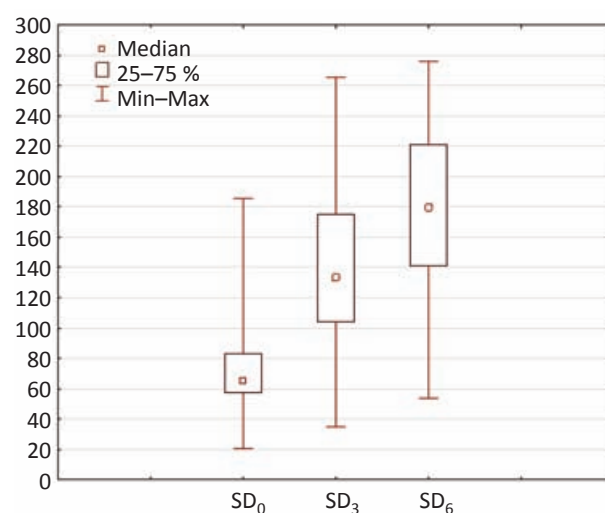


Рис. 3. Динамика изменений среднеквадратичного отклонения плотности  
Fig. 3. Changes in the standard deviation of density

свидетельствуют о значительном разбросе полученных результатов, что может быть связано с различной степенью ответа опухоли. Далее, при анализе темпов прироста через 6 курсов было выявлено некоторое замедление нарастания показателей: прирост средних значений плотности составил  $0,4(0,3;0,81)$ , а среднеквадратичного отклонения плотности —  $0,35(0,18;0,55)$ . Однако при анализе не было выявлено статистически значимых различий в уровне темпа прироста среднего значения плотности ( $p > 0,05$ ), тогда как таковые наблюдались в темпе прироста среднего отклонения плотности ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

В 20 % случаев наблюдался отрицательный прирост среднего отклонения плотности после 6 курсов препарата. Данный факт свидетельствует о том, что у этих пациентов участок поражения кости имел тенденцию становиться более однородным за счет нарастания плотности. Можно предположить, что у данных пациентов продолжение применения деносумаба приведет к

еще большему повышению плотности опухоли. В дальнейшем это обстоятельство может затруднить оперативное вмешательство в виде внутриочаговой резекции, которое в наибольшей степени может сохранить функцию конечности, тогда как в остальных случаях данная ситуация менее вероятна.

При анализе индекса относительной плотности опухоли также использовались медианы выборки и квартили. Значение данного показателя до применения препарата составило  $0,49(0,4;0,59)$ . Разброс данных незначительный. На этапах применения деносумаба отмечается увеличение данного показателя. Через 3 курса он составил  $0,78(0,61;0,96)$ , через 6 курсов —  $1,14(0,99;1,42)$ , при этом выявлен больший разброс полученных данных. После 6 курсов значение данного индекса больше 1, следовательно, общая плотность опухоли становится выше плотности нормальной неизмененной кости. Также при анализе выявлены статистически значимые разли-

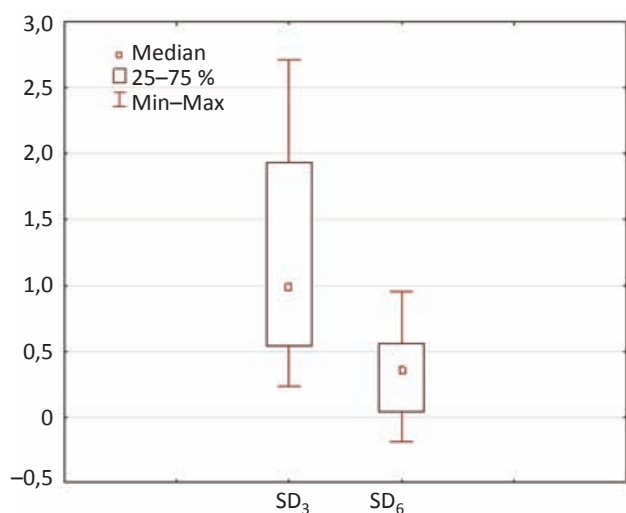


Рис. 4. Динамика изменений темпов прироста среднеквадратичного отклонения плотности

Fig. 4. Changes in the growth rate of the standard deviation of density

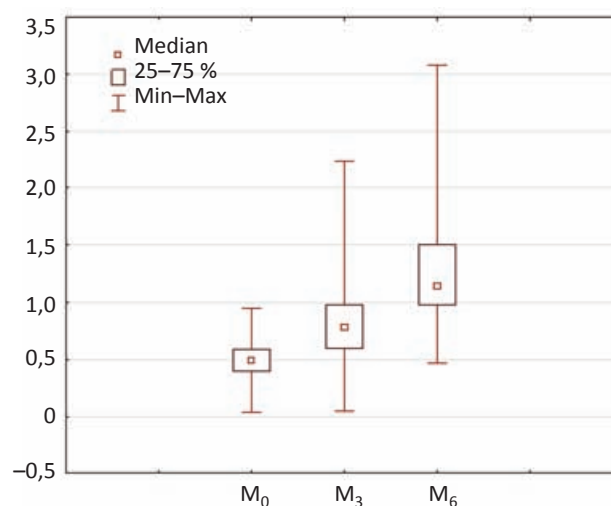


Рис. 5. Динамика изменений индекса относительной плотности опухоли

Fig. 5. Changes in the index of relative tumor density

чия данного индекса на этапах применения препарата ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Морфологическая оценка проводилась по схеме Хувоса 1977 г. для определения степени патоморфоза остеосаркомы. В данной схеме предусматривается четыре степени патоморфоза, где Grade I — нет эффекта, Grade II — более 50 % некрозов, Grade III — более 90 % некрозов при наличии жизнеспособной опухоли, Grade IV — без жизнеспособной опухоли [18]. В данном исследовании у 13 пациентов (86,7 %) определялась степень патоморфоза Grade IV, тогда как у 2 пациентов (13,3 %) степень была Grade III.

## Заключение

Таким образом, с помощью КТ-денситометрии возможна оценка плотностных характеристик опухоли у пациентов с ГКО на этапах лечения деносумабом по разработанной методике. Статистически значимыми были показатели среднего значения плотности, среднеквадратичного отклонения плотности, темпа прироста среднеквадратичного отклонения плотности, индекса относительной плотности кости. В дальнейшем это даст возможность персонализировать количество курсов введения деносумаба для выбора более адекватного и, по возможности, более щадящего объема оперативного вмешательства, определения сроков выполнения оперативного вмешательства.

## Список литературы / References

- Huh A, Vilelli N, Martinez D, et al. Denosumab Treatment for a Residual Giant Cell Tumor of the Clivus: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2018 Oct; 118:98-101. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.06.242.
- Sasagawa Y, Tachibana O, Shiraga S, et al. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:786-8.
- Печетов АА, Грицута АЮ, Калинин ДВ, Есаков ЮС, Филиппова ЕМ. Гигантоклеточная опухоль грудины. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(7):75-7. [Pechetov AA, Gritsyuta AY, Kalinin DV, et al. Giant cell tumor of the sternum. *Surgery*. 2014;(7):75-7. (In Russ.)].
- Блудов АБ, Неред АС, Замогильная ЯА, Кочергина НВ. Гигантоклеточная опухоль кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;(1):16-34. [Bludov AB, Nered AS, Zamogilnaya YA, Kochergina NV. Giant cell bone tumor. *Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors*. 2014;(1):16-34. (In Russ.)].
- Демичев НП, Крошкина ВА. Кривообработка аллопластика резекционного дефекта при обширной гигантоклеточной опухоли проксимального конца большеберцовой кости (описание случая). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2010;(4):92-5. [Demichev NP, Kroshkina VA. Cryoprocessing and alloplasty of a resection defect in a large giant cell tumor of the proximal end of the tibia (case report). *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2010;(4):92-5. (In Russ.)].
- Васильев НВ, Мухамедов МР, Чойнзонов ЕЛ, Кульбакин ДЕ, Байдала ПГ, Жамгарян ГС. Гигантоклеточные опухоли: обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;(5):64-9. [Vasiliev NV, Mukhamedov MR, Choinzonov EL, et al. Giant cell tumors: a literature review. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;(5):64-9. (In Russ.)].
- Amanatullah DF, Clark TR, Lopez MJ, Borys D, Tamurian RM. Giant Cell Tumor of Bone. *Orthopedics*. 2014;3(37):112-20. DOI: 10.3928/01477447-20140124-08.
- Kito M, Matusmoto S, Tanizawa K. et al. Pulmonary metastasis from giant cell tumor of bone: clinical outcome prior to the introduction of molecular target therapy, *Jap J Clin Oncol*. 2017;6(47):529-34. DOI: 10.1093/jjco/hyx033.
- Махсон АН, Щупак МЮ, Бондарев АВ. Деносумаб. Опыт применения в качестве консервативной терапии гигантоклеточной опухоли кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;(2):24-8. [Makhson AN, Shchupak MYu, Bondarev AV. Denosumab. Experience of using giant cell bone tumor as a conservative therapy. *Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors*. 2014;(2):24-8. (In Russ.)].
- Kransdorf MJ, Murphey MD. Giant cell tumor. In: *Imaging of bone tumors and tumor-like lesions, techniques and applications*. Springer. 2009. P. 321-36.
- Воронович ИР, Пашкевич ЛА. Клинико-рентгеноморфологическая диагностика гигантокле-

- точной опухоли позвоночника. Журнал ГрГМУ. 2010;(2):125-8. [Voronovich IR, Pashkevich LA. Clinical and X-ray morphological diagnostics of a giant cell tumor of the spine. J State Medical Univ. 2010;(2):125-8. (In Russ.)].
12. Миненков ГО, Шалабаев БД. Роль компьютерной томографии в комплексной диагностике и обосновании хирургического вмешательства при гигантоклеточной опухоли челюстно-лицевой области. Сибирский онкологический журнал. 2012;(1):51-3 [Minenkov GO, Shalabaev BD. The role of computed tomography in complex diagnostics and substantiation of surgical intervention for giant cell tumors of the maxillofacial region. Siberian Journal of Oncology. 2012;(1):51-3. (In Russ.)].
13. Горбатенко АИ, Костяная НО, Кулиди ВЛ. Криохирургическое лечение гигантоклеточной опухоли редкой локализации. Кафедра травматологии и ортопедии. 2017;(3):60-4. [Gorbatenko AI, Kostyanaya NO, Kulidi VL. Cryosurgical treatment of a giant cell tumor of rare localization. Department of Traumatology and Orthopedics. 2017;(3):60-4. (In Russ.)].
14. Герштейн ЕС, Тимофеев ЮС, Зуев АА, Кушлинский НЕ. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной онкологии. 2015;(3):51-9 [Gershtein ES, Timofeev YuS, Zuev AA, Kushlinsky NE. RANK / RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (analysis of the literature and our own results). Advances in Molecular Oncology. 2015;(3):51-9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
15. Zheng MH, Robbins P, Xu J, Huang L, Wood D.J, Papadimitriou JM. The histogenesis of giant cell tumour of bone: a model of interaction between neoplastic cells and osteoclasts. Histology and Histopathology. 2001;(16):297-307.
16. Georgiev GP, Slavchev S, Dimitrova IN, Landzh B. Giant cell tumor of bone: current review of morphological, clinical, radiological, and therapeutic characteristics. J Clin Exper Invest. 2014;(3):475-85. DOI: 10.5799/ahinjs.01.2014.03.0445.
17. Roitman PD, Jauk F, Farfalli GL, Albergo JI, Aponte-Tinao LA. Denosumab-Treated Giant Cell Tumor of Bone Its Histologic Spectrum and Potential Diagnostic Pitfalls. Human Pathology. 2017;(63):89-97. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.02.008.
18. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. Arch Pathol Lab Med. 1977;101(1):14-8.

#### Вклад авторов

Табакаев С.А. — разработка концепции статьи, поиск литературы, статистическая обработка, составление черновика и чистовика рукописи, подбор рисунков, составление таблиц.

Фролова И.Г. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, помощь в подборе клинического материала.

Анисеня И.И., Ситников П.К. — предоставление клинического материала для статьи.

Слонимская Е.М. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, помощь в подборе клинического материала.

Васильев Н.В. — поиск литературы, помощь в интерпретации морфологической картины.

Григорьев Е.Г. — поиск литературы.

Ситников П.К. — предоставление клинического материала для статьи.

#### Contributions

Tabakaev S.A. — development of the concept of the article, search for literature, statistical processing, drafting and finishing of the manuscript, selection of drawings, compilation of tables.

Frolova I.G. — critical revision with the introduction of valuable intellectual content, assistance in the selection of clinical material.

Anisenya I.I. — provision of clinical material for the article.

Slonimskaya E.M. — critical revision with the introduction of valuable intellectual content, assistance in the selection of clinical material.

Vasilyev N.V. — search for literature, help in interpreting the morphological picture.

Grigoryev E.G. — search for literature.

Sitnikov P.K. — provision of clinical material for the article.

**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 участие в исследовании.

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

**Сведения об авторах**

Табакаев Станислав Алексеевич — младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, аспирант отделения лучевой диагностики, врач-рентгенолог. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, stas\_tab@bk.ru ORCID 0000-0002-1427-0162. SPIN-код: 4508-5411. Author ID: 1002175 (РИНЦ). 89609295899.

Фролова Ирина Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, SPIN-код: 9800-9777. Author ID 463121 (РИНЦ), 700641170 (Scopus). Researcher ID (WOS): C-8212-2012. frolovaig@oncology.tomsk.ru.

Анисеня Илья Иванович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. SPIN-КОД: 3003-8744. AuthorID (РИНЦ): 560291. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381. aii@mail.tsu.ru.

Слонимская Елена Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии медицинского факультета. Санкт-Петербургского

государственного университета. Researcher ID (Web of Science) C-7405-2012, Author ID (Scopus) 6603658443, AuthorID (РИНЦ) 183823, SPIN-код (РИНЦ) 7763-6417.

Васильев Николай Вольтович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. SPIN-код: 1627-5226. AuthorID (РИНЦ): 560293. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. nv-vasilev@mail.ru.

Григорьев Евгений Геннадьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. Researcher ID (Web of Science) C-8959-2012, Author ID (Scopus) 56612273600, Author ID (РИНЦ) 616444, SPIN-код (РИНЦ) 2079-2370. mrtomo@mail.ru

Ситников Павел Константинович — врач-онколог отделения общей онкологии. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. SPIN-код: 5945-0701. Author ID (РИНЦ): 1005215. sitnikov.pavel.k@yandex.ru.

## Analysis of the Density Characteristics of Giant Cell Bone Tumors Treated with Denosumab According to CT Findings

S.A. Tabakaev<sup>1</sup>, I.G. Frolova<sup>1</sup>, I.I. Anisenya<sup>1</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>2</sup>, N.V. Vasilyev<sup>1</sup>, E.G. Grigoriev<sup>1</sup>, P.K. Sitnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; 5, Cooperative Lane, Tomsk, Russia 634009; E-mail: stas\_tab@bk.ru.

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya embankment, Saint-Petersburg, Russia 199034.

### Abstract

**Background:** Giant cell tumor of bone (GCTB) is a relatively common benign bone tumor, accounting for 4–9.5 % of all primary bone neoplasms. Localization of GCTB is one of the most important differential diagnostic criteria, since the tumor affects certain parts of the skeleton. Until now, surgical treatment was considered the method of choice in the treatment of GCTB. However, in recent years, denosumab, a genetically engineered drug, has been widely used to treat this tumor. Denosumab treatment of GCTB prevents further tumor progression and reduces tumor size. Histological examination of the surgical specimen is undoubtedly the most objective method for assessing the effectiveness of the treatment. However, it is sometimes necessary to get information regarding the effectiveness of conservative therapy.

**Purpose:** To analyze the density characteristics of denosumab-treated GCTB using CT densitometry.

**Material and methods:** The study included 15 patients aged 28–59 years with histologically verified giant-cell tumor, who received denosumab treatment followed by surgery. Tumor structure was assessed before starting denosumab therapy, after 3 and 6 courses of denosumab therapy.

**Results:** Changes in the density parameters (the mean tumor density, standard deviation of density, increase in the median tumor density and standard deviation of density, index of the relative density of the tumor) measured by CT images were analyzed. These changes were statistically significant in GCTB patients before initiating therapy with denosumab, and after 3 and 6 courses of denosumab therapy.

**Conclusion:** Thus, CT densitometry is a useful tool for assessing the density characteristics of the tumor in GCS patients treated denosumab.

**Key words:** *giant cell bone tumor, CT densitometry, denosumab, density*

**For citation:** Tabakaev SA, Frolova IG, Anisenya II, Slonimskaya EM, Vasilyev NV, Grigoriev EG, Sitnikov PK. Analysis of the Density Characteristics of Giant Cell Bone Tumors Treated with Denosumab According to CT Findings. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):31-41. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-31-41

### Information about the authors:

Tabakaev S.A., <https://orcid.org/0000-0002-1427-0162>.

Frolova I.G. <http://orcid.org/0000-0001-5227-006X>.

Anisenya I.I. <http://orcid.org/0000-0003-3882-4665>.

Slonimskaya E.M. <http://orcid.org/0000-0003-4382-5697>.

Vasilyev N.V. <http://orcid.org/0000-0002-4066-2688>.

Grigoryev E.G. <http://orcid.org/0000-0003-3187-3659>.

## ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНЫХ ЛИНИЙ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

**В.В. Бредер<sup>1</sup>, М.Ю. Питкевич<sup>2</sup>, В.Ю. Косырев<sup>1,2</sup>, Б.И. Долгушин<sup>1</sup>, Э.Р. Виршке<sup>1</sup>, И.А. Джаниян<sup>1</sup>, К.К. Лактионов<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Контакты: Бредер Валерий Владимирович, vbreder@yandex.ru

### Реферат

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается четвертой по частоте причиной смертности от онкологических заболеваний в мире. Прогрессирование ГЦР после проведенной ранее эффективной трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) довольно часто имеет локальный характер. В данной статье описан наш опыт повторных ТАХЭ у пациентов с локальным прогрессированием ГЦР. Нами были проанализированы данные 125 больных ГЦР, которым за период с 2009 по 2015 гг. проводилась ТАХЭ внутрипеченочных проявлений ГЦР. Прогрессирование ГЦР после ТАХЭ-1 отмечено у 88,8 % ( $n = 111$ ) пациентов. Прогрессирование болезни после ТАХЭ-2 зарегистрировано у 40 (32 %) пациентов. ТАХЭ-3 выполнена 8 (6,4 %) пациентам, из них после очередной прогрессии проводилась повторная ТАХЭ, в 2 (1,6 %) случаях — до 5 раз.

Анализ показал, что изолированное локальное внутрипеченочное прогрессирование ГЦР с ростом ранее подвергнутых ТАХЭ-1 внутрипеченочных опухолевых узлов (без новых очагов) не влияет на общую выживаемость. Эффективность повторной эмболизации (ТАХЭ-2) несколько меньше, чем для ТАХЭ первого этапа. Независимые факторы увеличения общей выживаемости больных, получавших ТАХЭ: удовлетворительный объективный статус по ECOG, эффективность первого этапа ТАХЭ, поздняя прогрессия и объективный эффект после повторной эмболизации.

**Ключевые слова:** печень, гепатоцеллюлярный рак, системная терапия, локорегионарная терапия, трансартериальная химиоэмболизация

**Для цитирования:** Бредер В.В., Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Джаниян И.А., Лактионов К.К. Факторы прогноза эффективности повторных линий трансартериальной химиоэмболизации в лечении локализованного гепатоцеллюлярного рака. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):42-52.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-42-52

### Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается четвертой по частоте причиной смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Резекция и трансплантация печени — методы радикального лечения ранних стадий ГЦР — демонстрируют хорошие результаты пятилетней выживаемости [2].

Однако более 80 % пациентов уже имеют более распространенный опухолевый процесс, когда такой подход малоэффективен [3].

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) в настоящее время — основной вид лечения ограниченного печенью (локализованного) ГЦР у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG = 0), не

подлежащих хирургическому лечению. Возможность выполнения эмболизации определяется распространенностью опухолевого процесса и сохранностью функции печени. Согласно классификации BCLC — это пациенты стадией BCLC/B и, при наличии других, например общесоматических, противопоказаний — BCLC/A [4].

Основная цель ТАХЭ — локальный контроль проявлений опухолевого процесса в печени. По сути, это паллиативный вид лечения ГЦР, но при правильном выборе кандидатов на лечение, оптимальной тактике применения и в сочетании с другими методами лечения он может существенно увеличить продолжительность жизни больных.

В нашем исследовании [5] доля больных ( $n = 125$ ) ГЦР, получивших ТАХЭ, составила 32 % от общей изученной популяции ( $n = 380$ ).

Прогрессирование ГЦР после проведенной ранее эффективной ТАХЭ или уже после системной терапии довольно часто имеет локальный, т.е. ограниченный печенью, характер. Поэтому в ряде случаев

пациентам может быть предложена повторная химиоэмболизация растущих опухолевых очагов в печени.

Фактически в настоящее время нет четко определенных критериев, позволяющих оценить целесообразность повторных сеансов ТАХЭ, либо определяющих развившуюся рефрактерность к эмболизации, когда повторение процедуры нецелесообразно из-за низкой эффективности.

Согласно рекомендациям Японского общества гепатологов, наличие двух или более последовательных неэффективных ответов в обработанных ТАХЭ опухолях, двух или более последовательных прогрессий в печени (включая увеличение числа опухолевых очагов), непрерывного повышение маркеров опухоли сразу после ТАХЭ, появление сосудистой инвазии или появление внепеченочных метастазов предполагает изменение терапии [6]. Данное представление не противоречит мнению Raoul et al, которые предполагают переход от ТАХЭ к системной терапии только в случае прогрессии после 2 сеансов ТАХЭ (рис. 1) [7].

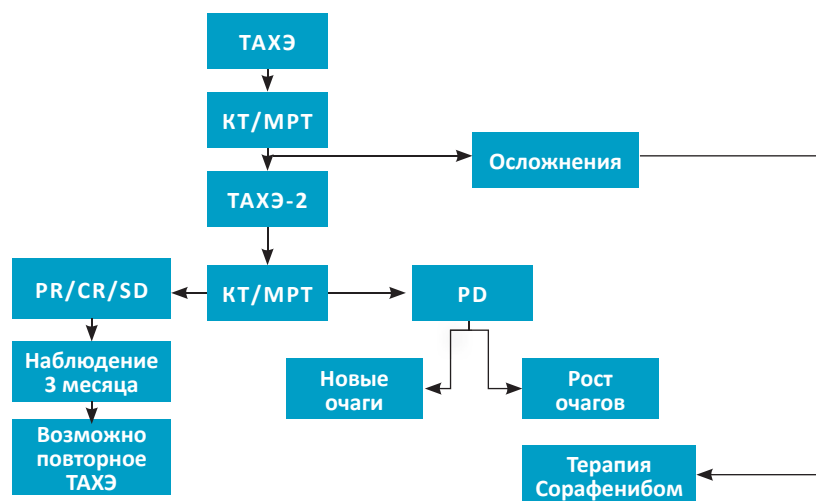


Рис. 1. Предлагаемый алгоритм применения повторных трансартериальных химиоэмболизаций у пациентов с ГЦР промежуточной стадии.

PR — частичный ответ; CR — полный ответ; SD — стабилизация заболевания; PD — прогрессирование заболевания; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация [7]

Fig. 1. Proposed algorithm of using repeated transarterial chemoembolizations in patients with intermediate stage HCC. PR — partial response; CR — complete response; SD — stable disease; PD — progression disease; TACE — transarterial chemoembolization [7]

## Материал и методы

Нами было проанализировано 125 больных ГЦР, которым за период с 2009 по 2015 гг. проводилась ТАХЭ внутривенных проявлений ГЦР. Общая характеристика пациентов, получивших ТАХЭ, представлена в табл. 1.

Интервенционное лечение под рентгеновским контролем проводилось больным, не подлежащим оперативному лечению, или до радикальной операции, при внутривенном прогрессировании после хирургического лечения как самостоятельный метод лечения и/или в сочетании с системной терапией на разных этапах течения ГЦР. Непосредственная эффективность вмешательства оценивалась с использованием мультифазной РКТ с контрастным усилением или МРТ по критериям RECIST

1.1. и mRECIST. Контрольные обследования выполнялись через 1–1,5 мес после процедуры, при регистрации эффекта оценивалась возможность и необходимость выполнения повторной ТАХЭ. Оценивалась структура опухолевой прогрессии после ТАХЭ-1, для чего выделены типичные паттерны прогрессирования: внутривенная — рост известных очагов, подвергнутых ТАХЭ, внутривенные новые очаги/метастазы и внепеченочное метастазирование, выживаемость до прогрессирования (ВдП) ТАХЭ-1 — время с момента первого сеанса ТАХЭ-1 и до прогрессирования. При проведении мультисеансовой ТАХЭ оценивался суммарный эффект воздействия.

При признаках прогрессии в пределах органа обсуждался вопрос о повторной ТАХЭ до максимально возможного эффекта, значимой токсичности или прогресси-

Таблица 1

### Общая характеристика больных ГЦР, получивших ТАХЭ

#### General characteristics of HCC patients who received TACE

		n = 125	%
Пол	женщины	45	36
	мужчины	80	64
Возраст среднее, лет (мин–макс)		58,2 (17–86)	
Цирроз печени установлен	нет	55	44
	да	70	56
Жалобы, опухоли-ассоциированные	нет	39	31,2
	да	86	68,8
Объективный статус, ECOG	0	47	37,6
	1	75	60
	2	3	2,4
Класс цирроза, Child–Pugh	A	114	87,7
	B	11	8,5
Функциональная категория ALBI	A1	68	54,4
	A2	54	43,2
	A3	3	2,4
Портальная гипертензия	нет	60	48
	да	65	52
	да	65	52

рования. При появлении множественных внутрипеченочных очагов прогрессирования без достаточной (для эффективной эмболизации) васкуляризации обсуждался вопрос о системном лечении. При локальном прогрессировании одного из очагов или участка преимущественного роста при ангиографическом подтверждении наличия зоны для потенциально эффективной эмболизации выполнялась повторная линия (моно- или мультисеансовая) или ТАХЭ-2, ТАХЭ-3 и ТАХЭ-4 соответственно.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc.Chicago, IL). Для сравнения качественных признаков использовался  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков с неправильным распределением применялся U-критерий Манна — Уитни. Во всех случаях применялся 95 % доверительный интервал (ДИ). Многофакторный анализ признаков, влияющих на ВдП и общую выживаемость (ОВ), выполнялся в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Основным критерием оценки являлась общая выживаемость больных, которая рассчитывалась от даты начала лечения до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из-под наблюдения па-

циенты оценивались по дате их последнего визита в клинику. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера и сравнивалась по лог-ранг-тесту.

## Результаты

На момент закрытия базы данных прогрессирование ГЦР после ТАХЭ-1 отмечено у 88,8 % ( $n = 111$ ) пациентов. Обращает внимание преимущественно внутрипеченочный характер прогрессирования: рост ранее определявшихся узлов (в той или иной мере подвергнутых ТАХЭ) — 94 случая (75,2 %) или появление новых узлов/метастазов (62 пациента — 49,6 %). Внепеченочное прогрессирование ГЦР после ТАХЭ-1 отмечено только у 19 (15,2 %) пациентов. Варианты прогрессии заболевания после ТАХЭ-1 представлены в табл. 2.

При локальном внутрипеченочном прогрессировании или после промежуточных видов лечения (системное, РЧА, оперативное) выполнялась повторная химиоэмболизация ТАХЭ-2: моносеансовая у 39 (31,2 %) пациентов, а в 6 (4,8 %) случаях ТАХЭ-2 состояла из нескольких последовательных сеансов. К моменту закрытия базы данных прогрессирование болезни после ТАХЭ-2 зарегистрировано у 40 (32 %) пациентов. ТАХЭ-3 выполнена 8 (6,4 %) пациентам, из них после очередной прогрессии проводилась повторная ТАХЭ в 2 (1,6 %) случаях — до 5 раз. После ТАХЭ-1 при внутрипеченоч-

Таблица 2

### Структура прогрессирования ГЦР после ТАХЭ-1

#### Structure of HCC progression after TACE-1

	п больных	от всех случаев ТАХЭ, %
Рост известных очагов, подвергнутых ТАХЭ	94	75,2
Появление новых метастазов	70	56,0
Внутрипеченочные новые очаги/метастазы	62	49,6
Внепеченочные метастазы	19	15,2

Таблица 3

## Непосредственные результаты ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2

## Immediate results of TACE-1 and TACE-2

Эффект	ТАХЭ-1			ТАХЭ-2		
	n	%	ВдП, мес	n	%	ВдП, мес
Объективный эффект	52	41,6	11,70	13	28,9	8,70
Стабилизация	34	27,2	8,23	15	33,3	9,03
Прогрессирование	34	27,2	2,53	17	37,8	2,07
Распад опухоли	1	0,8	—	—	—	—
Не оценен	4	3,2	—	—	—	—
Всего	125	100	8,20	45	100	6,80

ном прогрессировании 45 (36 %) пациентам выполнена ТАХЭ-2, из них в 29 (23,2 %) случаях как первый после ТАХЭ-1 вариант лечения. Непосредственные результаты ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2 приведены в табл. 3.

Нам удалось показать, что для ОВ после ТАХЭ-1 значение имеют базовые показатели белково-синтетической и детоксикационной функции печени. Для ВдП ТАХЭ-1

прогностическую значимость сохранили такие параметры как размер наибольшего опухолевого узла в печени, соответствие распространенности ГЦР «миланским критериям» ортотопической трансплантации печени (ОТП) и объективный эффект ТАХЭ-1. Анализ не выявил достоверной корреляции между эффектом ТАХЭ-1 и ВдП ТАХЭ-2: медианы ВдП ТАХЭ-2 между

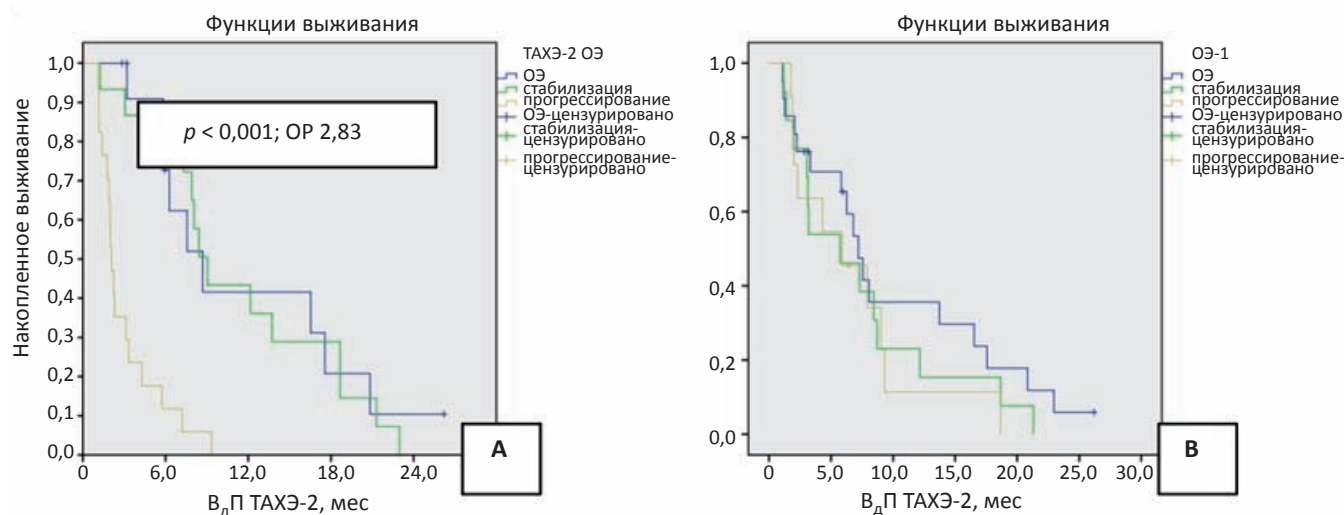


Рис. 2. А — ТАХЭ-2 и ВдП ТАХЭ-2: ОЭ — объективный эффект ТАХЭ-2; стабилизация; прогрессирование; В — эффект ТАХЭ-1 и ВдП ТАХЭ-2: ОЭ — объективный эффект ТАХЭ-1; стабилизация; прогрессирование соответственно

Fig. 2. A — TACE-2 and Tumor-free survival TACE-2: OE — objective effect of TACE-2; stabilization; progression; B — the effect of TACE-1 and Tumor-free survival TACE-2: OE — the objective effect of TACE-1; stabilization; progression, respectively

группами объективного эффекта ТАХЭ-1 ( $n = 21$ , 7,2 мес), стабилизации ( $n = 13$ , 5,7 мес) и прогрессирования ( $n = 11$ , 5,9 мес) после ТАХЭ-1 достоверно не различались ( $p = 0,259$ ) (рис. 2). Полученная медиана ВдП ТАХЭ-2 для группы объективного эффекта ( $n = 13$ , 8,7 мес) не отличалась от таковой при стабилизации процесса ( $n = 13$ , 9,0 мес), тогда как при прогрессировании, как максимальном эффекте, она составила ( $n = 11$ ) всего 2,1 мес. Так же, как и для ТАХЭ-1, непосредственная эффективность ТАХЭ-2 достоверно ( $p < 0,001$ ) коррелировала с ВдП ТАХЭ-2, при этом риск прогрессирования (ОР 2,83; 95 % ДИ 1,67 — 4,78) достоверно возрастал при неэффективности процедуры. Кривые ВдП ТАХЭ-2 приведены на рис. 2.

Медиана ОВ ТАХЭ-1 для группы больных, получивших ТАХЭ-2, составила 39,3 мес (95 % ДИ 31,41 — 47,19). Статистический анализ выявил достоверно значимые попарные корреляции между параметрами эффективности ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2: ОВ ТАХЭ-1 достоверно коррелирует с ВдП ТАХЭ-1 ( $p < 0,001$ ) и ВдП ТАХЭ-2 ( $p = 0,015$ ), ВдП ТАХЭ-2 достоверно коррелирует ( $p = 0,031$ ) с ВдП ТАХЭ-1.

При проведении дополнительного многофакторного анализа для ОВ ТАХЭ-1 с учетом эффективности ТАХЭ-2, было показано, что вместе со статусом ECOG ( $p = 0,002$ ; ОР 4,13), именно эффективное воздействие на проявления ГЦР — получение объективного эффекта при повторной эмболизации ( $p = 0,01$ , ОР 4,13) и поздняя прогрессия (ВдП для ТАХЭ-1 более 6 мес;  $p = 0,004$ , ОР 0,40) — являлись независимыми факторами прогноза ОВ ТАХЭ-1.

Таким образом, проведение локального лечения, преимущественно при ранней (0+A) и промежуточной (B) стадии ГЦР по BCLC, как на момент диагностирования рака, так и при поздних (менее 6 мес после ТАХЭ-1) локальных рецидивах болезни сопровождается очевидным позитивным влиянием на ОВ. Увеличение числа линий ТАХЭ достоверно ( $p < 0,001$ ) ассоциируется с увеличением ОВ. Оперативное вме-

шательство в анализируемой группе получавших ТАХЭ-1, достоверно ( $p = 0,032$ ) увеличивало ОВ, как и в группе больных, где дополнительно применялось лекарственное лечение ( $p = 0,05$ ). Очередность применения ТАХЭ (1 вид vs. последующая) не влияла ( $p = 0,531$ ) на ОВ (рис. 3).

Сравнение группы больных ТАХЭ-1 с группой системного лечения (vs. без лекарственной терапии) не выявило достоверного различия в ОВ, равно как и в анализе влияния очередности (относительно ТАХЭ-1) проведения химиотерапии ( $p = 0,243$ ). Хотя следует отметить перспективную медиану ОВ (33,3 мес) для небольшой ( $n = 15$ ) группы одновременного применения ТАХЭ и лекарственной терапии.

## Обсуждение

В структуре прогрессии ГЦР после ТАХЭ-1 существенную долю составляют случаи внутripеченочной прогрессирования: отмечается, как правило, рост ранее выявлявшихся и уже подвергнутых химиоэмболизации очагов, появление новых опухолевых узлов или сочетание этих вариантов.

Анализ показал, что изолированное локальное внутripеченочное прогрессирование ГЦР с ростом ранее подвергнутых ТАХЭ-1 внутripеченочных опухолевых узлов (без новых очагов) не влияет на ОВ. Это позволяет планировать повторные ТАХЭ. Эффективность повторной эмболизации (ТАХЭ-2) несколько меньше, чем для ТАХЭ первого этапа (ОВ 28,9 % и 41,6 % соответственно), хотя контроль болезни (68,8 % и 62,2 %) мало отличается, длительность ВдП не отличается (ОВ — 8,7 и 11,7 мес, стабилизация — 9,03 и 8,23 мес). Анализ выявил достоверно значимые попарные корреляции между параметрами эффективности ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2, что может означать клиническое сходство этих групп пациентов и возможность получения эффекта ТАХЭ после повторной эмболизации и увеличения ОВ.

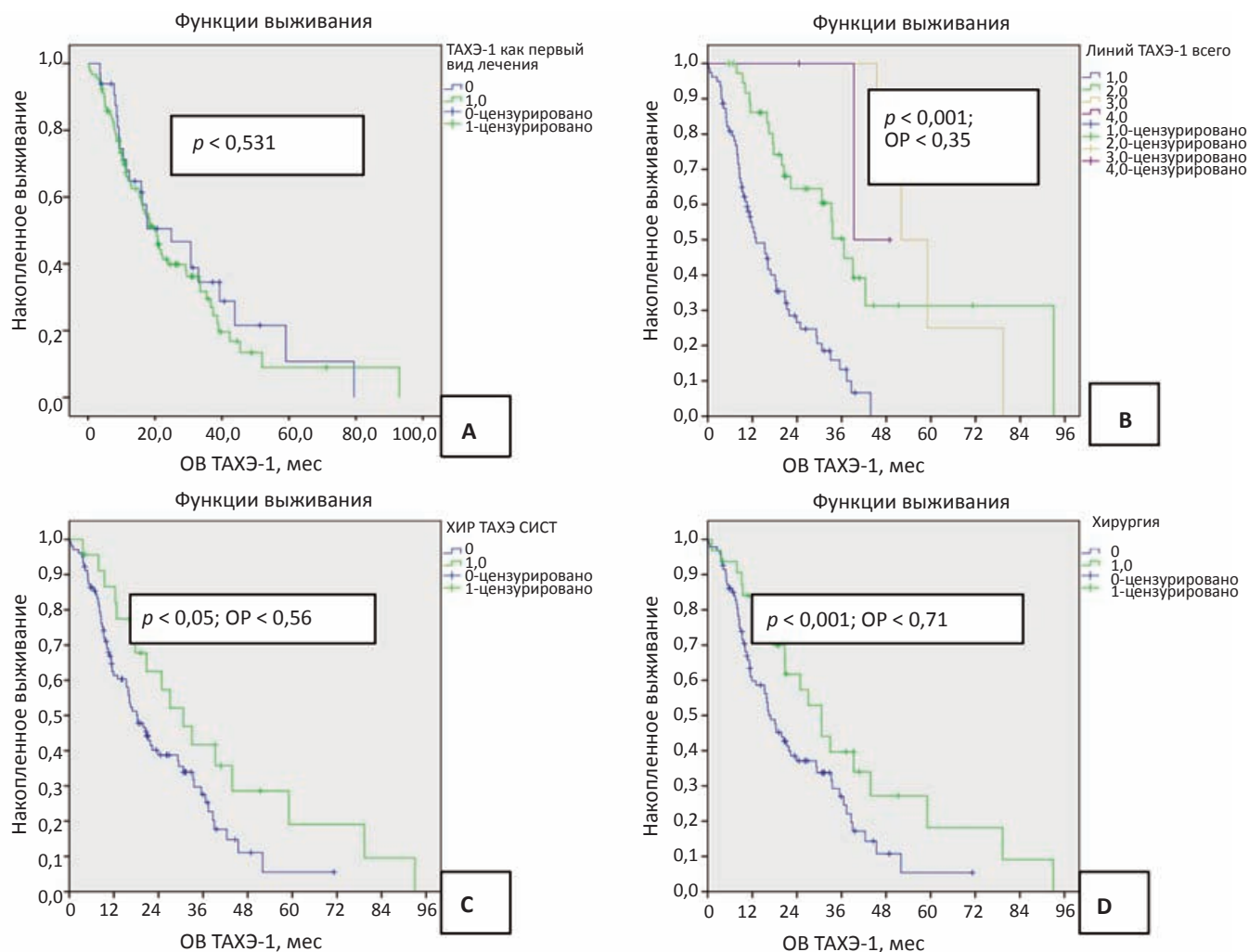


Рис. 3. Влияние на ОВ различных видов лечения и их сочетаний.

А: ТАХЭ-1 как первый вид лечения: 0 — другое лечение, 1 — ТАХЭ-1;

В: 1 — одна линия ТАХЭ, 2 — две линии ТАХЭ, 3 — три линии ТАХЭ, 4 — четыре линии ТАХЭ;

С: сочетание хирургия + ТАХЭ + системное лечение: 0 — нет, 1 — да;

Д: хирургия+: 0 — нет, 1 — да

Fig. 3. Influence on OS of various types of treatment and their combinations.

А: TACE-1 as the first type of treatment: 0 — another treatment, 1 — TACE-1;

В: 1 — one TACE line, 2 — two TACE lines, 3 — three TACE lines, 4 — four TACE lines;

С: combination surgery + TACE + systemic treatment: 0 — no, 1 — yes;

Д: surgery +: 0 — no, 1 — yes

Очевидна достоверность преимущества в ОВ ( $p < 0,001$ ) при выполнении повторных эмболизаций в случаях изолированного внутрипеченочного прогрессирования у больных с компенсированной функцией печени BCLC A/B. Независимыми факторами увеличения общей выживаемости больных, получавших ТАХЭ, были удов-

летворительный объективный статус по ECOG ( $p = 0,002$ ; ОР 4,13), эффективность первого этапа ТАХЭ, поздняя прогрессия (ВдП ТАХЭ-1  $> 6$  мес; ОР 0,40) и объективный эффект после повторной эмболизации ( $p = 0,01$ , ОР 4,13).

Несмотря на высокую клиническую гетерогенность промежуточной стадии

BSCLC/В, даже с появлением методов высокоэффективной системной терапии ТАХЭ остается востребованным методом терапии локализованного ГЦР. Частота объективных эффектов ТАХЭ-1 при оценке по критериям mRECIST составляет от 58 до 86 % для частичных эффектов и 20–41 % для полных ответов. Эффективность повторных химиоэмболизаций существенно ниже, хотя при длительном контроле роста опухоли, как эффекте ТАХЭ-1, и при изолированном внутрипеченочном прогрессировании они могут увеличивать выживаемость. Однако неоднократное и неселективное применение ТАХЭ при мультифокальном или массивном внутрипеченочном распространении может исключить последующую лекарственную терапию из-за ухудшения функции печени и декомпенсации фонового цирроза. Важно определить подходящий момент для перехода от ТАХЭ к системному лечению: ретроспективное исследование продолжения ТАХЭ при наличии признаков рефрактерности в сравнении с переключением на сорафениб выявило достоверное увеличение выживаемости в группе лекарственной терапии до 24,7 vs 13,6 мес при ТАХЭ [8].

Следует учесть значительно расширившиеся возможности лекарственного лечения распространенного ГЦР [9].

На протяжении более 10 лет сорафениб остается единственным стандартом лечения нерезектабельного ГЦР [10]. Ленватиниб (мультикиназный ингибитор VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR-альфа, RET и KIT) в сравнении с сорафенибом в III фазе исследования REFLECT в лечении нерезектабельного ГЦР (Child–Pugh A) в когорте из 954 пациентов показал сравнимую ОВ, при достоверно большем числе объективных ответов (критерии mRECIST) и лучшем времени до прогрессирования [11]. Иммуноterapia показала высокую эффективность в первую линию в сравнительном исследовании III фазы IMbrave 150 комбинации атезолизумаба (PD-L1 ингибитор) и бевацизумаба (антитело к VEGF) в сравнении с сорафенибом в 1-й линии терапии

распространенного ГЦР. Непосредственная эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба была достоверно лучше: медиана ВБП — 6,8 и 4,3 мес (ОР = 0,59;  $p < 0,0001$ ) и частота объективных эффектов — 27 и 12 % ( $p < 0,0001$ , по критериям оценки эффективности RECIST) и 33 и 13 % ( $p < 0,0001$  по критериям mRECIST). В сочетании с результатами второй линии терапии ГЦР при применении регорафениба, кабозантиниба, рамуцирумаба, иммунотерапии ниволумабом, пембролизумабом ожидаемая продолжительность жизни существенно увеличивается [12–17].

## Заключение

В настоящее время не существует стандартизированного протокола по применению ТАХЭ с определением оптимального количества курсов химиоэмболизации и интервалами между ними. Наше исследование показало, что наилучшим кандидатом для повторной линии ТАХЭ прогрессирующего в печени опухолевого процесса может быть пациент с длительным (более 6 мес) объективным эффектом от ТАХЭ-1 при условии сохранной функции печени и удовлетворительного объективного состояния. На повестке дня уже стоит вопрос о необходимости сравнительного исследования эффективности повторных ТАХЭ и современной системной терапии локализованного ГЦР.

## Список литературы / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

3. Boland P, Wu J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: beyond sorafenib. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(5):50. DOI: 10.21037/cco.2018.10.10.
4. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(8):565-75. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
5. Бредер ВВ. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака. Автореф. дисс. д.м.н. Москва, 2017. [Breder VV. Strategy and tactics of conservative treatment of hepatocellular cancer. Moscow, 2017. (In Russ.)].
6. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014;3:458-68. DOI: 10.1159/000343875.
7. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:212-20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.07.006.
8. Arizumi T, et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2015 Dec;4(4):253-62. DOI: 10.1159/000367743.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3.2019. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
10. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65(6):1140-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.
11. Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci*. 2017;108(4):763-71. DOI: 10.1111/cas.13169.
12. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
13. Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
14. Zhu AX, Galle PR, Kudo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib (REACH-2). *J Clin Oncol*. 2017;34(15\_suppl):TPS4145-TPS4145. JCO.2016.34.15\_suppl.TPS4145. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
15. El-Khoueiry A.B, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
16. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. KEYNOTE-224 investigators. KEYNOTE-224 Investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
17. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202. DOI: 10.1200/JCO.19.01307.

#### Вклад авторов

Бредер В.В., Лактионов К.К. — концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Питкевич М.Ю. — концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование.

Косырев В.Ю., Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Джанян И.А. — написание текста и редактирование.

#### Contributions

Breder V.V., Laktionov K.K. — review concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Pitkevich M.Y. — review concept and design, text writing and editing.

Kosirev V.Y., Dolgushin B.I., Virshke E.R., Dzhanyan I.A. — writing and editing text.

**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**

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, vbreder@yandex.ru.

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Питкевич Мария Юрьевна — аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), m.u.pitkevich@gmail.com.

Косырев Владислав Юрьевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, доцент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, vkosirev@mail.ru.

Долгушин Борис Иванович — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии, и.о. заведующего отделением рентгенодиагностическим НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, академик РАН. dolgushinb@mail.ru.

Вишке Эдуард Рейнгольдович — доктор медицинских наук, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, virshke@mail.ru.

Джанян Ирина Анатольевна — врач-хирург отделения химиотерапии №17 НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, i-dzhanyan@mail.ru.

Лактионов Константин Константинович — доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, lkoskos@mail.ru.

## INTERVENTIONAL RADIOLOGY

**Predictive Factors for the Effectiveness of Repeated Lines of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Localized Hepatocellular Carcinoma****V.V. Breder<sup>1</sup>, M.Y. Pitkevich<sup>2</sup>, V.Y. Kosirev<sup>1,2</sup>, B.I. Dolgushin<sup>1</sup>, E.R. Virshke<sup>1</sup>, I.A. Dzhanyan<sup>1</sup>, K.K. Laktionov<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;  
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: vbreder@yandex.ru.

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;  
bld. 2, 8, Trubetskaya, Moscow, Russia 119991.

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University;  
1 Ostrovityanova, Moscow, Russia 117997.

**Abstract**

Hepatocellular carcinoma (HCC) remains the fourth leading cause of cancer-related death in the world. The progression of HCC after previously effective TACE is quite often local. This article describes our experience with repeated TACE in patients with local progression of HCC. We analyzed 125 patients with HCC, for the period from 2009 to 2015. TACE was performed for intrahepatic manifestations of HCC. Progression of HCC after TACE-1 was observed in 88.8 % ( $n = 111$ ) patients. Disease progression after TACE-2 was registered in 40 (32 %) patients. TACE-3 was performed in 8 (6.4 %) patients. The analysis showed that isolated local intrahepatic progression of HCC with the growth of intrahepatic tumor nodes previously subjected to TACE-1 (without new foci) does not affect OS. The efficiency of re-embolization (TACE-2) is somewhat lower than for TACE of the first stage. Independent factors of overall survival increase in patients receiving TACE: satisfactory objective status according to ECOG, efficacy of the first stage of TACE, late progression and objective effect after re-embolization.

**Key words:** liver, hepatocellular cancer, systemic therapy, locoregional therapy, TACE

**For citation:** Breder VV, Pitkevich MY, Kosirev VY, Dolgushin BI, Virshke ER, Dzhanyan IA, Laktionov KK. Predictive Factors for the Effectiveness of Repeated Lines of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Localized Hepatocellular Carcinoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):42-52. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-42-52

**Information about the authors:**

Breder V.V. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>.

Pitkevich M.Y. <https://orcid.org/0000-0002-5183-1555>.

Kosirev V.Y. <https://orcid.org/0000-0002-3083-2102>.

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

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

Dzhanyan I.A. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>.

Laktionov K.K. <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

## ОБЗОР КЛАССИФИКАЦИЙ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

**Д.М. Хайцман, И.В. Погребняков, Э.Р. Виршке, И.А. Трофимов, Д.Ю. Францев, И.А. Джаниян, В.В. Бредер, Б.И. Долгушин**

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

Контакты: Хайцман Дарья Михайловна, d.khaitsman@gmail.com

### Реферат

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) остается пока высокой — данная нозология занимает пятое место в мире среди онкологических заболеваний. Подходы к лечению варьируются в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Согласно классификации BCLC, пациентам со стадией В рекомендовано проведение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), однако в эту группу входят пациенты с различной степенью внутрипеченочного распространения опухоли, а также с различным функциональным состоянием печени. Разрабатываются новые классификации, которые определяют тактику лечения и прогноз выживаемости, принимая во внимание гетерогенность данной группы больных. Целью настоящей работы является литературный обзор существующих классификаций и описание их прогностического значения.

**Ключевые слова:** *гепатоцеллюлярная карцинома, трансартериальная химиоэмболизация, классификация BCLC*

**Для цитирования:** Хайцман Д.М., Погребняков И.В., Виршке Э.Р., Трофимов И.А., Францев Д.Ю., Джаниян И.А., Бредер В.В., Долгушин Б.И. Обзор классификаций промежуточной стадии гепатоцеллюлярной карциномы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):53-64.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-53-64

### Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одно из наиболее распространенных первичных злокачественных образований печени и занимает пятое место среди всех онкологических заболеваний в мире [1–3]. Согласно классификации Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), трансартериальная химиоэмболизация печени (ТАХЭ) рекомендована при нерезектабельной ГЦК промежуточной стадии (рис. 1) как основной метод лечения, что закреплено в рекомендациях European Society for Medical Oncology, The National Comprehensive Cancer Network, Российского общества клинической онкологии [4–6]. ТАХЭ является стан-

дартом лечения при стадии BCLC В, которая включает в себя следующие критерии: мультифокальное несимптомное опухолевое поражение, отсутствие сосудистой инвазии, отсутствие тромбоза воротной вены, сохранная функция печени (Child–Pugh A/B), а также удовлетворительный функциональный статус пациента (ECOG 0) [4].

Несмотря на столь широкое распространение данной классификации в повсеместной клинической практике, контингент пациентов со стадией BCLC В крайне гетерогенный: в него входят пациенты как с мультифокальным поражением, так и солитарным нерезектабельным, а также с разным функциональным состоянием печени по шкале Child–Pugh, которое

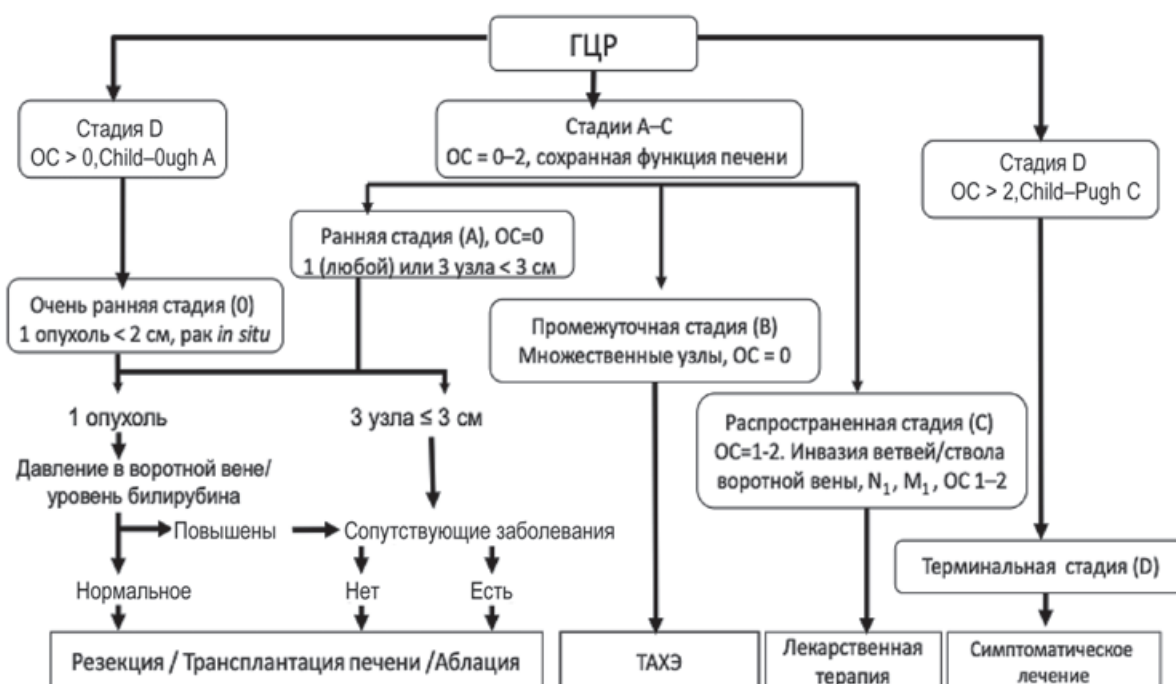


Рис. 1. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярной карциномы

Fig. 1. Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma

варьирует от абсолютно сохранной паренхимы до осложнений в виде рефрактерного асцита и печеночной энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Несмотря на то, что ТАХЭ рекомендована всей столь неоднородной группе больных, не все пациенты будут иметь одинаковый эффект в связи с вышесказанным [7]. В сравнении с медианой двухлетней выживаемости пациентов, не получавших лечение, которая составляет от 10 до 13 мес, выживаемость после ТАХЭ крайне вариabельна: от 26 до 45 мес в случае хорошего ответа и менее 11 мес — в случае плохого [4, 8, 9].

В связи с этим разрабатываются различные классификации промежуточной стадии ГЦК, основной целью которых является отбор пациентов на ТАХЭ, а именно выделение той группы больных, для которых внутрисосудистое вмешательство станет наилучшей лечебной опцией.

## Анализ и классификация

### BCLC B Bolondi's subclassification

В 2012 г. Bolondi et al предложили субклассификацию BCLC B (табл. 1), принимая во внимание абсолютно разные категории больных относительно количества и размера опухолевых узлов в печени, а также функционального состояния печеночной паренхимы по Child-Pugh [10]. Было предложено разделить группу B на четыре подгруппы: B1, B2, B3, B4 и quasi C соответственно, причем внутри этих подгрупп подход к лечению вариabелен. Следует отметить, что подгруппы B1–B4 включают в себя пациентов без тромбоза сегментарных ветвей воротной вены, в отличие от последней — quasi C, которая будет рассмотрена ниже.

Подгруппа B1 включает в себя пациентов с компенсированным циррозом и сохранной функцией печени: класс A или B

Таблица 1

## Авторский перевод критериев Bolondi et al

## Author's translation of Bolondi criteria

Подгруппа BCLC B	B1	B2	B3	B4	Quasi C
Баллы / класс по Child-Pugh	5–6–7	5–6	7	8–9	A
Критерии Ut-7	Включение	Исключение	Исключение	Любой вариант	Любой вариант
ECOG (связанный с онкологическим заболеванием)	0	0	0	0–1*	0
Тромбоз воротной вены	Нет	Нет	Нет	Нет	Да (субсегментарный или сегментарный)
Первая линия	ТАХЭ	ТАХЭ или радиоэмболизация		Наилучшая поддерживающая терапия	Сорафениб
Альтернативная опция	Лучевая терапия ТАХЭ+ абляция	Сорафениб	Клинические исследования ТАХЭ	Лучевая терапия**	ТАХЭ или радиоэмболизация

## Примечания:

\* — при выраженном/рефрактерном асците или желтухе (with severe/refractory ascites or jaundice);

\*\* — при включении в Ut7 и ECOG0 (within Ut7 and ECOG0)

(7 баллов) по шкале Child-Pugh, но без клинических признаков декомпенсации цирроза печени или наличия его в анамнезе (асцит или желтуха); функциональный статус ECOG0. Опухолевое поражение может быть мультифокальным и крупных размеров, но не массивное (bulky). В качестве ориентира используются критерий отбора пациентов на трансплантацию печени up-to-seven, который сочетает в себе количество узлов и размер наибольшего из них, при этом сумма наибольших измерений не должна быть больше семи сантиметров. В качестве основного лечения авторы предлагают проведение ТАХЭ.

Подгруппа B2 включает в себя пациентов с классом Child-Pugh A, но не подходящих под критерии up-to-seven, а также без клинических проявлений асцита, желтухи и с хорошим функциональным статусом (ECOG0). Этим пациентам также

может быть предложена ТАХЭ, однако, по мнению авторов, нет убедительных данных относительно высокой эффективности этой опции в данной ситуации. Пациенты с классом Child-Pugh B не входят в эту группу из-за высокого риска повреждения печеночной паренхимы в связи с большими размерами опухоли и соответствующего объема эмболизации. Если узел массивный (bulky), то есть его размер превышает порог 10 см, или количество узлов неисчислимо, то вероятность ответа на ТАХЭ низкая, а риск развития декомпенсации цирроза или осложнений, напротив, весьма высок. Этим пациентам может быть предложена системная терапия; также помимо подобной клинической ситуации системная терапия может быть назначена и при прочих противопоказаниях к внутрисосудистому вмешательству, например, при выраженной почечной недостаточности.

Подгруппа В3 включает в себя пациентов с классом В (7 баллов) по шкале Child-Pugh, ECOG0 и размерами опухолевого поражения, выходящего за пределы up-to-seven. Для этой группы пациентов риск повреждения паренхимы печени в связи с большой площадью эмболизируемой печеночной паренхимы значителен, в особенности у пациентов с очень большим количеством узлов или наличием больших узлов, расположенных в разных сегментах печени. ТАХЭ для них может рассматриваться как лечебная опция, однако эти больные должны быть обследованы с особой тщательностью: оценка объема функционирующей печеночной паренхимы, изучение этиологии заболевания и распространенности процесса. В идеале, авторы рекомендуют включать таких пациентов в рандомизированные клинические исследования.

Подгруппа В4 включает в себя пациентов с декомпенсированным циррозом класса Child-Pugh В (8–9 баллов) с выраженным асцитом и желтухой. Для некоторых из них ожидаемая продолжительность жизни определяется наличием и характером декомпенсации печени в большей степени, нежели прогрессированием опухолевого заболевания. Подход к ведению подобных пациентов вариателен — среди них есть то небольшое количество пациентов, которым может быть предложена трансплантация печени, если они соответствуют критериям up-to-seven и если эти критерии принимаются в конкретном референсном центре. Если рассматривать необходимую терапию down-stage у этих пациентов, то вряд ли они смогут ее перенести, однако при трансплантации печени у пациентов В4 ответ может составлять до 50 % [11]. Без трансплантации прогноз этой группы больных неутешителен, и они могут получать только поддерживающую терапию, так как любое другое лечение скорее вызовет нарушение функции печени, что снизит, а не увеличит выживаемость. В связи с этим пациенты ECOG1 также могут быть отнесены к В4, так как иногда сложно отличить

симптомы, вызванные онкологическим заболеванием от симптомов, вызванных циррозом печени. С точки зрения технической возможности выполнения ТАХЭ, существуют пациенты Child-Pugh В (8 баллов), подходящие под критерии up-to-seven, которые могли бы быть кандидатами для проведения ТАХЭ с использованием насыщенных химиопрепаратом микросфер (DEB-TACE), однако пока нет убедительных данных относительно преимуществ данного подхода в отношении выживаемости.

Помимо вышеперечисленных подгрупп существует категория больных Child-Pugh А с подозрением на опухолевый тромбоз сегментарных ветвей воротной вены, которые находятся между промежуточной и распространенной стадиями (quasi C): для этих больных рекомендовано проведение ТАХЭ согласно рекомендациям Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению болезней печени [12]. Если вероятность тромбоза высока, то, согласно литературным данным, этим пациентам показана системная терапия. Впрочем, следует отметить, что проведение ТАХЭ или трансартериальной эмболизации (ТАЭ) не противопоказано с точки зрения технической возможности выполнения при тромбозе сегментарных ветвей воротной вены.

Несмотря на то, что эта система позволяет хотя бы каким-то образом классифицировать такую неоднородную группу как BCLC В, она подверглась критике, причем небезосновательно. В1–В2 — это, по сути, пациенты Child-Pugh классов А и В одновременно (5–7 и 5–6 баллов), что осложняет субстадирование. К тому же, классификация рекомендует ТАХЭ в качестве первой линии в подгруппе В1–2, пациентам подгруппы В3 рекомендовано участие в рандомизированных клинических исследованиях в качестве альтернативы (при отсутствии первой линии, что осложняет ее использование в клинической практике), а для подгруппы В4 предложена наилучшая поддерживающая терапия.

В 2014 г. Na et al [13] изучили критерии Bolondi et al на группе из 466 пациентов,

чьих опухолевых поражения классифицировались как BCLC B. Группа этих авторов модифицировала классификацию следующим образом: B3 и B4 были объединены в подгруппу BIII, введены подгруппы BI и BII, которые соответствовали подгруппам B1 и B2 соответственно. Медиана выживаемости после ТАХЭ значительно различалась между тремя подгруппами (41,0 vs 22,1 vs 16,6 мес,  $p \leq 0,001$ ), что может говорить о возможной эффективности данной модификации стратификации больных.

Также валидность критериев была оценена в ретроспективном исследовании из Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA), в котором участвовали 269 пациентов, ранее не получавших лечение по поводу ГЦК [14]. В исследовании выживаемость снижалась от подгруппы к подгруппе: B1 ( $n = 65$ , 24,2 %; 25 мес), B2 ( $n = 105$ , 39,0 %; 16 мес), B3 ( $n = 22$ , 8,2 %; 9 мес), and B4 ( $n = 77$ , 28,6 %; 5 мес;  $p < 0,0001$ ).

Проведенный в 2014 г. Weinmann et al анализ выживаемости пациентов, ранжированных и получавших терапию согласно данной классификации, показал отсутствие значимых различий в выживаемости между подгруппами B1 и B2 и показал значимые различия в выживаемости при комбинации терапии первой линии и альтернативными видами лечения между группами B1–B3, что может быть связано с радикально лечебным воздействием ортотопической трансплантации печени [15].

Ciria et al провели ретроспективный анализ данных от 80 пациентов с ГЦК промежуточной стадии и ранжировали больных согласно критериям Bolondi et al [16]. Было выявлено, что различия в пятилетней выживаемости после ТАХЭ и резекции печени статистически незначимы (38,6 % vs 44,4 %,  $p = 0,229$ ); пятилетняя выживаемость была выше у подгруппы B1, нежели у подгрупп B2–B4, которым проводились резекция печени или ТАХЭ (63,2 % vs 20 %;  $p = 0,15$  в группе ТАХЭ и 62,5 % vs 30 %;  $p = 0,012$  в группе хирургического лечения). При проведении многофакторного анализа показатель общего билирубина и

принадлежность к подгруппам B2 и B3–4 против подгруппы B1 являлись независимыми предикторами летальности. Ciria et al предложили выполнять резекцию печени пациентам подгруппы B1 и некоторым представителям других подгрупп, если они подходят по патоморфологическим и анатомическим критериям [16].

Впрочем, несмотря на хорошие результаты, существует ряд ограничений. Во-первых, классификация Bolondi et al стратифицирует больных согласно четырем критериям, но функциональный статус ECOG — относительно субъективный фактор, и, как говорилось выше, не всегда возможно найти отличия между симптомами цирроза и онкологического заболевания. Во-вторых, ни одна из радикальных опций не рекомендована в качестве первой линии при промежуточной стадии ГЦК. Некоторые последние исследования показали увеличение выживаемости при проведении радикального лечения при промежуточной стадии ГЦК, а трансплантация и резекция печени улучшили выживаемость в очень небольшой выборке пациентов [17, 18]. Также необходимо указать, что данная классификация не позволяет учитывать возникновение узлов ГЦК в отсутствие цирроза — так называемая ГЦК *de novo*.

Yamakodo et al предложили субклассификацию BCLC B, основываясь на размере и количестве узлов и классу Child–Pugh пациентов, подвергшихся ТАХЭ [19]. Они обнаружили, что наличие до четырех узлов с размерами до 7 см в диаметре и класс по Child–Pugh являются важными прогностическими факторами при ГЦК промежуточной стадии. Кроме этого, авторы разделили эту стадию на 4 подгруппы, основываясь на этих двух прогностических факторах: оказалось, что пациенты группы B1 имели большую выживаемость, нежели в B2–B4. Авторы заключили, что оптимальными кандидатами на ТАХЭ являются пациенты с циррозом класса Child–Pugh A и опухолевым поражением вышеописанных характеристик.

Wang et al подтвердили возможность применения критерия Bolondi et al как прогностического инструмента для промежуточной стадии ГЦК, а также выяснили, что альфа-фетопроtein (АФП) > 200 нг/мл и уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 40 МЕ/л являются факторами прогноза. В связи с этим они предлагают разделить стадии В1 и В2 на В1а (АФП < 200 нг/мл) и В1b (АФП > 200 нг/мл), а также В2 на В2а (АФП < 200 нг/мл) и В2b (АФП > 200 нг/мл) соответственно [20].

### ***BCLC B modified Bolondi's subclassification (Kinki criteria)***

В 2015 г. Kudo et al предложили модифицированную и несколько упрощенную классификацию Bolondi et al, которая называется Kinki criteria [21].

Авторы разделили пациентов промежуточной стадии BCLC B на три группы (табл. 2) в зависимости от количества баллов по Child-Pugh (5–7 или 8–9), соответствия Миланским критериям и up-to-seven (входит/не входит). Они предлагают резекцию и радиочастотную абляцию (РЧА) при

Таблица 2

### **Авторский перевод критериев Kinki** **Author's translation of Kinki criteria**

Подгруппа BCLC B	B1	B2	B3	
Баллы по Child-Pugh	5–7	5–7	8–9	
Миланские критерии	Включение	Исключение	Любой вариант	
			Включение	Исключение
Подгруппа			B3 A	B3 B
Терапевтическая концепция	Куративное лечение	Не-куративное лечение, паллиативное	Куративное при включении в Ut7	Паллиативное
Первая линия	Резекция, абляция, суперселективная ТАХЭ	DEB-TACE*, HAIC**, сорафениб***	Трансплантация, абляция, суперселективная ТАХЭ	HAIC, селективная DEB-TACE
Альтернативная опция	DEB-TACE (большой узел, Child-Pugh 7) B-TACE****	cTACE*****	DEB-TACE, B-TACE, HAIC	Наилучшая поддерживающая терапия

#### **Примечание:**

\* — для узлов > 6 см (for tumors > 6 cm);

\*\* — химиоинфузия в печеночную артерию, для множественных узлов > 6 см (chemoinfusion into hepatic artery, for multiply tumors > 6 cm);

\*\*\* при 5–6 баллах по Child-Pugh (with Child-Pugh 5–6 points);

\*\*\*\* — ТАХЭ с баллон-окклюдером, при небольшом количестве узлов (TACE with occlusion balloon catheter, small number of tumors);

\*\*\*\*\* — конвенциональная ТАХЭ с липидолом (conventional TACE with lipiodol)

лечении пациентов подгруппы В1, основываясь на том, что резекция — хорошая лечебная опция для пациентов с сохранной функцией печени (цирроз печени класса Child-Pugh A (5 баллов)) и солитарным, но крупным узлом, в том время как РЧА может быть применена при 4–6 небольших узлах. Если размер узла больше 5 см, то РЧА может быть использована после ТАХЭ для увеличения площади воздействия.

У пациентов подгруппы В2 с большими узлами, выходящими за пределы Миланских критериев, авторы активно проводят сеансы DEB-TACE, а у пациентов с множественными узлами, выходящими за пределы up-to-seven, используют внутриартериальную химиотерапию (HAIC) чаще, чем ТАХЭ с использованием микросфер. При неэффективности HAIC рекомендуется переход на терапию сорафенибом.

Пациенты подгруппы В3 обычно получают паллиативное лечение, аналогично пациентам класса С по Child-Pugh, однако у тех, кто соответствует критерию up-to-seven, необходима оценка потенциального лечебного эффекта от суперселективной ТАХЭ или РЧА. У пациентов, отвечающих данным критериям, может быть также рассмотрена трансплантация печени, в том числе после down-staging терапии. Аналогично, пациенты подгруппы В2, входящие в вышеописанные критерии, могут получать лечение посредством HAIC или селективной DEB-TACE при условии минимального ухудшения печеночной функции.

Авторы настоящей работы проанализировали результаты лечения пациентов, получавших сТАСЕ в своем лечебном учреждении, в соответствии с Kinki criteria. Общая выживаемость пациентов подгруппы В1 практически идентична таковой при стадии BCLC A, в связи с чем им можно предложить куративное лечение, включающее в себя суперселективную сТАСЕ и/или резекцию/абляцию. Выживаемость пациентов подгруппы В3 совпадает с выживаемостью при стадии BCLC C, что может предполагать отсутствие преимущества повторных сеансов сТАСЕ у первой груп-

пы над второй. Тем не менее, пациентам подгруппы В3, которые входят в критерии up-to-seven (подгруппа В3а), могут быть рекомендованы суперселективная сТАСЕ и РЧА до тех пор, пока они будут вносить положительный вклад в выживаемость за счет эффективности лечения, минимизируя при этом повреждение ткани печени; также могут быть предложены суперселективная сТАСЕ, РЧА, суперселективная DEB-TACE, HAIC.

Аналогичная группа больных, но выходящая из критериев up-to-seven (подгруппа В3b), может получать селективную DEB-TACE и HAIC в связи с их наименьшей токсичностью для печени — аналогично пациентам с циррозом печени Child-Pugh C. Однако авторы сознают, что на настоящий момент число пациентов подгрупп В3а и В3b слишком мало и пока что лучше их объединить в единую группу В3 при анализе данных выживаемости.

Arizuma et al так же в своем исследовании подтверждают отсутствие различий в выживаемости между пациентами BCLC A и подгруппой В1, а также между BCLC C и В3 [21].

### ***Kim et al classification BCLC B***

Kim et al применили на своей когорте больных с ГЦК критерии Bolondi et al, а также предложили свою классификацию BCLC B (табл. 3) [22]. Аналогично критериям Bolondi et al, учитывался характер цирроза печени (по Child-Pugh), функциональный статус ECOG, размеры и количество опухолевых узлов, однако вместо критерия up-to-seven авторы предлагают использование разработанного ими критерия up-to-eleven. Подсчет баллов производится так же, как и у предшественника, но общая сумма должна быть не более 11 см. На разработку данного критерия авторов вдохновила работа Yamakado et al [19], в которой были опубликованы данные о том, что наилучший эффект от ТАХЭ отмечается у пациентов с циррозом печени класса Child-Pugh A и с не более чем 4 узлами, наибольший из которых имел 7 см в диаметре.

Таблица 3

## Авторский перевод классификации Kim et al

## Author's translation of Kim et al classification

Подгруппа BCLC B	B1	B2 A	B3 A	B3
Класс по Child-Pugh	A	A	B	B
Критерии Ut-11	Включение	Исключение	Включение	Исключение
ЕСОГ (связанный с онкологическим заболеванием)	0	0	0	0
Тромбоз воротной вены	нет	нет	нет	нет

Также Kim et al [22] обнаружили, что их расширенные критерии для трансплантации печени от живого донора подходят и для пациентов с ГЦК (наибольший диаметр опухоли 5 см, количество узлов 6) и имеют хорошее прогностическое значение. Другим отличием от классификации Bolondi et al является то, что авторы относят пациентов Child-Pugh B и подходящих под критерии up-to-eleven от пациентов с такой же функцией печени, но выходящих за эти критерии. Пациенты с 8 и 9 баллов по Child-Pugh отнесены к подгруппе B4 согласно Bolondi et al, несмотря на характер опухолевого поражения, но авторы считают, что выживаемость в этой группе после ТАХЭ претерпит изменения.

Они подразделили группу B на три подгруппы: B1, B2, B3. B1 включает в себя пациентов с сохранной функцией печени (Child-Pugh A) и с соответствием опухолевого поражения критериям up-to-eleven. B2 включает в себя группу больных с циррозом по Child-Pugh A, которые выходят за вышеописанные критерии или пациентов с циррозом по Child-Pugh B, входящие в них. И, наконец, подгруппа B3 включает в себя больных с циррозом по Child-Pugh B, не соответствующих up-to-eleven.

В работе [22] пациенты подгруппы B4 по Bolondi et al с циррозом печени и 8–9 баллами по Child-Pugh, подходящие под критерии up-to-seven, показали большую выживаемость, нежели пациенты с той же функцией печени, но выходящие за пределы критериев (36,5 vs 11,4 мес,  $p = 0,042$ ) после проведения ТАХЭ. Это может означать, что пациенты с декомпенсированным циррозом печени класса B по Child-Pugh (8 или 9 баллов) могут иметь лучшие показатели выживаемости при ограниченном опухолевом поражении. Цирротическое поражение печени само по себе может снизить выживаемость в этой когорте больных. Однако распространенность опухоли в данном случае также важна, так как рост опухоли ускоряет развитие повреждения печеночной паренхимы и портальной гипертензии, что уменьшает ожидаемую продолжительность жизни. Стоит отметить то, что критерий up-to-seven изначально относится к трансплантации печени от донора и, вероятно, может не вполне адекватно подходить к оценке опухолевого поражения при промежуточной стадии ГЦК с последующим ТАХЭ; на самом деле ТАХЭ проводится без определенных критериев количества и размера узлов. При использовании авторских критериев up-to-eleven и анализе выжива-

емости по подгруппам получены следующие результаты: B1( $n = 410$ ) — 44,8 мес; B2 ( $n = 364$ ) — 21,5 мес; B3 ( $n = 47$ ) — 11,3 мес (при  $p < 0,001$ ).

Авторы работы [22] сообщают, что наибольший эффект от ТАХЭ получен у пациентов с циррозом печени класса Child–Pugh A, которые входят в авторские критерии, и медиана общей выживаемости составила 44,8 мес.

Однако есть ряд ограничений, которые могут повлиять на результат: исследование было ретроспективным, одноцентровым и проводилось на азиатской популяции. Результаты для европейской популяции могут несколько отличаться в связи с эпидемиологическими особенностями гепатоцеллюлярного рака стран Запада.

## Заключение

Группа пациентов со стадией BCLC В отличается значительной гетерогенностью: эти пациенты могут иметь как различный объем опухолевого поражения, так и различное функциональное состояние печени. Нельзя не согласиться с тем, что пациент с показателем по Child–Pugh A4 и пациент с Child–Pugh B8 по-разному отреагируют на лечение с точки зрения декомпенсации цирроза даже при приемлемом ответе опухоли на лечение.

Каждая классификация по-своему актуальна, критерии валидированы. Однако необходимо обращать внимание на такие факторы, как особенности развития ГЦК в той или иной стране, этиологию возникновения, маршрутизацию пациентов и подходы к их лечению. Также необходимо отметить, что ни одна из представленных выше классификаций не учитывает прогноз для пациентов без цирроза печени, в связи с чем возникает вопрос о том, какие факторы наибольшим образом влияют на показатели выживаемости этой группы больных. Также не рассматриваются вопросы биологического поведения опухоли, за исключением одной из редких классификаций, включающей в себя уровень альфа-

фетопротеина, что является одним из предикторов ответа на лечение.

На сегодняшний день в клиническую практику входит иммунотерапия, а также комбинированное лечение, включающее в себя комбинацию системной терапии и локальных методов, что требует проведения проспективных исследований для синхронизации существующих рекомендаций с последними исследованиями и возможным обновлением показателей выживаемости, а также подходов к лечению.

В Российской Федерации на данный момент не создана ни одна классификация промежуточной стадии ГЦК, материал которой мог бы помочь в определении значимых прогностических факторов для российской популяции, больных с ГЦК.

Разработка и валидация прогностической модели исходов лечения для BCLC В позволит качественно улучшить непосредственные и отдаленные результаты персонализированного подхода в терапии ГЦК.

## Список литературы / References

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
2. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. In: *Abdominal Radiology*. Vol. 43, Springer New York LLC. 2018:13-25. DOI: 10.1007/s00261-017-1209.
3. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis*. 2017;16:1-8. DOI: 10.4103/jcar.JCar\_9\_16.
4. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [Internet]. 2018 [cited 2020 May 23]. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
5. Benson AB, Abbott DE, Abrams TA, Anaya DA, Anders R, Brown D, et al. NCCN Guidelines Version 5.2020 Hepatobiliary Cancers [Internet]. 2020.

6. Бредер ВВ, Балахнин ПВ, Виршке ЭР и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2):455-74. [Breder VV, Balakhnin PV, Virshke ER, et al. Practical recommendations for drug therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Practical recommendations RUSSCO. 2020;10(3s2):455-74. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25.
7. Piscaglia F, Ogasawara S. Patient Selection for Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: Importance of Benefit/Risk Assessment. *Liver Cancer*. 2018;7:104-19. DOI: 10.1159/000485471.
8. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.
9. Бредер ВВ, Патютко ЮИ, Перегудова МВ, Косырев ВЮ, Кудашкин НЕ, Романова КА, et al. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака — онкологической практике. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина [Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma — TNM / AJCC, CUPI, CLIP and BCLC from everyday clinical practice in Russia. *Bulletin of Russian Oncological Scientific Center*. 2016;(18):28-36. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224.
10. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):348-59. DOI: 10.1055/s-0032-1329906.
11. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
12. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology International*. 2010;4:439-74. DOI: 10.1007/s12072-010-9165-7.
13. Ha Y, Shim JH, Kim SO, Kim KM, Lim YS, Lee HC. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):787-93. DOI: 10.1111/jgh.12452.
14. Giannini EG, Moscatelli A, Pellegatta G, Vitale A, Farinati F, Ciccarese F, et al. Application of the Intermediate-Stage Subclassification to Patients with Untreated Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan 1;111(1):70-7. DOI: 10.1038/ajg.2015.389.
15. Weinmann A, Koch S, Sprinzl M, Kloeckner R, Schulze-Bergkamen H, Düber C, et al. Survival analysis of proposed BCLC-B subgroups in hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int*. 2015;35(2):591-600. DOI: 10.1111/liv.12696.
16. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB, Cabrera J, Pleguezuelo M, Ayllón MD, et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep 1;41(9):1153-61. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.05.023.
17. Liang L, Xing H, Zhang H, Zhong J, Li C, Lau WY, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC intermediate stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2018;20:110-9. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.10.004.
18. Ho EY, Cozen ML, Shen H, Lerrigo R, Trimble E, Ryan JC, et al. Expanded use of aggressive therapies improves survival in early and intermediate hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2014 Aug 1;16(8):758-67. DOI: 10.1111/hpb.12214.
19. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, et al. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. *Jpn J Radiol*. 2014 Mar 1;32(5):260-5. DOI: 10.1111/jgh.12686.
20. Wang J-H, Kee K-M, Lin C-Y, Hung C-H, Chen C-H, Lee C-M, et al. Validation and modification of a proposed substaging system for patients with intermediate hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2015 Feb 1 [cited 2020 May 23];30(2):358-63. DOI: 10.1111/jgh.12686.
21. Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, Minami T, Chishina H, Kono M, et al. Validation of Kinki criteria, a modified substaging system, in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*. 2016;34(6):671-8. DOI: 10.1159/000448834.
22. Kim JH, Shim JH, Lee HC, Sung K-B, Ko H-K, Ko G, et al. New intermediate-stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Liver Int [Internet]*. 2017;37(12):1861-8. DOI: 10.1159/000448834.

**Вклад авторов**

Хайцман Д.М., Погребняков И.В. — поиск литературы, ее систематизация, написание текста статьи;

Виршке Э.Р., Трофимов И.А., Францев Д.Ю., Джанян И.А. — поиск литературы, ее систематизация;

Бредер В.В., Долгушин Б.И. — редактирование текста, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

**Contributions**

Khaitzman D.M., Pogrebnyakov I.V. — search for literature, its systematization, article writing;

Virshke E.R., Trofimov I.A., Frantsev D.Yu., Dzhanyan I.A. — search for literature, its systematization;

Breder V.V., Dolgushin B.I. — editing the text, creating a published work, approving the final version of the article.

**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**

Хайцман Дарья Михайловна — аспирант, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 8108-2126.

Виршке Эдуард Рейнгольдович — доктор медицинских наук, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 8054-1162.

Погребняков Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, и.о. заведующего отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 2533-4861.

Трофимов Игорь Александрович — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 6796-0328.

Францев Дмитрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 7864-5396.

Джанян Ирина Анатольевна — врач отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 5693-4504.

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 9846-4360.

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

## COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma Classifications:  
the Review**

**D.M. Khaitsman, I.V. Pogrebnyakov, E.R. Virshke, I.A. Trofimov, D.Yu. Frantsev,  
I.A. Dzhanyan, V.V. Breder, B.I. Dolgushin**

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

**Abstract**

Hepatocellular carcinoma is the fifth most common cancer worldwide and the approaches to treatment differ due to the stage of the disease. According to BCLC classification, B stage patients are recommended to be underwent transarterial chemoembolization. However, BCLC B integrates patients with different intrahepatic tumor burden and with different liver deterioration. There are many staging classifications that determine the treatment and survival rates due to heterogeneity of this patient cohort. The aim of this study is to review the existing ones and to describe their prognostic value.

**Key words:** *hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, BCLC classification*

**For citation:** Khaitsman DM, Pogrebnyakov IV, Virshke ER, Trofimov IA, Frantsev DY, Dzhanyan IA, Breder VV, Dolgushin BI. Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma Classifications: the Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):53-64. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-53-64

**Information about the authors:**

Khaitsman D.M. <https://orcid.org/0000-0002-3429-3708>.  
Virshke E.R. <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>.  
Pogrebnyakov I.V. <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>.  
Trofimov I.A. <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>.  
Frantsev D.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.  
Dzhanyan I.A. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>.  
Breder V.V. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>.  
Dolgushin B.I. <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>.

## АНАЛИЗ ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ НА БЕРЕМЕННУЮ ПАЦИЕНТКУ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА РОТОГЛОТКИ

**Е.О. Санникова, И.М. Лебеденко, С.С. Хромов, Г.Е. Горлачёв**

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

Контакты: Лебеденко Ирина Матвеевна, imlebedenko@mail.ru

### Реферат

**Цель:** Провести оценку дозовой нагрузки на беременную пациентку при облучении опухоли ротоглотки на разных расстояниях от границы поля облучения, в том числе и на уровне, соответствующем положению плода.

**Материал и методы:** Для расчета плана облучения использовали систему планирования ECLIPSE с алгоритмом AAA. Облучение осуществляли на линейном ускорителе электронов Clinac iX (Varian, США) с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ. Для оценки дозовой нагрузки на плод использовали тканеэквивалентный фантом Alderson-Rando.

**Результаты и заключение:** Показано, что суммарная поглощённая доза на уровне и ниже диафрагмы (уровень расположения плода) на расстоянии более 40 см от границы поля облучения за весь курс лучевой терапии оказалась существенно меньше допустимых и указанных в литературе пределов и составила от 41,71 мГр до 14,03 мГр.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, дозовая нагрузка, беременная пациентка, рак ротоглотки, измерения в фантоме

**Для цитирования:** Санникова Е.О., Лебеденко И.М., Хромов С.С., Горлачёв Г.Е. Анализ дозовой нагрузки на беременную пациентку при лучевой терапии рака ротоглотки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):65-73.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-65-73

### Введение

Основным документом по дозам, которые получает плод ребёнка в утробе матери при лучевой терапии (ЛТ), является доклад AARMTG 36 [1]. Возможность проведения облучения в терапевтических дозах во время беременности пациентки требует специального рассмотрения в связи с радиационной чувствительностью развивающегося плода. Перед проведением ЛТ и некоторых абдоминальных интервенционных процедур крайне важно установить, не является ли пациентка беременной. Для беременных пациенток ЛТ обычно оказывается применимой, если опухоль локализована далеко от тазовой области. Ожидаемую дозу в плоде, включая её компоненту от рассеянного излучения, следует обязательно оце-

нить. Частота и тяжесть неблагоприятного влияния на плод возрастает с увеличением суммарной дозы. Поскольку невозможно полностью избежать облучения плода во время ЛТ, то лучше всего планировать такие методы и режимы облучения, которые максимально снизят дозу, что уменьшит потенциальный риск.

Адекватная защита плода во время ЛТ требует совместного обсуждения медицинским физиком и врачом. Лечение беременных пациенток требует расширенных консультаций онкологов, акушеров и физиков. В результате планирования может потребоваться создание специального защитного оборудования. Обычно в больших клиниках в год проходит 1–2 беременные пациентки. Специальное оборудование можно эффективно разместить в опреде-

ленном регионе, чтобы все беременные пациентки направлялись из других клиник для лечения в одно специализированное учреждение [1].

При дистанционной ЛТ облучение плода осуществляется от трёх источников: в результате утечки излучения через радиационную головку аппарата, рассеяния в коллиматоре и формирующих устройствах, рассеяния в теле самого пациента. Последние два фактора существенны на небольших расстояниях (сантиметры) от источника излучения. На больших расстояниях доминирует вклад от утечек, которые могут меняться от аппарата к аппарату вдвое. Физические клиновидные фильтры могут увеличивать периферическую дозу в 2–4 раза, защитные блоки — в 2–5 раз [2–4].

При номинальных энергиях фотонного излучения более 10 МэВ существенную роль в суммарной дозе начинает играть нейтронная составляющая, которая генерируется в ускорителях с такими энергиями. Стенки волновода, мишень, фильтры, коллиматоры и тела пациента являются потенциальными источниками фотонейтронов [5–7]. Внутри и вблизи пучка вклад нейтронов в суммарную дозу мал. На больших расстояниях от пучка суммарная доза будет гораздо меньше, но процент нейтронов может достигать до 40 %. Вклад фотонейтронов в общую дозу возрастает при увеличении энергии излучения от 10 до 20 МэВ, но остается приблизительно постоянным при энергии выше 20 МэВ. Хотя значение относительной биологической эффективности нейтронов остаётся спорным, имеются радиобиологические данные, которые полагают, что фактор качества для поздних эффектов может быть выше 20 [8]. Национальный совет по радиологической защите США [9] считает, что риском отдаленных биологических эффектов от нейтронов для большинства пациентов можно пренебречь. Данных, относящихся специально к риску для плода, не существует; однако разумно облучать беременных пациенток фотонами с энергией ниже 10 МэВ, если это излучение подходит для лечения

конкретной опухоли. Поэтому энергии фотонного излучения выше 10 МэВ в ЛТ беременных использовать не рекомендуется.

Планирование ЛТ должно базироваться на оценке размера и положения плода к началу лечения, а также на ожидаемом изменении за время курса лечения. Следует выбирать такие точки для оценки, которые будут отражать весь диапазон доз, получаемых разными точками плода. Обычно используют три точки: дно матки (*fundus*), лонное сочленение (*symphysis pubis*) и пупок (или средняя точка между дном и лонным сочленением). Врачу нужна информация, касающаяся дозы, получаемой плодом за период беременности. С увеличением срока беременности увеличивается высота дна матки относительно лонного сочленения. Поскольку можно ожидать большую разницу в положении пупка, эту точку следует использовать только для грубой оценки. При этом крайнее положение плода очерчивают по основанию матки и лонному сочленению.

Для дополнительной защиты плода можно использовать самое простое устройство в виде моста над животом пациентки, на который кладется четыре или пять листовых слоев свинца [9, 10], что соответствует 5–7 см свинца или 6–8,5 см церробенда.

Имеется мало информации о летальных эффектах от облучения в ранние сроки беременности у человека из-за неопределенности в наличии оплодотворенного яйца во время первого месяца после зачатия и, естественно, высокой частоты потери эмбриона в это время. Это заключение было сделано из экспериментов на клетках животных *in vitro* и на животных *in vivo*, чаще всего на крысах и мышах. Потеря жизнеспособности является главным, если не единственным, эффектом облучения в этот период. Данные для зародышевой смертности у людей относятся в первую очередь к женщинам, получившим большие терапевтические дозы облучения на живот во время эмбрионального или органобразующего периода (8–56 дни беременности).

Так, 3,6 Гр [11] и 5 Гр [12], полученные в это время, в большинстве случаев вызывали выкидыш.

Целью данной работы является оценка дозовой нагрузки на беременную пациентку при облучении опухоли ротоглотки на разных расстояниях от границы поля облучения, в том числе и на уровне, соответствующем положению плода, для конкретного случая облучения.

## Материал и методы

Исследовали план облучения больной Щ. Рак ротоглотки справа с метастазами в лимфатические узлы шеи. РОД = 2 Гр, СОД = 50 Гр. Для расчёта плана облучения использовали систему планирования Eclipse (Varian, США) с алгоритмом AAA. Был создан 3D-конформный план облучения с семью статическими полями с использованием динамических клиньев (рис. 1). Облучение пациентки осуществляли на линейном ускорителе электронов Clinac iX (Varian, США) с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ. Для оценки дозовой нагрузки использовали ве-

рификационный план, созданный на основании лечебного.

Для проведения эксперимента использовали тканеэквивалентный фантом Alderson-Rando (рис. 2). Измерения проводили с помощью дозиметра UNIDOSE в комплекте с ионизационной камерой (ИК) Farmer. При этом адаптерная пластина устанавливалась в вертикальном положении и закреплялась между пластинами фантома. После центровки фантома (рис. 3) по меткам, аналогичным меткам на теле пациентки, были проведены измерения дозы на разных расстояниях от границы поля облучения. В ходе эксперимента были измерены и рассчитаны поглощенные дозы на разных расстояниях от границы поля облучения: 10 см от края поля соответствуют средней части легкого (рис. 4 а), 20 см — нижней части легкого, 40 см — верхней части матки, 57,5 см — низ живота (рис. 4б).

Для расчета поглощённой дозы использовали выражение [22, 23]:

$$D = M \times N_{D,W,Q0} \times k_{p,t} \times k_{elec} \times k_s \times k_{pol} \times k_{Q0},$$

где  $M$  — нескорректированные показания ИК;  $k_{p,t}$  — поправочный коэффициент на температуру и давление. Для температуры  $T = 23,4^\circ\text{C}$  и атмосферного давления

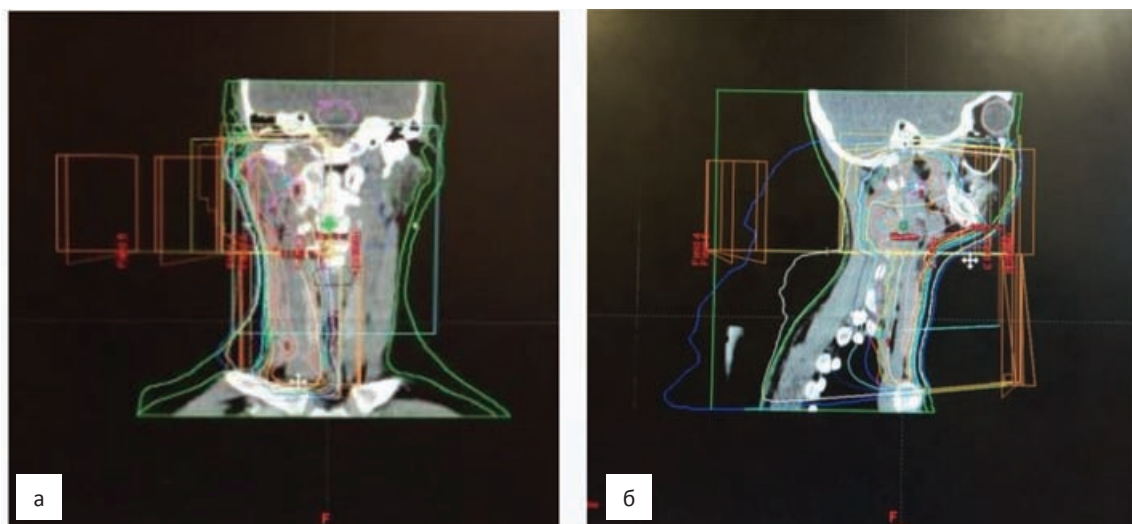


Рис. 1. План облучения беременной пациентки. Рак ротоглотки справа: а — фронтальная и б — сагиттальная проекции

Fig. 1. Irradiation plan for a pregnant patient. Oropharyngeal cancer on the right: a — frontal and b — sagittal projections



Рис. 2. Общий вид тканеэквивалентного фантома Alderson-Rando с установленной адаптерной пластиной и ионизационной камерой Farmer

Fig. 2. General view of the tissue-equivalent phantom Alderson-Rando with an installed adapter plate and Farmer ionization chamber

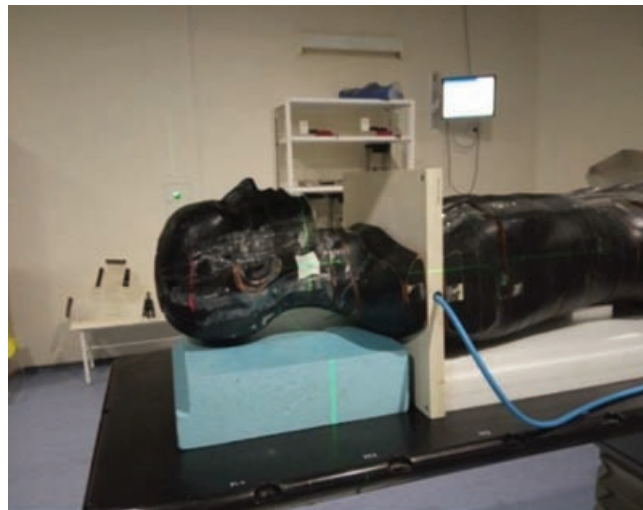


Рис. 3. Центрация фантома по лазерам и световым полям во фронтальной и сагиттальной плоскостях

Fig. 3. Phantom centering on lasers and light fields in the frontal and sagittal planes



а



б

Рис. 4. Фантом Alderson-Rando с адаптерной пластиной, вставленной на разных уровнях: а — 10 см от края поля, б — 57,5 см — соответствует низу живота

Fig. 4. Phantom Alderson-Rando with an adapter plate inserted at different levels: а — 10 cm from the edge of the field, б — 57.5 cm — corresponds to the lower abdomen

$P = 98,44$  кПа  $k_{p,t} = 1,014$  Калибровочный коэффициент для ИК  $N_{D,W,Q0} = 5,365 \times 10^7$ , Гр/Кл поправочный коэффициент на чувстви-

тельность электрометра  $k_{elec} = 1$ , на рекомбинацию  $k_s = 1,003$ , на поляризацию —  $k_{pol} = 1,001$ , на качество пучка —  $k_{Q0} = 0,9917$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты измерений приведены в табл. 1 и на рис. 5. Как видно из графика, доза в зависимости от расстояния до границы поля убывает с увеличением расстояния. Полученная зависимость и значения доз на уровне диафрагмы соответствуют литературным данным и составляют величину, меньшую 100 мГр. Суммарная доза на уровне плода на расстоянии 40 см и более от границы поля за весь курс облучения является приемлемой для проведения ЛТ у беременной пациентки и составляет от 41,71 до 14,03 мГр.

Характеристики радиационных эффектов для беременных рассмотрены в литературе [1, 13]. Эффекты зависят от дозы и возраста плода. Среди неонкологических эффектов доминируют мальформации развития нервной системы, формирование которой заканчивается к 25-й неделе. До Второй мировой войны данные по мальформациям у женщин после облучения области живота во время беременности были получены в период органогенеза. Данные для людей отличаются от данных для животных. Мальформации у людей часто проявляются после дозы, превышающей 0,5 Гр, исключая влияние на ЦНС, особенно при

малом размере головы плода. Размер головы плода определяли у выживших после атомного взрыва в Хиросиме и Нагасаки [14] как окружность головы, которая в нескольких исследованиях детей в возрасте 10–19 лет имела отклонения. Отклонения составляли, по крайней мере, на  $2\sigma$  ниже средней величины для пациентов такого же возраста и пола в каждом городе, и во всех предыдущих и последующих исследований на  $1\sigma$  ниже среднего. В работе [15] отмечается, что во всех сообщениях о морфологических мальформациях, вызванных облучением людей, индивидуальность также влияет на замедление роста и отклонения ЦНС. В частности, это доказано в обзоре [16] на более чем 200 опубликованных случаев облучения тазовой области у женщин в большинстве на ранней стадии беременности и дозах, превышающих 2,5 Гр. По многим источникам информации, жители Хиросимы и Нагасаки, которые облучились *in utero*, также отмечали значительное увеличение частоты уменьшения размера головы у плода (УРГ) после облучения во время первой половины беременности. Частота УРГ была гораздо выше в Хиросиме, что было показано на распределении наблюдаемых случаев в зависимости от срока беременности и кермы в воздухе

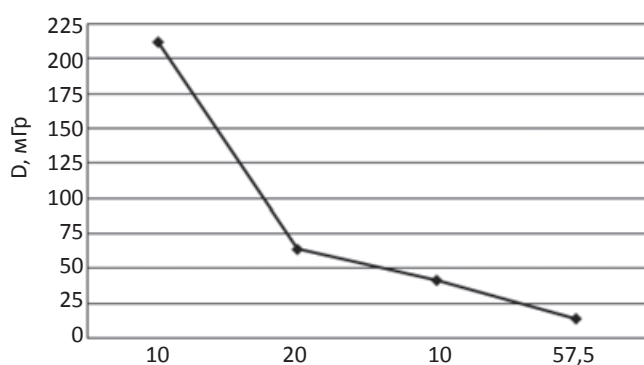


Рис. 5. Зависимость поглощенной дозы за курс облучения от расстояния от границы поля

Fig. 5. Dependence of the absorbed dose over the course of exposure on the distance from the field boundary

Таблица 1

Поглощенная доза D за весь курс  
в зависимости от расстояния  
от границы поля L

Absorbed dose D for the entire course  
depending on the distance  
from the field boundary L

№ измерения	L, см	M, нКл	D, мГр	D <sub>sum</sub> , мГр
1	10	0,153	8,51	212,75
2	20	0,046	2,56	64,0
3	40	0,03	1,67	41,71
4	57,5	0.01	0,56	14,03

[17]. В 1976 г. по данным дозиметрической системы T65DR [18] изучили значительное повышение риска УРГ в интервале значений кермы 0,10–0,19 Гр. Самый большой риск от облучения выявлен в эмбриональный период, меньше — во второй триместр, и еще меньше — в третий триместр беременности. Частота УРГ среди выживших после взрыва атомной бомбы для всех доз суммарно составила 28 % для всех облученных в период 4–13 недель беременности и только 7 % облученных в оставшийся период беременности [17].

Первым источником информации о тяжелой умственной отсталости (ТУО) были люди, облученные *in utero* в Хиросиме и Нагасаки [18, 19]. Эта когорта из 1544 человек включала 30 человек с ТУО, по сравнению с 13, ожидаемых в необлученном контроле. Риск на 1 Гр от облучения между 8 и 15 неделями был в 4 раза больше, чем для облучения между 16 и 25 неделями беременности. Было показано соотношение между числом ТУО и дозой в матке для всех субъектов, облученных в сроки 8–15 и 16–25 недель беременности, за исключением 4 случаев, которые, вероятно, не относились к облучению (2 случая синдрома Дауна, один с энцефалитом). В сроки 8–15 недель наблюдали два случая при дозах, меньших 0,1 Гр и один случай в интервале доз 0,1–0,5 Гр, в то время как в группе 16–25 недель не было ни одного случая в интервале доз 0–0,99 Гр. Вопрос о присутствии или отсутствии порога возникновения ТУО в период 8–15 недель нельзя решить без проведения эпидемиологических или экспериментальных исследований [19, 20]. Факторы среды, включая плохое питание и заболевания, вызванные последствиями бомбардировки, могут влиять на частоту ТУО и запутывать вопрос. Тем не менее, поскольку ТУО, как и мальформации, проявляются как феномен, возникающий из клеточного повреждения, то их чаще рассматривают как детерминированный, а не стохастический эффект, в котором вероятно наличие порога.

Другим индикатором повреждения коры головного мозга является влияние пренатального облучения на уровень интеллекта у детей. В работе [21] проанализировали этот показатель для детей в возрасте 10–11 лет, которые облучились *in utero*. У этих пациентов, облучившихся в период 8–15 или 16–25 нед, уменьшение коэффициента IQ подтверждает риск при дозах, больших 0,5 Гр. Прогрессивный сдвиг вниз IQ около 30 баллов на 1 Гр оказывается в группе 8–15 недель. Однако этот сдвиг статистически незначим для доз менее 0,1 Гр.

Дозы до 1 мГр соответствуют естественным дозам и считаются пренебрежимо малыми. При 10 мГр появляется повышенный риск лейкозов и канцерогенеза. Четких данных о зависимости канцерогенеза от возраста плода нет. Порогом появления мальформаций нервной системы считается доза 100 мГр. Серьезно риски радиационных эффектов возрастают при дозах выше 500 мГр [18, 19].

Считается, что при дозах в плоде менее 100 мГр радиационные эффекты не должны влиять на решение о назначении ЛТ. При больших дозах пациентка должна участвовать в принятии решения. При этом необходимо учитывать тот факт, что при дозе в плоде до 100 мГр абсолютная величина рисков пренебрежимо мала [1]. Доза, получаемая плодом при КТ грудной стенки матери, не превышает 1 мГр. Поэтому при ЛТ на диагностической дозе можно не концентрировать внимание. Доза до 80 мГр получается только при сканировании зоны расположения самого плода.

Доза экспоненциально падает в зависимости от расстояния до границы поля, однако мало зависит от энергии излучения и глубины. Доза сильно зависит от размера поля до расстояний, где на первый план выходит утечка излучения. Вклад рассеяния в теле пациента и утечек выравнивается примерно на расстоянии 30 см от границы поля. Таким образом, в случаях, когда плод находится на расстояниях от границы поля облучения более 40 см, доза в основном определяется утечками и не зависит ни от

размера поля, ни от расстояния. По величине она составляет около 0,05–0,08 % от дозы в центре поля излучения. Например, для 35 сеансов и стандартного фракционирования дозы она составит 45–70 мГр.

## Заключение

Допускается проведение облучения беременных пациенток с учётом результатов фантомных измерений по методике, описанной выше или схожей с ней. Доза в плоде должна составлять менее 100 мГр за весь курс облучения, что согласуется с рекомендацией в Публикации 103 МКРЗ [24].

## Список литературы / References

1. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys.* 1995;22(1):63-82. DOI: 10.1118/1.597525.
2. McParland BJ. Peripheral doses of two linear accelerators employing universal wedges. *Br J Radiol.* 1990;63:295-8. DOI: 10.1259/0007-1285-63-748-295.
3. Sherazi S, Kase KR. Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment fields: effects of wedges and blocks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:2171-6. DOI: 10.1016/0360-3016(85)90100-2.
4. Fraass BA, Robertson PL, Lichter AS. Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:485-97. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.049.
5. Almond PR. Neutron leakage from current machines. In *Proc. of a Conf. on Neutrons from Electron Accelerators* (Natl. Bur. Stand, Washington DC). 1979. Spec Publ. 554:129-38.
6. Ing H, Nelson WR, Shore J. Unwanted photon and neutron radiation resulting from collimating photon beams interacting with the body of radiotherapy patients. *Med Phys.* 1982;9:27-33. DOI: 10.1118/1.595137.
7. Ing H, Shore R. Unwanted radiation produced by leakage neutrons from medical electron accelerators. *Med Phys.* 1982;9:34-6. DOI: 10.1118/1.595067.
8. Nath R, Epp ER, Laughlin JS, et al. Neutrons from high-energy X-ray medical accelerators: an estimate of risk to the radiotherapy patient. *Med Phys.* 1984;11:231-41. DOI: 10.1118/1.595497.
9. National Council on Radiation Protection. Influence of dose and its distributions in time on dose-response relationships for low-LET radiations. NCRP Rep. No. 64. 1980.
10. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkins disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(2):407-12. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90761-6.
11. Mayer M, Harris W, Wimpfheimer J. Therapeutic abortion means of X-ray. *Am J Obstet Gynecol.* 1936;32:945-57.
12. Harris W. Therapeutic abortion produced by the Roentgen rays. *Am Roentgenol.* 1932;27:415-9.
13. Owraangi AM, Roberts DA, Covington EL, et al. Revisiting fetal dose during radiation therapy: evaluating treatment techniques and a custom shield. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17: 34-46. DOI: 10.1002/acm2.12191.
14. Otake M, Scull WJ. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;63:255-70. DOI: 10.1080/09553009314550341.
15. Brent RL. The effects of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves and ultrasound. *Clin. Obstet.* 1983;26:484-510. DOI: 10.1097/00003081-198306000-00030.
16. Decaban S. Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation. I. Tentative timetable of radiation injury to the human fetus. *Int J Nucl Med.* 1968;9:471-7.
17. Miller RW, Mulvihill JJ. Small head size after atomic irradiation. *Teratology.* 1976;14:355-7. DOI: 10.1002/tera.1420140311.
18. Kerr GD. Organ dose estimates for the Japanese atomic-bomb survivors. *Health Phys.* 1979;37:487-508. DOI: 10.1097/00004032-197910000-00002.
19. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ. Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry system. Radiation Effects Research Foundation. Tech. Rep. 1987:16-87.
20. Schull WJ. Report of Risk ICRP Task Group of Committee I. Ionization Radiation and the Developing Human Brain. *Annals ICRP.* Pergamon. New York. 1991. DOI: 10.1016/0146-6453(91)90038-I
21. Schull WJ, Otake M. Effects on intelligence of prenatal exposure to ionization radiation. Radiation Effects Research Foundation. Tech Rep. Hiroshima. 1986:7-86.

22. IAEA TRS 398. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on standards of Absorbed Dose to Water. IAEA. 2001.
23. Лебеденко ИМ, Крылова ТА. Методическое пособие по определению поглощенной дозы при дистанционной лучевой терапии для энергий фотонного (1–50 МэВ) и электронного излучений (4–50 МэВ). М. 2016. 48 с [Lebedenko IM, Krylova TA. Methodological guide for determining the absorbed dose during external beam therapy for the energies of photon (1–50 MeV) and electron radiation (4–50 MeV). М. 2016. 48 p. (In Russ.)].
24. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. Пер. с англ. М. Изд. ООО ПКФ «Алана». 2009. 344 с. [ICRP Publication 103. The 2007 recommendation. Ann ICRP. 2007;37(2–4). (In Russ.)]

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Contribution.** 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**

Лебеденко Ирина Матвеевна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код 4088-5974, Author ID: 365 939.

Хромов Сергей Сергеевич — научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код 7051-1020, Author ID: 1003692.

Санникова Екатерина Олеговна — медицинский физик НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Горлачев Геннадий Ефимович — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Author ID: 190544.

## Analysis of Dose Load on a Pregnant patient in Radiotherapy of Oropharal Cancer

**E.O. Sannikova, I.M. Lebedenko, S.S. Khromov, G.E. Gorlachev**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;  
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;  
E-mail: imlebedenko@mail.ru

### Abstract

**Purpose:** The assessment of the dose load on a pregnant patient during irradiation of the oropharyngeal tumor at different distances from the border of the irradiated field, including at the level corresponding to the position of the fetus, based on phantom measurements.

**Material and methods:** To calculate the exposure plan, the ECLIPSE planning system with the AAA algorithm was used. Irradiation was performed on a LinacClinacIX (Varian, USA) with a nominal photon energy of 6 MeV. The tissue equivalent phantom Alderson-Rando was used to assess the dose load on the fetus.

**Results and conclusions:** It was shown that the total absorbed dose at the level and below the diaphragm (the level of the fetus) at a distance of more than 40 cm from the border of the irradiation field for the entire course of radiation therapy turned out to be significantly less than the permissible limits indicated in the literature and amounted from 41.71 to 14.03 mGy.

**Key words:** radiation therapy, dose loading, pregnant patient, oropharyngeal cancer, phantom measurements

**For citation:** Sannikova EO, Lebedenko IM, Khromov SS, Gorlachev GE. Analysis of Dose Load on a Pregnant patient in Radiotherapy of Oropharal Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):65-73. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-65-73

### Information about the authors:

Lebedenko I.M. <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>.

## ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ЖЕЛЧНЫЕ ПРОТОКИ С ОРГАННОЙ ПОЗИЦИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**М.А. Шориков, О.Н. Сергеева, М.Г. Лаптева, Н.А. Перегудов, Б.И. Долгушин**

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

Контакты: Шориков Максим Андреевич, mshorikov@gmail.com

### Реферат

Проксимальные внепеченочные желчные протоки — это сегмент билиарного дерева в формальных границах от впадения пузырного протока в гепатикохоledох до деления долевых печеночных протоков на секторальные. Хотя они являются объектом пристального внимания специалистов нескольких клинических специальностей — лучевых диагностов, интервенционных радиологов, эндоскопистов, гепатобилиарных хирургов и трансплантологов, — в доступной литературе, как это ни странно, до сих пор отсутствует их полноценное описание с органной позиции. Чаще всего конfluence желчных протоков упрощенно рассматривается как группа сливающихся примитивно организованных трубчатых структур, обеспечивающих пассивный ток секрета печени, а представления о его эмбриональном развитии, вариантной анатомии, иннервации, кровоснабжении, венозном и лимфооттоке носят самый общий характер. В настоящем обзоре сводится воедино и систематизируется разрозненная информация из различных источников о строении и функции этого участка желчевыводящей системы. Уникальная организация проксимальных внепеченочных желчных протоков, имеющая целый ряд отклонений от классического устройства полого органа, позволяет обеспечивать им протекание желчи — вязкой химически агрессивной из-за наличия детергентов и высокого (порядка 8,0) щелочного pH жидкости — под повышенным в сравнении с остальным билиарным деревом давлением на стенку.

**Ключевые слова:** желчные протоки, анатомия, тип конfluence, строение, желчь

**Для цитирования:** Шориков М.А., Сергеева О.Н., Лаптева М.Г., Перегудов Н.А., Долгушин Б.И. Проксимальные внепеченочные желчные протоки с органной позиции. Обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):74-93.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-74-93

### Введение

Проксимальные внепеченочные желчные протоки определяются как сегмент билиарного дерева в формальных границах от впадения пузырного протока в гепатикохоledох до деления долевых печеночных протоков на секторальные. Интерес исследователей к этой области обусловлен тем, что по разным экспертным оценкам, в ней возникает от 48 до 70 % всех холангиоцеллюлярных злокачественных опухолей [1–4]. Эти новообразования, отличающиеся

своеобразием клинических проявлений, визуализационных находок и морфологической картины, были названы по имени патологоанатома, впервые всесторонне их охарактеризовавшего в 1965 г. — опухоли Клацкина (синонимы: рак проксимальных внепеченочных желчных протоков, холангиокарцинома конfluence желчевыводящих путей, гилусная холангиокарцинома, перихилярная холангиокарцинома, воротная холангиокарцинома и др.) [5].

Несмотря на упомянутую клиническую значимость, на протяжении многих лет ис-

следователи желудочно-кишечного тракта рассматривали желчевыводящие пути не как самостоятельный орган, а как разветвленный трубопровод для поступления секрета печени в кишку, и представления об их вариантной анатомии, иннервации, кровоснабжении, венозном и лимфооттоке (за исключением таковых для желчного пузыря) носили самый общий характер. Детальная разработка этих вопросов началась лишь в последние десятилетия, когда развивающиеся быстрыми темпами интервенционная радиология и резекционная/трансплантационная хирургия печени создали практическую потребность в подобных работах. Количество «белых пятен» в эмбриологии, анатомии, гистологии и физиологии желчных протоков до сих пор велико.

Занимаясь медицинской визуализацией проксимальных внепеченочных желчных протоков в норме и при патологических состояниях, авторы столкнулись с отсутствием их полноценного описания с органной позиции в доступной литературе. В настоящем обзоре сводится воедино и систематизируется разрозненная информация из различных источников о строении и функции этого сегмента билиарного дерева.

### **Эмбриональное развитие**

Эмбриональное развитие проксимальных внепеченочных желчных протоков, как это ни странно, достаточно долго являлось малоизученной темой. Если факт, что общий печеночный проток развивается из краниальной части печеночного дивертикула, начиная с 4-й недели внутриутробной жизни, был известен давно, то формирование его проксимальных ветвей описали лишь в конце XX — начале XXI века [4–6]. Tan C.E. et al показали, что у 4–5-недельного эмбриона общий печеночный проток представляет собой широкую воронку, обращенную основанием к печени, в которой происходит активная энтодермальная пролиферация [7, 8]. Это приводит к формированию складок, в результате ремоде-

линга которых в воротах печени образуется несколько каналов. Предполагается, что именно этот процесс определяет анатомический вариант конfluence в дальнейшем. Таким образом, дистальные части главных печеночных протоков формируются как внепеченочные протоки и к 12-ой неделе внутриутробного развития становятся хорошо различимыми структурами.

А вот проксимальные части главных печеночных протоков формируются как внутрипеченочные протоки, причем существует несколько теорий их развития. Одна из них гласит, что внутрипеченочное дерево развивается за счет дальнейшего роста эпителия внепеченочных протоков [9]. Другая постулирует, что вся внутрипеченочная система желчеоттока происходит из бипотентных гепатобластов (с гепатоцеллюлярной и холангио/панкреатоцеллюлярной дифференцировкой) [10, 11]. Третья теория является сочетанием двух вышеописанных. Большинство исследователей придерживается второй теории как наиболее подтвержденной данными световой и электронной микроскопии; таким образом, проксимальные части главных печеночных протоков развиваются из внутрипеченочных дуктальных пластин первого порядка [12].

Ранее предполагалось, что внутри- и внепеченочные протоки формируются в эмбриогенезе независимо, а затем сливаются [13], однако более поздние исследования опровергли эти представления, и просвет желчных протоков считается непрерывным с самых ранних этапов внутриутробного развития [8].

### **Морфология проксимальных внепеченочных желчных протоков**

#### **Вариантная анатомия**

К проксимальным внепеченочным желчным протокам формально относятся общий печеночный проток и долевы (правый и левый) печеночные протоки [14], однако такие представления носят слишком упрощенный и схематический характер.

Вариабельность форм слияния главных печеночных протоков очень велика даже в общепопуляционной выборке: классический Y-образный конfluence присутствует немногим более чем в половине случаев. Наиболее изменчивы протоки правой доли печени: по литературным данным, правый долевым протоком существует у 57–66 % здоровых потенциальных родственных доноров печени [15–19]. Слева вариабельность выражена в значительно меньшей степени: левый долевым протоком сформирован у более чем 99 % обследованных лиц [19]. В таком контексте само выделение «гилюсной области» от уровня пузырного протока до деления долевых протоков на секторальные становится совсем не таким однозначным и требует более подробного рассмотрения. Исследователями был предложен целый ряд типологических схем для классификации вариантов конfluence [15–19], из которых в настоящей работе мы остановили свой выбор на схеме Накамура, что было обусловлено ее простотой и клинической значимостью [17]. По Накамура существуют следующие анатомические варианты слияния правых секторальных желчных протоков (рис. 1):

- Тип I: правый задний печеночный проток сливается с правым передним, образуя правый печеночный проток.
- Тип II: правый задний печеночный проток сливается с правым передним и левым печеночным протоком.
- Тип III: правый задний печеночный проток впадает в общий печеночный проток.
- Тип IV: правый задний печеночный проток впадает в левый печеночный проток.
- Тип V: редкие варианты, отток от заднего сегмента представлен двумя протоками: один впадает в общий печеночный проток, второй — в область слияния правого переднего и левого печеночных протоков; или когда оба протока впадают в левый печеночный проток и т.п.

Такое типирование преследует отнюдь не академические цели. Индивидуальная предоперационная оценка вариантной ана-

томии конfluence имеет важное значение в планировании интервенционно-радиологических и хирургических вмешательств, а также родственной трансплантации печени: определении оптимальных пункционных трасс и количества холангиостомических дренажей для адекватной билиарной декомпрессии, прогнозировании потенциальной радикальности резекций, формировании гепатикоеюноанастомозов [20–22].

### **Кровоснабжение и венозный отток**

В отличие от печеночной паренхимы, имеющей двойное кровоснабжение из печеночной артерии (система аксиальных ветвей) и воротной вены, считается, что вне- и внутрипеченочные желчные протоки зависят, прежде всего, от артериального кровоснабжения (система перибиллиарных ветвей) [23–26]. Хотя в недавних публикациях был продемонстрирован 40 %-й вклад портальной вены в микрососудистое русло при пересечении общего печеночного протока в ситуации, имитирующей трансплантацию печени, в норме этого не наблюдается [25]. Любопытно, что при очевидной несопоставимости объемов гепато- и холангиоцеллюлярного пулов (на долю последнего приходится лишь 3–5 % клеток всего органа [23]), по разным оценкам, от 30 до 50 % крови, протекающей по печеночной артерии, изначально поступает к желчным протокам, и лишь затем в синусоиды печени [24–26].

Анатомически кровоснабжение внепеченочных желчных протоков осуществляется на две трети по восходящим (от задней верхней панкреатикодуоденальной, супрадуоденальной, гастродуоденальной и ретропортальной артерий) и на одну треть по нисходящим (от правой печеночной и пузырной артерий, иногда — левой печеночной артерии) питающим ветвям (рис. 2 [25]). Книзу от пузырного протока есть зона перекрытия восходящих и нисходящих сосудов, где формируются эпихоледохальное артериальное сплетение Сейнта на поверхности общего желчного протока. Ангиоархитектоника этого сплетения отличается большим разнообразием, внутри которого выделяют три основных паттер-

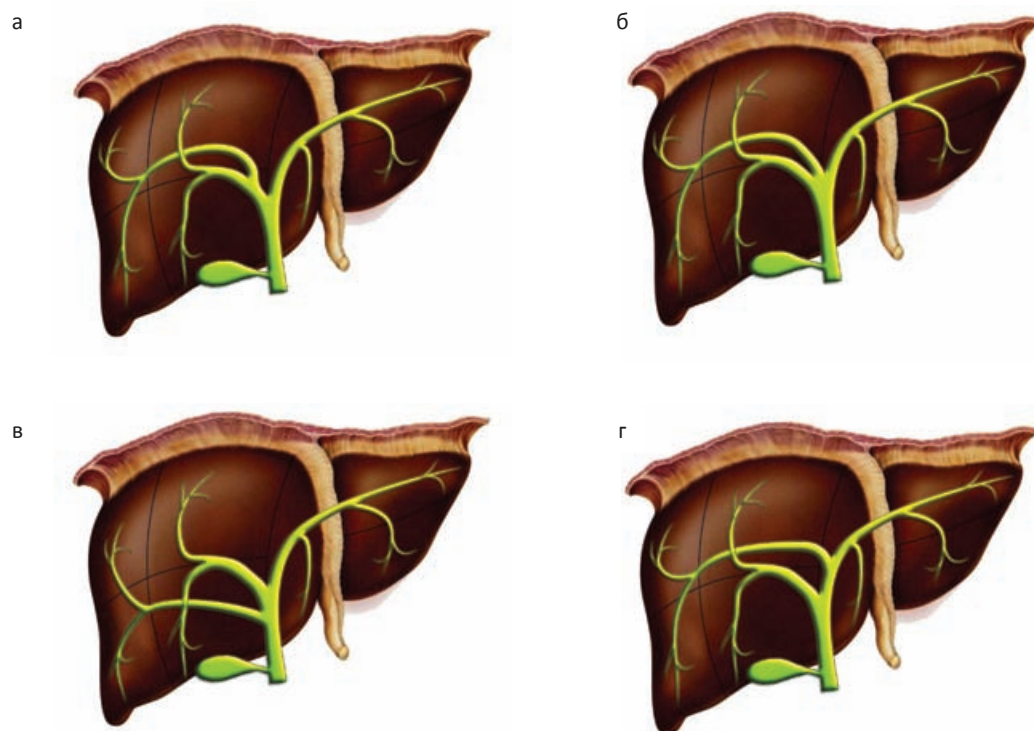


Рис. 1. Анатомические варианты слияния правых секторальных желчных протоков по Накамура:

а — тип I: правый задний печеночный проток сливается с правым передним, образуя правый печеночный проток; б — тип II: правый задний печеночный проток сливается с правым передним и левым печеночным протоком; в — тип III: правый задний печеночный проток впадает в общий печеночный проток; г — тип IV: правый задний печеночный проток впадает в левый печеночный проток

Fig. 1. Anatomical variations in right sectoral bile duct confluence according to Nakamura:

а — type I: right posterior hepatic duct converges with right anterior hepatic duct, б — type II: right posterior hepatic duct converges with right anterior and left hepatic ducts, в — type III: right posterior hepatic duct converges with common hepatic duct, г — type IV: right posterior hepatic duct converges with left hepatic duct

на [25, 27]: 1) осевой — с левой и/или правой краевыми артериями, 2) лестничный — с большим количеством горизонтальных ветвей и 3) смешанный. Левая (3-часовая) артерия присутствует в 95 % наблюдений и отходит снизу от задней верхней панкреатикодуоденальной или гастродуоденальной артерии и соединяется с правой печеночной артерией наверху [28], правая (9-часовая) артерия присутствует в 82,5 % наблюдений и также отходит от задней верхней панкреатикодуоденальной артерии, а соединяется обычно с пузырной. В случаях отсутствия обеих краевых артерий общий желчный проток кровоснабжается за счет

мелких ветвей сплетения Сейнта [25, 28, 29].

Считается, что супрадуоденальная порция общего печеночного протока, несмотря на отсутствие в этой зоне терминальных артерий, имеет самое скудное кровоснабжение и более всего чувствительна к ишемическим изменениям [25, 28, 30, 31].

Сплетение Сейнта переходит в гилюзное сплетение, отходящее от коммуникационной аркады, соединяющей левую и правую печеночную артерии и дающей также ветви к I и IV сегментам печени.

Внутрипеченочные протоки существуют в сопровождении внутрипеченочных артерий, формирующих сеть окружающих

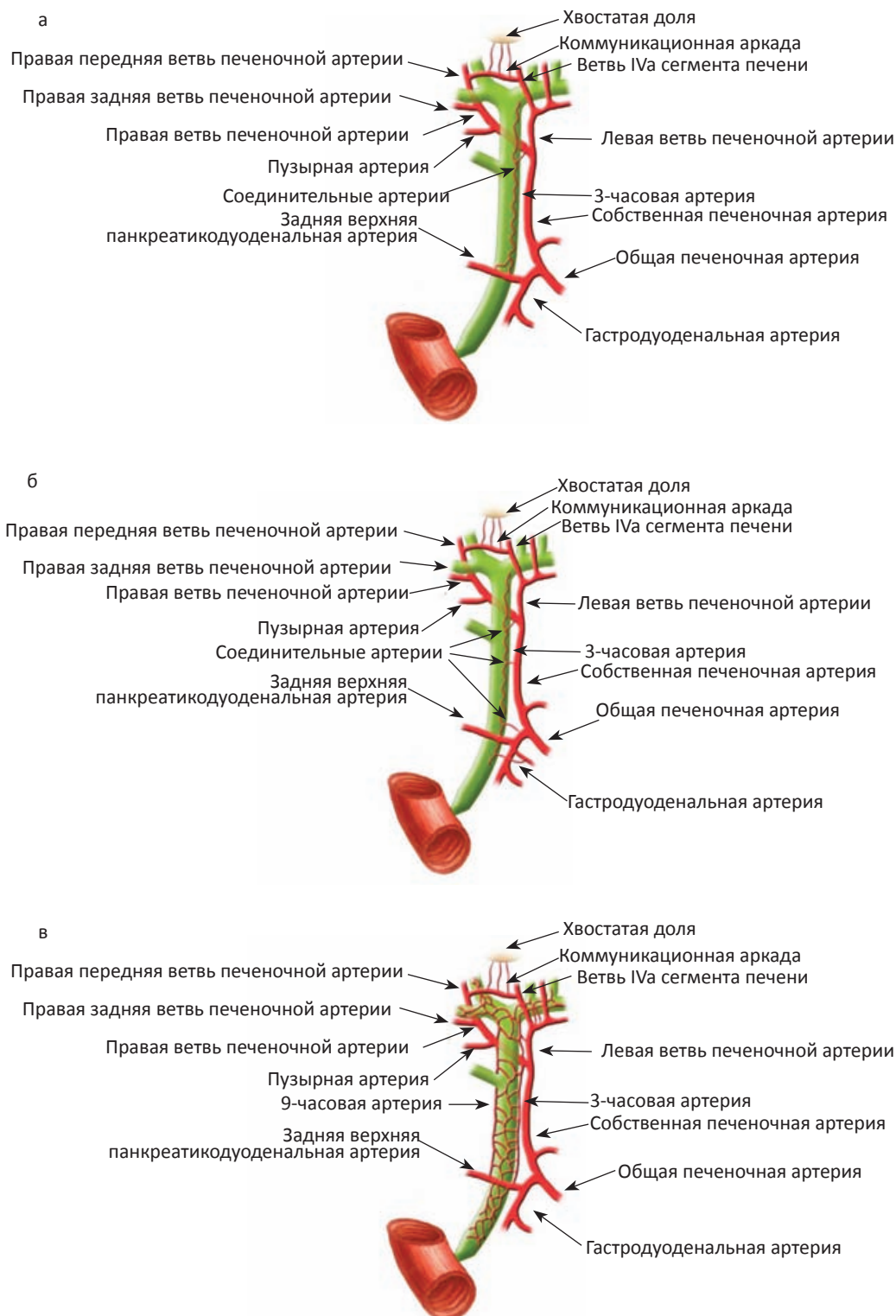


Рис. 2. Анатомические паттерны кровоснабжения желчных протоков:  
 а — осевой — с краевой 3-часовой (представлена на рисунке) или 9-часовой артерией,  
 б — лестничный — с большим количеством горизонтальных ветвей, в — смешанный

Fig. 2. Anatomical patterns of bile duct arterial blood support:  
 а — axial type — with marginal 3-(shown on figure) or 9-o'clock artery,  
 б — ladder type with multiple horizontal branches, в — mixed

микрососудов, именуемую перибилиарным сплетением [25, 29]. Это сплетение дренируется в венулы, впадающие во внутрипеченочные ветви портальной системы, по которым кровь достигает синусоидов.

Представления о венозном оттоке от желчных протоков формируются с середины XIX века, но, тем не менее, до настоящего момента отсутствует единая номенклатура этих сосудов: в разных источниках фигурируют такие термины как дополнительные портальные вены, парабилиарная венозная система, аксиальные и маргинальные вены холедоха и др. [25, 32, 33].

Принципиально, панкреатикодуоденальные и пилородуоденальные вены отдают ветви вдоль общего печеночного протока и печеночной артерии, разделяясь в области ворот на венозную перибилиарную сеть. В более поздних работах считают, что вены, дренирующие внепеченочные желчные протоки, организованы в систему двух сплетений: 1) эпихоледохеальное, описанное, как и аналогичное артериальное, Сейнтом, и располагающееся на поверхности протоков [34], и 2) паракхоледохеальное сплетение Петрена [35], лежащее за пределами желчных протоков и расположенное параллельно им. Эмбриологически эта система развивается независимо от портальной вены, но в тесной связи с желчными протоками и печеночной артерией. Эти три структуры как комплекс вырастают в печень существенно позднее портальной вены.

Сверху эпи- и паракхоледохеальные сплетения переходят в воротное венозное сплетение, которое в итоге дренируется в прилежащие ветви портальной вены, преимущественно SI и SIV сегментов. Наличие этой взаимосвязи является достоверно установленным фактом, однако оценка ее характера, особенности и классификации зон впадения в настоящее время не осуществлялись.

Таким образом, принципиальная схема кровоснабжения (рис. 2) и венозного оттока (рис. 3) в билиарной системе подобна таковой в других трубчатых органах желудочно-кишечного тракта и существенно

отличается от печеночной паренхимы. Это делает желчные протоки более уязвимыми к различным повреждающим факторам в сравнении с другими структурами печени.

### **Лимфоотток**

Лимфатическая система желчных протоков в литературных источниках никогда не рассматривалась изолированно от печеночной. Через последнюю протекает значительное количество лимфы — до 25–50 % всей жидкости, поступающей в грудной проток [36]. Основными источниками лимфопродукции являются две капиллярные системы: синусоиды и перибилиарные сосудистые сплетения. Дальнейшее движение лимфы во внепеченочные лимфатические узлы осуществляется по сложным и часто малопредсказуемым путям, которые, согласно предложенной Rouviere в 1938 г. классификации, принято делить на поверхностные и глубокие [37]. Сегментарного строения, подобного портальному, у лимфатической системы печени при этом не существует.

Глубокая сеть (рис. 4а) отвечает за 80 % лимфооттока и происходит из междольковой соединительной ткани, следует ходу портальных триад и печеночных вен. Строго говоря, термин «триада», хотя и является общепринятым, на самом деле не вполне корректен — вместе с желчным протоком, артерией и веной всегда присутствует хотя бы один лимфатический сосуд, т.е. более правильно было бы говорить о «тетрадах» или даже «пентадах» (если учитывать нервные пучки). Далее глубокая лимфатическая сеть сопровождает, прежде всего, артериальные ветви и формирует периаартериальное сплетение в их адвентициальной оболочке. В области ворот печени глубокие лимфатические сосуды идут также вдоль портальной вены и ее ветвей, формируя при этом более редкую сеть в сравнении с таковой в артериях. Кроме того, существуют лимфатические сосуды, сопровождающие печеночные вены и именуемые центральными, сублобулярными или венозными [36]. Глубокую лимфатическую сеть макроскопически принято делить на

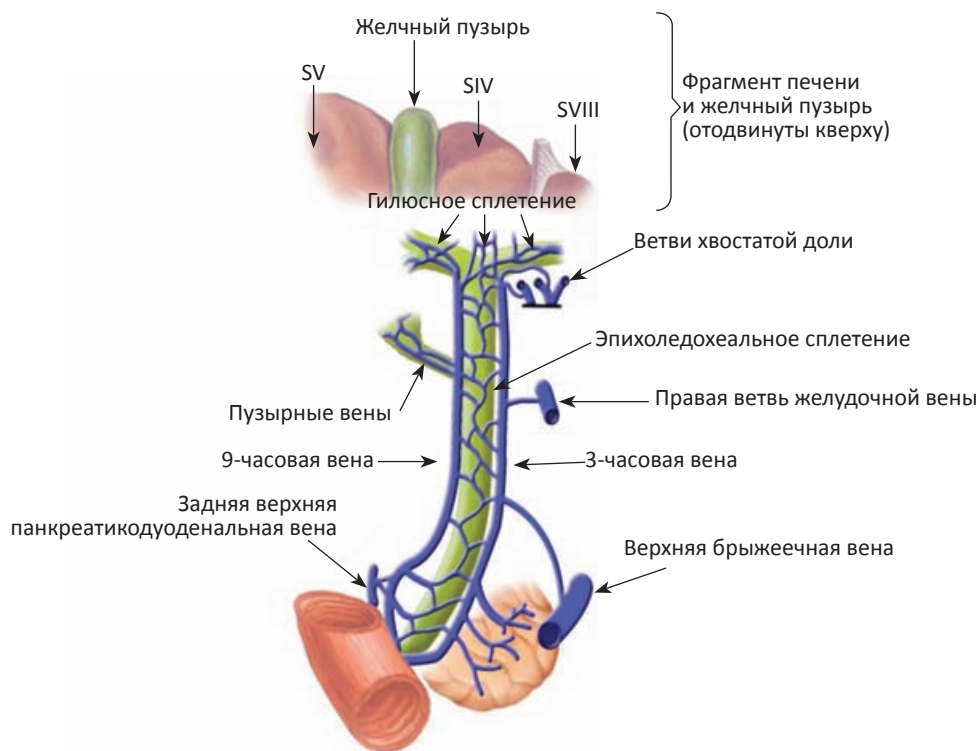


Рис. 3. Схема венозного оттока от желчных протоков.

Вены внепеченочных желчных протоков организованы в систему двух сплетений:

- 1) эпихоледохеальное сплетение Сейнта, располагающееся на поверхности протоков;
- 2) парачоледохеальное сплетение Петрена, лежащее за пределами желчных протоков и расположенное параллельно им (3- и 9-часовые вены). Сверху эпи- и парачоледохеальные сплетения переходят в воротное венозное сплетение, которое в итоге дренируется в прилежащие ветви портальной вены, преимущественно SI и SIV сегментов

Fig. 3. Bile duct venous drainage scheme. Veins are organized in the system of two plexuses:

- 1) epicholedochal plexus of Saint on the surface of bile ducts;
- 2) paracholedochal plexus of Petren, that lies outside of the bile ducts and parallel to them and (3- and 9-o'clock veins). Epi- and paracholedochal plexuses pass into hilar plexus that drains into nearby portal vein branches, mostly SI- and SIV segmental veins

портальную (нисходящую) и перигепатическую (восходящую). Нисходящую систему образует 12–15 отдельных сосудов в области портальной вены, по которым лимфа оттекает к парапанкреатическим, чревным и брыжеечным лимфатическим узлам. Восходящий путь берет начало в соединительнотканых пространствах вокруг центральных вен и ведет к паракавальным и пищеводным лимфоузлам.

Поверхностная лимфатическая сеть (рис. 4б) печени расположена под глиссоновой капсулой и состоит из трех слоев: глубокого, представленного мелкими капиллярами непосредственно над гепатоцитами, среднего — с более крупными капил-

лярами, и поверхностного, собирающий лимфу из двух вышеперечисленных в крупные коллекторы, имеющие клапаны [36, 37].

Лимфоотток по поверхностной сети осуществляется через связки печени: серповидную — в медиастинальные лимфатические узлы той же или противоположной стороны (перикардиальные, верхние диафрагмальные или юктаэзофагеальные группы), а затем — в ксифестеральные лимфатические узлы; треугольные — в латероаортальные, перикаральные и панкреатиколиенальные лимфатические узлы; и гепатодуоденальную — в чревные лимфатические узлы, причем этот путь рассматривается в качестве наиболее значимого.

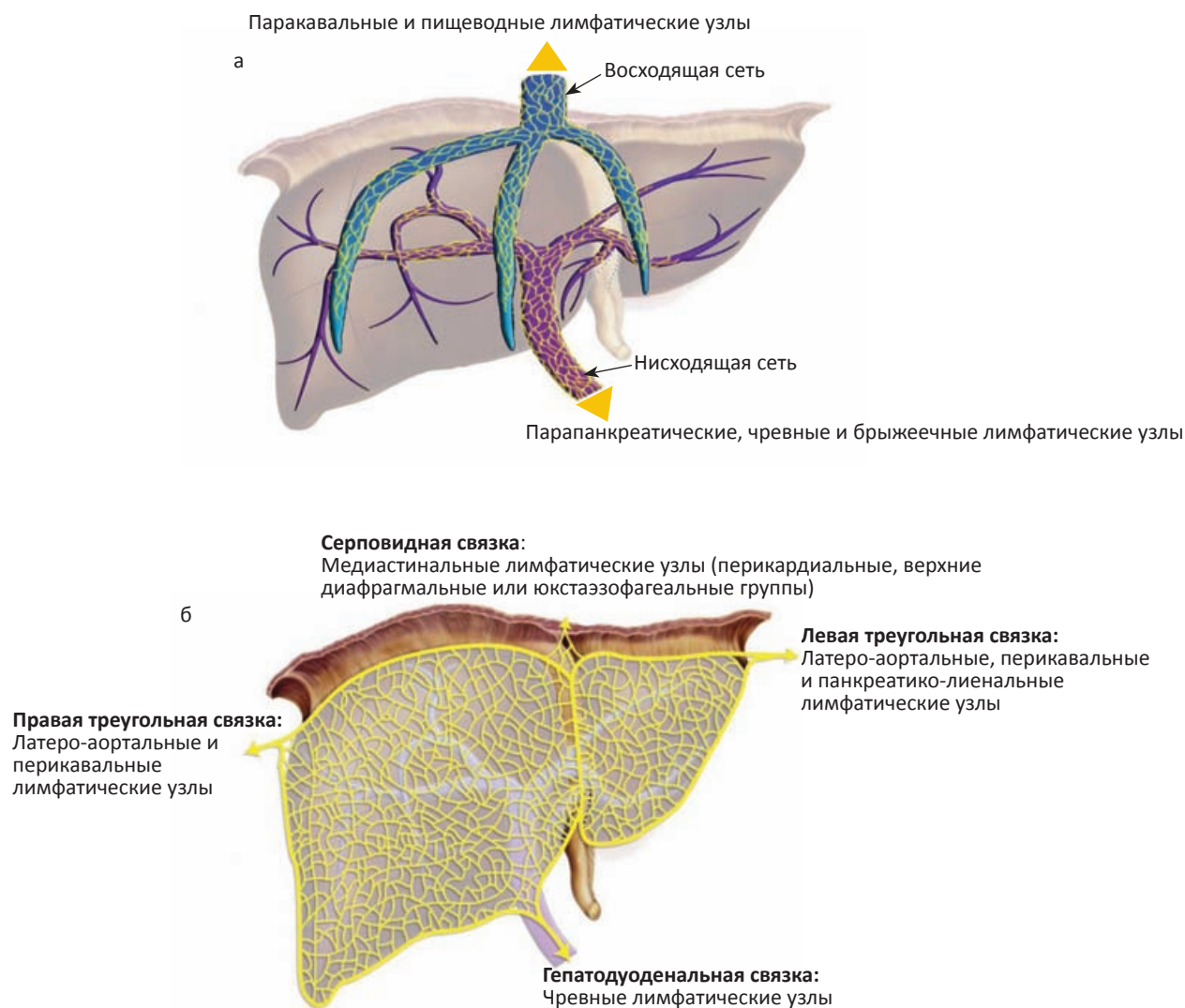


Рис. 4. Схема лимфооттока от печени и желчных протоков (обозначена желтым): а — глубокая лимфатическая сеть, включающая в себя портальную (нисходящую) и перигепатическую (восходящую) сети;

б — поверхностная (субкапсулярная) лимфатическая сеть, лимфоотток от которой осуществляется через связки печени: серповидную, треугольные и гепатодуоденальную

Fig. 4. Liver and bile duct lymphatic drainage scheme (yellow): a — deep lymphatic net including portal (descending) and perihepatic (ascending) nets, б — superficial (subcapsular) lymphatic net, drainages is going through hepatic ligaments: falciformis, triangular and hepatoduodenal

Поверхностная и глубокая сети соединены множественными анастомозами на разных уровнях от лимфатических капилляров до собирающих сосудов.

### Иннервация

Иннервация желчных протоков (рис. 5) человека редко находилась в фокусе внимания анатомов и физиологов, информация о ней скорее являлась побочным продуктом клинических работ, посвященных

хирургии желудка, 12-перстной кишки и желчного пузыря, либо адаптированным переносом результатов исследований, выполненных на животных. Считается, что желчевыводящая система иннервируется преимущественно передним и задним печеночными нервными сплетениями, причем, как было показано в недавней работе Ren K. et al, они не сообщаются друг с другом, по крайней мере, до входа в ворота

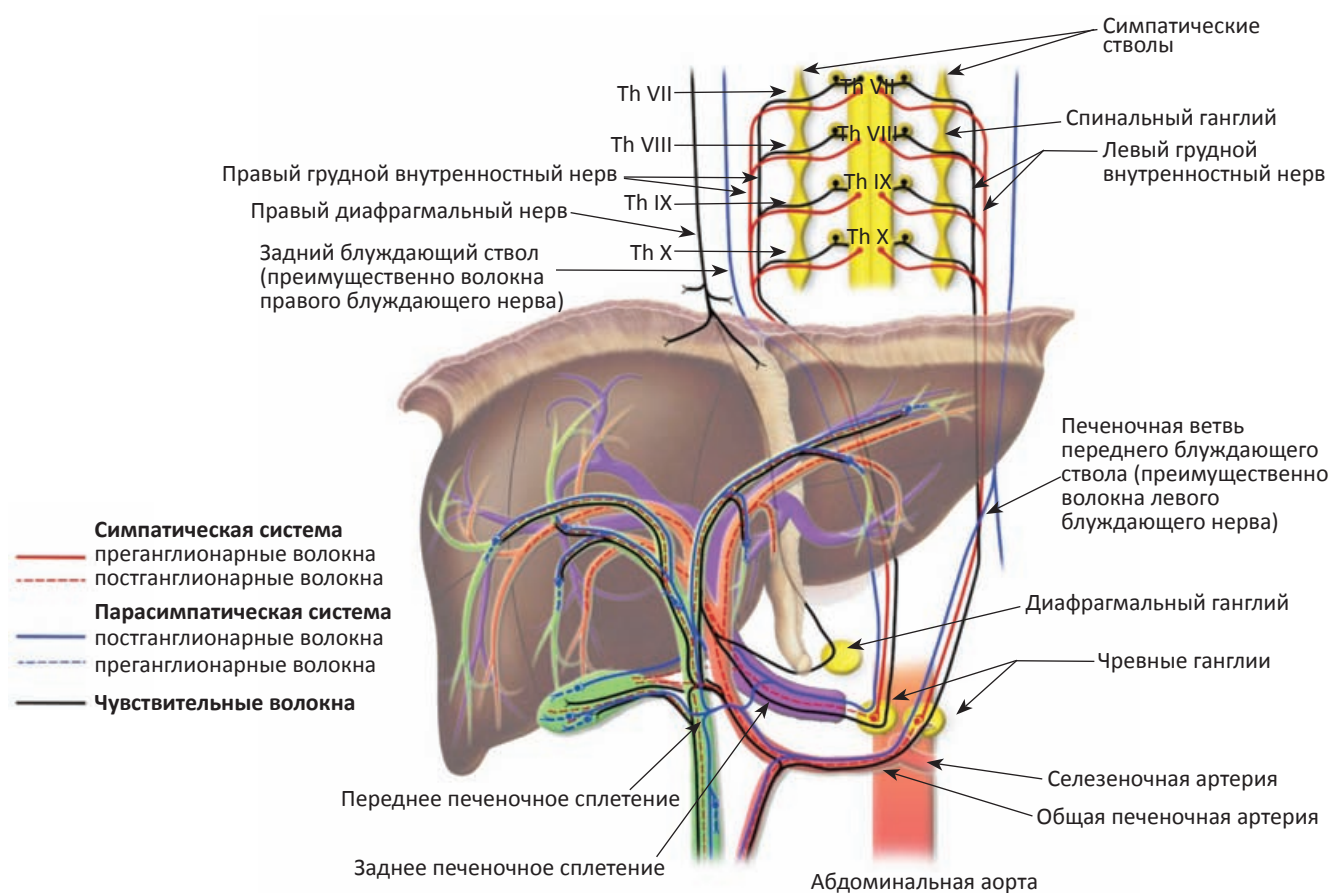


Рис. 5. Схема иннервации проксимальных вне- и внутрипеченочных желчных протоков [38]. Иннервация желчных протоков осуществляется передним и задним печеночными нервными сплетениями, не сообщающимися друг с другом, по крайней мере, до входа в ворота печени. Переднее печеночное сплетение сопровождает печеночные артерии и содержит постганглионарные симпатические волокна, происходящие из левого чревного ганглия и VII–X грудных сегментов симпатического ствола, а также парасимпатические преганглионарные волокна левого блуждающего нерва (в составе печеночной ветви переднего блуждающего ствола). Заднее печеночное сплетение проходит по задней поверхности портальной вены и включает в себя симпатические постганглионарные волокна из правого чревного ганглия и парасимпатические преганглионарные волокна правого блуждающего нерва (в составе заднего блуждающего ствола). Кроме того, билиарное дерево имеет афферентную иннервацию, причем соответствующие волокна идут по ходу симпатических нервов и, в меньшей степени, по ходу правого диафрагмального нерва

Fig. 5. Scheme of extra- and intrahepatic bile duct innervation [38]. Innervation of bile ducts is carried out through anterior and posterior hepatic neural plexuses that don't connect before entering hepatic hilum. Anterior hepatic plexus goes together with hepatic arteries and contains postganglionic sympathetic fibers that originate from left celiac ganglion and VII–X thoracic segment of truncus sympathicus and parasympathetic preganglionic fibers of the left nervus vagus (mostly going through hepatic branch of the anterior vagal trunk). Posterior hepatic plexus goes on the posterior surface of the portal vein and contains sympathetic postganglionic fibers of the right celiac ganglion and parasympathetic preganglionic fibers of the right nervus vagus (mostly going through the posterior vagal trunk). Additionally, biliary tree has afferent innervation mostly going along sympatic nerves and also along the right nervus phrenicus

печени [38]. Переднее печеночное сплетение сопровождается общую и собственную печеночные артерии и содержит постганглионарные симпатические волокна, происходящие из левого чревного ганглия и VII–X грудных сегментов симпатического ствола, а также парасимпатические преганглионарные волокна левого блуждающего нерва (в составе печеночной ветви переднего блуждающего ствола) [39–41]. Заднее печеночное сплетение проходит по задней поверхности портальной вены и включает в себя симпатические постганглионарные волокна из правого чревного ганглия и парасимпатические преганглионарные волокна правого блуждающего нерва (в составе заднего блуждающего ствола). Ren K. et al не исключают, что оба сплетения получают волокна от правого и левого чревных ганглиев. Кроме того, билиарное дерево имеет афферентную иннервацию, причем соответствующие волокна идут по ходу симпатических нервов и, в меньшей степени, по ходу правого диафрагмального нерва. Роль блуждающего нерва в качестве центрипетального афферентного нервного пути не является вполне доказанной в силу того, что в эксперименте практически невозможно осуществить полную вагальную денервацию [40–42].

Наличие внутренних нервных сплетений желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков были показаны еще в XIX веке в работах A.S. Dogiel, A. Oppel, а также W. Mantz, R. Lee и L. Gerlach [39]. В желчном пузыре имеются три сплетения, два из которых — мышечное и слизистое — являются аналогами сплетений Ауэрбаха и Мейсснера гастро-интестинального тракта, а третье сплетение — субсерозное — отвечает специфическим требованиям внепеченочных отделов билиарного дерева. Оно содержит небольшое количество нервных клеток и может быть связующим звеном между симпатической системой и печенью, ее сосудами и другими системами. Для проксимальных внепеченочных желчных протоков детальное описание внутренней иннервации отсутствует.

Показано, что реакция желчевыводящей системы и на ацетилхолиновое воздействие, преобладающее в парасимпатической системе, и на адреналиновое, преобладающее в симпатической системе, схожа: обе системы оказывают стимулирующее влияние на желчеобразование, а также пролиферацию и дифференцировку бипотентных клеток. Эти эффекты, как правило, наблюдается при нарушении желчеоттока в эксперименте, в норме же влияние нервной системы слабое.

Ингибирующее действие на желчеобразование оказывают более редкие в обеих периферических системах серотонин-эргические нейроны, этот путь нервной регуляции представляется пока мало изученным [39, 40, 42].

#### *Гистологическое строение*

Исследование гистологического строения желчевыводящей системы человека сдерживал ее быстрый посмертный аутолиз [43]: по данным I.D. Vellar, при заборе тканей в течение суток с момента смерти пациента более половины (8 из 15) образцов оказываются непригодными для дальнейшего изучения [33]. В работах на желчных протоках лабораторных животных для сохранения прижизненной морфологической картины применяются быстрые получение и заморозка препаратов (менее 2 мин) [44]. Таким образом, микроскопически билиарный тракт изучался преимущественно в эксперименте и на операционном материале.

В строении большинства полых органов заложен принцип трехслойности: они состоят из внутренней (слизистой), средней (мышечной) и наружной (адвентициальной либо серозной) оболочек. Проксимальные внепеченочные желчные протоки имеют ряд отклонений от этого единого плана.

Желчное дерево выстлано однослойным цилиндрическим эпителием, расположенным на плотной соединительной ткани. Эпителий формирует плоскую или гофрированную поверхность с наличием небольших углублений и ямок, собранных в два ряда по бокам желчных протоков —

«мешочков» Биля (Beale sacculi), в которые открываются перибилиарные железы, также названные в честь Биля (Beale glanduli) [45–52]. Эти железы состоят из разветвленных тубулоальвеолярных серомуцинозных структур, окруженных соединительнотканной стромой, и встречаются чаще периампулярно, в пузырном протоке, гильюзной области, долевым, сегментарным и даже более мелких протоках у людей любого возраста [45–57]; количество их при этом снижается по мере уменьшения диаметра протоков (рис. 6). Железы Биля делятся на интра- и экстрамуральные. Первые представляют собой разветвленные простые железы, состоящие из муцинозных клеток, вторые же состоят из серомуцинозных ацинусов, формирующих дольки. Предполагается, что функция перибилиарных желез состоит в следующем [45–52]:

1) выделение муцинозного секрета, который защищает слизистую от компонентов желчи;

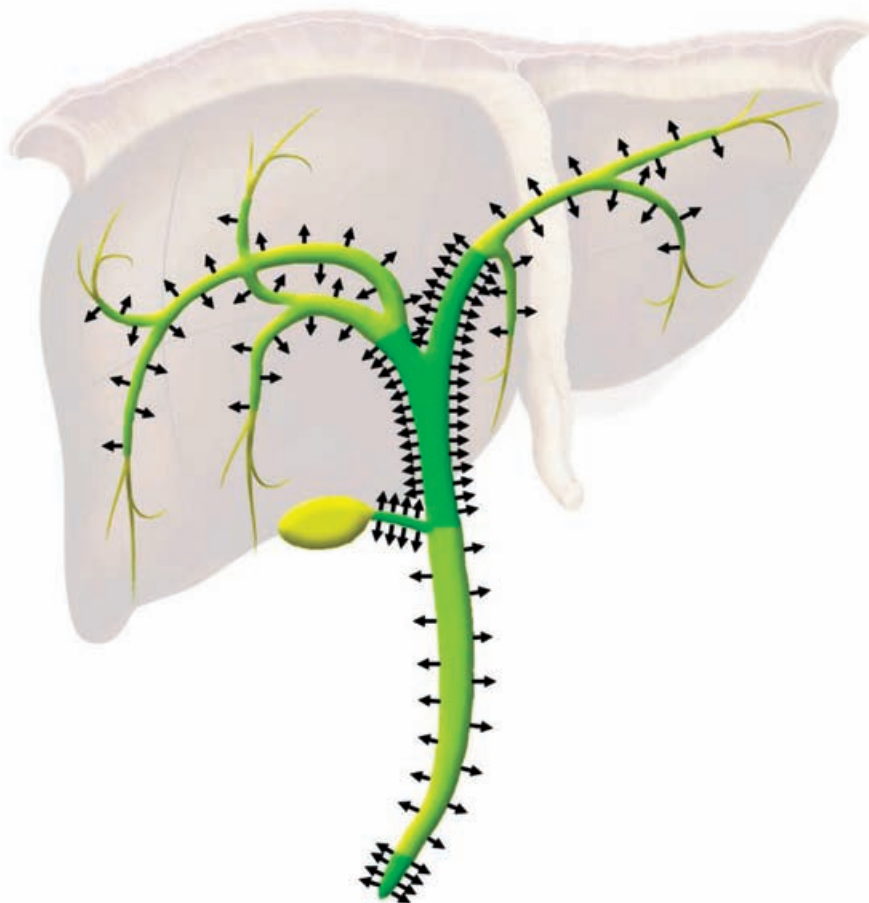


Рис. 6. Распределение перибилиарных желез по Matsubara [47]. Перибилиарные железы расположены по ходу крупных желчных протоков, наиболее плотно они расположены в области конfluence желчных протоков, по ходу пузырного протока и периампулярно (количество желез обозначено как переход от желтого (мало) к зеленому (много) и количеством стрелок)

Fig. 6. Peribiliary glands distribution according to Matsubara [47]. Peribiliary glands go along major biliary ducts, the most dense area being hepatic ducts confluence, gallbladder duct and periaampullar area (glands density represented as yellow (few) to green (many) gradient and by the number of arrows)

2) продукция лактоферрина и лизоцима, обладающих действием;

3) выполнение роли центров клеточно-го восстановления при повреждении, поскольку они являются нишами для бипотентных клеток;

4) концентрация желчи, подобно желчному пузырю.

У желчных протоков не выражены подслизистый и мышечный слои. Строма, расположенная непосредственно под билиарным эпителием, плотная, состоит преимущественно из коллагеновых и эластических волокон, также в ней определяется небольшое количество мелких сосудов, редкие лимфоциты. Периферическая строма общего желчного протока уже менее плотная; она содержит крупные кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и ганглии, эластические волокна, гладкие мышцы и без четкой границы переходит в рыхлую соединительную ткань гепатодуоденальной связки. Некоторые авторы не согласны с такими представлениями о строении стенки желчных протоков, полагая, что к ней относятся лишь эпителиальный слой и плотная соединительная ткань, а артерии, вены и нервные пучки проходят перидуктально в прослойке рыхлой соединительной ткани [49]. По всей вероятности, граница между плотной и рыхлой соединительной тканью по данным методов визуализации определяется как наружный контур желчного протока.

Происхождение мышечных волокон (являются ли они редуцированным аналогом *muscularis mucosae* или *muscularis propria*) оставалось неясным до тех пор, пока в 2010 г. с помощью иммуногистохимической окраски на смузелин (сократительный белок, экспрессирующийся только в полностью дифференцированных гладкомышечных клетках *muscularis propria*) не было показано, что в желчных протоках они принадлежат *muscularis mucosae*, в то время как в желчном пузыре — *muscularis propria*. Этим, по-видимому, объясняется разница сократительной способности желчного пузыря и желчных протоков. Распределение

гладких мышц сильно варьирует по ходу гепатикохоледоха. В верхней трети общего желчного протока встречается лишь небольшое количество гладких мышц; по мнению некоторых авторов, супрадуоденальная порция общего желчного протока вообще лишена мышечных волокон [57]. В средней и нижней третях гладкие мышцы представлены толстым слоем, который может быть как непрерывным, так и прерывистым [55, 56]. Мышечные волокна чаще продольные и перемежаются с коллагеном и эластическими волокнами. В 2009 г. во внепеченочных желчных протоках были обнаружены клетки с пеймейкерной активностью, названные телоцитами из-за наличия длинных тонких выростов (Popescu and Fausson-Pellegrini, Lavoie et al, Huang et al). Huang et al показали, что плотность расположения телоцитов постепенно возрастает от верхней к нижней частям гепатикохоледоха. В проксимальной порции внепеченочных желчных протоков телоциты ориентированы параллельно циркулярным мышечным волокнам и представляют из себя овальные клетки размером 7,2–9,4 мкм с биполярно отходящими отростками длиной 50–100 мкм. Поскольку эти клетки были открыты сравнительно недавно, их функция не до конца изучена, однако по мере накопления информации складывается впечатление, что они играют значимую роль в желчевыведении в норме и патологии.

#### **Функция проксимальных внепеченочных желчных протоков**

Проксимальные внепеченочные желчные протоки, в отличие от желчного пузыря или терминального холедоха, всегда казались физиологам довольно примитивно организованными элементами желчевыводящей системы — трубчатыми структурами, пассивно обеспечивающими ток жидкости. Тем не менее, эмпирические данные идут вразрез с этими представлениями. Во-первых, в зоне конfluence желчных протоков отмечается повышенная плотность расположения перибиллиарных желез [48, 49, 52] (рис. 6), а, во-вторых, до 48–70 %

холангиоцеллюлярного рака развивается именно в этой области [58, 59]. Все это косвенно указывает на увеличенную функциональную нагрузку данного участка билиарного тракта, адаптацией к которой является увеличенный регенераторный потенциал. Причины такой нагрузки лежат не на поверхности; их анализ требует небольшого экскурса в историю исследований желчи и желчевыведения.

Хотя первые известные рассуждения о желчи встречаются еще в древнеегипетском папирусе Эберса (XVI век до н.э.) [60, 61], функционирование желчных протоков оставалось неизученным разделом физиологии вплоть до начала XX века, когда Meltzer et al предложили использовать методику дуоденального зондирования, при которой полученный с определенными временными промежутками аспират из двенадцатиперстной кишки подвергался качественному и количественному исследованиям [62]. По мнению авторов, различные его порции соответствовали определенным фазам экскреции желчи [63]. Значительно позже, в 1990-е гг., при сравнении забранного напрямую содержимого желчного пузыря с дуоденальным аспиратом у одних и тех же больных было показано, что последний представляет собой желчь, разведенную в 2–4 раза; тем не менее, метод не утратил своего значения до настоящего времени, хотя и применяется нечасто [63]. В 1930-е гг. было начато изучение клиренса желчи у экспериментальных животных, а затем и систематизация наблюдений пациентов с искусственно наложенными билиарными фистулами по поводу различных заболеваний органов гепатопанкреатобилиодуоденальной зоны [64]. Слабым местом таких работ было, во-первых, наличие холангиостомического дренажа, т.е. травмирующего и вызывающего воспалительный ответ инородного тела, а, во-вторых, в случае клинических исследований, — подлежащего патологического состояния билиарной системы. Оба этих фактора могли существенным образом влиять на желчепродукцию и

желчеотток. Во второй половине XX века были предложены методы неинвазивного исследования функционирования желчного дерева, основанные на регистрации накопления и выведения гепатотропных препаратов при рентгеноскопии/КТ, МРТ и сцинтиграфии/ОФЭКТ, а в последние годы к ним добавилась динамическая МР-холангиография с применением спиновой метки [65]. Они также были не лишены недостатков, поскольку, в отличие от прямого исследования качества и количества поступающей через фистулу желчи, позволяли оперировать лишь косвенными показателями, коррелирующими с ее реальной динамикой образования и течения. Таким образом, современные представления о нормальной физиологии желчевыводящей системы были сформированы с принятием ряда допущений.

Предполагается, что в норме у человека вырабатывается в сутки от 0,6 до 1,5 л желчи, причем 2/3 этого объема приходится на секрецию гепатоцитов, а 1/3 — на функцию дуктулярного эпителия. Наиболее полноценно изучен гепатоцеллюлярный этап, включающий в себя выработку зависящей и не зависящей от желчных кислот порций желчи [66, 67], однако его подробное описание выходит за рамки настоящей работы в силу внепротоковой локализации процесса. Схематично процесс желчеобразования можно представить следующим образом: гепатоциты продуцируют первичную каналикулярную желчь, которую затем модифицируют холангиоциты через последовательность секреции и абсорбции, нацеленную на тонкую настройку ее состава, в особенности pH и вязкости [66].

Основными химическими компонентами желчи являются вода, желчные кислоты, желчные пигменты, холестерин, неорганические соли, мыла, жирные кислоты, нейтральные жиры, лецитин, мочевины, витамины А, В, С, в небольшом количестве некоторые ферменты (амилаза, фосфатаза, протеаза, каталаза, оксидаза).

При дуоденальном зондировании печеночная фракция желчи в норме имеет зо-

лотисто-желтый цвет, пузырная — темно-коричневый; рН печеночной желчи 7,5–8,2, относительная плотность 1,008–1,015 г/л; рН пузырной желчи 6,5–7,3 за счет всасывания гидрокарбонатов, а плотность 1,026–1,048 г/л [68–70]. Эти показатели сходны с таковыми в желчи, полученной во время хирургических вмешательств у пациентов с хроническими заболеваниями печени и протоков вне обострения: рН в холедохе составляет  $7,9 \pm 0,4$ , в желчном пузыре  $6,8 \pm 0,3$ . Любопытно, что при острых воспалительных процессах показатель рН полученной из чрескожных чреспеченочных холангиостом желчи парадоксально повышался до ~9,0–10,0 тогда как в пузырной желчи ожидаемо снижался до ~4,0–5,0. Что лежит в основе этого явления — до настоящего времени остается не исследованным [71].

Вязкость желчи изучалась преимущественно в связи с вопросами камнеобразования, при этом основное внимание уделялось содержимому желчного пузыря [72]. Варьируют ли реологические свойства желчи в различных отделах билиарного тракта, доподлинно не известно: принято считать, что они идентичны во внутрипеченочных протоках и гепатикохоледохе, но при этом существенно отличаются от пузырных [3]. М. Gottschalk и А. Lochner [73], исследуя с помощью вискозиметра желчь, забранную у 29 пациентов из Т-образных билиарных дренажей, установили, что по физическим свойствам она относится к тиксотропным неньютоновским жидкостям, то есть обладает способностью уменьшать вязкость при увеличении давления и увеличивать ее в покое. Тем не менее, для большинства моделей желчевыделения является достаточным принятие допущения о ламинарном течении желчи в протоках [74, 75].

Кроме физико-химических свойств желчи, для функционирования билиарной системы огромную важность имеют вопросы биомеханики движения жидкости. Интересно, что в отличие от гемо/ликворо/уродинамики вопросами желчединамики заинтересовались сравнительно недавно,

да и то в большей степени в приложении к сокращениям желчного пузыря [74–78]. В соответствии с результатами математического моделирования движения желчи по протокам, максимальное давление испытывают стенки конфлюенса [74, 75], что особенно ярко проявляется после холецистэктомии или при наличии камня в пузырном протоке.

Резюмируя, можно сказать, что с функциональной точки зрения проксимальные внепеченочные желчные протоки обеспечивают протекание агрессивной умеренно вязкой жидкости с наличием в своем составе детергентов и рН порядка 8,0 под повышенным в сравнении с другими сегментами желчевыводящей системы давлением на стенки. Это диктует необходимость в развитии адаптивных приспособлений, обеспечивающих нормальное функционирование протоков в сложившихся локальных условиях.

Защитным механизмом от повреждающего воздействия желчи и ее компонентов является формирование мицелл из фосфолипидов и желчных солей. Этот процесс в высокой степени зависит от адекватного уровня секреции фосфолипидов холангиоцитами. Тем не менее, он не предотвращает повреждение эпителия немиецеллированными солями желчных кислот, которые всегда присутствуют в желчи в небольшой концентрации. Предполагается, что от них, а также от агрессивного воздействия щелочной среды холангиоцит защищает оболочка из секретируемого его апикальной поверхностью аниона  $\text{HCO}_3^-$  (гипотеза «бикарбонатного зонтика») [79–83].

Кроме того, как уже говорилось в разделе «Гистология», за локальные протективные свойства во многом отвечают перибилиарные железы, плотность расположения которых в области конфлюенса повышена. Помимо муцина, механически защищающего стенку протока, в числе продуцируемых ими компонентов присутствуют иммуноглобулины IgA и IgM, лизоцим и лактоферрин. При наличии в протоках инородного тела, как было показано на модели

холангиолитиаза, отмечается увеличение секреции всех указанных выше компонентов [46, 49, 84, 85].

Кроме того, перибилиарные железы являются регенераторным резервуаром: наряду с секреторными клетками в них были обнаружены бипотентные клетки, обладающие способностью пролиферировать в ответ на повреждение и дифференцироваться в дальнейшей в гепато- либо панкреато/холангиоциты [46, 86–88].

Таким образом, проксимальные внепеченочные желчные протоки — это уникально организованные трубчатые структуры, в строении которых имеется целый ряд отклонений от классической морфологии полого органа, имеющих важное адаптивное значение для функционирования в сложных локальных условиях.

## Заключение

Проксимальные внепеченочные желчные протоки представляют интерес для врачей сразу нескольких специальностей: рентгенологов, занимающихся визуализацией желчевыводящих путей, интервенционных радиологов и эндоскопистов, выполняющих различные эндобилиарные вмешательства, хирургов-гепатологов, оперирующих пациентов с «высокими» стриктурами желчных протоков разнообразной этиологии, трансплантологов, специализирующихся на родственной пересадке печени, а также онкологов — лучевых и химиотерапевтов, — поскольку львиная доля холангиокарцином возникает именно в этой анатомической области. Однако, как это ни странно, информация о морфологии и функции данного сегмента билиарного дерева в нормальных физиологических условиях до сих пор не была сведена воедино в медицинской литературе. Описание проксимальных внепеченочных желчных протоков с органной позицией создает основу для формирования полноценных представлений о протекающих в них патологических процессах, что, в свою очередь, даст толчок к совершенствованию лечебных ме-

роприятий, осуществляемых всеми вышеперечисленными специалистами.

## Список литературы / References

1. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *The Oncologist*. 2016;21(5):594-9. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
2. Hang H, Jeong S, Sha M, Kong D, Xi Z, Tong Y, et al. Cholangiocarcinoma: anatomical location-dependent clinical, prognostic, and genetic disparities. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(23):744. DOI: 10.21037/atm.2019.12.37.
3. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95-111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
4. Waseem D, Tushar P. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: Management and outcomes. *Ann Hepatol*. 2017;16(1):133-9. DOI: 10.5604/16652681.1226927.
5. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med*. 1965;38:241-56. DOI: 10.1016/0002-9343(65)90178-6.
6. Jorgensen MJ. The ductal plate malformation. A study of the intrahepatic bile duct lesion in infantile polycystic disease and congenital hepatic fibrosis. *Acta Pathol Microbiol Scand [Suppl]*. 1977;257:1-88. DOI: 10.1016 / j.hepres.2006.02.004.
7. Tan CE, Moscoso GJ. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 29 days and 8 weeks of gestation: a way to understanding biliary atresia. Part 1. *Pathology International*. 1994;44(8):587-99. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1994.tb01719.x.
8. Tan CE, Vijayan V. New clues for the developing human biliary system at the porta hepatis. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2001;8(4):295-302. DOI: 10.1007/s005340170001.
9. Hammar JA. Über die erste Entstehung der nicht kapillaren intrahepatischen Gallengänge beim menschen. *Z Mikrosk Anat Forsch*. 1926;5:59-89.
10. Desmet VJ. Pathogenesis of ductal plate malformation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(s7):S356-S60.
11. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders—part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clinic Proceed*. 1998;73(1):80-9. DOI: 10.4065/73.1.80.
12. Roskams T, Desmet V. Embryology of Extra- and Intrahepatic Bile Ducts, the Ductal plate.

- Anatomical Record. 2008;291(6):628-35. DOI: 10.1002/ar.20710.
13. Shiojiri N, Katayama H. Secondary joining of the bile ducts during the hepatogenesis of the mouse embryo. *Anatomy and Embryology*. 1987;177(2):153-63. DOI: 10.1007/BF00572540.
  14. Anderson JB, Cooper MJ, Williamson RC. Adenocarcinoma of the extrahepatic biliary tree. *Ann R Coll Surg Engl*. 1985;67(3):139-43.
  15. Huang TL, Cheng YF, Chen CL, Chen TY, Lee TY. Variants of the bile ducts: clinical application in the potential donor of living-related hepatic transplantation. *Transplantation Proc*. 1996;28(3):1669-70. DOI: 10.1007/s00276-008-0365-y.
  16. Mariolis-Sapsakos T, Kalles V, Papatheodorou K, Goutas N, Papapanagiotou I, Flessas I, et al. Anatomic Variations of the Right Hepatic Duct: Results and Surgical Implications from a Cadaveric Study. *Anatomy Res Internat*. 2012;2012:5. DOI:10.1155/2012/838179.
  17. Nakamura T, Tanaka K, Kiuchi T, Kasahara M, Oike F, Ueda M, et al. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: lessons from 120 cases. *Transplantation*. 2002;73(12):1896-903. DOI: 10.1097/00007890-200206270-00008.
  18. Takeishi K, Shirabe K, Yoshida Y, Tsutsui Y, Kurihara T, Kimura K, et al. Correlation Between Portal Vein Anatomy and Bile Duct Variation in 407 Living Liver Donors. *Am J Transplantation*. 2015;15(1):155-60. DOI: 10.1111/ajt.12965.
  19. Deka P, Islam M, Jindal D, Kumar N, Arora A, Negi SS. Analysis of biliary anatomy according to different classification systems. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(1):23-30. DOI: 10.1007/s12664-013-0371-9.
  20. Han IW, Jang J-Y, Kang MJ, Kwon W, Park JW, Chang YR, et al. Role of resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma and analysis of determining factors for curative resection. *Ann Surgical Treatment Res*. 2014;87(2):87-93. DOI: 10.4174/astr.2014.87.2.87.
  21. Ji GW, Zhu FP, Wang K, Jiao CY, Shao ZC, Li XC. Clinical Implications of Biliary Confluence Pattern for Bismuth-Corlette Type IV Hilar Cholangiocarcinoma Applied to Hemihepatectomy. *J Gastrointestinal Surgery*. 2017;21(4):666-75. DOI: 10.1007/s11605-017-3377-2.
  22. van Gulik TM, Gouma DJ. Changing perspectives in the assessment of resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(7):1969-71. DOI: 10.1245/s10434-007-9394-8.
  23. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazabosco M. Cholangiocyte Pathobiology. 2019;16(5):269-81. DOI: 10.1038/s41575-019-0125-y.
  24. Takasaki S, Hano H. Three-dimensional observations of the human hepatic artery: (Arterial system in the liver). *J Hepatology*. 2001;34(3):455-66. DOI: 10.1002/hep.1840050318.
  25. Ramesh Babu CS, Sharma M. Biliary Tract Anatomy and its Relationship with Venous Drainage. *J Clin Exper Hepatology*. 2014;4:S18-S26. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.05.002.
  26. Deltre P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy. *Seminars in Liver Disease*. 2008;28(3):235-46. DOI: 10.1007/978-3-319-31424-2\_5.
  27. Rath AM, Zhang J, Bourdelat D, Chevrel JP. Arterial vascularisation of the extrahepatic biliary tract. *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA*. 1993;15(2):105-11. DOI: 10.1007/BF01628308.
  28. Chen WJ, Ying DJ, Liu ZJ, He ZP. Analysis of the arterial supply of the extrahepatic bile ducts and its clinical significance. *Clinical Anatomy (New York, NY)*. 1999;12(4):245-9. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2353(1999)12:4<245::AID-CA2>3.0.CO;2-W.
  29. Parke WW, Michels NA, Ghosh GM. Blood supply of the common bile duct. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1963;117:47-55.
  30. Northover JM, Terblanche J. A new look at the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications. *Br J Surg*. 1979;66(6):379-84. DOI: 10.1002/bjs.1800660603.
  31. Northover J, Terblanche J. Bile duct blood supply. Its importance in human liver transplantation. *Transplantation*. 1978;26(1):67-9.
  32. Couinaud C. The parabiliary venous system. *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA*. 1988;10(4):311-6.
  33. Vellar ID. Preliminary study of the anatomy of the venous drainage of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts and its relevance to the practice of hepatobiliary surgery. *ANZ J Surgery*. 2001;71(7):418-22. DOI: 10.1046/j.1440-1622.2001.02150.x.
  34. Saint JH. The epicholedochal venous plexus and its importance as a means of identifying the common duct during operations on the extrahepatic biliary tract. *Br J Surg*. 1961;48:489-98. DOI: 10.1002/bjs.18004821104.
  35. Petren T. Die extrahepatischen Gallenwegsvenen und ihre pathologische-anatomische Bedeutung [The veins of the extrahepatic biliary system and their pathologic-anatomic significance]. *Verh Anat Ges*. 1932;41:139-43. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.05.009.
  36. Yong TL, Houli N, Christophi C. Anatomy of hepatic lymphatics and its implications in hepatic malignancies. *ANZ J Surgery*. 2016;86(11):868-73. DOI: 10.1111/ans.13829.
  37. Korita PV, Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Takizawa K, Cruz PV, et al. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *Ann Surg*

- Oncol. 2007;14(12):3472-80. DOI: 10.1245/s10434-007-9594-2.
38. Ren K, Yi S-Q, Dai Y, Kurosawa K, Miwa Y, Sato I. Clinical anatomy of the anterior and posterior hepatic plexuses, including relations with the pancreatic plexus: A cadaver study. *Clinical Anatomy*. n/a(n/a). DOI:10.1002/ca.23470.
  39. Burnett W, Gairns FW, Bacsich P. Some observations on the innervation of the extrahepatic biliary system in man. *Ann Surg*. 1964;159(1):8-26. DOI: 10.1097/00000658-196401000-00002.
  40. Karm MH, Cho HS, Lee JY, Bae HY, Ahn HS, Kim YJ, et al. A case report: Clinical application of celiac plexus block in bile duct interventional procedures. *Medicine*. 2016;95(27):e4106. DOI: 10.1097/MD.00000000000004106.
  41. Struller F, Weinreich F-J, Horvath P, Kokkalis M-K, Beckert S, Königsrainer A, et al. Peritoneal innervation: embryology and functional anatomy. *Pleura and Peritoneum*. 2017. 153 p. DOI: 10.1515/pp-2017-0024.
  42. Berthoud H-R. Anatomy and function of sensory hepatic nerves. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2004;280A(1):827-35.
  43. Mills SE. *Histology for pathologists* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. Available from: <http://www.r2library.com/Resource/Title/145111303X>.
  44. Faarup P, Jorgensen M, Holm-Nielsen A. Functional structure of the rat liver. Influence of different types of preparation. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica. Section A, Pathology*. 1974;82(1):7-12.
  45. Sweet JE. The gall-bladder: Its past, present, and future. *BJS (Br J Surg)*. 1924;12(46):405-12.
  46. de Jong IEM, Matton APM, van Praagh JB, van Haften WT, Wiersema-Buist J, van Wijk LA, et al. Peribiliary Glands Are Key in Regeneration of the Human Biliary Epithelium After Severe Bile Duct Injury. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019;69(4):1719-34. DOI: 10.1002/hep.30365.
  47. Franchitto A, Overi D, Mancinelli R, et al. Peribiliary gland damage due to liver transplantation involves peribiliary vascular plexus and vascular endothelial growth factor. *Eur J Histochem*. 2019;63(2). DOI: 10.4081/ejh.2019.3022.
  48. Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Internat*. 2010;60(6):419-29. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02543.x.
  49. Terada T, Nakanuma Y, Ohta G. Glandular elements around the intrahepatic bile ducts in man; their morphology and distribution in normal livers. *Liver*. 1987;7(1):1-8. DOI: 10.1111/j.1600-0676.1987.tb00308.x.
  50. Nakanuma Y, Sasaki M, Terada T, Harada K. Intrahepatic peribiliary glands of humans. II. Pathological spectrum. *J Gastroenterology and Hepatology*. 1994;9(1):80-6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01220.x.
  51. Nakanuma Y, Katayanagi K, Terada T, Saito K. Intrahepatic peribiliary glands of humans. I. Anatomy, development and presumed functions. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994;9(1):75-9. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01220.x.
  52. Matsubara T, Kozaka K. Peribiliary glands: development, dysfunction, related conditions and imaging findings. 2019. DOI: 10.1007/s00261-019-02298-4.
  53. Burden VG. Observations on the histologic and pathologic anatomy of the hepatic, cystic, and common bile ducts. *Ann Surg*. 1925;82(4):584-97.
  54. Elias H, Sherrick JC. *Morphology of the Liver*. 1969.
  55. Mowry RW. The special value of methods that color both acidic and vicinal hydroxyl groups in the histochemical study of mucins. With revised directions for the colloidal iron stain, the use of alcian blue g8x and their combinations with the periodic acid-schiff reaction. *Ann New York Acad Sci*. 1963;106(2):402-23. DOI: 10.1080/10520295.2019.1699163.
  56. Healey JE, Jr, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA Arch Surg*. 1953;66(5):599-616. DOI: 10.1001/archsurg.1953.01260030616008.
  57. Masuko K, Rubin E, Popper H. Proliferation of bile ducts in cirrhosis. *Arch Pathology*. 1964;78:421-31.
  58. Францев ДЮ, Сергеева ОН, Долгушин БИ. Лечение гиллюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(1):103-15. [Frantsev DY, Sergeeva ON, Dolgushin BI. Therapy for hilar cholangiocarcinoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(1):103-15. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115.
  59. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdominal Imaging*. 2004;29(5):540-7. DOI:10.1007/s00261-004-0187-2.
  60. Chen TS, Chen PS. *Understanding the Liver: a History*. Westport, CT: Greenwood Press; 1984.
  61. Javitt NB. History of hepatic bile formation: old problems, new approaches. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(4):279-85. DOI: 10.1152/advan.00076.2014.
  62. Meltzer A. Samuel James Meltzer, M.D. March 22, 1851–November 7, 1920 (44469B). *Proc Soc Exper Biol Medicine*. 2000;223(2):114-7.
  63. Choudhuri G, Agarwal DK, Saraswat VA, Negi TS, Saxena R, Kapoor VK. Is duodenal bile representative of gallbladder bile? A comparative study. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28(10):920-3.

64. Boyer JL, Bloomer JR. Canalicular bile secretion in man. Studies utilizing the biliary clearance of ( $^{14}\text{C}$ )mannitol. *J Clin Invest*. 1974;54(4):773-81. DOI: 10.1172/JCI107817.
65. Gonoï W, Akahane M, Watanabe Y, Isono S, Maeda E, Hagiwara K, et al. Visualization of bile movement using MRI spin-labeling technique: preliminary results. *Am J Roentgenology*. 2013;201(1):133-41. DOI: 10.2214/AJR.12.8928.
66. Strazzabosco M, Fabris L. Functional anatomy of normal bile ducts. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008;291(6):653-60. DOI: 10.1002/ar.20664.
67. Erlinger S. Mechanisms of hepatic transport and bile secretion. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 1996;59(2):159-62.
68. Базарнова МА. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Киев. 1981. [Bazarnova MA. Guidance on clinical laboratory diagnostics. Kiev. 1981. (In Russ.)].
69. Скуя НА. Заболевания поджелудочной железы. 1986. [Skuya NA. Diseases of the pancreas. 1986. (In Russ.)].
70. Кост ЕА. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М. 1975. [Kost EA. Handbook of Clinical Laboratory Methods of Investigation. 1975. (In Russ.)].
71. Халилов ХМ, Кочнев ОС, Биряльцев ВН, Минабутдинов РМ. Физико-химические параметры желчи при хирургическом и эндоскопическом лечении острого холецистита. Харьков. 1991. [Khalilov KM, Kochnev OS, Biryaltsev VN, Minabutdinov RM. Physico-chemical parameters of bile in surgical and endoscopic treatment of acute cholecystitis. 1991. (In Russ.)].
72. Doty JE, Pitt HA, Kuchenbecker SL, Porter-Fink V, DenBesten LW. Role of gallbladder mucus in the pathogenesis of cholesterol gallstones. *Am J Surg*. 1983;145(1):54-61.
73. Gottschalk M, Lochner A. Behavior of postoperative viscosity of bile fluid from T-drainage. A contribution to cholelithogenesis. *Gastroenterologisches Journal*. 1990;50(2):65-7.
74. Кучумов АГ. Биомеханическая модель течения желчи в билиарной системе. Российский журнал биомеханики. 2019;23(2):267-92. [Kuchumov AG. Biomechanical model of bile flow in the biliary system. *Russian Journal of Biomechanics*. 2019;23(2):267-92. (In Russ.)]. DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2019.2.09.
75. Kuchumov AG, Gilev V, Popov V, Samartsev V, Gavrilov V. Non-Newtonian flow of pathological bile in the biliary system: experimental investigation and CFD simulations. *Korea-Australia Rheology Journal*. 2014;26(1):81-90. DOI: 10.1007/s13367-014-0009-1.
76. Al-Atabi M, Chin SB, Luo XY. Experimental investigation of the flow of bile in patient specific cystic duct models. *J Biomech Eng*. 2010;132(4):041003. DOI: 10.1115/1.4001043.
77. Agarwal S, Singh SP. An Analysis of the effect of the peripheral viscosity on bile flow characteristics through cystic duct with stone: Study of two-layer model with squeezing. *Internat J Eng Trends Technol (IJETT)*. 2016;32(7):309-14.
78. Ooi RC, Luo XY, Chin SB, Johnson AG, Bird NC. The flow of bile in the human cystic duct. *J Biomechanics*. 2004;37(12):1913-22. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2004.02.029.
79. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJM, Kremer AE, Jansen PLM, Elferink RPJO. The biliary  $\text{HCO}_3^-$  umbrella: A unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;52(4):1489-96. DOI: 10.1002/hep.23810.
80. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(5):269-81. DOI: 10.1038/s41575-019-0125-y.
81. Deutschmann K, Reich M, Klindt C, Dröge C, Spomer L, Häussinger D, et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(4,Part B):1319-25. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.08.02.
82. Beuers U, Maroni L, Elferink RO. The biliary  $\text{HCO}_3^-$  umbrella: experimental evidence revisited. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2012;28(3):253-7. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328352aab2.
83. Щербинина М. Заболевания печени с холестатическим синдромом, болезни желчного пузыря и урсодезоксихолевая кислота: новые акценты. Сучасна гастроентерологія. 2016(2):78-86. [Shcherbinina MB. Liver disease with cholestatic syndrome, gallbladder disease and ursodeoxycholic acid: new accents. *Modern Gastroenterology*. 2016(2):78-86. (In Ukr.)].
84. Saito K, Nakanuma Y. Lactoferrin and lysozyme in the intrahepatic bile duct of normal livers and hepatolithiasis. An immunohistochemical study. *J Hepatol*. 1992;15(1-2):147-53.
85. Igarashi S, Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Participation of peribiliary glands in biliary tract pathophysiology. *World J Hepatol*. 2013;5(8):425-32. DOI: 10.4254/wjh.v5.i8.425.
86. Cardinale V, Wang Y, Carpino G, Cui CB, Gatto M, Rossi M, et al. Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic islets. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(6):2159-72. DOI: 10.1002/hep.24590.
87. Carpino G, Cardinale V, Onori P, Franchitto A, Berloco PB, Rossi M, et al. Biliary tree stem/progenitor cells in glands of extrahepatic and

intraheptic bile ducts: an anatomical *in situ* study yielding evidence of maturational lineages. *J Anat.* 2012;220(2):186-99. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01462.x.

88. Semeraro R, Carpino G, Cardinale V, Onori P, Gentile R, Cantafora A, et al. Multipotent stem/progenitor cells in the human foetal biliary tree. *J Hepatology.* 2012;57(5):987-94. DOI: 10.13128/IJAE-8706.

#### **Вклад авторов**

Шориков М.А., Сергеева О.Н. — разработка концепции научной работы, сбор и статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Лаптева М.Г., Перегудов Н.А. — сбор и статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Долгушин Б.И. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### **Contributions**

Shorikov M.A., Sergeeva O.N. — development of the concept of scientific work, collection and statistical processing of data, drafting of the manuscript

Lapteva M.G., Peregudov N.A. — collection and statistical processing of data, drafting of the manuscript

Dolgushin B.I. — analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**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**

Шориков Максим Андреевич — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностического НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Сергеева Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностического НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Лаптева Мария Георгиевна — аспирант, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностического НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Перегудов Николай Александрович — врач-ординатор отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Долгушин Борис Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

## Proximal Extrahepatic Bile Ducts: Comprehensive Review

**M.A. Shorikov, O.N. Sergeeva, M.G. Lapteva, N.A. Peregudov, B.I. Dolgushin**

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

### Abstract

Proximal extrahepatic bile ducts are the biliary tree segment within formal boundaries from cystic duct-common hepatic duct junction to sectoral hepatic ducts. Despite being a focus of attention of diagnostic and interventional radiologists, endoscopists, hepatobiliary surgeons and transplantologists they weren't comprehensively described in available papers. The majority of the authors regard bile duct confluence as a group of merging primitively arranged tubes providing bile flow. The information on the proximal extrahepatic bile duct embryonal development, variant anatomy, innervation, arterial, venous and lymphatic supply is too general and not detailed. The present review brought together and systemized exiting to the date data on anatomy and function of this biliary tract portion. Unique, different from the majority of hollow organs organization of the proximal extrahepatic bile duct adapts them to the flow of the bile, i.e. viscous aggressive due to pH about 8.0 and detergents fluid, under higher wall pressure than in other parts of biliary tree.

**Key words:** *bile ducts, anatomy, diagnostics, bile duct confluence, structure, bile*

**For citation:** Shorikov MA, Sergeeva ON, Lapteva MG, Peregudov NA, Dolgushin BI. Proximal Extrahepatic Bile Ducts: Comprehensive Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):74-93. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-74-93

### Information about the authors:

Shorikov M.A. <http://orcid.org/0000-0003-3813-5608>.  
Sergeeva O.N. <http://orcid.org/0000-0002-0927-6885>.  
Lapteva M.G. <http://orcid.org/0000-0003-2412-1299>.  
Peregudov N.A. <http://orcid.org/0000-0002-6965-8236>.  
Dolgushin B.I. <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>.

## НАБЛЮДЕНИЕ СИНХРОННОГО ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО КАРЦИНОИДА ТРАХЕИ И ГЛАВНОГО БРОНХА

**В.Д. Чхиквадзе, Н.В. Нуднов, Н.В. Черниченко, Я.Ю. Мурзин, Д.С. Конторович,  
И.О. Сусарев**

Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России;  
Россия, 117485, Москва, ул. Профсоюзная, 86.

Контакты: Чхиквадзе Владимир Давидович, vdc@mail.ru

### Реферат

Карциноидные опухоли являются редкими злокачественными новообразованиями органов дыхания. Они относятся к нейроэндокринным опухолям с низкой степенью злокачественности (G1, G2). Еще реже встречается первичная множественность этих опухолей в трахее и бронхах, которая может осложнять проведение единственного радикального хирургического лечения. Приводим наблюдение больного 75 лет, у которого своевременно удалось диагностировать карциноид шейного отдела трахеи и левого главного бронха, определить точную локализацию и распространенность опухоли и успешно провести хирургическое лечение в 2 этапа.

**Ключевые слова:** карциноидная опухоль бронхов и трахеи, диагностика, компьютерная томография, трахеоскопия, бронхоскопия, клинический случай

**Для цитирования:** Чхиквадзе В.Д., Нуднов Н.В., Черниченко Н.В., Мурзин Я.Ю., Конторович Д.С., Сусарев И.О. Наблюдение синхронного первично-множественного карциноида трахеи и главного бронха. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):94-100.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-94-100

### Введение

Карциноидные опухоли встречаются редко и составляют до 2 % от всех злокачественных новообразований трахеобронхолегочной системы [1]. Опухоль, которая выглядела как карциноид бронха, впервые в 1831 г. описал R. Laennec [2]. В настоящее время, согласно классификации ВОЗ от 2015 г., карциноидные опухоли лёгких относятся к нейроэндокринным злокачественным опухолям и делятся на типичную и атипичную формы с низкой и средней степенью злокачественности — G1 и G2 соответственно [3]. Первичная множественность при карциноидных опухолях встречается редко [4, 5], но она может создавать трудности при проведении хирургического лечения.

### Клинический случай

Больной М., 75 лет обратился в РНЦРР 31.01.2020 г. с жалобами на сухой, раздражающий кашель, периодическое кровохарканье. Кашель больного периодически беспокоил в течение 1 года, а месяц назад внезапно развилось кровохарканье, и он был экстренно госпитализирован в ЦРБ по месту жительства. Больному проведена гемостатическая терапия, через 3 дня кровохарканье прекратилось.

При КТ органов грудной клетки 02.01.2020 г. в легких очаговых и инфильтративных изменений нет, в левом главном бронхе по задне-медиальной стенке выявлено выступающее в просвет округлое образование 7×6 мм с ровными контурами. При трахеобронхоскопии от 15.01.2020 г.

выявлено второе экзофитное опухолевое образование в верхней трети трахеи по задней мембранозной стенке, овальное, мягкотканное, размером 7×5×3 мм с гладкой поверхностью. В левом главном бронхе по медиальной стенке, сразу ниже карины, определяется аналогичное мягкотканное овальной формы образование размером 5×4×3 мм. Произведена биопсия обоих образований, гистологическое исследование которых не позволило исключить наличие мелкоклеточного рака.

Больной был направлен в РНЦРР, где проведен пересмотр КТ ОГК: по мембранозной стенке верхней трети трахеи (уровень Th1), выявлено образование размером 6×7 мм без утолщения стенки трахеи, невысокой плотности (около 5 ед. Хаунсфилда). По медиальной стенке левого главного бронха, сразу под бифуркацией трахеи вы-

явлено образование 16×16 мм, плотностью около 20 ед Хаунсфилда, частично с распространением на прилежащие отделы передней и нижней стенок с их утолщением, без четкой границы с прилежащей стенкой пищевода (рис. 1). В средостении определяются лимфатические узлы до 10 мм.

В РНЦРР 11.02.2020 г. проведена повторная фибротрахеобронхоскопия, при которой сразу ниже подскладочного отдела гортани, на уровне 1–2 хрящевых полуколец трахеи, по задней мембранозной стенке выявлено экзофитное образование с крупнобугристой поверхностью, на широком основании, с выбуханием в трахею на 1/3 просвета. Нижележащие отделы трахеи не изменены, хрящевые полукольца хорошо контурированы, слизистая без признаков инфильтрации. Картина острая. В устье левого главного бронха на уровне

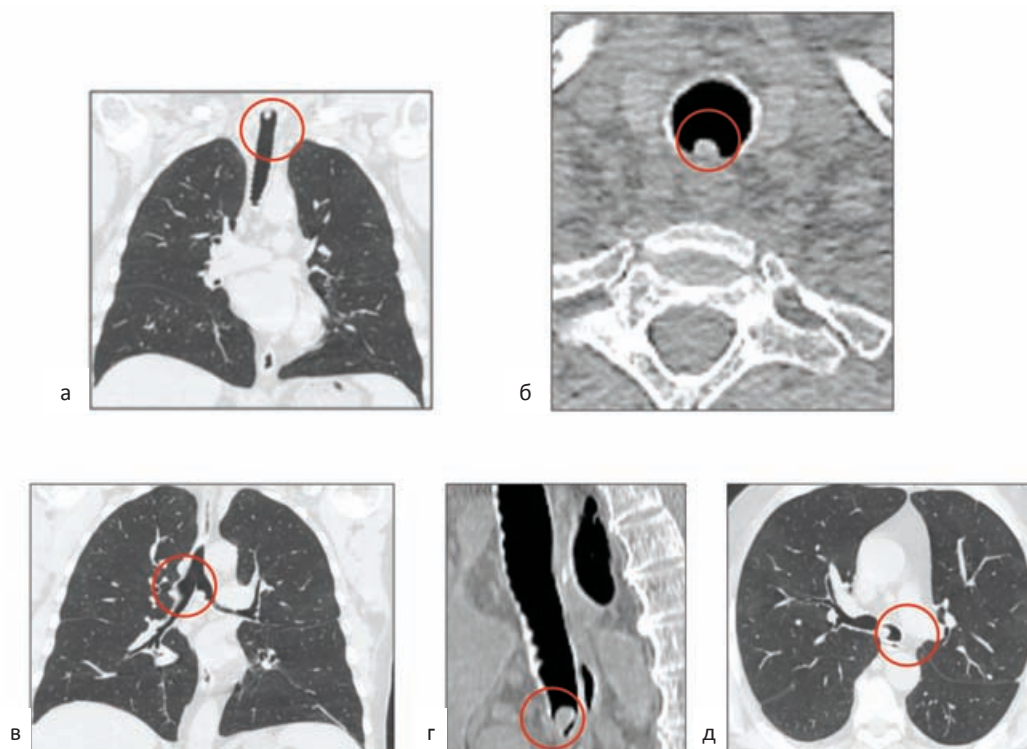


Рис. 1. КТ органов грудной клетки. а, б — экзофитное образование 6×7 мм по задней стенке шейного отдела трахеи; в, г, д — экзофитное образование 16×16 мм по медиальной стенке устья левого главного бронха

Fig. 1. CT Chest. а, б — exophytic formation 6×7 mm along the posterior wall of the cervical trachea; в, г, д — exophytic formation 16×16 mm along the medial wall of the mouth of the left mail bronchus

1-2 полукольца по задне-медиальной стенке визуализируется опухоль с гладкой поверхностью с наличием выраженной сосудистой сети, легко кровоточащее при контакте с инструментом. Нижележащие отделы левого главного бронха, долевые, сегментарные и субсегментарные бронхи левого и правого легких не изменены (рис. 2). Произведены биопсии из образования трахеи и левого главного бронха, гистологическое исследование которых выявило идентичные опухоли — типичные карциноидные опухоли.

Дальнейшее обследование данных за регионарные и отдаленные метастазы опухоли не выявило, функция внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы без выраженных нарушений, при пневмосцинтиграфии определяется относительное снижение перфузии левого легкого. Решено больному провести хирургическое лечение в 2 этапа — вначале резекцию и удаление карциноида левого главного бронха, учитывая размеры опухоли, а затем — резекцию и удаление опухоли шейного отдела трахеи.

Перед началом хирургического лечения больному, учитывая возможность травмирования опухоли интубационной трубкой

при проведении эндобронхиального наркоза, 25.03.2020 г. произведено эндоскопическое лазерное удаление экзофитного компонента опухоли трахеи гольмиевым лазером импульсного типа с частотой повторения импульсов 14 Гц и энергией 0,7 Дж (рис. 3). Средняя мощность выходного излучения 20 Вт. Через 5 дней, накануне назначенной операции, у больного повысилась температура тела до 38 °С. Были взяты мазки из зева, ПЦР-тест установил инфицирование вирусом COVID19. Больной был переведен на лечение в специализированное инфекционное отделение при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Состояние больного вначале расценивалось как тяжелое, но затем постепенно наступило улучшение и выздоровление больного. Через 3,5 мес больной вновь поступил в хирургическую клинику РНЦРР.

При обследовании, несмотря на перенесенную вирусную инфекцию с поражением 65 % легочной ткани, выраженных функциональных нарушений со стороны основных систем организма не выявлено. При КТ органов грудной клетки и фиброbronхоскопии увеличения размеров и распространенности опухолей не отмечено.

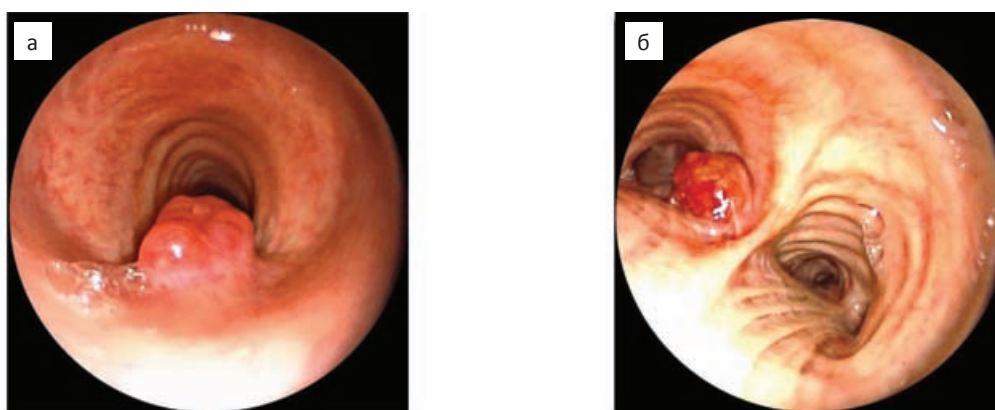


Рис. 2. Эндофото: а — экзофитное образование по задней стенке шейного отдела трахеи; б — экзофитное образование по медиальной стенке левого главного бронха

Fig. 2. Endophoto: a — exophytic formation on the posterior wall of the trachea; б — exophytic formation along the medial wall of the left mail bronchus

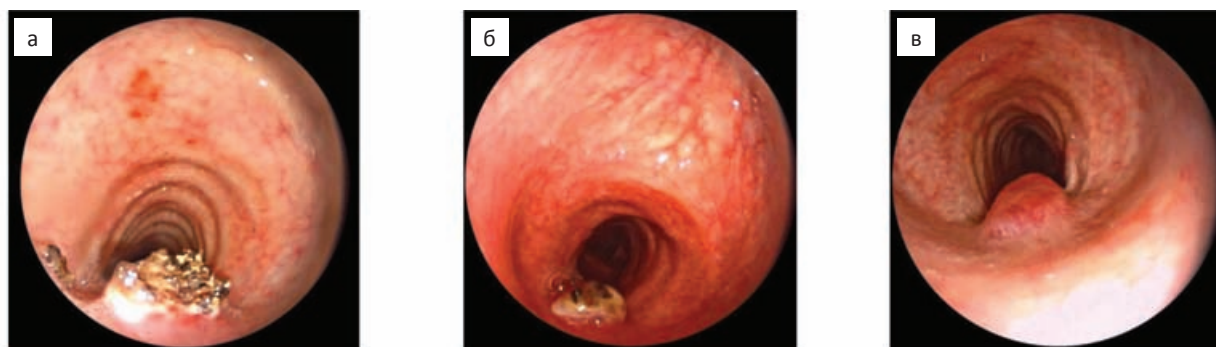


Рис. 3. а — карциноид шейного отдела трахеи в день реканализации, б — через 6 дней, в — через 3,5 мес после реканализации

Fig. 3. а — carcinoid of the cervical trachea on the day of recanalization, б — 6 days after, в — 3.5 months after recanalization

21.07.2020 г. проведен первый этап хирургического лечения — под эндобронхиальным наркозом, в положении больного на животе, задним доступом по 5-му межреберью справа, произведена фигурная резекция медиальной стенки и устья левого главного бронха вместе с опухолью (рис. 4а). Дефект стенки бронха ушит узловыми атравматическими викриловыми швами в поперечном направлении с захватом хрящевых полуколец и укрытием плевро-клетчаточным медиастинальным лоскутом на ножке. Послеоперационное течение гладкое. Гистологическое исследование операционного материала: типичный карциноид левого главного бронха. Не обнаружено некрозов опухоли, 1mit × 10HPF. Опухоль врастает в слизистую и подслизистую оболочки бронха. В краях резекции бронха опухоль не обнаружена. В удаленных медиастинальных лимфатических узлах метастазы не выявлены.

Через 3,5 мес 10.11.2020 г. больному проведен второй этап хирургического лечения: под эндотрахеальным наркозом, шейным доступом произведена фигурная резекция задней мембранозной стенки трахеи на уровне 1-го и 2-го хрящевых полуколец (рис. 4б). Дефект в стенке трахеи ушит в поперечном направлении узловыми атравматическими викриловыми швами.

Послеоперационное течение гладкое. По данным гистологического исследования удаленной опухоли, выявлен атипичный карциноид трахеи, 4 mit × 10HPF, некрозы опухоли не обнаружены. Опухоль инфильтрирует в слизистую, подслизистую оболочки стенки трахеи. В крае резекции опухолевые клетки не обнаружены — R0.

Послеоперационных осложнений не отмечалось. При контрольном осмотре состояние больного удовлетворительное, дыхание свободное, одышки нет. При фибротреахеобронхоскопии от 26.01.2021 г.,

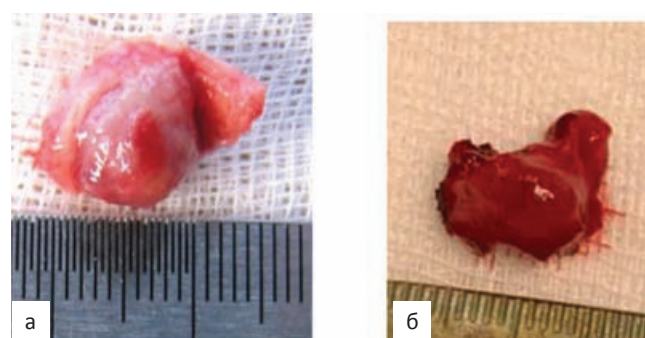


Рис. 4. а — удаленный карциноид левого главного бронха, б — шейного отдела трахеи

Fig. 4. а — removed carcinoid of the left main bronchus, б — cervical trachea

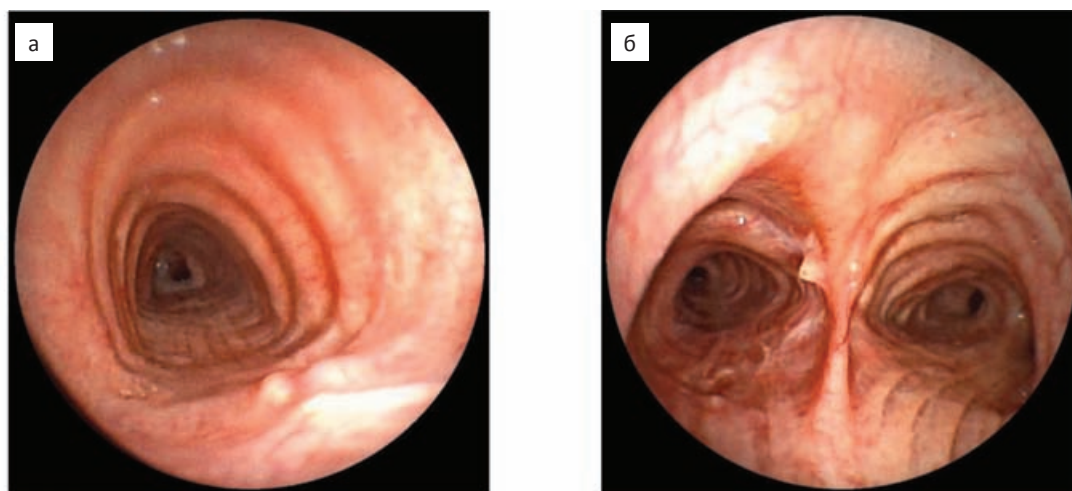


Рис. 5. а — шейный отдел после резекции, б — устье левого главного бронха после резекции  
Fig. 5. а — cervical section after resection, б — the mouth of the main bronchus after resection

через 1,5 мес после операции в области резекции шейного отдела трахеи по задней стенке отмечается рубцовая ткань белесоватого цвета размером 5×4 мм, без изменения слизистой вокруг. Просвет трахеи на уровне резекции не деформирован, сохранен в полном объеме. Устье левого главного бронха с наличием фигурного шва по медиальной и задней стенкам без рубцовых изменений, признаков опухолевой инфильтрации и сужения (рис. 5).

### Обсуждение

Стандартом исследования для больных с карциноидными опухолями трахеи и бронхов следует считать КТ органов грудной клетки с контрастированием, фибротрехеобронхоскопию с биопсией опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Учитывая наличие гистологически подтвержденного диагноза, отсутствие симптомов, характерных для карциноидного синдрома (приступы резкого покраснения кожных покровов головы и шеи, тахикардии, повышения артериального давления,

бронхоспазма, диареи), пациенту не проводились лабораторные исследования с определением количества 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче, радиоизотопные исследования. В стандартах лечения карциноидные опухоли рассматриваются вместе с другими злокачественными опухолями трахеобронхиальной системы и легких. Однако в клинической практике при карциноидных опухолях объем резекции часто ограничивается резекцией стенки бронха или трахеи, отступая от края опухоли до 3–5 мм без возникновения рецидивов.

### Заключение

Представленное наблюдение показывает возможность установления диагноза на ранних стадиях развития карциноида трахеи и бронха с применением лучевых, эндоскопических и морфологических методов исследования, что позволяет применить технологии трахеобронхиальной пластической хирургии и выполнить радикальное органосохраняющее хирургическое лечение, в том числе при первично-множественных карциноидах трахеи и бронхов.

## Список литературы / References

1. Делекторская ВВ. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики. Успехи молекулярной онкологии. 2017;4(2):46-58. [Delektorskaya VV. Neuroendocrine tumors of the lung: the current classification and pathology diagnosis algorithm. Advances in Molecular Oncology. 2017; 4(2):46-58. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58.
2. Laennec R. Traite de L'Auscultation Mediate et des Maladies des Poumons et du Coeur. Chaude. 1831. Paris. P. 183-97. (In Fran.)
3. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thor Oncol. 2015;10(9):1243-52.
4. Yazicioğlu A, Yekeler E, Bıçakcıoğlu P, et al. Synchronous Bilateral Multiple Typical Pulmonary Carcinoid Tumors: A Unique Case with 10 Typical Carcinoids. Balkan Med J. 2012;29:450-2. DOI: 10.5152/balkanmedj.2012.081.
5. Харченко ВП, Чхиквадзе ВД. Хирургическое лечение больных с нейроэндокринными опухолями (карциноидами) трахеи, бронхов и легких. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. [Kharchenko VP, Chkhikvadze VD. Surgical treatment in patients with neuroendocrine (carcinoid) tumors of the trachea, bronchus and lung. Oncology. P.A. Herzen Journal. 2019;8(6):407-12. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog20198061407.

### Вклад авторов

Чхиквадзе В.Д., Нуднов Н.В. — концепция и дизайн исследования.

Чхиквадзе В.Д., Черниченко Н.В., Мурзин Я.Ю., Конторович Д.С., Сусарев И.О. — сбор и обработка материала.

Чхиквадзе В.Д., Конторович Д.В. — написание текста.

Чхиквадзе В.Д. — редактирование.

### Contributions

Chkhikvadze V.D., Nudnov N.V. — research concept and design.

Chkhikvadze V.D., Chernichenko N.V., Murzin Ya.Yu., Kontorovich D.S., Susarev I.O. — collection and processing of the material.

Chkhikvadze V.D., Kontorovich D.S. — writing the text.

Chkhikvadze V.D. — editing.

**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

Чхиквадзе Владимир Давидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией хирургических технологий в онкологии РНЦПР Минздрава России, vdc@mail.ru.

Нуднов Николай Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе РНЦПР Минздрава России, nudnov@rncrr.ru.

Черниченко Наталья Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник РНЦПР Минздрава России.

Мурзин Ярослав Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург РНЦПР Минздрава России.

Конторович Дарья Сергеевна — клинический ординатор РНЦПР Минздрава России, Москва, dasha-shumskaya@mail.ru.

Сусарев Илья Олегович — врач-эндоскопист РНЦПР Минздрава России.

## CLINICAL CASES

**Observation of Synchronous Primary Multiple Carcinoid of the Trachea and Main Bronchus**

**V.D. Chkhikvadze, N.V. Nudnov, N.V. Chernichenko, Y.Yu. Murzin,  
D.S. Kontorovich, I.O. Susarev**

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;  
86, Profsoyuznaya, Moscow, Russia, 117997;  
E-mail: vdc@mail.ru

**Abstract**

Carcinoid tumors are rare malignant neoplasms of the respiratory system. They belong to neuroendocrine tumors with a low degree of (G1, G2) malignancy. Even less common is the primary multiplicity of these tumors in the trachea and bronchi, which can complicate the only radical, surgical treatment. We present an observation of a 75-year-old patient who was able to diagnose a carcinoid of the cervical trachea and left main bronchus in a timely manner, determine the exact localization and prevalence of the tumor, and successfully conduct surgical treatment in 2 stages.

**Keywords:** *carcinoid tumor of the bronchi and trachea, diagnostics, computed tomography, tracheoscopy, bronchoscopy, clinical case*

**For citation:** Chkhikvadze VD, Nudnov NV, Chernichenko NV, Murzin YYu, Kontorovich DS, Susarev IO. Observation of Synchronous Primary Multiple Carcinoid of the Trachea and Main Bronchus. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):94-100. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-94-100

**Information about the authors:**

Chkhikvadze V.D. <https://orcid.org/0000-0002-0517-8997>.

Nudnov N.V. <http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>.

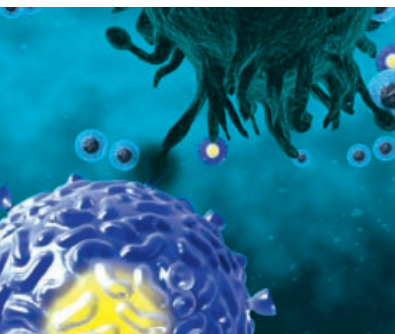
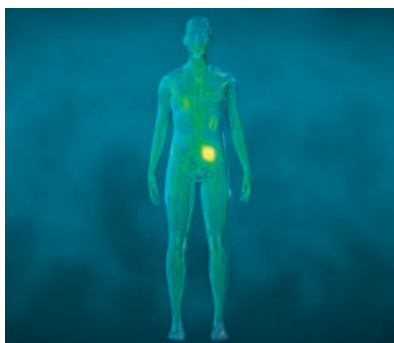
Chernichenko N.V. <https://orcid.org/0000-0002-6674-8869>.

Kontorovich D.S. <https://orcid.org/0000-0002-9189-1835>.

Susarev I.O. <https://orcid.org/0000-0002-7939-6540>.



DR. SENNEWALD   
*medizintechnik gmbh*



## НАША КОМПАНИЯ

Компания Dr. Sennewald Medizintechnik была основана с целью разработки инновационных видов терапии рака, позволяющих значительно улучшить результаты лечения онкологических больных. С тех пор мы накопили 30-летний опыт в области регионарной и локальной гипертермии. Наша цель – расширить спектр предлагаемого для гипертермии оборудования, способствовать развитию и широкому внедрению технологий гипертермии, подтвердивших свою эффективность, и тем самым улучшить показатели выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями.

Для достижения этой цели мы вошли в долгосрочное партнёрство с ведущим специалистом и мировым лидером в производстве гипертермических медицинских систем, компанией PYREXAR MEDICAL, с намерением дальнейшего развития производства и совершенствования оборудования. Медицинское оборудование высокого класса сконструировано для достижения максимального эффекта гипертермического воздействия при минимизации побочных эффектов и сочетается с высоким уровнем комфорта для пациента и медицинского персонала во время сеанса лечения. Данное оборудование установлено и широко используется во многих онкологических отделениях, научно-исследовательских институтах и ведущих университетах по всей Европе.



# Макроциклический Кларискан

Гадотеровая кислота



Гадотеровая кислота + Опыт GE Healthcare = Макроциклический Кларискан

## Доказанная диагностическая эффективность<sup>1</sup>

По результатам 51 клинического исследования с участием 2867 пациентов и 9 пострегистрационных наблюдательных исследований<sup>2</sup>.

## Безопасность

Наиболее высокий показатель термодинамической и кинетической стабильности среди всех ГСКС<sup>2,3</sup>.

## Широкий спектр показаний

МРТ головного и спинного мозга, окружающих тканей (с 0 лет); МРТ всего тела (с 6 месяцев); МР-ангиография при поражениях и стенозах не коронарных артерий (с 18 лет)<sup>4</sup>.

Все этапы  
производства  
осуществля-  
ются GE<sup>5</sup>

В РФ  
регистра-  
рован  
с 2020 г.<sup>5</sup>

Опыт  
применения  
в мире —  
3 года<sup>6</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КЛАРИСКАН.** Регистрационный номер: ЛП-006111 от 21.02.2020. МНН: гадотеровая кислота. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** предназначен только для диагностических целей. Кларискан — это КС, используемое для повышения контрастности при проведении МРТ с целью улучшения визуализации/повышения четкости границ на изображении. Взрослые и дети (в возрасте 0–18 лет): заболевания головного мозга, спинного мозга и окружающих тканей, МРТ всего тела. Не рекомендуется использовать препарат для проведения МРТ всего тела у детей младше 6 мес. Только взрослые: поражения или стенозы не коронарных артерий (требующие проведения МР-ангиографии). **Противопоказания:** гиперчувствительность к гадотеровой кислоте, меглюмину, любому вспомогательному веществу препарата или любым другим лекарственным препаратам, содержащим гадолиний. Не рекомендуется для проведения ангиографии у детей до 18 лет, в связи с недостаточными данными об эффективности и безопасности. **С осторожностью:** у пациентов с БА, аллергией, реакциями гиперчувствительности на КС в анамнезе; принимающих β-адреноблокаторы (в т.ч., с БА), т.к. они могут быть рефрактерными к стандартной терапии реакций гиперчувствительности β-агонистами; с тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и пациентов в периоперационный период пересадки печени только после тщательной оценки соотношения риск/польза и в случае того, если информация, полученная при проведении МРТ с контрастным усилением, имеет решающее диагностическое значение и недоступна при проведении МРТ без контрастирования; у пожилых пациентов, в частности у пациентов 65 лет и старше; при заболеваниях ЦНС, сопровождающихся снижением порога судорожной готовности. **Побочное действие:** нежелательные побочные реакции, связанные с использованием гадотеровой кислоты, обычно легкой или умеренной интенсивности и носят преходящий характер. Чаще всего наблюдались ощущение тепла, холода и/или боль в месте инъекции. В ходе проведения клинических исследований наблюдались головная боль и парестезии (очень часто: > 1/10), частыми реакциями были тошнота, рвота и кожные реакции, такие как эритематозная сыпь и зуд (часто: > 1/100 и < 1/10). Для ознакомления с полной версией данного раздела смотрите полную версию инструкции по медицинскому применению. **Держатель регистрационного удостоверения/производитель:** Джий Хэлскеа АС, Норвегия. **Отпускается по рецепту врача.**

**ССЫЛКИ.** 1. Maravilla K.R. et al. AJNR Am J Neuroradiology 2017. 2. Guerbet LLC, Advisory Committee Briefing Document, 14th February 2013. 3. Tweedle M.F. et al. Applied Radiology (Suppl.): 1–11 2014. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Кларискан, Февраль 2020 г. 5. По данным государственного реестра лекарственных средств 2020 года. 6. По данным компании GE Healthcare 2020.

ООО «Джий Хэлскеа Фарма»

123317 г. Москва, Пресненская наб., 10  
Тел.: (495) 411 9806, факс: (495) 739 6932

gehealthcare.ru

**ПРИМЕЧАНИЯ.** Информация для работников здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. ГСКС — гадолиний-содержащее контрастное средство; МРП — магнитно-резонансная (томография); МНН — международное непатентованное или группировочное наименование; КС — контрастное средство; БА — бронхиальная астма; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЦНС — центральная нервная система.

© Компания General Electric, 2020. На правах рекламы. JB00055RU