

2021 • Том 4 • № 2



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

№ 2

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

Учредитель и издатель

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

Адрес редакции

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

Телефон: +7 (903)1990722

E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-72406 от 28.02.2018

ISSN: 2587-7593 (Print)

ISSN: 2713-167X (Online)

Ответственный секретарь Т.Ю. Данзанова

Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

Подписано в печать 08.06.2021.

Свободная цена. Формат 60×88/8.

Печать офсетная. 13,5 усл. печ. л.

Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Поли Принт Сервис».

127015, Москва, ул. Бутырская, 86,

тел.+7(495)797-3559

Заказ № В-411

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- И.А. Гладилина, М.А. Шабанов, Ф.О. Захидова, А.А. Трякин, О.А. Малихова, В.Е. Жорова,
С.М. Иванов, О.Б. Абу-Хайдар, Л.А. Вашакмадзе
**Непосредственные результаты одновременной химиолучевой терапии
неоперабельных больных плоскоклеточным раком пищевода** 9

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

- А.Л. Долбов, А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко, М.И. Школьник, Д.Г. Прохоров, О.А. Богомолов,
М.Ш. Шихзадаев
**ПЭТ/КТ-визуализация рака предстательной железы. Современные варианты
радиофармпрепаратов** 23
- Л.Ю. Абдулова, А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Е.А. Николаева, Т.В. Захарова, М.Е. Билик, К.А. Барышников
**Эффективность методов радионуклидной визуализации сторожевого лимфоузла
у пациентов с меланомой кожи** 37

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

- О.И. Охотников, М.В. Яковлева, С.Н. Григорьев, В.И. Пахомов, Н.Н. Григорьев, О.О. Охотников
**Инфекционные осложнения при различных вариантах чрескожного
наружно-внутреннего билиарного дренирования при механической желтухе
опухолевого генеза** 51
- А.В. Козлов, П.Г. Таразов
Регионарная химиотерапия у больных раком поджелудочной железы 60

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

- И.В. Погребняков, Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, О.В. Горовцова, Н.В. Матинян, Э.Р. Вишке,
В.Г. Поляков, Б.И. Долгушин
**Осложнения селективной интраартериальной химиотерапии у детей
с интраокулярной ретинобластомой** 69

МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

- И.М. Лебеденко, А.А. Белова, О.А. Кравец, А.А. Межеумова, Н.В. Машенцева
**Оценка качества планирования сочетанной лучевой терапии больных
с распространенным раком шейки матки** 84

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Н.А. Перегудов, Л.А. Фалалеева, О.Н. Сергеева, А.А. Маркович, Б.И. Долгушин
**Комбинированное хирургическое и интервенционно-радиологическое
циторедуктивное лечение больной с диссеминированной высокодифференцированной
нейроэндокринной опухолью подвздошной кишки** 92
- Н.В. Кочергина, С.Н. Прохоров, С.И. Ткачев, А.Д. Рыжков, А.Б. Блудов
**Метастатическое поражение позвонка при раке предстательной железы
и сложности инструментальной диагностики** 101

ХРОНИКА

- К 96-летию Ричарда Ипполитовича Габуня** 108



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. 2

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

FOUNDED IN 2018

Founder and Publisher

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

Address of Editorial Board

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

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

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

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

Moscow

Signed to the print 08.06.2021.
Free price. Format 60×88/8.
Offset printing. 13.5 sh.
Circulation of 500 copies
Printed in the printing house
POLY PRINT SERVICE.
127015, Moscow,
Butyrskaya str., 86
Order #B-411

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. Vladimirov, 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).

RADIOTHERAPY

I.A. Gladilina, M.A. Shabanov, F.O. Zakhidova, A.A. Tryakin, O.A. Malikhova, V.E. Zhorova, S.M. Ivanov, O.B. Abu-Khaidar, L.A. Vashakmadze

Immediate Results of Concurrent Chemoradiotherapy with Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 9

NUCLEAR MEDICINE

A.L. Dolbov, A.A. Stanjevskiy, D.N. Maistrenko, M.I. Shkolnik, D.G. Prokhorov, O.A. Bogomolov, M.Sh. Shikhzadaev

PET/CT imaging of prostate cancer. Modern versions of radiopharmaceuticals 23

L.Y. Abdulova, A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, E.A. Nikolaeva, T.V. Zaharova, M.E. Bilik, K.A. Baryshnikov

The Efficacy of Radionuclide Imaging Techniques at Sentinel Node Identification in Patients with Cutaneous Melanoma 37

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

O.I. Okhotnikov, M.V. Yakovleva, S.N. Grigoriev, V.I. Pakhomov, N.N. Grigoriev, O.O. Okhotnikov

Infectious Complications after Different Percutaneous External-Internal Biliary Drainage Techniques for Malignant Jaundice 51

A.V. Kozlov, P.G. Tarazov

Intra-Arterial Chemotherapy for Pancreatic Cancer 60

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

I.V. Pogrebnyakov, T.L. Ushakova, I.A. Trofimov, O.V. Gorovtsova, N.V. Matinyan, E.R. Virshke, V.G. Polyakov, B.I. Dolgushin

Complications of Selective Intraarterial Chemotherapy in Children with Intraocular Retinoblastoma. 69

MEDICAL PHYSICS

I.M. Lebedenko, A.A. Belova, O.A. Kravets, A.A. Mezheumova, N.V. Mashenceva

Assessment of the Quality of the Combined Radiotherapy Plans for Patients with Advanced Cervical Cancer. 84

CLINICAL CASES

N.A. Peregudov, L.A. Falaleeva, O.N. Sergeeva, A.A. Markovich, B.I. Dolgushin

Combined Surgical/Interventional-Radiological Cytorreduction in a Patient with Disseminated Highly Differentiated Neuroendocrine Ileal Tumor. 92

N.V. Kochergina, S.N. Prokhorov, S.I. Tkachev, A.D. Ryzhkov, A.B. Bludov

Metastatic Lesion of the Vertebra in Prostate Cancer and Complex Instrumental Diagnostics 101

CHRONICLE

On the 96th Anniversary of Richard Gabunia 108

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА

И.А. Гладиллина^{1,2}, М.А. Шабанов¹, Ф.О. Захидова¹, А.А. Трякин¹, О.А. Малихова¹, В.Е. Жорова¹, С.М. Иванов¹, О.Б. Абу-Хайдар¹, Л.А. Вашакмадзе¹

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

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

Контакты: Ирина Анатольевна Гладиллина, 0152@mail.ru

Реферат

Актуальность: Заболеваемость раком пищевода (РП) неуклонно растет, в связи с чем продолжается поиск наиболее эффективного метода лечения этого заболевания. У большинства больных РП пищевода диагностируется на III–IV стадиях заболевания. В настоящее время стандартом лечения неоперабельных больных РП является одновременная химиолучевая терапия. Применение брахитерапии в комплексном лечении больных РП позволяет увеличить дозу в мишени без увеличения риска осложнений, связанных с эскалацией дозы облучения.

Материал и методы: В исследование вошло 20 пациентов неоперабельным РП. Всем больным было отказано в хирургическом лечении в связи наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. У 12 (60 %) больных выявлена $T_3N_{1-3}M_0$ G_{1-3} стадия, у 8 — $T_{1-2}N_{0-1}M_0G_{2-3}$. Возраст пациентов варьировал от 51 до 89 лет. Исходный соматический статус по шкале ECOG 1 имел место у 5 (25 %) и ECOG 2 — у 15 (75 %) больных. Дисфагия 1-ой степени отмечалась у 5 (25 %) больных, 2-ой степени — у 10 (50 %) и 3–4-ой степени — у 5 (25 %). У всех пациентов диагностирован плоскоклеточный РП. У большинства больных опухоль локализовалась в средней трети пищевода (70 %). Наибольшая протяженность опухоли составила 10 см и отмечалась только у одного больного. На первом этапе пациентам выполнялась дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на пищевод и регионарные зоны РОД 2 Гр, СОД 46 Гр с одномоментной химиотерапией (ХТ). После стихания лучевых реакций пациентам была проведена брахитерапия (БТ) высокой мощности дозы: РОД 5 Гр, 2 фракции с интервалом 6–7 дней. Доза за курс лечения составила 62,8 Гр (EQD2, $\alpha/\beta = 10$ Гр).

Результаты: Все больные получали поддерживающую терапию и нутритивную поддержку до ХЛТ, в процессе и после лечения. Все больные завершили запланированную радикальную программу лечения. Ни у одного больного не было отмечено гематологической токсичности 3–4-ой степени. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 12 мес. Эзофагиты 2-ой степени наблюдались у 40 % больных, эзофагиты 1-ой степени — у 60 % больных. Степень эзофагита оценивали по шкале токсичности CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). У всех больных клинические проявления эзофагита купировались с использованием противовоспалительных, обволакивающих и обезболивающих препаратов. У 4 (20 %) больных развилась рубцовая стриктура пищевода и у одного больного сформировался пищеводно-бронхиальный свищ через 3 мес после завершения лечения. Полная регрессия опухоли и регионарных лимфатических узлов отмечена у 2 (10 %) больных, частичная регрессия — у 16 (80 %). У 2 (10 %) пациентов зарегистрирована стабилизация процесса. После завершения лечения у всех больных выявлена положительная динамика со стороны общего состояния здоровья и эмоционального функционирования.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, брахитерапия, одновременная химиолучевая терапия, качество жизни, нутритивный статус

Для цитирования: Гладиллина И.А., Шабанов М.А., Захидова Ф.О., Трякин А.А., Малихова О.А., Жорова В.Е., Иванов С.М., Абу-Хайдар О.Б., Вашакмадзе Л.А. Непосредственные результаты одновременной химиолучевой терапии неоперабельных больных плоскоклеточным раком пищевода. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):9–22.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-9-22

Введение

РП является восьмым по распространенности злокачественным новообразованием в мире и шестой по значимости причиной смерти от рака. Индекс агрессивности при РП, вычисляемый как соотношение умерших к вновь заболевшим, крайне высок и составляет 95 %. Только в 18 % случаев РП на момент постановки диагноза ограничиваются первичной локализацией опухоли. Дистанционные метастазы диагностируются в 40 % случаев, что предвещает значительно худший прогноз. После установления диагноза 70 % больных умирает в течение первого года [1, 2].

Согласно GLOBOCAN, в 2018 г. в мире зарегистрировано 456 тыс. новых случаев РП. РП составляет 3 % среди всех злокачественных новообразований и 14-е место в структуре онкологической заболеваемости. Стандартизованный показатель заболеваемости равен 7,3 на 100 тыс. населения. Соотношение мужчин женщин 3:1. Возрастной интервал с наибольшей заболеваемостью 55–70 лет. Максимальный уровень заболеваемости РП зарегистрирован в так называемом «азиатском поясе рака пищевода», который простирается от северо-восточного Китая до Ближнего Востока и достигает 100 случаев на 100 тыс. населения. В данных эндемичных регионах плоскоклеточный рак является наиболее частым гистологическим типом опухоли.

Аденокарцинома пищевода является доминирующей гистологической формой рака в ряде развитых стран: в регионах Северной Америки и Западной Европы. Ежегодно в США диагностируется до 13 тыс. новых случаев РП, на долю аденокарциномы приходится 55 %. Показатель заболеваемости аденокарциномой пищевода в 2018 г. во всем мире составил 0,7 случаев на 100 тыс. населения [2, 3].

В 2018 г. в Российской Федерации выявлено 1849 новых случаев РП (прирост 292 случая по сравнению с 2008 г.). В России также существуют эндемичные по РП регионы. Крайне высока распространенность РП (более 150 человек на 100 тыс. насе-

ния) в Якутии, среди малочисленных народов Севера и Дальнего Востока [4].

Факторы риска развития плоскоклеточного РП включают низкий социально-экономический статус, потребление табака, алкоголя, горячих напитков и нитрозаминов, дефицит витамина С, витамина Е и фолиевой кислоты. Что касается аденокарциномы пищевода, факторами риска являются пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение и потребление табака. Скрининг РП, вероятно, будет играть важную роль в профилактике и, следовательно, в снижении смертности в будущем. В настоящее время не существует установленных руководств по скринингу плоскоклеточного РП [1, 2].

У большинства больных РП (70 %) диагностируется III–IV стадия заболевания. Только в 30–40 % случаев опухоли пищевода являются потенциально резектабельными.

В настоящее время стандартом лечения неоперабельных больных РП является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ). ЛТ как самостоятельный метод лечения больных РП показана с паллиативной целью или пациентам, имеющим противопоказания к ХТ. Данные выводы были основаны на проспективном рандомизированном исследовании 3 фазы RTOG 85-01. Несмотря на то, что СОД дистанционной ЛТ в монорежиме была выше, чем при химиолучевом лечении, были выявлены значимые различия результатов лечения в пользу ХЛТ. После ХЛТ пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 26 %. После самостоятельной ЛТ больные не переживают 5-летний срок [5].

С целью улучшения результатов самостоятельной ХЛТ были инициированы исследования по эскалации дозы ЛТ. В рандомизированное мультицентровое исследование III фазы INT 0123 RTOG 94-05 вошло 236 больных местнораспространенным РП. Всем больным проводилась дистанционная ЛТ. Больные стратифицированы на 2 группы в зависимости от подведенной СОД: 64,8 Гр и 50,4 Гр. Режимы ХТ идентичны: цисплатин+5-фторурацил. У больных с эскалацией дозы ЛТ отмечено драматическое увеличение частоты позд-

них лучевых повреждений 3–4 ст. до 45 %, которые привели к летальным исходам 11 больных. Не получено достоверной разницы в показателях ОВ у больных в зависимости от подведенной СОД. Двухлетняя ОВ после ЛТ с эскалацией дозы составила 31 %, после стандартной дозы — 40 % [6].

Таким образом, возможности улучшения локального контроля опухоли с помощью подведения высокой очаговой дозы дистанционной ЛТ привели к высокой частоте тяжелых постлучевых повреждений пищевода и критических органов, находящихся в непосредственной близости от пищевода.

Внутрипросветная ЛТ (брахитерапия, БТ) больным РП с использованием источников высокой мощности дозы имеет преимущества по сравнению с дистанционным бустом: нивелирует смещение мишени, уменьшает дозовую нагрузку на смежные органы и ткани, снижая риск тяжелых постлучевых повреждений нормальных органов и тканей, обеспечивает максимально быстрое и точное подведение дозы к опухоли, значительно дешевле и доступнее других высокоточных методов локального воздействия, таких как томотерапия и протонная терапия.

Основываясь на имеющихся клинических данных, следует констатировать, что до сих пор не существует четкого стандарта лечения, позволяющего оптимально взвесить вклад доз БТ и дистанционной ЛТ. Таким образом, разработка и совершенствование комбинированного применения сочетанной ЛТ и ХТ являются актуальными и перспективными направлениями в лечении больных неоперабельным РП.

Материал и методы

В исследование включено 20 больных неоперабельным РП. Медиана возраста составила 65 лет. Возрастной диапазон от 51 до 89 лет. Среди больных преобладали мужчины. Соотношение мужчин и женщин составило 3:2. У всех пациентов выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Плоскоклеточный

РП высокой степени дифференцировки диагностирован у 3 (15 %) больных, умеренной — у 10 (50 %) и низкой — у 7 (35 %), рис. 1–3. У большинства больных опухоль локализовалась в средней трети пищевода ($n = 14$, 70 %), реже в верхней ($n = 2$, 10 %) и нижней ($n = 4$, 20 %). Протяженность опухоли до 5 см отмечена у 11 (55 %) больных. У 8 (40 %) больных протяженность опухолевого поражения пищевода составила от 5 до 10 см. У одного больного (5 %) протяженность опухоли составила более 10 см. Метастазы в регионарных лимфатических узлах диагностированы у большинства больных ($n = 14$, 70 %). У 12 (60 %) больных выявлена $T_3N_{1-3}M_0$ G_{1-3} стадия, у 8 — $T_{1-2}N_{0-1}M_0G_{2-3}$.

С целью оценки распространенности процесса и определения оптимальной тактики лечения всем больным проводили комплексное обследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, эндосонографию (эндо-УЗИ), бронхоскопию, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Эндо-УЗИ позволила оценить глубину инвазии опухоли в стенку пищевода (символ Т) и состояние регионарных лимфоколлекторов (символ N), рис. 4. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выполнена всем больным с целью оценки распространенности процесса, мониторинга ответа на терапию, а также для планирования ЛТ.

Всем больным проведена лучевая терапия в радикальных дозах. На первом этапе проводили дистанционную ЛТ с использованием технологии модулированной интенсивности под контролем визуализации (IGRT) на основе объемного дозиметрического планирования. Режим фракционирования классический: РОД 2 Гр, СОД 46 Гр, 5 раз в неделю. Одновременно с ЛТ проводили еженедельную химиотерапию. Применяли следующие режимы химиотерапии: паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC2, паклитаксел 50 мг/м² + цисплатин 25 мг/м², паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC5. На втором этапе после элиминации мукозита выполняли внутрипросветную БТ на шланговом аппарате

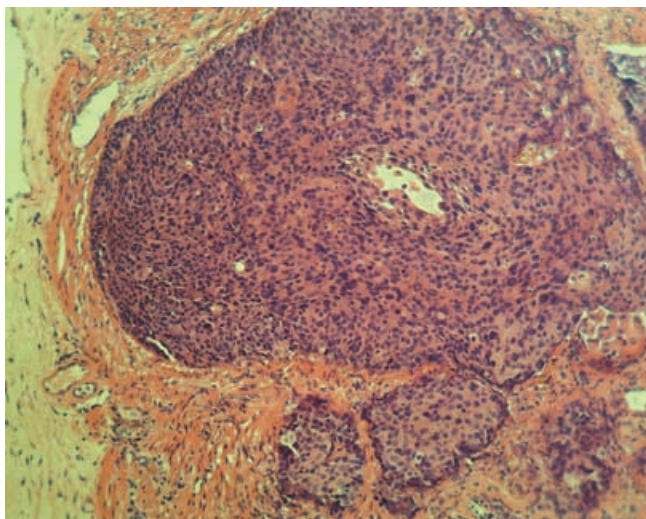


Рис. 1. Низкодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода: ороговение выражено слабо, обилие митозов, выраженный клеточный полиморфизм (G1). Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

Fig. 1. Low-grade esophageal squamous cancer (G1)

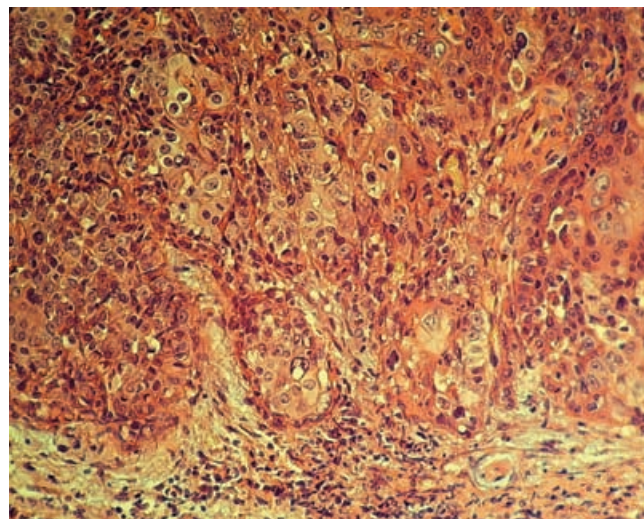


Рис. 2. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода: единичные роговые жемчужины, умеренное число митозов, умеренный полиморфизм клеточных элементов (G2). Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

Fig. 2. Esophageal squamous cancer (G2)

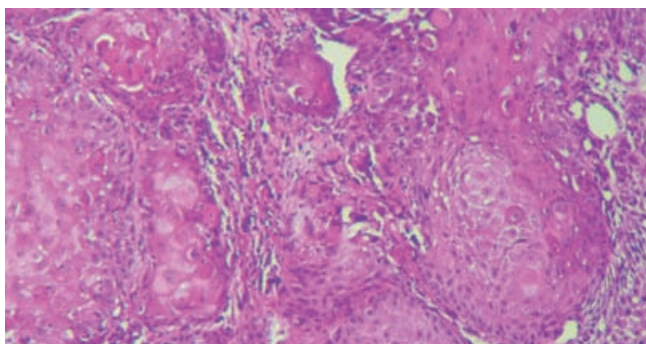


Рис. 3. Высоккодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода: многочисленные эпителиальные жемчужины, единичные митозы, минимальный клеточный полиморфизм (G3). Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$

Fig. 3. High-grade esophageal squamous cancer (G3)

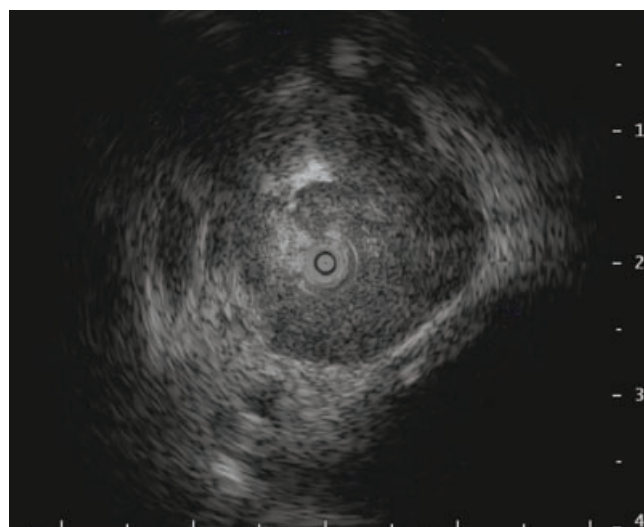


Рис. 4. ЭндоУЗИ опухоли пищевода (uT₃N₁)

Fig. 4. EndoUltrasound of tumor of the esophagus (uT₃N₁)

MicroSelectron HDR с РОД 5 Гр, 2 фракциями с интервалом 6–7 дней. Доза за курс лечения составила 62,8 Гр (EQD2, $\alpha/\beta = 10$ Гр).

С целью лучшей визуализации опухоли и оптимального выбора целевого объема облучения всем больным под эндоскопическим контролем устанавливали рентгено-контрастные навигационные клипсы на

проксимальную и дистальную границы опухоли с последующим выполнением КТ органов грудной клетки на КТ-симуляторе с применением фиксирующих приспособлений. Одним из наиболее важных этапов планирования лучевого лечения РП является точная визуализация размеров и протяженности первичной опухоли. Этот

принципиальный момент позволяет в дальнейшем более тщательно спланировать объемы облучения при дистанционной и контактной ЛТ. При выполнении КТ органов грудной полости не всегда возможно достоверное разграничение измененной стенки пищевода опухолью и неизменной ее частью.

Перед началом сканирования выбирали референсную и опорные точки, которые маркировали рентгеноконтрастными метками. Проводили сканирование выбранного объема облучения с шагом 2,5 см. После совмещения КТ-симуляционных изображений, диагностических КТ-изображений органов грудной клетки и ПЭТ/КТ (функция fusion) выполняли оконтуривание целевых объемов и органов риска на основе атласа и руководств по оконтуриванию РП RTOG.

Планирование программы ЛТ проводили с учетом параметров облучения: вид и энергия пучка излучения, размеры, направления и количество пучков, относительная доза, приходящаяся на каждый пучок. После составления медицинским физиком плана облучения выбирали оптимальный план лечения, который соответствовал предписанным дозам на целевые объемы и критические органы согласно практическому руководству для врачей и специалистов (QUANTEC, Quantitative analysis of Normal tissue effects in the clinic, 2015 г.).

Дистанционную ЛТ осуществляли по технологии модуляции интенсивности пучка под контролем рентгеновской визуализации (IGRT) на линейных ускорителях высоких энергий компании Varian (рис. 5). Все больные завершили данный этап лечения.

После стихания лучевой реакции и контрольного эндоскопического исследования больным проводился 2-ой этап ЛТ — интрасветная БТ с РОД 5 Гр, 2 фракции с интервалом 7 дней, СОД 10 Гр. В объем облучения включали опухоль пищевода +2 см в кранио-каудальном направлениях (CTV = GTV+2 см).

Планирование БТ выполняли в 3D режиме. Расчет дозы от аппликаторов выполняли на 10 мм от центральной оси

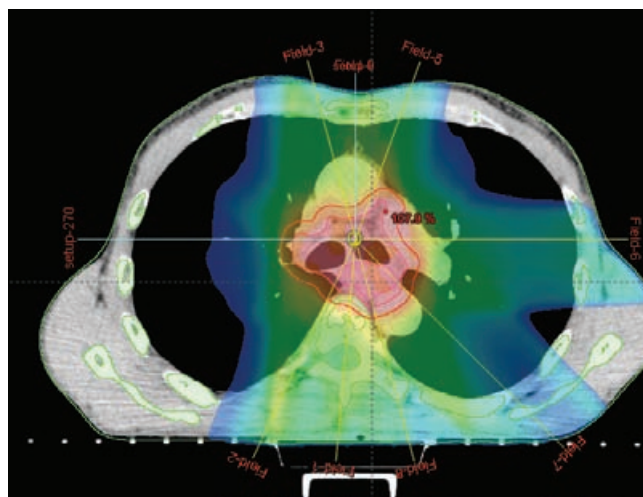


Рис. 5. Планирование лучевой терапии по технологии модуляции интенсивности пучка

Fig. 5. Intensive modulated radiation therapy (IMRT)

источника. Сеанс БТ пищевода осуществляли в специальном каньоне на аппарате MicroSelectron HDR с возможностью последовательного автоматического введения источников излучения высокой мощности дозы (^{192}Ir), дистанционного управления (remote afterloading) и системой видеонаблюдения за пациентом.

Результаты

Все больные, включенные в исследование, имели тяжелые сопутствующие заболевания до диагностирования РП. Всем больным было отказано в хирургическом лечении в связи с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности, связанным с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. Тяжелая сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь высокого риска, клапанные пороки, аритмии) наблюдалась у 12 (60 %) больных. У 8 (40 %) больных отмечалась хроническая патология верхних дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмосклероз). Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG. Статус ECOG

1 констатирован у 5 больных (25 %), ECOG 2 — у 15 (75 %) больных.

Известно, что эффективность лечения зависит от общего состояния больных РП и сопутствующей патологии. Определение исходной оценки сердечно-сосудистых и пульмональных факторов риска позволяет спланировать индивидуальную сопроводительную терапию больным и осуществить правильную интерпретацию последующих результатов во время регулярного мониторинга в процессе лечения и после его завершения.

Все больные были консультированы кардиологом, терапевтом и обследованы по протоколу, включавшему комплексный клиничко-анамнестический и инструментальный мониторинг с анализом жалоб. Комплексное обследование включало: мониторинг АД, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания. Выполнялись диагностические исследования: электрокардиография, холтеровское мониторирование сердца, спирометрия, эхокардиография, клинический и биохимический анализы крови, сердечные биомаркеры (тропонины). Всем больным на индивидуальном уровне до ХЛТ была назначена сопроводительная терапия. Все пациенты находились под наблюдением кардиолога и терапевта в течение лечения и после завершения. В ходе проведения наблюдения удалось оптимизировать назначенную сопроводительную терапию и завершить запланированную радикальную программу лечения всем больным.

С целью снижения токсичности в программе ХЛТ мы применяли редуцированные дозы химиопрепаратов. Для снижения лучевой нагрузки в сердце и легких больным выполнялась конформная ЛТ по технологии модуляции, которая позволила подвести среднюю дозу на сердце менее 9 Гр и на легкие — менее 16 Гр. Индивидуальный подход при обследовании, оптимизация схемы корригирующей терапии, ХЛТ, применение современных технологий ЛТ позволили завершить радикальное лечение всем больным, вошедшим в исследование, без признаков декомпенса-

ции сопутствующих заболеваний в течение и после завершения ХЛТ.

Всем больным до ХЛТ проводилась оценка нутритивного статуса. Дисфагия наблюдалась у 80 % больных. Из них дисфагия 1-ой степени диагностирована у 4 (25 %) больных, 2-ой степени — у 8 (50 %) и 3-4-ой степени — у 4 (25 %). Дисфагия приводила к отсутствию возможности адекватного естественного питания, снижению массы тела и нутритивного статуса. Оценка нутритивного статуса рассчитывалась по шкале NRS-2002, разработанной Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма для оценки наличия или риска развития нутритивной недостаточности. Согласно шкале NRS-2002, потеря массы тела более 5 % за последние 3 мес или потребление пищи в объеме 50–75 % от нормальной в предшествующую неделю соответствовала 1 баллу. Потеря массы тела более 5 % за последние 2 мес или индекс массы тела 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 25–60 % от нормальной в предшествующую неделю соответствовала 2 баллам. Потеря массы тела более 5 % за последний 1 мес (более 15 % за 3 мес) или индекса массы тела менее 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 0–25 % от нормальной потребности в предшествующую неделю соответствовала 3 баллам. У 20 % больных нутритивный статус соответствовал 2 баллам. У 80 % сумма баллов была равна 3, что подтверждало наличие нутритивной недостаточности.

Степень выраженности нутритивной недостаточности рассчитывали с учетом индекса массы тела, уровня сывороточного альбумина и белка в крови. К легкой степени нутритивной недостаточности относили больных, имеющих индекс массы тела 19–17,5 кг/м², общий белок 65–55 г/л, альбумин 35–30 г/л; к средней степени: индекс массы тела 17,5–15,5 кг/м², общий белок 55–50 г/л, альбумин 30–25 г/л; к тяжелой: индекс массы тела менее 50 кг/м², общий белок менее 50 г/л, альбумин менее 25 г/л. У 11 (55 %) больных отмечалась средняя (6–30 %) и тяжелая (5–25 %) степень нутритивной недостаточности. Только у 5 (25 %)

больных диагностирована легкая степень нутритивной недостаточности. У 4 (20 %) больных изменений со стороны нутритивного статуса выявлено не было.

С целью улучшения результатов лечения, снижения количества осложнений, повышения переносимости противоопухолевой терапии, защиты от прогрессирующей потери массы тела и повышения качества жизни всем больным с наличием исходной нутритивной недостаточности до ХЛТ проводилась коррекция нутритивного статуса. Нутритивная поддержка выполнялась от 1 до 2 нед с использованием готовых питательных смесей для энтерального питания с высоким содержанием белка и энергии в качестве дополнения к основному питанию. Четырём больным специализированное питание выполнялось через стому и 12 больным проводился пероральный прием питательных смесей. Необходимый для больных суточный объем калорий определяли из расчета 30 ккал на 1 кг веса. Ранняя нутритивная поддержка привела к стабильной массе тела у 75 % больных, к увеличению массы тела — у 25 %, к нормализации показателей сывороточного альбумина — у 87,5 % больных. Скрининг и мониторинг недостаточности питания также проводился всем больным на протяжении всего времени лечения и после завершения.

Все больные после подготовительного этапа с помощью нутритивной поддержки ХЛТ и БТ переносили удовлетворительно. Побочные эффекты ХТ и ЛТ оценивались в соответствии со шкалой токсичности CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Оценка лучевых реакций оценивалась еженедельно во время облучения. Перерывов в лечении, связанных с острой токсичностью, отмечено не было. Гематологической и негематологической токсичности 3–4-ой степени не наблюдалось ни у одного больного. Запланированная ХЛТ с последующей эскалацией дозы методом БТ завершена в полном объеме всем больным.

Оценка эффекта лечения проводилась с использованием клинического обследования, эзофагогастродуоденоскопии с биопсией по показаниям, КТ органов

грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 12 мес. Эзофагиты 2-ой степени по шкале токсичности CTCAE v4.0 наблюдались у 40 % больных (рис. 6), эзофагиты 1-ой степени — у 60 % больных (рис. 7). У всех больных клинические проявления эзофагита купировались с использованием противовоспалительных, обволакивающих и обезболивающих препаратов. У 4 (20 %) больных развилась рубцовая стриктура пищевода и у одного больного сформировался пищеводно-бронхиальный свищ через 3 мес после завершения лечения.

Полная регрессия опухоли и регионарных лимфатических узлов отмечена у 2 (10 %) больных, частичная регрессия — у 16 (80 %). У 2 (10 %) пациентов зарегистрирована стабилизация процесса.

Помимо достижения локального контроля опухоли, одним из важных критериев эффективности лечения больных РП является улучшение качества жизни. Для оценки качества жизни больных применяли унифицированный опросник качества жизни больных с онкологическими заболеваниями EORTC QLQ-C30 ver. 3.0 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life). Опросник EORTC QLQ-C30 состоит из 30 вопросов, ответы на которые формируют 1 глобальную шкалу качества жизни, 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, эмоциональное, социальное, когнитивное функционирование), 3 симптомные шкалы (боль, тошнота/рвота, утомляемость) и 5 отдельных пунктов (потеря аппетита, запор, диарея, одышка, бессонница). Каждый пункт имеет «ценность» от 0 до 100, при этом большее значение соответствует лучшему качеству жизни и/или уровню функционирования. Для оценки качества жизни больных наряду со шкалой-опросником для онкологических пациентов применялась шкала QLQ-OES24, разработанная для оценки наиболее важных симптомов при РП. Анкета QLQ-OES24 учитывает такие важные вопросы, как дисфагия, нарушение

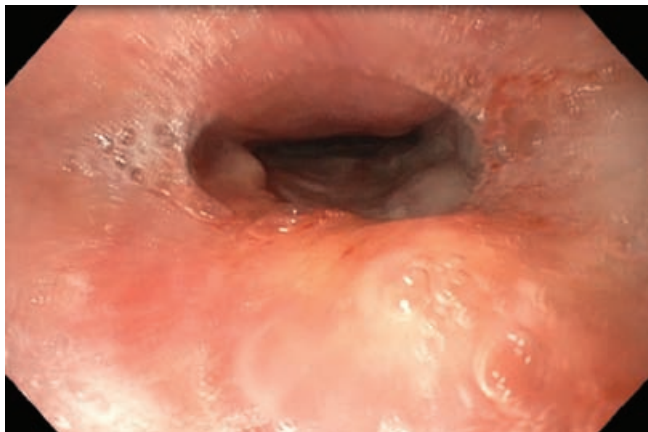


Рис. 6. Эзофагит 1 ст.

Эзофагогастродуоденоскопия (осмотр в белом свете). Гиперемия слизистой оболочки пищевода с расширенными сосудами

Fig. 6. Esophagitis 1st stage.

Esophagogastroduodenoscopy (white light examination). Hyperemia of the esophageal mucosa with dilated vessels

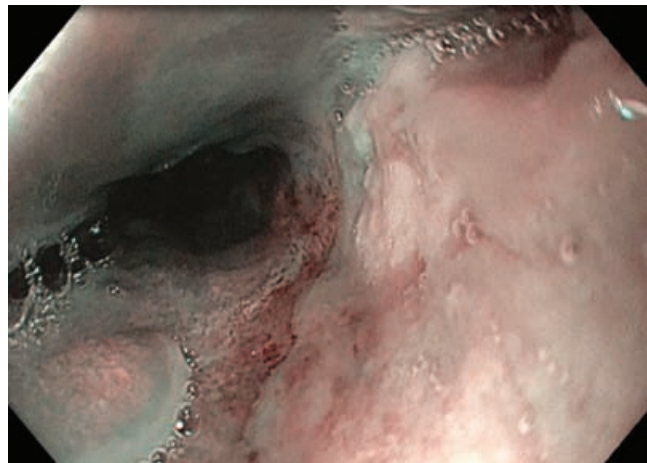


Рис. 7. Эзофагит 2 ст.

Эзофагогастродуоденоскопия (осмотр в узкоспектральном режиме). Гиперемия слизистой оболочки пищевода с расширенными сосудами и эрозиями, обозначенными стрелкой

Fig. 7. Esophagitis 2nd stage.

Esophagogastroduodenoscopy (NBI). Hyperemia of the esophageal mucosa with dilated vessels and erosions (white narrow)

глотания, питание, рефлюкс, боль и беспокойство. Оценку качества жизни больных осуществляли до лечения и через 3 мес после ее завершения. После завершения лечения по данным опросника QLQ-C30 выявлена положительная динамика со стороны общего состояния здоровья (+22,2) и эмоционального функционирования (+10,3). При оценке качества жизни по анкете QLQ-OES24 наиболее важными факторами, свидетельствующим об улучшении качества жизни больных, стало купирование дисфагии (70 %), улучшение питания (55 %), набор массы тела (25 %).

Обсуждение

РП имеет один из самых высоких индексов агрессивности, равный 95 %. У большинства больных РП (70 %) диагностируется III–IV стадия заболевания. Средний возраст заболевших РП составляет 68,8 лет, а число заболевших в возрасте старше 70 лет — 38,2 % [4]. У больных РП старше 60 лет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 65 %, особенно при наличии других факторов риска.

Основным методом лечения больных РП является хирургическое лечение. Больным с местнораспространенным процессом, а также локализованным раком высокого риска локорегионарного рецидива хирургическое лечение проводится после неoadьювантной ХЛТ. Больные РП, имеющие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, относятся к группе высокого риска послеоперационных осложнений и летальности и поэтому не подлежат хирургическому методу лечения.

Альтернативным методом лечения больных неоперабельным РП пищевода является одновременная ХЛТ: дистанционная ЛТ СОД 50,4 Гр и химиотерапия. Эскалация дозы с помощью дистанционной ЛТ для улучшения локального контроля опухоли приводила к увеличению частоты поздних лучевых повреждений нормальных тканей, критических органов и летальных исходов [6]. БТ высокой мощности дозы — это простой и недорогой метод конформной ЛТ в контексте увеличения дозы на опухоль, который позволяет увеличивать дозу в целевом объеме, защищая при этом смежные нормальные ткани и критические органы. Роль БТ после ХЛТ РП остается неясной.

Во многих онкологических центрах БТ выполняется с паллиативной целью для купирования дисфагии. БТ, по мнению многих исследователей, является лучшей опцией устранения дисфагии по сравнению с установкой стента. После БТ отмечается долгосрочное купирование дисфагии, наблюдается меньшее число осложнений по сравнению со стентированием пищевода. С паллиативной целью БТ также может применяться у больных РП с отдаленными метастазами, неоперабельным локальным рецидивом после дистанционной ЛТ.

В соответствии с рекомендациями Американского общества брахитерапевтов (ABS) БТ высокой мощности в режиме монотерапии по радикальной программе может применяться больным с локализованным РП [7].

Использование БТ высокой мощности дозы в качестве буста после дистанционной ЛТ на пищевод и регионарные зоны с СОД 46–50 Гр было оценено в ряде клинических исследований (табл. 1) [8–15]. В исследованиях представлен значительный разброс в величинах РОД и СОД при проведении дистанционной ЛТ и БТ.

Опубликованное исследование Okawa et al [12] продемонстрировало преимущество локального облучения опухоли с помощью внутрисветной ЛТ СОД 10 Гр после ДЛТ с СОД 60 Гр по сравнению с ДЛТ с СОД 60 Гр при опухолях пищевода протяженностью менее 5 см. Пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость была в два раза выше и составила 64 % в экспериментальной группе по сравнению с 31,5 % в контрольной группе ($p = 0,025$). Следует отметить, что это улучшение выживаемости не сопровождалось увеличением токсичности, связанной с лечением. Пятилетняя общая кумулятивная выживаемость во всей группе больных составила 20,3 % [12].

Другое исследование, опубликованное в 2000 г., показало небезопасное подведение высоких доз к опухоли методом БТ высокой мощности дозы с РОД 5 Гр, СОД 15 Гр после дистанционной терапии с РОД 2 Гр, СОД 50 Гр одновременно с ХТ цисплатином и 5-фторурацилом. Отмечена высокая частота поздних лучевых повреждений пищевода 4-ой степени, достигающая 24 %, приводящая к летальным исходам [10].

Результаты проспективного исследования Tudu R. продемонстрировали высокую

Таблица 1

Результаты сочетанной ЛТ

Results of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy

Исследования	n	СОД при ДЛТ, Гр	Доза БТ, Гр	Локальный контроль, %	ОВ, %
Mujis et al.	62	60	12 (2 фр.)	45 (3 года)	11 (5 лет)
Murakami et al. (2011) [9]	87	50–61	10 (4–5 фр.)	49–75 (5 лет)	31–84 (5 лет)
Tamaki et al. (2011) [11]	54	56–60	10 (2 фр.) 9 (3 фр.)	79 (5 лет)	61 (5 лет)
Gaspar et al. (2000) [10]	49	50	10–15 (2–3 фр.)		49 (1 год)
Yorozu et al. (1999)	169	40–61	8–24 (2–4 фр.)	40–80 (2 года)	20–70 (2 года)
Okawa et al.; phase III trial (1999) [12]	103	60	10 (2 фр.)		20 (5 лет)
Kumar et al. (1993) [13]	75	40–55	8–10 10–12 12–15	38 (1 год)	39 (1 год)

Примечания: ДЛТ — дистанционная ЛТ (external beam radiotherapy); БТ — брахитерапия (brachytherapy); ОВ — общая выживаемость (overall survival)

частоту локального контроля опухоли у больных местнораспространенным РП с применением брахибуста высокой мощностью дозы 10 Гр за 2 фракции после химиолучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия проводилась РОД 2 Гр, СОД 44 Гр одновременно с химиотерапией препаратами цисплатин + капецитабин. Частота ответа опухоли при медиане наблюдения 10 мес составила 89,2 %. Острая гематологическая токсичность 3-ей степени отмечена у 21,4 % больных. Эзофагиты 1–2-ой степени наблюдались у 49,9 % больных [16].

В нашем исследовании при медиане наблюдения за больными 12 мес частота ответа опухоли (полная+частичная регрессия опухоли) достигнута у 90 % больных. Острая гематологическая и негематологическая токсичность 3–4-ой степени не выявлена ни у одного пациента. Эзофагиты 1-ой и 2-ой степени отмечались у 60 % и 40 % больных соответственно.

Частота сердечно-сосудистых и бронхопульмональных заболеваний заметно увеличивается у больных старше 60 лет. Наличие тяжелой сопутствующей патологии у больных РП усугубляет течение и прогноз основного заболевания.

В нашем исследовании медиана возраста больных РП составила 65 лет. Все больные имели тяжелую сердечно-сосудистую и бронхопульмональную сопутствующую патологию, в связи с чем всем больным было отказано в хирургическом лечении. Представление о взаимосвязи прогноза больных РП с тяжелой сопутствующей патологией позволяет разработать оптимальное лечение, улучшить результаты лечения и качества жизни больных.

Единственным методом лечения данных больных является ХЛТ, которая может привести к повышению риска смерти от сопутствующих заболеваний. Риск смерти от сердечных заболеваний у больных РП после ЛТ оценили Frandsen J. et al [17]. Исследователи проанализировали данные 40 778 больных РП, зарегистрированных в базе данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). База данных SEER позволила идентифицировать пациентов, которым хирургическое вмешательство не выполнялось

из-за сопутствующих заболеваний. Авторы выявили повышенный риск смерти от сердечных заболеваний у больных с сопутствующими заболеваниями, которым проводилась ЛТ [17]. Для клиницистов данная информация важна, так как скрининг и лечение больных с потенциальными факторами сердечного риска должны проводиться в течение и после ЛТ, чтобы снизить риск смерти от сердечных заболеваний. Все пациенты в нашем исследовании находились под наблюдением кардиолога и терапевта в течение лечения и после завершения. В ходе проведения наблюдения удалось оптимизировать назначенную сопроводительную терапию больным и завершить запланированную радикальную программу лечения всем больным.

Результаты многих исследований указывают на важность минимизации дозы на сердце при планировании ЛТ больным РП. Текущие знания о параметрах дозы / объема, которые наилучшим образом ограничивают кардиальную токсичность, основаны на сериях с ограниченным числом пациентов, на моделях и на опыте лечения других злокачественных новообразований. Протоколы ХЛТ больных РП рекомендуют ограничивать среднюю дозу на сердце менее 27 Гр и на легкие — менее 20 Гр. [17]. В нашем исследовании мы применяли дистанционную ЛТ по технологии IGRT, которая позволила минимизировать среднюю дозу на сердце до 9,2 Гр, а на лёгкие до 16 Гр. При медиане наблюдения за больными 12 мес постлучевых повреждений сердца не выявлено. Этот срок достаточен для оценки риска коронарного события, поскольку значительное увеличение риска смерти от сердечных заболеваний диагностируется в течение первого года после завершения ЛТ. Этот результат оказался значимым на основании проведенного многофакторного анализа по оценке риска от сердечных заболеваний у больных РП после ЛТ [17]. Аналогичная временная шкала была продемонстрирована Darby et al, которые показали увеличение на 16,3 % риска серьезного коронарного события от 0 до 4 лет после ЛТ больных раком молочной железы [18]. При лимфоме Ходжкина исследования также показали

раннее повышение риска сердечных заболеваний после ЛТ [19, 20].

Достоверно доказано, что из-за снижения массы тела у больных РП ухудшается прогноз заболевания и снижается выживаемость. Ранний скрининг на недостаточность питания важен для улучшения результатов лечения больных РП. При диагностике РП происходят изменения углеводного, липидного и белкового обмена в результате системного действия опухоли и алиментарной недостаточности, связанной с дисфагией. Провоспалительные цитокины, продуцируемые опухолью, нарушают метаболизм в организме, вызывая потерю веса, снижение индекса массы тела, усталость, депрессию и снижение физической активности. Проведенные исследования показывают, что потеря веса и снижение индекса массы тела до начала лечения наблюдается у 74 % больных РП [21]. В нашем исследовании потеря веса и снижение индекса массы тела до начала лечения отмечалась у 80 % больных.

Доказано, что повышенный расход энергии в состоянии покоя выше при РП, раке желудка, поджелудочной железы и легких по сравнению с другими злокачественными новообразованиями, что происходит из-за гиперметаболизма, приводящего к отрицательному азотистому балансу. Чтобы поддерживать вес и предотвратить прогрессирование нутритивной недостаточности, у больных РП потребление пищи должно соответствовать энергетическим потребностям. Нутритивная поддержка в дополнение к основному питанию, проводимая на ранних этапах диагностики, на всех этапах лечения и после завершения помогают ограничить недоедание и потерю веса больным РП. В нашем исследовании введение нутритивной поддержки привело к стабильной массе тела у 75 % больных, к увеличению массы тела у 25 %, к нормализации показателей сывороточного альбумина у 87,5 % больных.

Важнейшим условием эффективности лечения онкологических больных является восстановление или сохранение качества жизни. Для определения качества жизни используется наиболее чувствительный для

онкологических больных опросник EORTC QLQ-C30 и специфичные анкеты для каждой локализации отдельно, и в частности для РП применяется анкета QLQ-OES24. По данным исследователей, дисфагия, боль, снижение аппетита и эмоциональное состояние являлись доминирующими факторами риска ухудшения качества жизни больных РП [22]. Мы не встретили работ по оценке динамики качества жизни больных РП после одновременной ХЛТ.

В нашем исследовании по данным опросника QLQ-C30 доминирующими факторами, влияющими на качество жизни больных, явилось общее состояние здоровья и эмоционального функционирования. После завершения лечения выявлена положительная динамика со стороны общего состояния здоровья (+22,2) и эмоционального функционирования (+10,3). При оценке качества жизни по анкете QLQ-OES24 наиболее важными факторами, свидетельствующим об улучшении качества жизни больных после завершения лечения, стало купирование дисфагии (70 %), улучшение питания (55 %), увеличение массы тела (25 %).

Таким образом, одновременная ХЛТ с эскалацией дозы методом БТ высокой мощности дозы является эффективным методом лечения больных неоперабельным РП. Преимущество выполнения брахибуста на опухоль заключается в возможности концентрации максимальных доз облучения непосредственно в мишени при минимизации воздействия на критические органы и ткани. Применение брахибуста после ХЛТ является возможным вариантом получения более высокой дозы в мишени для улучшения локального контроля опухоли и приемлемых осложнений. При проведении ХЛТ важно оценить общее состояние больных, нутритивный статус, наличие сопутствующих заболеваний с целью дополнения сопроводительной терапии и нутритивной поддержки больным РП к радикальной программе лечения. Данный подход позволяет завершить радикальный курс лечения при высоких цифрах локального контроля опухоли с минимальным числом осложнений и повышением качества жизни.

Список литературы

1. Then EO, Lopez M, Saleem S, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World J Oncol*. 2020 Apr; 11(2):55-64. Published online 2020 Mar 29. DOI: 10.14740/wjon1254.
2. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factor. *Review Clin J Gastroenterol*. 2020 Dec;13(6):1010-21. DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
4. Клинические рекомендации «Рак пищевода». Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. 2018. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под редакцией Каприна АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО. Москва. 2020. 239 с. [Clinical guidelines Esophageal cancer. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Clinical Oncology, 2018. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadov AO. Moscow. 2020. 239 p. (In Russian)].
5. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group*. 1999 May 5; 281(17):1623-7. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623.
6. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RG, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1167-74. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1167
7. Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. *Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:127-132. doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00231-9.
8. Lettmaier S, Strnad V. Intraluminal brachytherapy in oesophageal cancer: defining its role and introducing the technique. *J Contemp Brachytherapy*. 2014 Jun; 6(2):236-41. Published online 2014 Jun 28. DOI: 10.5114/jcb.2014.43780.
9. Murakami Y, Nagata Y, Nishibuchi I, et al. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012; 17:263-71. DOI: 10.1007/s10147-011-0285-4.
10. Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer*. 2000;88:988-95. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000301)88:5<988::AID-CNCR7>3.0.CO;2-U.
11. Tamaki T, Ishikawa H, Takahashi T, et al. Comparison of efficacy and safety of low-dose-rate vs. high-dose-rate intraluminal brachytherapy boost in patients with superficial esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2012;11:130-6. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.05.008.
12. Okawa T, Dokiya T, Nishio M, et al. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. *Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:623-8. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00253-9.
13. Kumar MU, Swamy K, Supe SS, et al. Influence of intraluminal brachytherapy dose on complications in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:1069-72. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90525-z.
15. Moni J, Nori D. The pitfalls and complications of radiation therapy for esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am*. 1994;7:565-85.
16. Tudu R. A prospective comparative study between concurrent chemoradiation with brachytherapy boost with concurrent chemoradiation alone in locally advanced cancer esophagus. *South Asian J Cancer*. 2020 Jan-Mar; 9(1):20-2. DOI: 10.4103/sajc.sajc_63_19.
17. Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *JCO*. 2015; 6(5):516-22. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.040.
18. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98. 10.1056/NEJMoa1209825.
19. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21:3431-9.23. DOI:10.1200/JCO.2003.07.131.
20. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:206-14. DOI: 10.1093/jnci/djk029.
21. Furuta M, Yokota T, Tsushima T, Todaka A. Comparison of enteral nutrition with total parenteral nutrition for patients with locally advanced unresectable esophageal cancer harboring

- dysphagia in definitive chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;1-9 DOI: 10.1093/jjco/hyz089.
22. Fayers P, Bottomley A EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer.* 2002;38(Suppl 4):125-33. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00448-8.
23. Klimas AS. Quality of life of patients with cancer of the esophagus and cardioesophageal cancer. *Biomed Biosoc Anthropol.* 2018;(31):18-28. DOI: 10.31393/bba31-2018-03.

Вклад авторов

И.А. Гладиллина: первичные осмотры и опрос пациентов, включенных в исследование, проведение сеансов лучевой терапии и брахитерапии, разработка дизайна исследования, участие в онкологических консилиумах, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

М.А. Шабанов: исследование биоптатов ткани опухоли, написание патологоанатомических заключений пациентам, включенным в исследование.

Ф.О. Захидова: первичные осмотры и опрос пациентов, включенных в исследование, проведение сеансов лучевой терапии и брахитерапии, участие в онкологических консилиумах.

О.А. Малихова: участие в онкологических консилиумах, определение объема обследования пациентов и тактики лечения, проведение первичных эзофагогастродуоденоскопий, проведение эзофагогастродуоденоскопий в ходе динамического наблюдения пациентов, включенных в исследование, выполнение биопсий опухоли, наложение навигационных рентгеноконтрастных эндоскопических клипс.

В.Е. Жорова: проведение первичных эзофагогастродуоденоскопий, проведение эзофагогастродуоденоскопий в ходе динамического наблюдения пациентов, включенных в исследование, выполнение биопсий опухоли, наложение навигационных рентгеноконтрастных эндоскопических клипс, написание текста статьи, оформление статьи.

С.М. Иванов: участие в консилиумах, принятии тактики лечения.

О.Б. Хайдар: участие в онкологических консилиумах, определение объема обследования пациентов и тактики их лечения.

Л.А. Ватакмадзе: участие в онкологических консилиумах, определение объема обследования пациентов и тактики их лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Сведения об авторах

Гладиллина Ирина Анатольевна — ведущий научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры «Онкология и лучевая терапия» лечебного факультета Российский НИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. SPIN-код: 1477-9565.

Шабанов Михаил Александрович — ведущий научный сотрудник НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук.

Захидова Фахмина Османовна — аспирант отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Трякин Алексей Александрович — заведующий отделением НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук.

Малихова Ольга Александровна — заведующая отделением НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО минздрава РФ, доктор медицинских наук.

Жорова Вероника Евгеньевна — ординатор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. veronika-zhorova@mail.ru

Иванов Станислав Михайлович — старший научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Абу-Хайдар Омар Бассамович — старший научный сотрудник НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Ватакмадзе Леван Арчилович — главный научный сотрудник НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

RADIOTHERAPY

Immediate Results of Concurrent Chemoradiotherapy with Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma**I.A. Gladilina^{1,2}, M.A. Shabanov¹, F.O. Zakhidova¹, A.A. Tryakin¹, O.A. Malikhova¹, V.E. Zhorova¹, S.M. Ivanov¹, O.B. Abu-Khaidar¹, L.A. Vashakmadze¹**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: 0152@mail.ru;

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

Abstract

Background: The incidence of esophageal cancer is increasing. In this connection, the search for the most effective methods of treating this disease continues. In most patients, esophageal cancer is diagnosed at III–IV stages of the disease. Currently, the standard of treatment for inoperable patients is chemo radiotherapy. Brachytherapy is one of the perspective methods of radiation therapy. Using of brachytherapy in the complex treatment of patients with esophageal cancer makes possible to increase the radiation dose without increasing the risk of complications after treatment.

Methods: The study included 20 patients with inoperable esophageal cancer (most of them with III stages, 60 %). The age of the patients is from 51 to 89 years, ECOG performance status ½ (25 %/75 %), dysphagia score 1/2/3–4 (25 %, 50 %, 25 %). All patients were diagnosed with esophageal squamous cell carcinoma. Most patients were with tumor in the middle third of the esophagus (70 %). The greatest length of the tumor was 10 cm. On the first stage of treatment patients underwent external-beam radiation therapy 46 Gy in 2 Gy fractions with simultaneous chemotherapy. After that, brachytherapy was performed (single dose of 5 Gy, 2 fractions with an interval of 6–7 days, 62,8 Gy (EQD2, $\alpha/\beta = 10$ Gy).

Results: Patients received therapy support for cardiovascular and lung diseases and nutritional support before, during and following chemoradiotherapy. There were no patients with hematological toxicity grade 3–4. Esophagitis grade 2 was noted in 40 % of patients, grade 1 in 60 % of patients. Esophagitis resolved on its own 2 weeks after completion of therapy. Complete tumor regression was observed in 10 % of patients, partial regression in 80 % of patients, stabilization of tumor process was observed in 10 % of patients. All patients have a poor QOL due to physical and psychological disorders. The general health situation and physical function after 3 months of treatment was improved compared to the prior to treatment period.

Key words: *esophageal squamous cell carcinoma, brachytherapy, concurrent chemoradiotherapy, quality of life, nutrition status*

For citation: Gladilina IA, Shabanov MA, Zakhidova FO, Tryakin AA, Malikhova OA, Zhorova VE, Ivanov SM, Abu-Khaidar OB, Vashakmadze LA. Immediate Results of Concurrent Chemoradiotherapy with Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):9-22 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-9-22

Information about the authors:

Gladilina I.A. <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>.
Shabanov M.A. <https://orcid.org/0000-0002-7090-7447>.
Zakhidova F.O. <https://orcid.org/0000-0003-4312-7696>.
Tryakin A.A. <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>.
Malikhova O.A. <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>.
Zhorova V.E. <https://orcid.org/0000-0003-2904-0527>.
Ivanov S.M. <https://orcid.org/0000-0003-1958-7262>.
Abu-Khaidar O.B. <https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>.
Vashakmadze L.A. <https://orcid.org/0000-0002-5635-3572>.

ПЭТ/КТ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ВАРИАНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

**А.Л. Долбов, А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко, М.И. Школьник,
Д.Г. Прохоров, О.А. Богомолов, М.Ш. Шихзадаев**

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова
Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

Контакты: Артём Леонидович Долбов, art.dolbov@yandex.ru

Реферат

Представлен обзор литературы по современным возможностям радионуклидной визуализации рака предстательной железы. Рассмотрены различные взгляды и опыт использования ПЭТ/КТ для визуализации рака предстательной железы. Особое внимание уделено применению различных радиофармпрепаратов (РФП), используемых в стадировании, рестадировании рака предстательной железы, а также мониторинге ответа на проведенное лечение. Освещены достоинства и недостатки большинства РФП, применяемых для поиска рецидива заболевания, а также особенности их использования в различных клинических ситуациях. Обсуждены особенности влияния гормональной терапии рака предстательной железы на визуализацию.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, рак предстательной железы, ^{68}Ga -ПСМА, ^{11}C -холин, ^{18}F -ПСМА, лимфатические узлы, гормональная терапия, ПЭТ/МРТ, ПЭТ-визуализация

Для цитирования: Долбов А.Л., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н., Школьник М.И., Прохоров Д.Г., Богомолов О.А., Шихзадаев М.Ш. ПЭТ/КТ-визуализация рака предстательной железы. Современные варианты радиофармпрепаратов. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):23-36.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-23-36

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее часто встречаемых опухолей мочеполовой системы у мужчин. В структуре смертности от злокачественных новообразований среди мужского населения Российской Федерации РПЖ занимает одно из лидирующих положений [1]. У мужчин моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко, однако с увеличением возраста риск развития данной патологии увеличивается. В возрастной группе старше 75 лет частота заболеваемости РПЖ по сравнению с мужчинами 50–54 лет выше в 20–80 раз [2]. К факторам, ассоциированным с повышенным риском возникновения РПЖ, относят наследственность, наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), наличие герминальной мутации в гене BRCA2, рак молочной железы и/или рак яичников у родственников первой ли-

нии, расовая принадлежность, употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения и жаренного мяса, а также работа, сопряженная с профессиональными вредностями [3]. Метастазирование РПЖ осуществляется лимфогенным (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий), и гематогенным (кости, внутренние органы, лимфоузлы, мягкие ткани) путями [4]. В зависимости от стадии процесса подбирается адекватный способ лечения, а также последующий мониторинг результатов [5]. В связи с этим большое внимание уделяется диагностике и стадированию РПЖ, так как это напрямую связано с продолжительностью и качеством жизни мужчин.

Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РПЖ [6], пациентам с впервые выявленным РПЖ, находящимся в группе среднего и высокого

риска, показано проведение исследования брюшной полости и малого таза методами рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и/или рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с целью стадирования заболевания по категориям Т, N и М. Для диагностики костных метастазов показано выполнение остеосцинтиграфии с радиофармпрепаратами (РФП), меченными ^{99m}Tc .

Следует отметить, что КТ и МРТ основаны на анатомической визуализации и имеют определенные ограничения, связанные с возможностью оценки только структурных и количественных изменений в тканях, а их суммарная чувствительность и специфичность составляют около 40 % и 89 % соответственно [7, 8]. Существенным недостатком остеосцинтиграфии скелета является невысокая разрешающая способность, при этом чувствительность метода составляет в среднем 78 % и специфичность — 48 %. Большинство ложноположительных случаев обусловлено преимущественно неспецифическим накоплением РФП в доброкачественных поражениях костей (дегенеративные изменения, эозинофильная гранулема, фиброзная дисплазия), а также в области переломов [9, 10].

В последнее время стремительными темпами идет развитие методов функциональной визуализации на основе МРТ (МР-спектроскопия, МР-перфузия, диффузионная МРТ) и гибридных технологии ядерной медицины (прежде всего, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)) с различными метаболическими и рецепторными РФП. Анализ опубликованных работ, посвященных этому направлению в визуализации РПЖ, демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности на разных этапах диагностического поиска, будь это стадирование или оценка эффективности лечения.

Применение ^{18}F -ФДГ при стадировании РПЖ и мониторинге лечения

Одним из первых РФП для использования в онкологической практике стала

^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Этот препарат активно накапливается в клетках злокачественных опухолей за счет усиленного анаэробного гликолиза (эффект Варбурга) [11]. Однако из-за низкой гликолитической активности, свойственной клеткам РПЖ, и неблагоприятного соотношения опухоль/фон вследствие физиологической гиперфиксации в мочевыводящих путях, эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первичном стадировании рака предстательной железы оказалась невысокой: чувствительность и специфичность метода, как правило, не превышает 65 % и 85 % соответственно [12, 13]. В ряде работ была продемонстрирована взаимосвязь повышения накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани с увеличением показателя Глисона, клинической стадии и уровня ПСА в сыворотке крови [14–16]. Вследствие этой особенности применение ^{18}F -ФДГ у пациентов с умеренной и высокой степенью дифференцировки РПЖ не представляется целесообразным.

По данным литературы, чувствительность и специфичность ^{18}F -ФДГ в диагностике метастатического поражения лимфоузлов и костей скелета составляют 27, 98 и 8, 98 % соответственно [17, 18].

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики местного рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) не получило должного распространения из-за физиологического накопления РФП в мочевыводящих путях, что затрудняет визуализацию ложа предстательной железы [19]. При уровне ПСА 2,4 нг/мл ($9,5 \pm 2,2$ нг/мл) и скорости удвоения ПСА 1,3 нг/мл ПЭТ/КТ сканирование с ^{18}F -ФДГ позволило обнаружить местный рецидив только в 8–31 % случаев [20, 21].

При диагностике рецидива РПЖ после лучевой терапии чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составляют 61,6 и 75 % соответственно [22].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может применяться для мониторинга ответа на проведенное системное лечение: возникновение отчетливой тенденции к снижению уровня накопления РФП (SUV) свидетельствует об эффективности лечения и ответе опухоли на проводимую химиогормональную терапию [23].

В связи с вышеуказанными ограничениями и относительно невысокой информативности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании РПЖ, был разработан и внедрен в клиническую практику целый ряд метаболических и рецепторных РФП с различными механизмами накопления в опухолевой ткани.

Применение ^{11}C - и ^{18}F -холина и ^{11}C -ацетата при стадировании РПЖ

В 1997 г. был синтезирован первый туморотропный препарат для диагностики РПЖ — метилхолин, меченный ^{11}C . В 2002 г. были предложены новые РФП — метилхолин и этилхолин, меченные ^{18}F . Известно, что в злокачественной опухоли определяется усиление активности холинкиназы, что приводит к повышенному накоплению фосфорилхолина и синтезу фосфолипидов, необходимых для строительства клеточных мембран. Активный рост патологической ткани, наблюдаемый при РПЖ, сопровождается гиперфиксацией РФП в опухоли и её метастазах. В 1999 г., был представлен еще один радиофармпрепарат, применяемый для визуализации РПЖ — ^{11}C -ацетат [24], механизм работы которого также связан повышенным синтезом липидов клеточных мембран.

Исследования, посвященные применению этих РФП в первичной диагностике РПЖ, свидетельствуют о невысоких значениях чувствительности и специфичности метода. Так, для ^{18}F -холина эти показатели составляют 86,5 и 72 %, для ^{11}C -холина — 61,9 и 43 %, ^{11}C -ацетата — 62 и 80 % соответственно. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты обусловлены, прежде всего, повышенным накоплением ^{18}F - и ^{11}C -холина и ^{11}C -ацетата в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и воспалительных изменениях [25, 26].

С целью повышения диагностической информативности метода для РПЖ были определены пороговые значения накопления SUV. Так, при использовании ^{11}C -холина этот показатель составил $3,5 \pm 1,3$, ^{18}F -холина — $6,0 \pm 2,0$, ^{11}C -ацетата — $\text{SUV} = 4,3 \pm 1,2$. Аналогичные показатели при доброкачественных изменениях

определялись на уровне $2,1 \pm 0,6$, $3,8 \pm 1,4$ и $2,2 \pm 0,4$ соответственно [27–29].

При диагностике метастатического поражения скелета было показано, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F - и ^{11}C -холином выше, чем у МРТ: 93 и 98 % против 79 и 88 % соответственно [30, 31]. Однако при использовании ПЭТ/КТ с холином могут возникать ложноположительные результаты, обусловленные относительно невысокой пространственной разрешающей способностью ПЭТ (около 5 мм), а также неспецифическим накоплением РФП в областях дегенеративных изменениях костей скелета и зонах переломах [32].

Для диагностики костных метастазов достаточно широко используется ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF. Преимуществами данного остеотропного РФП является высокая чувствительность и специфичность не только при остеобластических метастазах, но и при метастатическом поражении костного мозга, которые не визуализируются с помощью остеосцинтиграфии или рентгенологических методов диагностики [33–35]. Так, в исследовании Even-Sapir et al [34] чувствительность и специфичность остеосцинтиграфии составили 70 и 57 % соответственно, в то время как при ПЭТ/КТ с фторидом натрия значения этих показателей определялись на уровне 100 % и 100 %. В 2019 г. Zhou et al провели сравнительное исследование ПЭТ/КТ с производными холина, ^{18}F -NaF, МРТ, а также остеосцинтиграфии в диагностике метастатического поражения скелета. При этом чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с производными холина составили 87–88 % и 91–99 %, ^{18}F -NaF — 83–98 %, МРТ — 91–96 % и остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — 86–95 % соответственно [36]. В опубликованных работах также был затронут вопрос о ложноположительных результатах, связанных с неспецифическим накоплением ^{18}F -NaF в доброкачественных и посттравматических изменениях костной ткани. С целью повышения специфичности метода и уменьшения числа диагностических ошибок авторами рекомендовано проводить детальный анализ полученных ПЭТ-изображений в сочетании с оценкой структурных изменений, выявляемых по данным КТ.

^{11}C - и ^{18}F -холин и ^{11}C -ацетат при рецидиве РПЖ

В мировой литературе широко изучены возможности применения ПЭТ/КТ с производными холина (^{11}C - и ^{18}F -), с ^{11}C -ацетата для диагностики рецидива РПЖ после радикального лечения. В систематическом обзоре и мета-анализе, посвящённом применению ПЭТ/КТ ^{11}C - и ^{18}F -холином у пациентов с биохимическим рецидивом, объединенная чувствительность и специфичность данных РФП составляли 85 % (95 % ДИ 79–89 %) и 88 % (95 % ДИ 73–95 %) соответственно [37]. В ряде крупных исследований была установлена взаимосвязь вероятности обнаружения рецидива РПЖ при повышении уровня ПСА: суммарный процент для ПЭТ/КТ с ^{11}C - и ^{18}F -холином при ПСА 0,23–1 нг/мл составлял 19–20 %, при ПСА 1–3 нг/мл — 44–46 % и для ПСА 3–5 нг/мл 82 %, а для ^{11}C -ацетата при ПСА менее 0,8 нг/мл — 55 %, при ПСА 0,8–2 нг/мл — 62 %, 2–5 нг/мл — 81 % [37–40].

Было показано, что для выявления местного рецидива РПЖ более оправдано применение мультипараметрической МРТ (mpMRT), чем ПЭТ/КТ с РФП на основе холина, так как ее чувствительность и специфичность превышают аналогичные показатели последней (88 и 92 % против 62 и 86 % соответственно) [41–44]. Однако при метастатическом поражении лимфоузлов суммарная чувствительность 40 % и специфичность 89 % МРТ и КТ [8] уступает ПЭТ/КТ с производными холина и с ^{11}C -ацетатом — 55 % и 98 % [45–47].

Таким образом, можно отметить, что с появлением РФП на основе холина, ^{11}C -ацетата и ^{18}F -NaF начался новый этап развития лучевой визуализации РПЖ. В зарубежной и отечественной литературе опубликованы многочисленные исследования и обзоры, посвященные применению этих РФП. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении показателей выживаемости больных, обусловленном изменением тактики лечения после совокупного анализа данных о распространенности процесса при стадировании и при мониторинге ответа на лечение РПЖ по результатам ПЭТ/КТ. Тем не менее, необходимость дальнейшего повышения показателей чув-

ствительности и специфичности метода в диагностике РПЖ неизбежно диктует необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых, более специфических туморотропных РФП с рецепторным механизмом накопления в опухоли.

Применение РФП на основе простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) при первичном стадировании РПЖ и при рецидиве заболевания

За последнее десятилетие в радионуклидной диагностике рака предстательной железы произошли большие перемены. Повышенное внимание теперь адресовано разработке и использованию рецепторных РФП на основе простат-специфического мембранного антигена (ПСМА), также известного как глутаматная карбоксипептидаза II (GCP II), N-ацетил-L-аспартил-L-глутаматная пептидаза I (NAALADase I). После внутривенного введения РФП взаимодействует с рецепторами ПСМА в мембранах клеток и проникает внутрь, накапливаясь в цитоплазме. Чем больше рецепторов ПСМА в клетках, тем активнее происходит процесс накопления РФП, который проявляется горячим очагом при ПЭТ-визуализации [48].

В норме рецепторы ПСМА присутствуют в клетках слезных и слюнных желез, печени, почках, селезенке, тонкой и толстой кишках, а также в здоровой ткани предстательной железы [49, 50]. При этом в клетках аденокарциномы предстательной железы и её метастазах наблюдается гиперэкспрессия рецепторов ПСМА [51]. Kabasakal et al [52] и Wright et al [53] выявили прямую зависимость между степенью дифференцировки опухоли (шкала Глисона) и гиперэкспрессией ПСМА в клетках РПЖ, в том числе при кастрат-резистентной форме заболевания — чем выше показатель Глисона, тем больше накапливается ^{68}Ga -ПСМА. При этом ПСМА может быть использован в качестве тканевого биомаркера РПЖ как в диагностике, так и при радионуклидной терапии.

В мировой литературе подробно проведен анализ доклинических испытаний РФП с радионуклидами ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I ,

^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{111}In , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{225}Ac , ^{213}Bi и ^{211}At на основе ПСМА для ПЭТ/КТ-диагностики и радионуклидной терапии [54]. На основании полученных данных в состав молекулы были включены позитронно-излучающие изотопы, обладающие коротким периодом физического полураспада — ^{68}Ga и ^{18}F [55]. Радионуклид ^{68}Ga , в силу его физико-химических характеристик (небольшой период физического полураспада — 68 мин, высокая доля позитронного распада, способность связываться с целым рядом хелатирующих агентов и возможность производства на $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генераторе) является оптимальным радионуклидом для связывания с ПСМА, что наилучшим образом подходит для применения в ПЭТ/КТ [56].

Многочисленные доклинические исследования с ^{68}Ga -ПСМА-11 продемонстрировали высокую аффинность этого препарата к человеческому ПСМА, а в 2013 г. появились первые работы, выполненные на небольшой группе пациентов (37 человек), посвященные особенностям биораспределения и оценке диагностических возможностей ^{68}Ga -ПСМА у больных с биохимическим рецидивом после радикального лечения (химиотерапия/лучевая терапия/хирургическое лечение, средний уровень ПСА: 3,3 нг/мл, диапазон: 0,01–148 нг/мл, медиана индекса Глисона 7,0) [57]. При этом повышенное физиологическое накопление РФП наблюдалось в слезных и слюнных железах, печени, селезенке, тонкой кишке, почках и мочевыводящих путях, а также в неизмененной предстательной железе. У 31 пациента (83,8 %) на фоне физиологического накопления РФП выявлялись очаги гиперфиксации РФП в других органах и тканях, природа которых была расценена как метастатическая, что впоследствии было подтверждено результатами биопсии. В группе пациентов с уровнем ПСА менее 2,2 нг/мл очаги патологической гиперфиксации РФП выявлялись в 60 % случаев, а при ПСА свыше 2,2 нг/мл — у 100 % больных. Последовательное сканирование всех пациентов через 60 и 180 мин после введения РФП позволило установить наличие стабильной аккумуляции РФП в очагах поражения на протяжении 3 ч и отметить снижающийся с течением време-

ни уровень концентрации РФП в плазме крови и в не измененных органах и тканях. В 2019 г. Perera M et al опубликовали результаты крупномасштабного ретроспективного исследования, основанного на анализе 37 опубликованных статей с суммарным количеством пациентов 4790, которым выполняли ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА для диагностики рецидива после радикальной простатэктомии. Положительные результаты ПЭТ/КТ сканирования с ^{68}Ga -ПСМА увеличивались при более высоких уровнях простат-специфического антигена (ПСА). Для категорий ПСА 0–0,19, 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1–1,99 и ≥ 2 нг/мл положительные результаты составили 33, 45, 59, 75 и 95 % соответственно [58].

Таким образом, даже при относительно низких уровнях ПСА в плазме крови применение ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA (^{68}Ga -ПСМА-11) позволяло достаточно точно выявлять рецидив РПЖ и вторичные изменения в других органах и тканях с высоким отношением накопления РФП в опухоли к фону. Результаты проведенных клинических испытаний различных вариантов ^{68}Ga -ПСМА (^{68}Ga -ПСМА-11, ^{68}Ga -ПСМА-617 и ^{68}Ga -ПСМА-I&T) продемонстрировали, что существенных различий в биораспределении и диагностической эффективности среди них не выявлено [59].

Многообещающие результаты ПЭТ/КТ визуализации с РФП на основе ПСМА способствовали появлению многочисленных сравнительных исследований, в которых освещались преимущества и недостатки уже известных РФП, применяемых для стадирования РПЖ и поиска рецидива заболевания после радикального лечения.

В 2014 г. Afshar-Oromieh A et al одни из первых проводили сравнение диагностической эффективности препарата ^{68}Ga -ПСМА-11 с ^{18}F -холином в выявлении патологических очагов у 32 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ [60]. Результаты их исследования продемонстрировали высокую эффективность ^{68}Ga -ПСМА-11 в выявлении метастазов РПЖ. Так, при использовании лиганда ПСМА было обнаружено 78 очагов у 32 пациентов, в то время как ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином позволила выявить только

56 очагов у 26 пациентов. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 продемонстрировала высокую информативность в диагностике метастазов РПЖ при различных уровнях ПСА. При уровне ПСА более 2,82 нг/мл чувствительность ПЭТ/КТ ^{68}Ga -ПСМА-11 составляла — 100 %, тогда как при использовании ^{18}F -холина — 91 %. У пациентов с ПСА менее 2,82 нг/мл чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 определялась на уровне 69 %, в то время как тот же показатель для ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином был заметно ниже (44 %).

Согласно рекомендациям NCCN-2019 [61] и EAU-2016 [62], при первичном стадировании РПЖ рекомендуется принимать во внимание критерии D'Amico [63], согласно которым ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА целесообразно выполнять тем пациентам, у которых показатель Глисона составляет более 7 баллов и уровень ПСА превышает 10 нг/мл. При диагностике местного распространения РПЖ возможности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА ограничены и уступают МРТ, так как пространственное разрешение МРТ выше, и это позволяет более детально определить морфологические изменения в предстательной железе и окружающих тканях [64]. Чувствительность и специфичность при экстракапсулярном распространении опухоли для МРТ составляют 58 % (95 % ДИ: 47–68 %) и 0,96 % (95 % ДИ: 95–97 %) соответственно [65]. Однако при визуализации метастатического поражения лимфоузлов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА превосходит МРТ и КТ по чувствительности и специфичности [66]. Этот тезис подтверждают результаты крупного исследования, которое включало 1597 пациентов со средним и высоким индексом риска РПЖ. Объединенная чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА составляли 65 % (95 % ДИ: 49–79 %) и 94 % (95 % ДИ: 88–97 %) соответственно, в то время как соответствующие значения mрМРТ равнялись 41 % (95 % ДИ: 26–57 %) и 92 % (95 % ДИ: 86–95 %) [67]. Полученная разница в информативности объясняется тем, что метастатическое поражение лимфатических узлов по данным КТ и МРТ определяется на основании увеличения их размера, тогда как ПЭТ/КТ позво-

ляет выявить метастазы в неувеличенных лимфатических узлах [68].

Тем не менее, следует отметить, что в 8–12 % случаев авторы перечисленных выше работ отмечают наличие ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА, обусловленных ограничением пространственного разрешения ПЭТ-сканера, из-за чего не выявляются метастатически измененные лимфоузлы диаметром менее 5 мм. Кроме того, было сделано предположение о существовании фенотипа РПЖ, характеризующегося низкой экспрессией ПСМА (5–10 % всех случаев заболевания) и отсутствием накопления РФП [69].

Активно проводят исследования, демонстрирующие высокую эффективность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА в диагностике метастатического поражения скелета. Так, например, Zhou et al оценивали возможности стандартных методов визуализации в диагностике метастатического поражения скелета по отношению к ^{68}Ga -ПСМА. Чувствительность и специфичность для ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА составили 97 % и 100 %, что уверенно опережало возможности ПЭТ/КТ с производными холина — 87 % и 88 % и 91 % и 99 %, ^{18}F -NaF — 83 % и 98 %, МРТ — 91 % и 96 % и остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — 86 % и 95 % [35] соответственно.

Применение меченных ^{18}F РФП на основе простат-специфического мембранного антигена

Визуализация методом ПЭТ/КТ на основе ПСМА при РПЖ с ^{68}Ga -мечеными соединениями быстро стала частью обычной клинической помощи во многих странах мира. Тем не менее, в последние годы наблюдается активное изучение и разработка новых соединений на основе ПСМА, меченных ^{18}F . Активный интерес к ^{18}F -ПСМА обусловлен рядом причин, таких как производство ^{18}F с помощью циклотрона, что обеспечивает получение большого объема препарата, более длинный период полураспада (110 мин у ^{18}F против 68 мин у ^{68}Ga). Это позволяет транспортировать РФП в другие отдаленные медицинские центры и выполнять отсроченное сканирование для улучшения точности диагностики. Кроме того,

имеется более высокий выход позитронов (96,86 % у ^{18}F против 89,14 % у ^{68}Ga) и более низкая энергия позитронов (633 кэВ против 1 899 кэВ у ^{68}Ga), что, в свою очередь, уменьшает шум изображения, улучшает контрастное разрешение и максимально увеличивает вероятность обнаружения поражений малого размера [70]. Помимо этого, отсутствие накопления ^{18}F -ПСМА в моче является еще одним преимуществом перед препаратами ^{68}Ga -ПСМА, так как это позволяет подробно изучить область анастомоза после радикальной простатэктомии.

Наибольшее применение в повседневной практике из группы РФП на основе ПСМА меченных ^{18}F , получил ^{18}F -ПСМА-1007, так как, в отличие от препаратов первого ^{18}F -DCFBC и второго ^{18}F -DCFPyL поколения, он не задерживался в кровеносном русле, выводился из организма гепатобилиарной системой, а также обладал способностью связывать терапевтические лиганды, что позволяло применять его в радионуклидной терапии РПЖ [71]. Еще одним значимым преимуществом ^{18}F -ПСМА-1007 являлась временная задержка в почках и минимальное накопление в мочевом пузыре, что позволяло детально оценить область анастомоза на наличие рецидива после радикальной простатэктомии. Для ^{18}F -ПСМА-1007 клиренс через мочевыводящие пути составлял всего 1,2 % от введенной активности в течение 0–2 ч и еще 0,7 % через 2–4 ч; для сравнения, 11 % ^{18}F -DCFPyL выводится в течение первых 2 ч через мочевыводящие пути и еще 5 % до 3 ч [72, 73].

Сравнение диагностических возможностей ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{68}Ga -ПСМА-11 с использованием данных иммуногистохимического анализа в качестве эталонного стандарта показало, что при первичном стадировании у 16 больных среднего и высокого риска РПЖ ^{18}F -ПСМА-1007 способен идентифицировать все доминантные поражения РПЖ, с практически идеальным совпадением с результатами ^{68}Ga -ПСМА-11 [74].

Основываясь на полученных данных, Rahbar et al изучили возможности визуализации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 у 100 пациентов с биохимическим рецидивом после

радикальной простатэктомии, которые имели различный уровень ПСА [75]. Оказалось, что при ПСА не более 0,5 нг/мл выявляемость составляла 86 %, при 0,51–1,0 нг/мл — 89 %, а при 1,1–2,0 и более 2,0 нг/мл — 100 %. Giesel et al предоставили дополнительную информацию о диагностической эффективности ^{18}F -ПСМА-1007 у 250 пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии [76]. Было зарегистрировано дальнейшее улучшение общей частоты выявления источника рецидива, в частности, при низком и сверхнизком уровнях ПСА 0,5 — 1 и 0,2 — 0,5 нг/мл с частотой обнаружения 74,5 и 61,5 % соответственно. Кроме того, было отмечено, что низкая почечная экскреция ^{18}F -ПСМА-1007 может дополнительно повысить диагностическую точность при метастазах в лимфатические узлы в малом тазу, особенно если они расположены вдоль мочеточников.

В 2020 г. Rauscher et al провели сравнение ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{68}Ga -ПСМА-11 у 204 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии [77]. Всего было выявлено 369 очагов поражения при сканировании с ^{18}F -ПСМА-1007 и 178 очагов при сканировании с ^{68}Ga -ПСМА-11. Было установлено что при сканировании с ^{18}F -ПСМА-1007 выявлено в 5 раз больше поражений, связанных с доброкачественным происхождением, чем с ^{68}Ga -ПСМА-11 (245 против 52 поражений, соответственно). Наиболее часто наблюдаемыми доброкачественными поражениями было накопление РФП в ганглиях, в лимфатических узлах неспецифического характера и в костях в количестве 43, 31 и 24 % для ^{18}F -ПСМА-1007 и 29, 42 и 27 % для ^{68}Ga -ПСМА-11 соответственно.

Таким образом, несмотря на высокие показатели выявляемости местного рецидива с помощью ^{18}F -ПСМА-1007 после простатэктомии, особенно при сверхнизких значениях ПСА, необходимо помнить о «подводных камнях» неспецифического распределения этого РФП в случае доброкачественных поражений.

Применение ПЭТ/МРТ для визуализации РПЖ

Визуализация РПЖ с помощью гибридных технологий активно совершенствуется и внедряется в повседневную клиническую практику. Появление РФП на основе ПСМА расширило применение ПЭТ/КТ у больных раком предстательной железы. Однако ПЭТ/КТ обладает рядом недостатков, обусловленных, прежде всего, ограничениями метода рентгеновской компьютерной томографии. К ним, относится, прежде всего, относительно невысокая тканевая специфичность, не позволяющая точно оценивать состояние предстательной железы или местное распространение опухоли, а также выявлять метастатическое поражение костного мозга. В связи с этим сравнительно недавно в мировой литературе стали появляться сообщения о применении ПЭТ/МРТ с ПСМА в диагностике РПЖ. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют, что ПЭТ/МРТ с ПСМА имеет большую диагностическую ценность при диагностике РПЖ, чем *tr*МРТ или ПЭТ/МРТ с ПСМА как отдельно взятые модальности [78, 79]. Так, например, экстракапсулярное распространение РПЖ выявлялось лучше при ПЭТ/МРТ с ПСМА, чем с помощью *tr*МРТ (69 % против 46 %) [80]. ПЭТ/МРТ с ПСМА также может играть важную роль в обнаружении метастатических очагов и диагностике местного рецидива РПЖ. Ряд исследований показал, что частота выявления рецидивов заболевания, достигнутая с помощью ПЭТ/МРТ, колеблется от 55 % [81] до 97 % [82]. В частности, при диагностике местных рецидивов информация полученная с помощью ПЭТ/МРТ, была более точной, чем при ПЭТ/КТ и *tr*МРТ, особенно улучшились показатели обнаружения источника при низких уровнях ПСА: при значении менее 0,5 нг/мл — 58–64 %, в то время как при более 2,0 нг/мл — 100 % [83]. Все авторы отметили, что МРТ как часть комплексного ПЭТ/МРТ-исследования имеет решающее значение для выявления местных рецидивов, так как их выявлению не препятствует наличие радиофармпрепарата в мочевом пузыре.

В диагностике метастатического поражения скелета результаты, полученные методом ПЭТ/МРТ для уровня ПСА более 2 нг/мл. сопоставимы с таковыми при ПЭТ/КТ, однако при ПЭТ/МРТ лучевая нагрузка от воздействия ионизирующего излучения ниже на 80 % в сравнении с ПЭТ/КТ [84]. Кроме того, гибридная ПЭТ/МРТ с ПСМА позволяет дополнять данные *tr*МРТ для выявления клинически значимых опухолей и для определения целевого поражения в клиническом сценарии подозрения на РПЖ у пациентов с отрицательными результатами ранее выполненной биопсии. К ограничениям данного метода визуализации можно отнести необходимость коррекции эффекта рассеяния излучения, длительное время сбора данных и ограниченное пространство в мире.

Гормональная терапия РПЖ и ПЭТ-визуализация

Известно, что рак предстательной железы является гормонально зависимой опухолью. В связи с этим гормональная (анти-андрогенная терапия) является одним из ведущих и наиболее эффективных вариантов лечения, позволяющим добиваться ремиссии и стабилизации заболевания у большинства пациентов при генерализованном (метастатическом) РПЖ (IV стадия). У пациентов с локализованным (II стадия) и местнораспространенным (III стадия) РПЖ гормонотерапия (ГТ) также может применяться как самостоятельный метод лечения, но лечебная тактика дополнительно чаще всего предполагает проведение оперативного вмешательства или лучевого воздействия в зависимости от распространенности опухолевого процесса [2, 4, 11–13].

Определенное значение в последнее время придается влиянию гормонального лечения на результаты ПЭТ/КТ. В исследованиях Chiara et al [85] и Evangelista et al [86] было показано, что гормонотерапия у больных РПЖ приводит к снижению уровня захвата ^{11}C - и ^{18}F -холина в опухолевой ткани и метастатических очагах. Кроме того, был сделан вывод, что при планировании лучевой терапии у пациентов с РПЖ целесообразно проводить ПЭТ/КТ до начала курса ГТ. Это свя-

зано с тем, что ГТ приводит к уменьшению объема предстательной железы и снижению SUV в опухолевой ткани, что может привести к недооценке размера зоны при планировании облучения [87].

В настоящее время имеется ограниченное число публикаций, посвященных влиянию ГТ на результаты ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами у больных РПЖ. Так, в экспериментальных исследованиях, проведенных *in vitro* и *in vivo*, наблюдалось увеличение экспрессии ПСМА на фоне ГТ [88]. Однако имеются сведения, что после кастрации и применения энзалутамида общий размер опухоли уменьшался [89]. Дальнейшие исследования показали, что ингибирование рецепторов андрогенов приводит к увеличению экспрессии ПСМА. Однако, с другой стороны, успешное лечение ингибиторами андрогенных рецепторов приводит к уменьшению массы опухоли за счет терапевтически индуцированной гибели клеток. В более поздней работе [90] было выявлено, что у мыши с ксенографтом рака предстательной железы человека на фоне ГТ экспрессия ПСМА увеличивалась в 1,5–2 раза. При этом накопление РФП ^{68}Ga -ПСМА-11 у пациента после гормональной терапии увеличилась в 7 раз по сравнению с исследованием, выполненным до начала лечения. Кроме того, установлено влияние продолжительности приема препаратов-ингибиторов андрогеновых рецепторов на результаты ПЭТ/КТ с ПСМА. Так, при краткосрочном приеме антиандрогенов (диапазон от 1 до 7 нед) [92] определялось увеличение экспрессии ПСМА, в то же время при долгосрочном использовании ГТ (от 10 нед до 7 мес) [92] наблюдалось уменьшение плотности этих рецепторов. Эти данные следует учитывать при проведении ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА у больных РПЖ, несмотря на отсутствие четких рекомендаций по данному вопросу.

Заключение

В последнее время для определения тактики лечения больных РПЖ и индивидуализации используемых терапевтических подходов большое внимание уделяется применению технологий ядерной медицины, прежде всего, позитронно-эмис-

сионной томографии с различными РФЛП. Комплексный подход, включающий использование РФП с различным механизмом накопления в очаге поражения (метаболическим, остеотропным, рецепторным) дает уникальные возможности изучать различные биологические процессы, проходящие в опухолевой ткани, тем самым существенно повышая диагностическую точность метода. При этом у больных РПЖ большое значение в последнее время придается комбинированному применению ПЭТ с опухолетропными РФП и технологиям мультипараметрической МРТ. Полученные с помощью ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ данные позволяют максимально эффективно использовать результаты лучевого исследования для раннего выявления, дифференциальной диагностики, определения рецидива, оценки распространенности рака предстательной железы и своевременной оценки эффективности проводимого лечения (оперативного, лучевого, гормонального, а также химиотерапии). Перспективы развития технологий молекулярной визуализации во многом связаны с синтезом новых эффективных высокоспецифичных РФП (в т.ч. с направленным транспортом), разработкой современного оборудования (томографических систем) с одномоментным сбором данных, программного обеспечения для количественного анализа результатов ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, а также подготовкой широкого круга высококвалифицированных специалистов.

Список литературы

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 г.: заболеваемость и смертность. МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России. 2018. 18 с.
2. Moyer VA. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(2):120-34. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459. PMID: 22801674.
3. Пушкарь ДЮ, Говоров АВ, Сидоренков АВ и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации №19. М.: ИД «АБВ-пресс»; 2015:8-9 [Pushkar DY, Govorov AV, Sidorenkov AV, et al. Early diagnosis of prostate cancer. Methodical recommendations № 19. Moscow. 2015:8-9. (In Russian)].
4. Носов ДА, Волкова МИ, Гладков ОА, и др. Практические рекомендации по лекарственному

- лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019;9:519-32 [Nosov DA, Volkova MI, Gladkov OA, et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. Malignant tumors: Practical guidelines RUSSCO # 3s2, 2019;9:519-32 (In Russian)].
5. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Cancer of the prostate gland: MR imaging with pelvic-phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased – array coils. *Radiology*. 1994;193:703-9.
 6. NCCN Guidelines: Prostate Cancer. For Washington, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network 2019.
 7. Ganeshalingam, Skandadas, and Dow-MuKoh. Nodal staging. *Cancer Imaging*. 2009;9(1):104-11. DOI: 10.1102/1470-7330.2009.0017.
 8. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *ClinRadiol*. 2008;63:387-95.
 9. Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55:374-410.
 10. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer*. 2000;88:2927-33.
 11. Høilund-Carlsen PF, Poulsen MH, Petersen H, et al. FDG in Urologic Malignancies. *PET Clin*. 2014 Oct;9(4):457-68. DOI: 10.1016/j.cpet.2014.07.003. Epub 2014 Jul 30. PMID: 26050947.
 12. Liu X, Qi-lian R, Shi-liang Z, et al. The Diagnostic Accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in Prostate Cancer: A Systemic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2018;9:352. DOI: 10.4172/2155-9619.1000352.
 13. Minamimoto R, Uemura H, Sano F, et al. The potential of FDG PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. *Ann Nucl Med*. 2011;25:21-7.
 14. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med*. 2016 Nov;46(6):502-6. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27825430; PMCID: PMC5119923.
 15. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. The increased accumulation of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:623-9.
 16. Kanamaru H, Oyama N, Akino H, et al. Evaluation of prostate cancer using FDG-PET. *Hinyokik Kyo*. 2000;46:851-3.
 17. Beauregard JM, Blouin AC, Fradet V, et al. FDG-PET/CT for pre-operative staging and prognostic stratification of patients with high-grade prostate cancer at biopsy. *Cancer Imaging*. 2015;15(1):2. DOI: 10.1186/s40644-015-0038-0. Published online March 3, 2015.
 18. Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2012;37(7):637-43.
 19. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology*. 2002;59:913-8. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01509-1.
 20. Schoder H, Herrmann K, Gonen M, et al. 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin. Cancer Res*. 2005;11(13):4761-9.
 21. Seltzer M A, Barbaric Z, Belldgrun A, et al. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol*. 1999;162:1322-8.
 22. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, et al. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int*. 2003;70:311-5.
 23. Oyama N, Akino H, Kanamaru H, et al. ¹¹C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2002 Feb;43(2):181-6. PMID: 11850482.
 24. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. [(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jun;35(6):1065-73. DOI: 10.1007/s00259-008-0716-2. Epub 2008 Jan 16. PMID: 18200444.
 25. Mena E, Turkbey B, Mani H, Adler S, et al. ¹¹C-acetate PET/CT in localized prostate cancer: a study with MRI and histopathologic correlation. *J Nucl Med*. 2012 Apr;53(4):538-45. DOI: 10.2967/jnumed.111.096032. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22343504; PMCID: PMC3526004.
 26. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with ¹¹C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:1249-54.
 27. Kwee SA, Thibault GP, Stack RS, et al. Use of step-section histopathology to evaluate ¹⁸F-fluorocholine PET sextant localization of prostate cancer. *Mol Imaging*. 2008;7:12-20.
 28. Wieder H, Beer AJ, Holzapfel K, et al. ¹¹C-choline PET/CT and whole-body MRI including diffusion-weighted imaging for patients with recurrent prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8:66516-27. DOI: 10.18632/oncotarget.16227.
 29. Gillebert Q, Huchet V, Rousseau C, et al. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in patients with occult biochemical recurrence of prostate cancer: detection rate, impact on management and adequacy of impact. A prospective multicenter study. *PLoS ONE*. 2018. 13:e0191487. DOI: 10.1371/journal.pone.0191487.
 30. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014;43:1503-13. DOI: 10.1007/s00256-014-1903-9.

31. Schirrmeyer H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2381-9.
32. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with ^{18}F -choline PET/CT and comparison between ^{18}F -fluoride PET and ^{18}F -fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45(2):272-8.
33. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1356-67.
34. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastasis in patients with high-risk prostate cancer: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP planar bone scintigraphy, single and multi-field-of-view SPECT, ^{18}F -fluoride PET, and ^{18}F -fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47:287-97.
35. Zhou J, Gou Z, Wu R, et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2019;48:1915-24. DOI: 10.1007/s00256-019-03230-z.
36. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of choline and ^{18}F -fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;64:106-17.
37. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of ^{11}C choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:301-9.
38. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body (^{18}F)-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med (Torino).* 2008; 113:895-904.
39. Kotzerke P, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med.* 2002 (29):1380-84.
40. Almeida F. PET Imaging Characteristics of ^{11}C -Acetate in Patients With Recurrent Prostate Carcinoma." Arizona Molecular Imaging Center. 2011. NCT01304485.
41. Watanabe H, Kanematsu M, Kondo H, et al. Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with ^{11}C -choline PET, ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET and MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2010 May;31(5):1151-6. DOI: 10.1002/jmri.22157. PMID: 20432351.
42. Jambor I, Borra R, Kemppainen J, et al. Improved detection of localized prostate cancer using co-registered MRI and ^{11}C -acetate PET/CT. *Eur J Radiol.* 2012;81:2966-72.
43. Eschmann SM, Pfannenberger AC, Rieger A, et al. Comparison of ^{11}C -choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. *Nuklearmedizin.* 2007;46:161-8.
44. Poulsen H, Bouchelouche K, Høiland-Carlson PF, et al. [^{18}F] fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int.* 2012;110:1666-77.
45. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. [^{11}C] choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *J Urol.* 2010;184:938-43.
46. Haseebuddin M, Dehdashti F, Siegel BA, et al. ^{11}C -acetate PET/CT before radical prostatectomy: nodal staging and treatment failure prediction. *J Nucl Med.* 2013;54:699-706. DOI: 10.2967/jnumed.112.111153.
47. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010;254:925-33.
48. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1998 Sep 15;58(18):4055-60. PMID: 9751609.
49. Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol.* 2004;6 Suppl 10(Suppl 10):S13-8. PMID: 16985927; PMCID: PMC1472940.
50. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ и др. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2016;62(1):24-30. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, et al. Radioimmunotherapy: current state of the problem. Problems of Oncology. 2016;62(1):24-30. (In Russian)].
51. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998 Jun 1;82(11):2256-61. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cnrcr22>3.0.co;2-s. PMID: 9610707.
52. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, et al. Pretherapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (^{177}Lu)-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Dec;42(13):1976-83. DOI: 10.1007/s00259-015-3125-3. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26227531.
53. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995 Jan-Feb;1(1):18-28. DOI: 10.1016/1078-1439(95)00002-y. PMID: 21224086.
54. Ukihide Tateishi, Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer. *Japanese J Clin Oncol.* 2020;50(4): 349-56. DOI: 10.1093/jjco/hyaa004.
55. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ и др. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(2):101-6 [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, et al. Radioimmunotherapy in the treatment of malignant tumors. Siberian oncological journal. 2016;15(2):101-6].

- Ikin IG, et al. Radioimmunotherapy in the treatment of malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2016;15(2):101-6. (In Russian)].
56. Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U. (68)Ga-labelled peptides in tumor imaging. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:172S-8S. PMID: 15653666.
 57. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):486-95. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.
 58. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Apr;77(4):403-17. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.01.049. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30773328.
 59. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;44(6):1014-24. DOI: 10.1007/s00259-017-3670-z. PMID: 28283702.
 60. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11-20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24072344; PMCID: PMC3843747.
 61. James L, Mohler, Emmanuel S, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1; 17(5):479-505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023.
 62. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25.
 63. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74.
 64. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66. DOI: 10.1148/radiol.11091822.
 65. Брагина ОД, Чернов ВИ, Ларькина МС и др. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. Молекулярная медицина. 2018;16(4):3-8. [Bragina OD, Chernov VI, Larkina MS, et al. Prostate specific membrane antigen: modern possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine*. 2018;16(4):3-8 (In Russian)].
 66. Mottaghy FM, Heinze IA, Verburg FA. Molecular imaging using PSMA PET/CT versus multiparametric MRI for initial staging of prostate cancer: comparing apples with oranges? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1397-9. DOI: 10.1007/s00259-016-3389-2.
 67. Wu H, et al. Diagnostic Performance of 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*. 2019.
 68. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1436-1443. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26682756.
 69. Schwarzenboeck SM, Rauscher I, Bluemel C, et al. PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017 Oct;58(10):1545-52. DOI: 10.2967/jnumed.117.191031. Epub 2017 Jul 7. Erratum in: *J Nucl Med*. 2017 Nov;58(11):1881. PMID: 28687599.
 70. Rowe SP, Drzezga A, Neumaier B, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radiohalogenated PET and Therapeutic Agents for Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:90S-6S.
 71. Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, et al. 18F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1929-30. DOI: 10.1007/s00259-016-3447-9.
 72. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, et al. Initial evaluation of [(18)F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(4):565-74. DOI: 10.1007/s11307-015-0850-8.
 73. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:678-88.
 74. Kuten J, Fahoum I, Savin Z, et al. Head-to Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 with 18F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as Reference-Standard. *J. Nucl. Med*. 2019 DOI: 10.2967/jnumed.119.234187.
 75. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, et al. Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2055-61.
 76. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of [(18)F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2018.
 77. Rauscher I, Kronke M, König M, et al. Matched-pair comparison of (68)Ga-PSMA-11 and (18)F-PSMA-1007

- PET/CT: frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*; 2020.
78. Jena A, Taneja R, Taneja S, et al. Improving Diagnosis of Primary Prostate Cancer With Combined ^{68}Ga -Prostate-Specific Membrane Antigen-HBED-CC Simultaneous PET and Multiparametric MRI and Clinical Parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Dec;211(6):1246-53. DOI: 10.2214/AJR.18.19585. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30300002.
79. Domachevsky L, Bernstine H, Goldberg N, et al. Early ^{68}Ga -PSMA PET/MRI acquisition: assessment of lesion detectability and PET metrics in patients with prostate cancer undergoing same-day late PET/CT. *Clin Radiol*. 2017 Nov;72(11):944-50. DOI: 10.1016/j.crad.2017.06.116. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716214.
80. Muehlematter UJ, Burger IA, Becker AS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI versus ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI for Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Patients with Prostate Cancer. *Radiology*. 2019 Nov;293(2):350-8. DOI: 10.1148/radiol.2019190687. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502937.
81. Kranzbühler B, Müller J, Becker AS, et al. Detection Rate and Localization of Prostate Cancer Recurrence Using ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI in Patients with Low PSA Values ≤ 0.5 ng/mL. *J Nucl Med*. 2020 Feb;61(2):194-201. DOI: 10.2967/jnumed.118.225276. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31375566.
82. Abufaraj M, Grubmüller B, Zeitlinger M, et al. Prospective evaluation of the performance of [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT(MRI) for lymph node staging in patients undergoing superextended salvage lymph node dissection after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Sep;46(10):2169-77. DOI: 10.1007/s00259-019-04361-0. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31254037; PMCID: PMC6667405.
83. Grubmüller B, Baltzer P, D'Andrea D, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy — diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Feb;45(2):235-42. DOI: 10.1007/s00259-017-3858-2. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29075832; PMCID: PMC5745568.
84. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 May;41(5):887-97. DOI: 10.1007/s00259-013-2660-z. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24352789.
85. Fuccio C, Schiavina R, Castellucci P, et al. Androgen deprivation therapy influences the uptake of ^{11}C -choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Nov;38(11):1985-89. Published on line 2011 Jul 6. DOI: 10.1007/s00259-011-1867-0.
86. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. The effects of androgen deprivation therapy on the ^{18}F -choline uptake in prostate cancer patients undergoing neoadjuvant treatment. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jul 7.
87. Claflin SB, van der Mei IAF, Taylor BV. Complementary and alternative treatments of multiple sclerosis: a review of the evidence from 2001 to 2016. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jan; 89(1):34-41. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314490. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28768821.
88. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996 Aug;48(2):326-34. DOI: 10.1016/s0090-4295(96)00184-7. PMID: 8753752.
89. Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, et al. Non-invasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Jun 7;108(23):9578-82. DOI: 10.1073/pnas.1106383108. Epub 2011 May 23. PMID: 21606347; PMCID: PMC3111331.
90. Hope TA, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*. 2017 Jan;58(1):81-4. DOI: 10.2967/jnumed.116.181800. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27660139; PMCID: PMC5209643.
91. Zacho HD, Petersen LJ. Bone Flare to Androgen Deprivation Therapy in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer on ^{68}Ga -Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018 Nov;43(11):e404-6. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002273. PMID: 30222680.
92. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, et al. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Nov;45(12):2045-54. DOI: 10.1007/s00259-018-4079-z. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29980832; PMCID: PMC6182397.

Вклад авторов

А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко: разработка дизайна статьи.

А.Л. Долбов: обзор публикаций по теме статьи и написание текста статьи.

М.И. Школьник, Д.Г. Прохоров, О.А. Богомолов, М.Ш. Шихзадаев: анализ полученных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Сведения об авторах

Долбов Артём Леонидович — врач-рентгенолог, младший научный сотрудник отделения радиоизотопной позитронной эмиссионной томографии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России; SPIN-код: 6447-7663, Author ID: 1096925; Scopus Author ID: 57203140829.

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Майстренко Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, директор РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Школьник Михаил Иосифович — доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отдела ин-

тервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Прохоров Денис Георгиевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Богомолов Олег Алексеевич — врач-онколог отделения оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Шихзадаев Махмуд Шихнесебович — аспирант отделения оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

NUCLEAR MEDICINE

**PET/CT Imaging of Prostate Cancer.
Modern Versions of Radiopharmaceuticals**

**A.L. Dolbov, A.A. Stanjevskiy, D.N. Maistrenko, M.I. Shkolnik, D.G. Prokhorov,
O.A. Bogomolov, M.Sh. Shikhzadaev**

A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
70, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, Russia 197758; E-mail: art.dolbov@yandex.ru.

Abstract

A review of the literature on the current capabilities of radioisotope imaging of prostate cancer is presented. Various views and experience of using PET/CT for visualization of prostate cancer are considered. Particular attention is paid to the use of various radiopharmaceuticals used in staging, restaging prostate cancer, as well as monitoring the response to treatment. The advantages and disadvantages of most radiotracers used to search for disease recurrence are highlighted, as well as the peculiarities of their use in various clinical situations. The features of the effect of hormonal therapy for prostate cancer on imaging are discussed.

Key words: PET/CT, prostate cancer, ^{68}Ga -PSMA, ^{11}C -choline, ^{18}F -PSMA, lymph nodes, androgen deprivation therapy, PET/MRI, PET-imaging

For citation: Dolbov AL, Stanjevskiy AA, Maistrenko DN, Shkolnik MI, Prokhorov DG, Bogomolov OA, Shikhzadaev MSh. PET/CT Imaging of Prostate Cancer. Modern Versions of Radiopharmaceuticals. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):23-36 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-23-36

Information about the authors:

Dolbov A.L. <https://orcid.org/0000-0002-2195-2401>.

Stanzhevsky A.A. <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>.

Maistrenko D.N. <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>.

Shkolnik M.I. <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>.

Prokhorov D.G. <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>.

Bogomolov O.A. <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>.

Shikhzadaev M.Sh. <https://orcid.org/0000-0001-6867-6478>.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ РАДИОНУКЛИДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Л.Ю. Абдулова¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, Е.А. Николаева¹,
Т.В. Захарова¹, М.Е. Билик¹, К.А. Барышников¹

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

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

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@rambler.ru

Реферат

Цель: Определить и сравнить диагностическую эффективность планарной лимфосцинтиграфии, ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) и интраоперационной детекции с помощью гамма-зонда в поиске сторожевого лимфатического узла (СЛУ) у пациентов с меланомой кожи различной локализации.

Материал и методы: В исследование включены 324 пациента с диагнозом меланомы кожи, прошедшие обследование и лечение на базе НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина с 2018 по 2020 гг. Для идентификации СЛУ всем пациентам за сутки до операции проводилась лимфосцинтиграфия с коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) Технефит, меченным ^{99m}Tc. Статическая полипозиционная скintiграфия (n = 324) при необходимости дополнялась ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ зоны интереса (n = 259), затем проводилась разметка перманентным маркером на коже пациента. Во время операции проводился дополнительный поиск СЛУ с помощью портативного гама-зонда (n = 294). Статус удалённого СЛУ устанавливался в результате планового гистологического исследования, принятого нами в качестве золотого стандарта для определения лимфоидной ткани.

Результаты: При ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) выявлено на 67 (25,8 %) больше СЛУ в сравнении с планарной скintiграфией: 45 из них (22,7 %) — в пределах одного регионарного бассейна, 22 (8,5 %) — в дополнительном бассейне или нетипичном расположении. По данным ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) у 10 пациентов (3,9 %) визуализированы сторожевые лимфоузлы, не обнаруженные при планарной скintiграфии (ложноотрицательные результаты). Большинство ложных результатов картирования СЛУ приходилось на пациентов с меланомой в области головы и шеи. Частота модификации хирургического подхода в общей группе пациентов (259) составила 10,4 %, и 37,9 % у 11 пациентов из группы меланомы головы и шеи (29).

Для планарной скintiграфии, ОФЭКТ/КТ и интраоперационной детекции показатели чувствительности и положительной прогностической ценности (ППЦ) составили 95,6, 100, 100 и 98,7, 97,7, 96,9 % соответственно.

Заключение: Выявление СЛУ с помощью лимфотропного РФП у пациентов с меланомой кожи является надёжным методом, отвечающим современным потребностям навигации при хирургическом вмешательстве для выполнения биопсии. Радионуклидная визуализация с помощью ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ позволяет идентифицировать большее количество лимфоузлов, чем при планарной скintiграфии, улучшает их анатомическую локализацию, и снижает частоту ложноотрицательных результатов. Диагностическая эффективность ОФЭКТ/КТ и ОФЭКТ превосходит статическую лимфосцинтиграфию в выявлении СЛУ, ввиду лучшей чувствительности (100 и 95,6 % соответственно) при схожей ППЦ (97,7 и 98,7 % соответственно) метода. Эти преимущества могут привести к коррекции хирургического доступа при выполнении биопсии сторожевого лимфоузла у значительного числа пациентов, особенно при локализации меланомы в области головы и шеи.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфоузлы, биопсия, планарная лимфосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, гамма-зонд

Для цитирования: Абдулова Л.Ю., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Николаева Е.А., Захарова Т.В., Билик М.Е., Барышников К.А. Эффективность методов радионуклидной визуализации сторожевого лимфоузла у пациентов с меланомой кожи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):37-50.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-37-50

Введение

Гипотеза сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) берет начало с трудов R.M. Cabanas 1977 г., который в своей работе по изучению подходов лечения пациентов с раком полового члена на основании обработки 100 случаев (по данным анатомических срезов, лимфоангиографии и/или микроскопии) предложил существование так называемого «лимфатического центра», который является первичным местом метастазирования опухоли [1]. Впоследствии гипотеза нашла свое подтверждение у множества других исследователей. С течением времени совершенствовалась и методика идентификации СЛУ. Примечательно, что концепция лимфатического картирования не была представлена до конца двадцатого века, когда в 1992 г. Morton D.L. с соавт. применили интраоперационную технику визуализации СЛУ, при которой использовался специальный лимфотропный краситель Isosulfan blue dye. Таким образом было осуществлено картирование — визуальная идентификация лимфатического канала на пути к дренирующему лимфатическому узлу, окрашенному в синий цвет [2].

На сегодняшний день биопсия СЛУ является, несомненно, важным инструментом в определении лечебной и диагностической тактики ведения пациентов с меланомой кожи, обладая признанным статусом в мировой практике — как в отечественных клинических рекомендациях, так и в европейских и североамериканских [3–5]. Взгляды на лечение пациентов с регионарными метастазами меланомы кожи за последние несколько лет кардинально изменились благодаря рандомизированным контролируемым испытаниям MSLT-I, MSLT-II, DeCOG-SLT [6]. Было показано, что выполнение расширенной лимфодиссекции при обнаружении метастазов в СЛУ при срочном гистологическом исследовании не оказывает значительного влияния на безрецидивную и общую выживаемость пациентов, поэтому тактика динамического наблюдения за регионарным лимфоколлектором признана оптимальной для пациентов с метастазами меланомы в СЛУ [6]. Однако проведенная

лимфодиссекция в ряде случаев позволяет улучшить регионарный контроль за лимфоузлами, но часто ценой ухудшения качества жизни. В настоящее время расширенная лимфодиссекция как вариант ведения пациентов с регионарными метастазами меланомы остается одной из линий выбора, наряду с динамическим наблюдением, адъювантной и таргетной терапией. Цель биопсии СЛУ в значительной степени сместилась с терапевтической процедуры к прогностической [6], однако по-прежнему продолжает играть решающую роль в ведении пациентов с меланомой, обеспечивая стратификацию риска, потенциальный региональный контроль заболевания и дополнительные варианты лечения для пациентов с положительным СЛУ [7].

В настоящее время идентификация СЛУ возможна посредством различных методов визуализации с применением флуоресцирующих красителей, радиофармпрепаратов, ферромагнетиками (NIR/ICG-флуоресцентный метод, гамма-NIR, гамма-УЗ-гибридные методы [8], черенковское излучение, ОФЭКТ/КТ, МРТ с наночастицами оксида железа [7] и др.).

Наибольшее клиническое распространение получили радионуклидные методы диагностики с РФП, меченными ^{99m}Tc , путь элиминации которых прослеживается с помощью планарной сцинтиграфии с использованием диагностической гамма-камеры и/или портативного ручного гамма-детектора для интраоперационной радиометрии [9]. На сегодняшний день доступные и наиболее часто используемые РФП для идентификации СЛУ могут быть выделены в две группы: нанокolloиды и рецептор-связывающие агенты [10]. Первая группа РФП широко распространена в странах Европы, США, Австралии и Канаде, а также в РФ (доступны ^{99m}Tc -технефит, ^{99m}Tc -алотех, ^{99m}Tc -нанотоп) [11]. Вторая группа препаратов представлена менее широко (Лимфосик/Lymphoseek), однако в литературе сообщается об их клиническом применении и возможных преимуществах [12].

Гибридный метод визуализации ОФЭКТ/КТ получил признание и широкое распространение в клинике при процедуре биоп-

сии СЛУ. Основные преимущества метода по сравнению с указанным выше исследованием и определены на пациентах с меланомой кожи различной локализации. Способность лучше отображать пути лимфодренажа (в особенности нетипичные локализации СЛУ) и большая чувствительность в обнаружении были неоднократно продемонстрированы [10–15].

Цель исследования — определить и сравнить диагностическую эффективность планарной лимфосцинтиграфии, ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) и интраоперационной детекции с помощью гамма-зонда в поиске СЛУ у пациентов с меланомой кожи различной локализации.

Материал и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2018 по 2020 гг. было обследовано 324 пациента с диагнозом меланомы кожи. В исследование включались пациенты со всеми стадиями заболевания, у которых планировалось проведение биопсии СЛУ.

Сцинтиграфия сторожевого лимфоузла проводилась за сутки до операции. Радиоколлоид готовился на основе стандартного набора лиофилизата (технефит, Диамед, РФ) и элюата генератора технеция ^{99m}Tc (ВО «Изотоп», РФ). Для визуализации путей лимфооттока инъекция радиоколлоида проводилась в четыре точки, внутривожно по периметру послеоперационного рубца или перитуморально, общей активностью 150 МБк. Лучевые нагрузки при сцинтиграфии рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151-13. Эффективная доза составляла 0,3 мЗв. Всем пациентам выполнялась отсроченная статическая лимфосцинтиграфия по стандартизированной методике спустя 1 ч при локализации опухоли в области головы/шеи и 3 ч при других локализациях после инъекции РФП, независимо от способа его введения. Время ожидания до сканирования 3 ч при локализациях опухоли в области туловища и конечностей было связано с прогнозируемым увеличением времени миграции крупнодисперсного

коллоида технефита до регионарных СЛУ, находящихся на большем удалении от опухоли, чем при опухолях области головы и шеи.

Динамическая лимфосцинтиграфия для поиска предполагаемых направлений лимфооттока нами не проводилась. Однако перед записью исследования врачом-радиологом проводилась визуальная оценка распределения РФП в организме на экране монитора в режиме реального времени. Это обеспечивало визуализацию всех областей возможного лимфодренажа с учетом нестандартной локализации СЛУ, а также детекцию промежуточных (интервальных) лимфоузлов. Затем выполнялась статическая полипозиционная сцинтиграфия в передне-задней и боковых проекциях для определения топографии СЛУ при меланоме области головы и шеи. При других локализациях опухоли, как правило, проводилось сканирование в режиме всего тела.

Исследование выполнялось на гамма-камерах Symbia E и Symbia T (Siemens, Германия). Использовался низкоэнергетический плоскопараллельный коллиматор высокого разрешения с настройкой на фотопик ^{99m}Tc 140 кэВ и выбором ширины окна дискриминации 20 %. Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 13–15 мин. При выполнении статических снимков осуществлялся набор импульсов до 500 тыс. на проекцию. Исследование в режиме «всё тело» проводилось со скоростью сканирования 12 см/мин. Полученные сцинтиграфические изображения оценивались визуально. Определялись участки гипераккумуляции радиоколлоида, соответствующие точкам введения. Дополнительные зоны накопления РФП подвергались контрольной оценке врача-радиолога для исключения возможной контаминации кожных покровов и/или одежды пациента, что способствовало снижению частоты ложных результатов. Очаговая гипераккумуляция РФП расценивалась как потенциальный СЛУ только в том случае, если она сохранялась после устранения источника поверхностного сигнала из поля зрения детектора гамма-камеры. Очаги с наибольшей гипераккумуляцией РФП от-

мечались на коже пациентов перманентным маркером в двух проекциях — передне-задней и боковых. Таким образом, осуществлялась 2D разметка СЛУ.

После получения планарных сцинтиграмм в большинстве случаев ($n = 259$) проводилось дополнительное исследование в объеме ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ зоны интереса. Все гибридные исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ-системе Symbia T с 2-срезовой конфигурацией КТ. Толщина среза 5 мм, шаг спирали — 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAS 60 360 составлял $0,8 \times 0,4$ мм/ 8° , $0,8 \times 0,7$ мм/ 8° . Параметры ОФЭКТ: матрица 128×128 , 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения составило 10 с. В результате получали эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские томограммы исследуемого участка тела, после чего формировали совмещенные изображения. Лучевые нагрузки при КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11.

Интерпретация результатов ОФЭКТ/КТ проводилась визуально по стандартной методике с пакетом программ Syngo 2009A. Локализация СЛУ определялась отдельно для планарной сцинтиграммы и для ОФЭКТ/КТ. Особого внимания заслуживает ряд ситуаций, при которых гипераккумуляция радиоиндикатора определялась в мягких тканях вне классического регионарного лимфотока. Такая особенность может соответствовать т.н. промежуточному лимфатическому узлу, который должен быть обязательно маркирован и включен в план хирургического удаления при планировании биопсии СЛУ. Это обусловлено тем, что частота метастазирования в транзиторные лимфоузлы сопоставима с аналогичной частотой для регионарных СЛУ [16–18].

После проведения сцинтиграфии и разметки на следующие сутки выполнялось хирургическое вмешательство. При этом выполнялся разрез в зоне проекции СЛУ, ориентируясь на показания гамма-зонда Радикал (НТЦ «Амплитуда», РФ) и на установленные метки на коже. Чувствительность прибора 10000 имп./((МБк×с).

В ряде случаев хирурги дополнительно использовали заранее подготовленные данные ОФЭКТ/КТ в виде распечатанных гибридных снимков и диагностического заключения врача-радиолога. Всем пациентам выполнена биопсия СЛУ. Лимфатические узлы с наибольшим уровнем счета импульсов РФП (от 100 до 1000 в секунду) удалялись и отправлялись на плановые гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 12.6 и онлайн калькулятора (<https://statpages.info/ctab2x2.html>) для определения диагностической эффективности метода.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 324 пациента: 189 (58,8 %) женщин и 135 (41,7 %) мужчин, средний возраст $51 \pm 14,5$ и $54 \pm 14,8$ лет соответственно. По критерию Манна — Уитни статистически значимых различий между группами мужчин и женщин не обнаружено ($p > 0,05$). Распределение больных по стадиям заболевания показано на рис. 1.

Чаще всего первичная опухоль локализовалась в области спины, нижних и верхних конечностей — 30, 23 и 16 % соответственно (рис. 2).

Планарная сцинтиграфия выполнена 324 пациентам, ОФЭКТ (в т.ч. ОФЭКТ/КТ) — 259, интраоперационная детекция проведена 294 пациентам. Результаты детекции СЛУ указанными методами представлены в табл. 1. На гистологическое исследование поступили материалы от 324 пациентов, метастазы в СЛУ обнаружены у 59 пациентов (18,2 %).

На рис. 3 представлены данные о локализации СЛУ у 324 больных меланомой кожи различной локализации в зависимости от локализации первичной опухоли. При опухолях кожи нижних конечностей СЛУ определялись в 89,5 % случаев в паховой области, как и при локализации в пояснично-крестцовом отделе — 74,1 %. СЛУ в аксиллярном бассейне определялись чаще всего при локализации первичной опухоли в области груди (100 %), живота (47,8 %), спины (84,2 %),

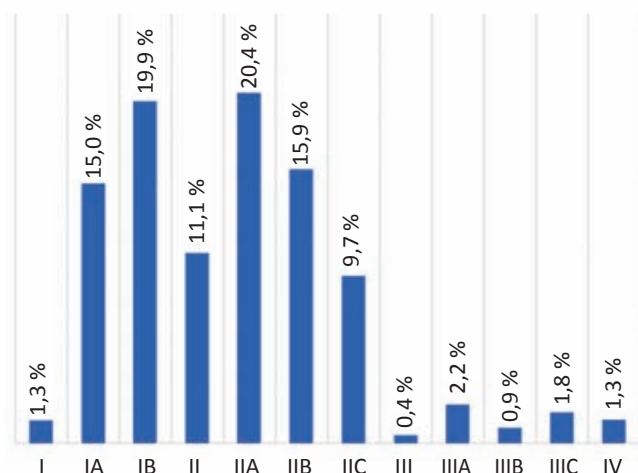


Рис. 1. Стадии заболевания
Fig. 1. Stages of the disease



Рис. 2. Локализация первичной опухоли
Fig. 2. Primary tumor localization

Таблица 1

Выявляемость СЛУ различными технологиями радионуклидного детектирования
Sentinel lymph node identification by radionuclide imaging techniques

Метод визуализации СЛУ	Количество проведенных исследований (абс.)	Количество пациентов, у которых обнаружены СЛУ, абс. (%)	Количество пациентов, у которых СЛУ были подтверждены гистологически, абс. (%)
Сцинтиграфия	324	315 (97,2)	301 (95,6)
ОФЭКТ (в т.ч. ОФЭКТ/КТ)	259	258 (99,6)	252 (97,7)
Гамма-зонд	294	285 (97)	285 (100)

верхних конечностей (96,2 %). У пациентов с меланомой кожи головы и шеи сторожевыми оказывались чаще всего шейные и поднижнечелюстные лимфоузлы — 53,3 и 30,0 % соответственно.

Количество выявленных СЛУ по данным радиоизотопного картирования у одного пациента чаще всего составляло один — два (см. табл. 2).

Для статистической обработки результатов и определения диагностической эффективности методов были выделены три группы пациентов: 1-ая группа — пациенты, которым проведена статическая сцинтиграфия, 2-ая группа объединила пациентов с ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ, 3-я группа — пациенты, подвергшиеся интраоперационному контролю с помощью гамма-зонда.

Следует отметить, что исследования в объеме ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ нами были объединены в одну группу, так как основным методом диагностики являлась ОФЭКТ, а КТ-составляющая использовалась только для уточнения локализации СЛУ в сложных анатомических областях и спорных случаях. Золотым стандартом для верификации результатов исследований было принято гистологическое заключение, подтверждающее наличие либо отсутствие лимфоидной ткани вне зависимости от метастатического статуса СЛУ.

Для ранжирования результатов по группам придерживались следующих критериев.

- Истинно положительные (ИП) результаты — случаи позитивной гамма-визуализации СЛУ с обязательным гисто-

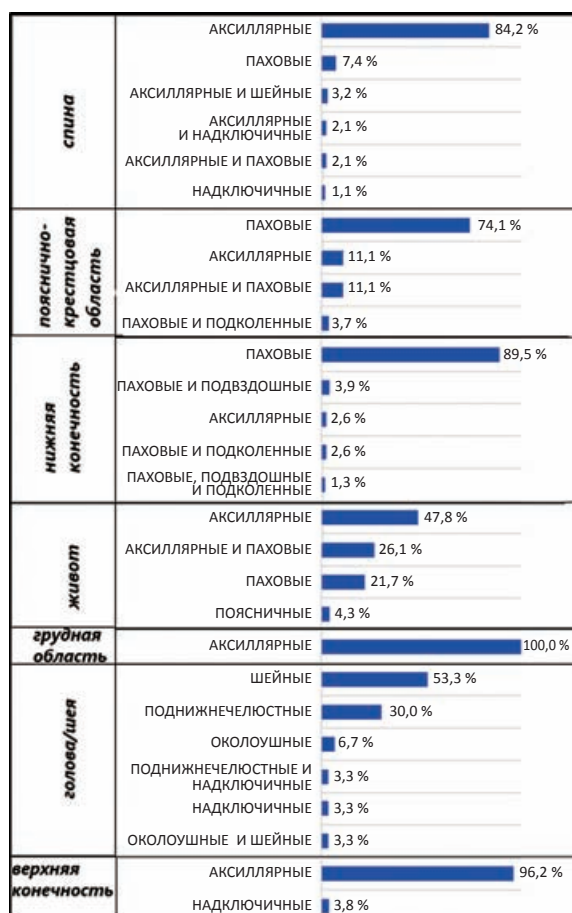


Рис. 3. Расположение СЛУ в зависимости от локализации первичной опухоли

Fig. 3. Location of the sentinel lymph node accordingly to the localization of the primary tumor

логическим подтверждением наличия лимфоидной ткани в одной анатомической области вне зависимости от их поражения опухолью.

- Ложноотрицательные (ЛО) результаты — случаи отсутствия гамма-визуализации СЛУ с обязательным гистологическим подтверждением наличия лимфоидной ткани в одной анатомической области вне зависимости от их поражения опухолью.
- Истинно отрицательные (ИО) результаты — случаи отсутствия гамма-визуализации СЛУ в одной анатомической области при положительном визуальном интраоперационном контроле и с отрицательным гистологическим статусом (отсутствие лимфоидной ткани).
- Ложноположительные (ЛП) результаты — случаи позитивной гамма-визуализации СЛУ при отсутствии гистологического подтверждения наличия лимфоидной ткани.

При сравнении группы пациентов, которым было проведено и планарное и томографическое исследование ($n = 259$), установлено, что количество обнаруженных СЛУ совпало у 173 (66,8 %). У 67 пациентов (25,8 %) при томографии выявлено большее количество СЛУ: 45 из них (22,7 %) — в пределах одного регионарного бассейна и 22 (8,5 %) — в дополнительном бассейне или нетипичном расположении. В публикациях последних двух десятилетий по исследованию паци-

Таблица 2

Количество выявленных СЛУ различными методами радионуклидной визуализации
The amount of sentinel lymph nodes identified by radionuclide imaging techniques

Количество СЛУ, шт.	Планарная сцинтиграфия, абс. (%)	ОФЭКТ/КТ, абс. (%)	ОФЭКТ, абс. (%)	Гамма-зонд, абс. (%)
0	19 (5,9)	1 (0,5)	0	0
1	143 (44,1)	66 (30,3)	8 (19,5)	169 (57,5)
2	107 (33,0)	76 (34,9)	19 (46,3)	95 (32,3)
3	44 (13,6)	40 (18,3)	11 (26,8)	23 (7,8)
4	7 (2,2)	22 (10,1)	2 (4,9)	7 (2,4)
5	2 (0,6)	7 (3,2)	0	0
6	1 (0,3)	3 (1,4)	1 (2,4)	0
7	1 (0,3)	3 (1,4)	0	0
Всего	324 (100)	218 (100)	41 (100)	294 (100)

ентов с меланомой кожи обнаруживается аналогичная тенденция: доля пациентов, у которых обнаружены дополнительные СЛУ по результатам ОФЭКТ/КТ, в сравнении с планарной сцинтиграфией составляет 8–49 % [5, 10, 14, 15, 19–22]. В нашем исследовании дополнительно обнаруженные при томографии СЛУ у 22 пациентов (7 пациентов с меланомой головы и шеи, 12 — туловища, 2 — нижней конечности, 1 — верхней конечности), локализовались в области шеи (13), аксиллярном бассейне (3), малом тазу (1), спины (3) (рис. 4), бедра (1) и плеча (1). СЛУ не визуализировались у 14 (5,4 %) пациентов на планарных сцинтиграммах, но были

обнаружены при ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ. Причем данные томографии при сопоставлении с гистологическим исследованием распределились следующим образом: 10 ИП и 4 ЛП (не обнаружена лимфоидная ткань). Соответственно, данные планарной сцинтиграфии в группе парных сравнений ($n = 259$) составили 10 ЛО и 4 ИО случая.

Всего из исследуемых 324 пациентов по техническим причинам не была проведена томография у 65, а интраоперационная детекция с помощью гамма-зонда — у 30.

В общей группе пациентов ($n = 324$) 5 из 6 ЛП результатов ОФЭКТ/КТ были получены при локализации СЛУ в области головы

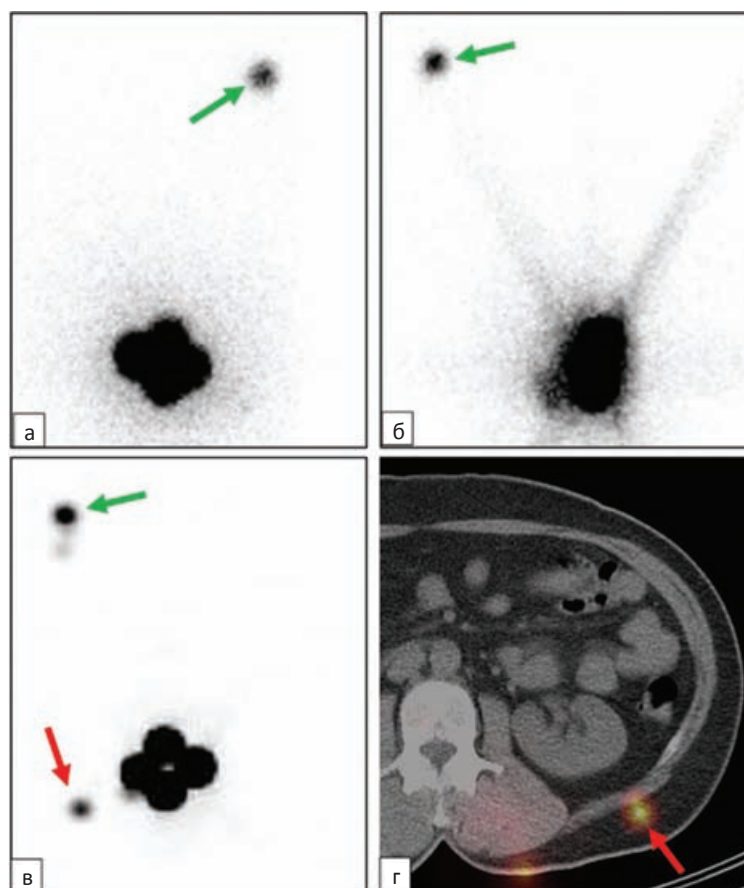


Рис. 4. Меланома левой поясничной области. Передняя (а) и левая боковая (б) проекции планарной сцинтиграфии демонстрируют отчетливую гипераккумуляцию РФП в одном СЛУ левой аксиллярной области (зелёные стрелки). На ОФЭКТ- (в) и совмещенных ОФЭКТ/КТ-томосрезах (г) дополнительно латеральнее места введения РФП определяется гипераккумуляция РФП в лимфоузле мягких тканей спины слева (красные стрелки). Биопсия СЛУ в данном случае выполнена согласно двум размеченным на коже пациента меткам. Результаты гистологического исследования свидетельствовали о наличии двух лимфоузлов в мягких тканях спины (mts), один лимфоузел левой аксиллярной области

Fig. 4. Melanoma on the left lumbar region. Anterior (a) and left lateral (б) planar images demonstrating one left axillary sentinel node (green arrow). SPECT (в) and fused SPECT/CT (г) images additionally showing an SLN lateral to tracer injections (red arrow) in subcutaneous tissues of the back. Sentinel lymph node biopsy plan adjusted for two lymph nodes. Histological report revealed of two sentinel nodes in the tissues of the back (metastasis) and one in left axillae region

и шеи, 1 — с локализацией СЛУ в паховой области. Ещё 7 случаев ЛО результатов планарной сцинтиграфии также были получены у пациентов с меланомой головы и шеи. Как видно, большинство ложных результатов картирования СЛУ приходится на пациентов с меланомой в области головы и шеи, что может быть обусловлено анатомической сложностью расположения лимфатических коллекторов и в отдельных случаях экранированием СЛУ более интенсивным излучением из места инъекции РФП (см. рис. 5). ЛП результаты планарной сцинтиграфии могут быть обусловлены контаминацией кожного покрова каплями РФП, визуальной задержкой радиоиндикатора в расши-

ренном лимфатическом протоке (см. рис. 6), что визуализируется на совмещенных томограммах ОФЭКТ/КТ.

На основании данных литературы, указывающих на преимущество ОФЭКТ/КТ в обнаружении СЛУ у пациентов с меланомой головы и шеи [10, 15, 20], нами были дополнительно проанализированы результаты комплексной радионуклидной визуализации СЛУ у 29 пациентов с меланомой головы и шеи. В 10 случаях (34,5 %) наблюдалось несовпадение результатов ОФЭКТ/КТ и планарной сцинтиграфии, томография внесла добавочную информацию либо по увеличению количества СЛУ (4 человека — 13,8 %), либо по дополнительному лимфоколлектору

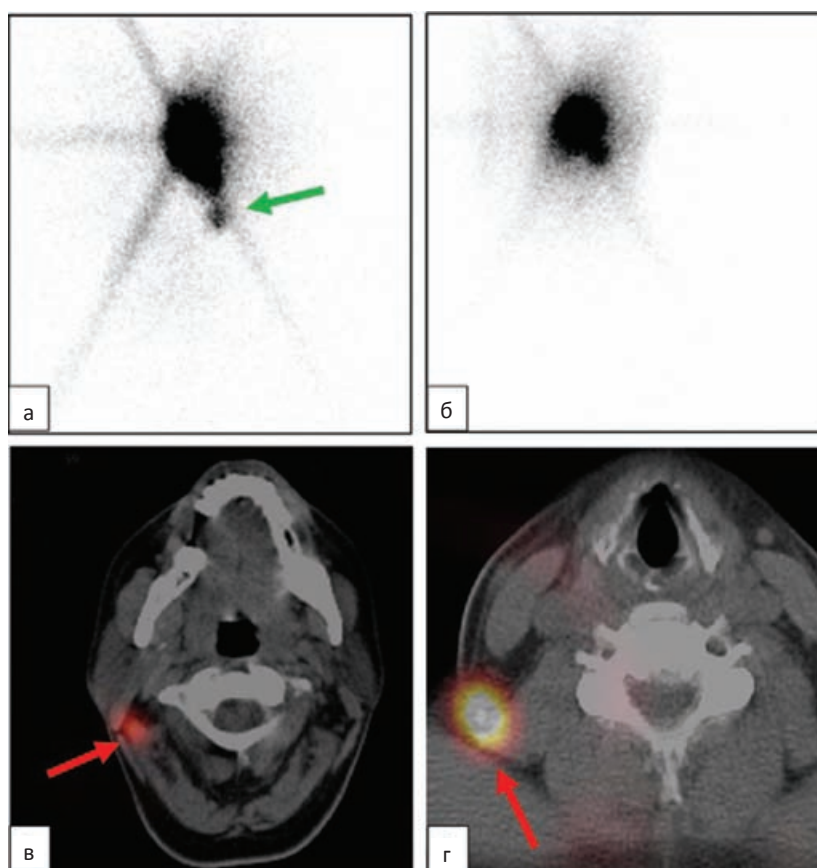


Рис. 5. Меланوما правой заушной области. На передней (а) и правой боковой (б) проекциях планарной сцинтиграммы ниже места введения РФП неотчетливо визуализируется аккумуляция радиоиндикатора (зелёная стрелка). Результаты неоднозначны. На реконструированных и совмещенных аксиальных (в, г) ОФЭКТ/КТ-томосрезах отчетливо определяется СЛУ в верхней трети и задней поверхности шеи справа (красные стрелки). Выполнена биопсия двух лимфоузлов

Fig. 5. Melanoma on the right retroauricular area. Anterior (a) and right lateral (б) images showing faint radiotracer uptake right below the injection site (green arrow). Results are ambiguous. Fused axial SPECT/CT images (в, г) confirming uptake in one right upper cervical sentinel node and one in right sub-occipital region (red arrow). Sentinel lymph node biopsy plan was adjusted for two lymph nodes

(6 человек — 20,7 %). Сопоставимые данные получены в исследовании L.Vermeeren et al [21]: из 38 пациентов с меланомой головы и шеи по результатам ОФЭКТ/КТ были обнаружены дополнительные СЛУ в 16 % случаях, в исследовании M. Borbón-Arce et al [23] из 16 пациентов у 26 %, E. López-Rodríguez et al [24] — из 22 пациентов у 27 %, МАГАТЭ — из 6 у 11,3 % [15]. Кроме того, у 5 из 29 человек (17 %) по результатам планарной сцинтиграфии СЛУ обнаружен не был (ЛО-результат), 2 случая по результатам ОФЭКТ/КТ (6,8 %) были расценены как ЛП, что, вероятно, связано с ЛО результатом биопсии СЛУ, ввиду известных затруднений выполнения вмешательств в этой сложной анатомической зоне.

Следует отметить, что все ЛО случаи зарегистрированы только при планарной сцинтиграфии, что в большинстве случаев было связано с более низкой чувствительностью метода. ЛП случаи имеют тенденцию к увеличению от планарной сцинтиграфии к интраоперационному гамма-детектированию СЛУ (4, 6 и 9 соответственно), что может быть связано с повышением чувствительности последовательно используемых методов. Также, учитывая принятый нами результат гистологического исследования в качестве золотого стандарта, нельзя не отметить его зависимость от качества выполнения биопсии СЛУ. Эта зависимость напрямую влияет на ранжирование случаев,

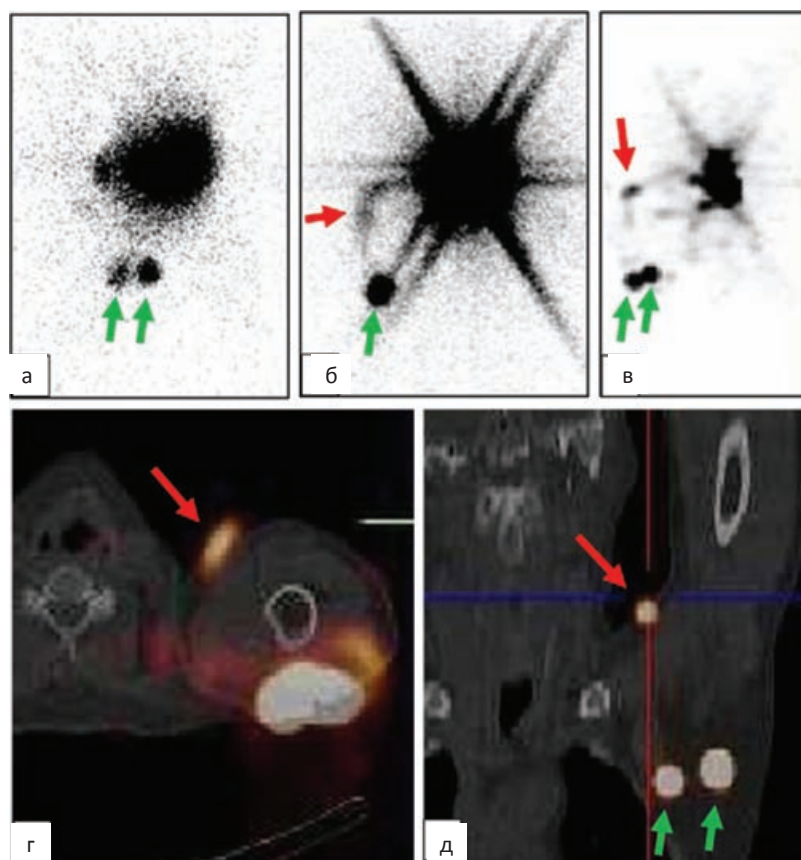


Рис. 6. Меланома левого плеча. На передней (а) и боковой (б) проекциях сцинтиграмм визуализируются два сторожевых лимфоузла левой аксиллярной области (зелёные стрелки). На сагиттальном срезе ОФЭКТ (в), аксиальных (г) и фронтальных (д) совмещенных ОФЭКТ/КТ-срезах определяется гипераккумуляция РФП, соответствующая ходу лимфатического протока от места введения до СЛУ в аксиллярном лимфатическом бассейне (красные стрелки). При оценке отдельных томосрезов подобная картина может быть ложно расценена как дополнительный лимфоузел (д)

Fig. 6. Melanoma on the left shoulder. Anterior (a) and left lateral (б) planar images showing two left axillary sentinel nodes (green arrows). SPECT images (в), axial (г) and coronal SPECT/CT (д) demonstrating radiotracer uptake corresponding the lymphatic channel from the injection site to the SLN in the axillary lymphatic basin (red arrow). This drainage pattern may be mistakenly considered as the additional sentinel lymph node when estimating some fused images (д)

результатом чего является увеличение количества ЛП результатов во 2-ой группе исследования (ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ), большая часть из которых (5 из 6) получена при выполнении биопсии СЛУ в области головы или шеи, где частота ЛО результатов биопсии СЛУ по данным литературы достаточно высока (5,6–35,7 %) [25, 26].

Чувствительность ОФЭКТ/КТ в обнаружении СЛУ составила 100 %, что на 4,4 % превышает чувствительность планарной сцинтиграфии (95,6 %) (см. табл. 3). Отсутствие значимой разницы в диагностической эффективности двух методов также получено в исследовании пациентов с меланомой кожи Khimling et al [20], в котором чувствительность для планарной сцинтиграфии составила 95,3 %, для ОФЭКТ/КТ — 94,2 %. Выборка пациентов данного исследования, как и в нашем случае, является разнородной, и включает пациентов с меланомой разных локализаций: головы и шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Вероятно, именно этот факт и объясняет отсутствие показательной разницы при сравнении методов. В нашем исследовании причиной такого результата могли послужить особенности ранжирования случаев.

Чувствительность интраоперационной гамма-детекции также оказалась высокой —

100 %. Значения положительной прогностической ценности (ППЦ) для всех методов оказались сопоставимо высокими — 98,7, 97,7 и 96,9 % соответственно.

Необходимость визуализации коллекторов фактического лимфодренажа у пациентов с первичной меланомой кожи возникает исходя из высокой вариабельности вариантов его нормы. Так, в одном из крупнейших исследований в Институте меланомы в Сиднее [27] (в группу исследования включены 3059 пациентов) было показано, что в 134 (13 %) случаев меланомы кожи спины СЛУ был визуализирован в межмышечном треугольном пространстве (foramen trilaterum), в 22 случаях (2 %) — парааортально или паравертебрально, в 9 (1 %) — ретроперитонеально, и в 130 случаях (12 %) был визуализирован промежуточный лимфоузел, что противоречит концепции линии Sappey [27]. Нетипичные пути лимфодренажа также были определены для меланомы других локализаций: меланома кожи грудной стенки и живота (реберные, интрамаммарные лимфоузлы), верхних конечностей (лимфоузлы шеи — V уровень, над- и подключичные), головы и шеи (затылочные, задние ушные). Непредсказуемость локализации СЛУ на основании клинического опыта проде-

Таблица 3

Диагностическая эффективность радионуклидной визуализации СЛУ

The diagnostic efficacy of radionuclide imaging techniques at sentinel lymph node identification

Метод Результат	Планарная сцинтиграфия			ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ)			Гамма-зонд		
ИП	301	252	285	301	252	285	301	252	285
ЛП	4	6	9	4	6	9	4	6	9
ИО	5	1	0	5	1	0	5	1	0
ЛО	14	0	0	14	0	0	14	0	0
Параметры диагностической эффективности	Значение, %	95 % ДИ		Значение, %	95 % ДИ		Значение, %	95 % ДИ	
Чувствительность	95,6	94,6	96,4	100	99,6	100	100	100	100
ППЦ	98,7	97,7	99,5	97,7	97,3	97,7	96,9	96,9	96,9

монстрирована и в других исследованиях [28–30].

Преимущества ОФЭКТ/КТ при меланоме кожи также заключаются в возможностях минимизации ошибок детекции при расположении СЛУ вблизи места инъекции, ввиду чего снижается количество ЛО результатов. Эти преимущества могут привести к изменению хирургического подхода [13, 14, 21, 22, 31], что было продемонстрировано в проспективном мультицентровом исследовании МАГАТЭ 2015 г. [15]: у 97 пациентов с меланомой кожи в результате дополнительно проведенной ОФЭКТ/КТ ведение было скорректировано у 41,6, 39,7, 33,3 и 30,2 % пациентов с поражениями головы и шеи, туловища, нижних и верхних конечностей соответственно. Одно из не менее важных преимуществ ОФЭКТ/КТ — способность идентифицировать так называемые «промежуточные» лимфоузлы. Частота встречаемости таковых невысока (3–12 %) [10, 17, 32], однако их необходимо учитывать в планировании оперативного вмешательства, ввиду их прямого сообщения с первичной опухолью [19].

В нашем исследовании среди пациентов с добавочным лимфоколлектором ($n = 22$) по результатам ОФЭКТ/КТ у 5 пациентов был скорректирован план хирургического вмешательства для выполнения биопсии СЛУ. Среди пациентов с одним лимфоколлектором ($n = 45$), у которых обнаружен дополнительный лимфоузел в пределах того же бассейна, коррекция плана состоялась в 12 случаях. Были скорректированы 10 ЛО результатов планарной сцинтиграфии данными ОФЭКТ/КТ и проведена биопсия СЛУ. Для группы пациентов с меланомой головы и шеи ($n = 29$), у 11 (37,9 %) благодаря ОФЭКТ/КТ был скорректирован план хирургического вмешательства, что соотносится с результатами авторов других исследований: сообщались данные об изменении хирургического плана при выполнении биопсии СЛУ в 20–64 % случаев [13, 21, 31, 33, 34].

Заключение

Выявление СЛУ с помощью лимфотропного РФП у пациентов с меланомой кожи является надёжным методом, отвечающим современным потребностям навигации при хирургическом вмешательстве для выполнения биопсии. Радионуклидная визуализация с помощью ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ позволяет идентифицировать большее количество лимфоузлов, чем при планарной сцинтиграфии, улучшает их анатомическую локализацию, и снижает частоту ложноотрицательных результатов. Диагностическая эффективность ОФЭКТ/КТ и ОФЭКТ превосходит статическую лимфосцинтиграфию в выявлении СЛУ ввиду лучшей чувствительности (100 и 95,6 % соответственно) при схожей ППЦ (97,7 и 98,7 % соответственно) метода. Эти преимущества могут привести к коррекции хирургического доступа при выполнении биопсии сторожевого лимфоузла у значительного числа пациентов, особенно при локализации меланомы в области головы и шеи.

Список литературы

1. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39.
2. Morton D. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
3. Swetter SM, Tsao H, Bichajkian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):208–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.
4. Coit D, Thompson J, Albertini M, et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(4):367–402. DOI:10.6004/jnccn.2019.0018.
5. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1750–66. DOI: 10.1007/s00259-015-3135-1.
6. Bello D, Faries M. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes). *Ann Surg Oncol*. 2019;27(1):15–21. DOI:10.1245/s10434-019-07830-w.

7. Morrison S, Han D. Re-evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(3). DOI:10.1007/s11864-021-00819-2
8. Bugby S, Lees J, Perkins A. Hybrid intraoperative imaging techniques in radioguided surgery: present clinical applications and future outlook. *Clin Transl Imaging.* 2017;5(4):323-41. DOI:10.1007/s40336-017-0235-x.
9. Рыжков АД, Билик МЕ, Крылов АС и др. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ сторожевых лимфатических узлов в планировании оперативного вмешательства при раке молочной железы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018;63(4):50-7. [Ryzhkov AD, Bilik ME, Krylov AS, et al. Scintigraphy and SPECT/CT of Sentinel Lymph Nodes for Planning of Operative Intervention in Breast Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(4):50-7. (In Russian)]. DOI: 10.12737/article_5b83bc2b3c3ef1.05312079.
10. Quartuccio N, Siracusa M, Pappalardo M, et al. Sentinel Node Identification in Melanoma: Current Clinical Impact, New Emerging SPECT Radiotracers and Technological Advancements. An Update of the Last Decade. *Curr Radiopharm.* 2020;13(1):32-41. DOI:10.2174/1874471012666191015100837.
11. Perissinotti A, Vidal-Sicart S, Perez J, et al. ^{99m}Tc-tilmanocept. First experiences and practical approach in melanoma sentinel node biopsy in a two-day protocol. *J Nucl Med.* https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement_1/1269. Published 2021. Accessed April 5, 2021.
12. den Toom I, Mahieu R, van Rooij R, et al. Sentinel lymph node detection in oral cancer: a within-patient comparison between [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept and [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020. DOI:10.1007/s00259-020-04984-8.
13. Klop W, Veenstra H, Vermeeren L, et al. Assessment of lymphatic drainage patterns and implications for the extent of neck dissection in head and neck melanoma patients. *J Surg Oncol.* 2011;103(8):756-60. DOI: 10.1002/jso.21865.
14. Benke M, Wocial K, Lewandowska W, et al. Value of planar lymphoscintigraphy (PL) versus SPECT/CT in evaluation of sentinel lymph node in trunk melanoma — one center, large series retrospective study. *Nucl Med Rev.* 2018;21(2):79-84. DOI: 10.5603/nmr.a2018.0022
15. Jimenez-Heffernan A, Ellmann A, Sado H, et al. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *J Nucl Med.* 2015;56(9):1338-44. DOI: 10.2967/jnumed.114.153643.
16. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. *Arch Surg.* 2000;135(10):1168. DOI: 10.1001/archsurg.135.10.1168.
17. McMasters M, Chao C, Wong S, et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. *Arch Surg.* 2002;137(5):543-9. DOI: 10.1001/archsurg.137.5.543.
18. Chakera AH, Hansen LB, Lock-Andersen J, et al. In transit sentinel nodes must be found. Implication from a 10-year follow-up study in melanoma. *Melanoma Res.* 2008;18(5):359-64. DOI: 10.1097/cmr.0b013e328308da77.
19. Alvarez Paez AM, Brouwer OR, Veenstra HJ, et al. Decisive role of SPECT/CT in localization of unusual periscapular sentinel nodes in patients with posterior trunk melanoma: three illustrative cases and a review of the literature. *Melanoma Res.* 2012; 22(3):278-83. DOI: 10.1097/cmr.0b013e32835312b1.
20. Khimling T, David F. Utility of hybrid SPECT/CT in primary melanoma lymphoscintigraphy: A retrospective case series. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016;61(2):204-11. DOI: 10.1111/1754-9485.12554.
21. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WMC, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head & Neck.* 2011;33(1):1-6. DOI: 10.1002/hed.21392
22. Wagner T, Buscomb J, Gnanasegaranb G, et al. SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun.* 2013;34(3):191-202. DOI: 10.1097/mnm.0b013e32835c5a24.
23. Borbón-Arce M, Brouwer OR, van den Berg NS, et al. An innovative multimodality approach for sentinel node mapping and biopsy in head and neck malignancies. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.* 2014;33(5):274-9. DOI: 10.1016/j.rem.2013.11.005.
24. López-Rodríguez E, García-Gómez FJ, Álvarez-Pérez RM, et al. Role of SPECT-CT in sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed with head and neck melanoma. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.* 2016;35(1):22-8. DOI: 10.1016/j.rem.2015.05.009.
25. Ahmadzadehfar H, Hinz T, Wierzbicki A, et al. Sensitivity and false negative rate of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in malignant melanoma of different parts of the body. *J Nucl Med.* https://jnm.snmjournals.org/content/55/supplement_1/1686. Published 2021. Accessed April 5, 2021.
26. Manca G, Romanini A, Rubello D. A critical reappraisal of false negative sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Nucl Med Commun.* 2014;35(10):989-94. DOI: 10.1097/mnm.000000000000171.

27. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncology*. 2005;6(11):877-85. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70423-x.
28. Muller MGS, Hennipman FA, van Leeuwen PA, et al. Unpredictability of lymphatic drainage patterns in melanoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(2):255-61. DOI: 10.1007/s00259-001-0670-8.
29. Leong S, Achtem T, Habib F, et al. Discordancy Between Clinical Predictions vs Lymphoscintigraphic and Intraoperative Mapping of Sentinel Lymph Node Drainage of Primary Melanoma. *Arch Dermatol*. 1999;135(12). DOI:10.1001/archderm.135.12.1472.
30. O'Toole GA, Hettiaratchy S, Allan R, et al. Aberrant sentinel nodes in malignant melanoma. *Br J Plast Surg*. 2000;53(5):415-17. DOI: 10.1054/bjps.1999.3309.
31. Klode J, Poeppel T, Boy C, et al. Advantages of preoperative hybrid SPECT/CT in detection of sentinel lymph nodes in cutaneous head and neck malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1213-21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03954.x.
32. Matter M, Nicod Lalonde M, Allaoua M, et al. The Role of Interval Nodes in Sentinel Lymph Node Mapping and Dissection for Melanoma Patients. *Melanoma Res*. 2007;48(10):1607-13. DOI: 10.1097/00008390-200609001-00098.
33. Zender C, Guo T, Weng C, et al. Utility of SPECT/CT for periparotid sentinel lymph node mapping in the surgical management of head and neck melanoma. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(1):12-8. DOI: 10.1016/j.amjoto.2013.08.004.
34. Van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, Kroon BB, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(6):1537-42. DOI: 10.1245/s10434-009-0339-2.

Вклад авторов

Абдулова Л.Ю., Крылов А.С.: проведение исследования, написание текста рукописи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Рыжков, Е.А., Николаева, Т.В. Захарова, М.Е. Билик, К.А. Барышников: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Сведения об авторах

Крылов Александр Сергеевич — заведующий лабораторией, врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683.

Абдулова Лилия Юрьевна — клинический ординатор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Рыжков Алексей Дмитриевич — ведущий научный сотрудник, врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук.

Николаева Екатерина Алексеевна — клинический ординатор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Захарова Татьяна Вячеславовна — врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Билик Мария Евгеньевна — врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Барышников Кирилл Анатольевич — врач-онколог НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

The Efficacy of Radionuclide Imaging Techniques at Sentinel Node Identification in Patients with Cutaneous Melanoma

L.Y. Abdulova¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2}, E.A. Nikolaeva¹, T.V. Zaharova¹, M.E. Bilik¹, K.A. Baryshnikov¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: krilovas@rambler.ru;

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, Russia 125993.

Abstract

Purpose: To evaluate and compare the diagnostic efficacy of the planar lymphoscintigraphy, SPECT (SPECT/CT) and intraoperative detection with handheld gamma-probe in the identification of the sentinel lymph node (SLN) among patients with melanoma.

Material and methods: 324 patients with cutaneous melanoma who underwent treatment at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2018 and 2020, were included in this study. For SLN identification lymphoscintigraphy ($n = 324$) and SPECT (SPECT/CT) ($n = 259$) images were obtained preoperatively after injection of ^{99m}Tc -labeled colloid particles. Lymphatic mapping was implemented with permanent skin marker designating the anatomical landmarks of sentinel node's location. Additionally, SLN localization was identified by handheld gamma-probe ($n = 294$). The status of the remote sentinel lymph node was determined by a histological assessment considered as the gold standard.

Results: SPECT (SPECT/CT) provided additional information in 67 patients (25.8 %) with planar lymphoscintigraphy: in 45 cases it revealed more SLN within the same regional lymphatic drainage basin, and in 22 (8.5 %) showed additional (lymphatic drainage) basin or unusual drainage pattern. In 10 patients (3.9 %) SPECT/CT revealed SLN not visible in the planar lymphoscintigraphy (false-negative). False SLN identification results were detected mostly in patients with head and neck melanoma. The overall rate of surgical approach modification in the total group is 10.4 % (10 patients among 259), the additional information provided by SPECT (SPECT/CT) impacted management and surgical planning in 11 (37.9 %) of 29 patients of head and neck melanoma group.

Analysis of planar lymphoscintigraphic imaging, tomographic imaging (SPECT and SPECT/CT), and intraoperative detection revealed a sensitivity and PPV of 95.6, 100, 100 % and 98.7, 97.7, 96.9 %, respectively.

Conclusion: Radionuclide imaging techniques are reliable and account for the current need for navigating the surgical access when performing a sentinel lymph node biopsy. SPECT and SPECT/CT visualizes more sentinel nodes than conventional images, reduces false-negative rate and improved anatomical location of sentinel nodes. The diagnostic efficacy of SPECT and SPECT/CT is superior to the static lymphoscintigraphy in sentinel lymph node detection due to the better sensitivity (100 and 95.6 %, respectively) with a similar positive predictive value PPV (97.7 and 98.7 %, respectively). These advantages may lead to a surgical adjustment in a considerable number of patients, especially in the head and neck melanoma.

Key words: cutaneous melanoma, sentinel lymph node, biopsy, lymphoscintigraphy, SPECT, SPECT/CT, gamma-probe

For citation: Abdulova LY, Krylov AS, Ryzhkov AD, Nikolaeva EA, Zaharova TV, Bilik ME, Baryshnikov KA. The Efficacy of Radionuclide Imaging Techniques at Sentinel Node Identification in Patients with Cutaneous Melanoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):37-50 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-37-50

Information about the authors:

Abdulova L.Y. <https://orcid.org/0000-0001-6799-1919>.

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

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

Nikolaeva E.A. <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>.

Zaharova T.V. <https://orcid.org/0000-0001-7678-1454>.

Bilik M.E. <https://orcid.org/0000-0002-2592-685X>.

Baryshnikov K.A. <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЧРЕСКОЖНОГО НАРУЖНО-ВНУТРЕННЕГО БИЛИАРНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

О.И. Охотников^{1,2}, М.В. Яковлева^{1,2}, С.Н. Григорьев¹, В.И. Пахомов¹,
Н.Н. Григорьев², О.О. Охотников²

¹ Курская областная клиническая больница Комитета здравоохранения Курской области; Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45А;

² Курский государственный медицинский университет Минздрава России; Россия, 305007, Курск, ул. Карла Маркса, 3.

Контакты: Охотников Олег Иванович, oleg_okhotnikov@mail.ru

Реферат

Цель: Анализ частоты возникновения инфекционных осложнений при различных вариантах чрескожного наружно-внутреннего билиарного дренирования у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза.

Материал и методы: Использовано антеградное наружно-внутреннее дренирование желчного дерева в транспапиллярном и супрапапиллярном вариантах у 110 пациентов. Наружно-внутреннее билиарное дренирование выполнялось этапно, после чрескожной чреспеченочной холангиостомии или вынужденно первично при проксимальной обструкции билиарного дерева с разобщением желчных протоков и невозможности сформировать фиксирующий элемент дренажа проксимальнее зоны обструкции.

Результаты: В первой группе транспапиллярное наружно-внутреннее дренирование выполнено 30 пациентам с перипапиллярной опухолевой обструкцией. Из 26 пациентов с проксимальной обструкцией супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование проведено 8 пациентам, транспапиллярное — 18 пациентам. Постманипуляционный холангит в первой группе встретился в 16 случаях (28,6 %), абсцессы печени развились 4 случаях (7,1 %). Во второй группе среди 30 пациентов с транспапиллярным дренированием на фоне перипапиллярной опухолевой обструкции признаки острого холангита развились в 4 случаях. Холангит был купирован своевременным переводом наружно-внутреннего дренажа в наружный. Среди 24 пациентов с проксимальной обструкцией желчного дерева супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование без осложнений было выполнено в 18 случаях, транспапиллярное — у 6 больных с проксимальным блоком без разобщения желчного дерева. Острый холангит развился в 2 случаях. У пациентов второй группы холангигенных абсцессов печени не было. Случаев госпитальной летальности в обеих группах не было.

Заключение: Причиной развития постманипуляционного холангита и абсцессов печени при наружно-внутреннем дренировании желчного дерева на фоне его опухолевой обструкции является транспапиллярное положение эндобилиарного дренажа с дуодено-билиарным рефлюксом на фоне персистирующей билиарной гипертензии. Для супрапапиллярного расположения дренажа при чрескожном дренировании проксимальной опухолевой обструкции желчного дерева с разобщением протоков риск постманипуляционного холангита в недренируемых сегментах печени минимален.

При возникновении постманипуляционного холангита в случае транспапиллярного дренирования желчного дерева необходима временная трансформация наружно-внутреннего дренажа в наружную холангиостому.

Ключевые слова: желчные протоки, опухолевая обструкция, механическая желтуха, супрапапиллярное дренирование, транспапиллярное дренирование, холангит

Для цитирования: Охотников О.И., Яковлева М.В., Григорьев С.Н., Пахомов В.И., Григорьев Н.Н., Охотников О.О. Инфекционные осложнения при различных вариантах чрескожного наружно-внутреннего билиарного дренирования при механической желтухе опухолевого генеза. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):51-9.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-51-59

Введение

При механической желтухе опухолевого генеза желчь, как правило, стерильна и риск развития холангита невысок. Однако декомпрессионное рентгенохирургическое или эндоскопическое вмешательство, восстанавливая пассаж желчи в просвет 12-перстной кишки через транспапиллярно установленный наружно-внутренний дренаж или саморасширяющийся стент, ликвидирует функциональную обособленность желчного дерева, провоцирует дуоденобилиарный рефлюкс и способствует контаминации желчи микрофлорой кишечника. В условиях предшествующей ахолии эти факторы провоцируют рост числа постманипуляционных билиарных инфекционных осложнений, частота которых может достигать 11,1 % [1–4].

Вместе с тем, отсутствие поступления желчи в просвет кишки закономерно провоцирует транслокацию кишечной флоры в порталный кровоток с последующей микробной контаминацией печеночной паренхимы и желчного дерева [5, 6].

Дистальная окклюзия желчного дерева не оставляет выбора при наружно-внутреннем дренировании билиарного тракта иначе, как располагать дренаж транспапиллярно [7]. При проксимальных обструкциях желчного дерева у хирурга всегда есть выбор — проводить дренаж через большой сосочек 12-перстной кишки или смоделировать его дистальный конец супрапапиллярно, сохраняя функциональную автономию желчного дерева [8–10].

Задачей настоящего исследования явилось изучение предпосылок и частоты возникновения инфекционных осложнений при наружно-внутреннем дренировании желчного дерева у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза, а также разработка эффективной тактики минимально-инвазивной профилактики и лечения таких осложнений.

Материал и методы

Ретроспективному и проспективному анализу подвергнуты данные 110 пациентов с механической желтухой опухолевого генеза, находившихся на лечении в хирургических

отделениях КОКБ в 2012–2018 гг., у которых было предпринято чрескожное наружно-внутреннее билиарное дренирование.

Критерием включения являлась клинико-лучевая верификация механической желтухи опухолевого генеза, предполагавшая *ex consilium* предоперационное или паллиативное дренирование желчного дерева в наружно-внутреннем варианте.

Критерием невключения являлись клинико-лучевые проявления холангита и абсцессов печени к моменту эндобилиарного вмешательства.

Критериями исключения являлись признаки постманипуляционных осложнений как при холангиостомии, так и при выполнении наружно-внутреннего дренирования (гемобилия, острый панкреатит при транспапиллярном положении наружно-внутреннего дренажа), а также органолептические признаки инфицирования желчи при первичном дренировании желчного дерева. Острый панкреатит диагностировали в соответствии с критериями классификации Atlanta-2012 (не менее двух критериев из нижеперечисленных: абдоминальный болевой синдром, подъем уровня амилазы, лучевые проявления острого панкреатита) [11]. Острый холангит верифицировали в соответствии с рекомендациями TG 13 [12].

Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа — группа ретроспективного анализа — состояла из 56 пациентов с опухолевой обструкцией желчного дерева, у которых наружно-внутреннее дренирование желчных протоков в транспапиллярном и супрапапиллярном вариантах выполнялось не системно, без учета строгих критериев выбора — исходя из индивидуальных предпочтений и опыта оператора. В эту группу вошли 30 пациентов с перипапиллярной опухолевой обструкцией и 26 — с проксимальной обструкцией желчного дерева.

Во вторую группу — группу проспективного анализа — вошли 54 пациента, которым на основании анализа результатов использования наружно-внутреннего билиарного дренирования у пациентов первой группы приоритетно избирался вариант транспапиллярного наружно-внутреннего дренирования желчного дерева при опухо-

левой обструкции дистального типа и супрапапиллярный — при проксимального (рис. 1, 2). Во вторую группу вошли 30 пациентов с перипапиллярной опухолевой обструкцией и 24 с проксимальной обструкцией желчного дерева. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, характеру опухолевой патологии.

Кардинальным отличием рентгенохирургической тактики во второй группе пациентов, в отличие от первой, было не только приоритетное использование супрапапиллярного наружно-внутреннего дренирования желчного дерева при проксимальной обструкции желчного дерева вообще, но и исключительное применение дренирования этого вида при проксимальном блоке желчеоттока с долевым (сегментарным) разобщением желчных протоков.

Наружно-внутреннее билиарное дренирование выполнялось этапно, после первичного наружного дренирования желчного дерева (чрескожной чреспеченочной

холангиостомии — ЧЧХС) или вынужденно первично при проксимальной обструкции желчного дерева с разобщением (хилиарная обструкция Bismuth II–III) при невозможности сформировать фиксирующий элемент дренажа проксимальнее зоны обструкции.

Первой контрольной точкой исследования было возникновение постманипуляционного холангита и абсцессов печени у пациентов с опухолевой механической желтухой при различных вариантах наружно-внутреннего дренирования желчного дерева. Второй — эффективность санации гнойно-септических осложнений рентгенохирургическими методами.

Рутинная антибиотикопрофилактика при первичной чрескожной холангиостомии, а также при этапном наружно-внутреннем дренировании желчного дерева нами не использовалась. Анибактериальная терапия применялась в комплексном лечении холангита и абсцессов печени.



Рис. 1. Наружно-внутреннее транспапиллярное дренирование желчного дерева при перипапиллярной опухолевой обструкции (холангиограмма)

Fig. 1. External-internal transpapillary biliary drainage for peripapillary tumor obstruction (cholangiogram)



Рис. 2. Наружно-внутреннее супрапапиллярное дренирование желчного дерева при проксимальной опухолевой обструкции желчного дерева

Fig. 2. External-internal suprapapillary biliary drainage for proximal neoplastic obstruction of the biliary tree

Результаты

У 30 пациентов первой группы с перипапиллярной опухолевой обструкцией и транспапиллярным наружно-внутренним дренированием в 3 случаях возникла симптоматика острого холангита, а в 1 случае холангит осложнился формированием холангиогенного абсцесса печени, потребовавшего дополнительного перкутанного дренирования в сочетании с временной трансформацией наружно-внутреннего билиарного дренажа в наружный.

Среди 26 пациентов первой группы с проксимальной обструкцией супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование было выполнено у 8 человек без признаков холангита. Транспапиллярное наружно-внутреннее дренирование проведено у 18 пациентов, при этом в 4 случаях — при отсутствии разобщения долевых желчных

протоков и в 14 случаях — при долевым (сегментарном) разобщении желчных протоков. У пациентов с проксимальным опухолевым блоком желчеоттока без разобщения после транспапиллярного наружно-внутреннего дренирования признаков холангита отмечено не было. Среди 14 пациентов с транспапиллярным положением наружно-внутреннего дренажа на фоне проксимального желчного блока с разобщением долевых (сегментарных) протоков постманипуляционный холангит был зарегистрирован у 12 пациентов. В 3 случаях из них возникли холангиогенные абсцессы печени, что потребовало последовательного дополнительного дренирования контрлатерального долевого или сегментарных протоков (до 5 дренажей), а также полостей абсцессов (рис. 3, 4). При этом не применялась временная трансформация первично установленного наружно-внутреннего дренажа в наружный, как

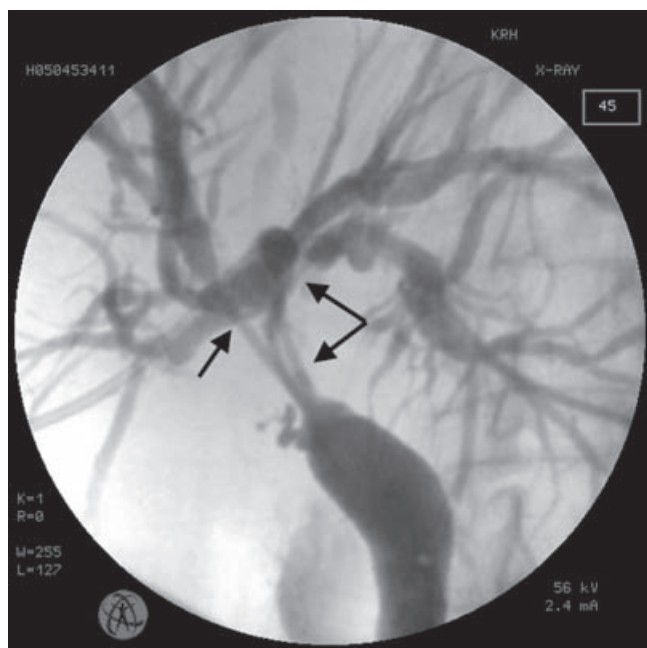


Рис. 3. Этапное множественное наружно-внутреннее дренирование желчного дерева при проксимальной опухолевой обструкции с разобщением, предпринятое на фоне постманипуляционного холангита (две стрелки — дополнительный дренаж в сегментарном протоке левой доли печени, одна стрелка — в правом)
Fig. 3. Staged multiple external-internal biliary drainage in proximal tumor obstruction with separation, undertaken against the background of post-manipulation cholangitis (two arrows — additional drainage in the segmental duct of the left lobe of the liver, one arrow — in the right)

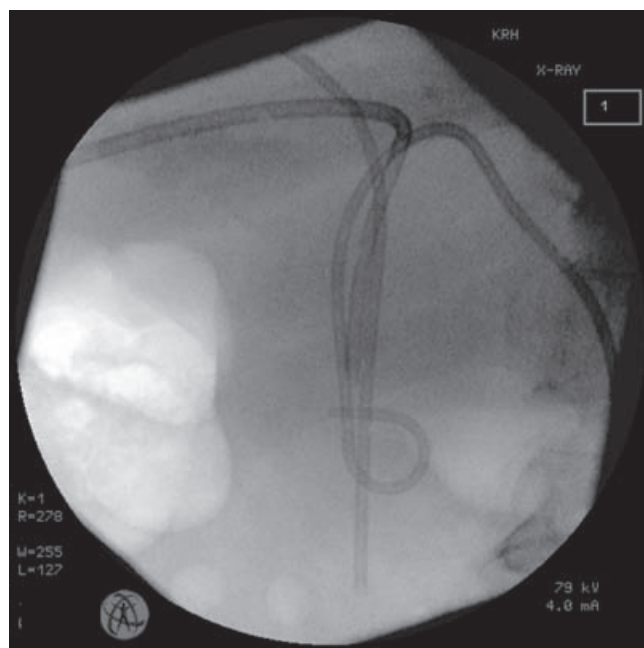


Рис. 4. Двухстороннее супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование желчного дерева при проксимальной обструкции с разобщением. Комбинация дренажей с прямым рабочим концом и памятью формы pig tail
Fig. 4. Bilateral suprapapillary external-internal biliary drainage in proximal obstruction with separation. Combination of pig tail drainage with straight working end and shape memory

это было принято при перипапиллярной обструкции.

Во второй группе среди 30 пациентов с транспапиллярным расположением наружно-внутреннего дренажа на фоне перипапиллярной опухолевой обструкции признаки острого холангита были выявлены в 4 случаях без формирования абсцессов печени. Холангит был купирован своевременным переводом наружно-внутреннего дренажа в наружный.

Среди 24 пациентов с проксимальной опухолевой обструкцией желчного дерева супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование без осложнений было выполнено в 18 случаях, транспапиллярное — в 6 и только у больных с проксимальным блоком без разобщения желчного дерева. При этом в 2 случаях развился острый холангит. У пациентов второй группы холангиогенных абсцессов печени после наружно-внутреннего дренирования не было.

Постманипуляционный холангит в первой группе встретился в 16 случаях из 56 (28,6 %), а 4 случаях развились абсцессы печени (7,1 %). Во второй группе постманипуляционный холангит возник у 6 пациентов из 54 (11,1 %) без формирования абсцессов печени. Абсцессы печени у пациентов первой группы были эффективно перкутано дренированы по методике Сельдингера дренажами с памятью формы №8Fr. Случаев госпитальной летальности в обеих группах не было.

Обсуждение

Эндобилиарные вмешательства, реализуемые как чрескожным чреспеченочным, так и ретроградным эндоскопическим доступом и сопряженные с нарушением морфофункциональной обособленности желчного дерева от просвета 12-перстной кишки, несут в себе потенциальный риск развития гнойно-септических осложнений, прежде всего, холангита и абсцессов печени с частотой до 22 % [13–17]. И хотя риск возникновения таких осложнений, по-видимому, несколько преувеличен, тем не менее, тяжесть прогноза такой патологии, особенно у онкологических больных, заставляет относиться к ним со всей серьезностью [18].

Одним из закономерных последствий чрескожного наружно-внутреннего транспапиллярного дренирования желчного дерева при механической желтухе считают неизбежное рефлюксное инфицирование желчи микрофлорой 12-перстной кишки, что отождествляется с холангитом и рассценивается как предиктор развития абсцессов печени. При этом потенциально высокая вероятность возникновения этих грозных осложнений становится основой для рекомендаций вообще избегать транспапиллярного наружно-внутреннего дренирования при синдроме механической желтухи, если только такой способ внутреннего желчеотведения не является единственно возможным. Вместе с тем, определяющим фактором в развитии гнойно-септических осложнений эндобилиарных вмешательств представляется не столько рефлюкс дуоденального содержимого, сколько персистирование билиарной гипертензии. Поэтому адекватная билиарная декомпрессия является как фактором профилактики развития холангита и печеночных абсцессов, в том числе и при наружно-внутреннем транспапиллярном дренировании желчного дерева, так и условием их эффективной санации.

При наружно-внутреннем разрешении опухолевой обструкции желчного дерева в зависимости от исходного уровня блока различаются условия и риск развития гнойно-септических осложнений.

При дистальном блоке холедоха опухолевой этиологии наружно-внутренний дренаж, нарушая функциональную автономию желчного дерева от 12-перстной кишки и способствуя инфицированию желчи, тем не менее, не создает критически значимых условий для развития холангита и холангиогенных абсцессов печени. Определяется это тем обстоятельством, что супрапапиллярный отдел наружно-внутреннего дренажа потенциально способен адекватно дренировать желчные протоки обеих долей печени.

Иначе складывается ситуация при транспапиллярном расположении дренажа при проксимальном блоке желчного дерева с разобщением, например при хилиарной опухоли (Bismuth II–IV). При резектабельном варианте (опухоль Клацкина

Bismuth II-III) существуют рекомендации дренировать только предположительно остающуюся долю печени, что способствует функциональному прекондиционированию печеночной паренхимы [19, 20]. Однако неизбежное инфицирование желчи в этом случае, не критичное для дренированной половины печени, приводит к транслокации бактериальной флоры в желчное дерево недренируемой доли с развитием холангита, как предиктора абсцессов печени. Такое развитие событий требует дополнительного дренирования желчных протоков первично недренированной доли печени, но уже не с целью разрешения механической желтухи, а в силу настоятельной необходимости купировать холангит и предотвратить формирование абсцессов печени [19].

Еще более драматично развиваются события при нерезектабельном варианте опухолевого поражения зоны ворот печени с сегментарным разобщением желчных протоков. Развитие холангита в заблокированных

сегментарных протоках после декомпрессии одного из них в варианте транспапиллярно-наружно-внутреннего дренирования, как правило, приводит к необходимости последовательного дополнительного дренирования всех заблокированных сегментарных желчных ходов.

Таким образом, наружно-внутреннее билиарное дренирование при проксимальной опухолевой обструкции желчного дерева целесообразно реализовывать в супрапапиллярном варианте, не нарушая функциональной автономии желчного дерева. При этом можно согласиться с положением о целесообразности одностороннего дренирования желчного дерева для резектабельного варианта опухоли Клацкина с разобщением долевых протоков (Bismuth II-III) при супрапапиллярном расположении дистального конца наружно-внутреннего дренажа (рис. 5).

При возникновении холангита в сочетании с абсцессами печени у пациентов с наружно-внутренним транспапиллярным дренированием желчного дерева первоочередным приемом лечебной тактики становится временный отказ от наружно-внутреннего дренирования в пользу наружного и не столько для того, чтобы разобщить 12-перстную кишку и билиарный тракт, сколько для адекватной контролируемой билиарной декомпрессии.

Остается дискуссионным вопрос о необходимости помимо адекватной билиарной декомпрессии дополнительно дренировать абсцессы печени. Мы разделяем мнение с исследователями, полагающими целесообразным выполнять наружное дренирование холангиогенных абсцессов печени [5]. Кроме того, если холангит приводит к развитию сепсиса, то генез абсцессов печени может быть не только холангиогенным, но и гематогенным, что, естественно, не позволяет надеяться на их санацию посредством только билиарной декомпрессии.

В случае холангиогенных абсцессов печени нет абсолютной уверенности в сохраняющейся связи полости абсцесса с желчным деревом, достаточной для адекватного дренирования полости деструкции. Во-первых, воспалительный детрит может блокировать желчный ход, дренирующий абсцесс. Во-

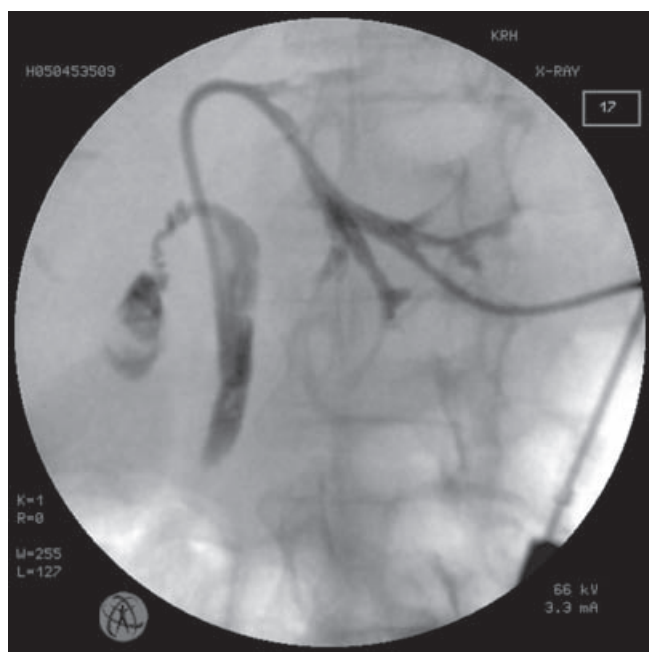


Рис. 5. Одностороннее супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование желчного дерева левой половины печени при проксимальной опухолевой обструкции с разобщением (холангиограмма)

Fig. 5. Unilateral suprapapillary external-internal biliary drainage of the left half of the liver in the proximal tumor obstruction with separation (cholangiogram)

вторых, на фоне билиарной декомпрессии возможно спадение эфферентного желчного хода с развитием вторичной блокады полости холангиогенного абсцесса. При выборе между повторными санлирующими пункциями и дренированием полости абсцесса, предпочтительным представляется дренирование [21].

Полагаем целесообразным при наличии технической возможности (размер полости, достаточный для моделирования фиксирующего элемента дренажа) перкутанно дренировать абсцессы печени, осложняющие рентгенохирургические эндобилиарные вмешательства. При отсутствии возможности свернуть кольцо дренажа в полости абсцесса допустимо санировать такие абсцессы повторными пункциями.

Заключение

Одним из факторов риска развития постманипуляционного холангита и абсцессов печени при наружно-внутреннем дренировании желчного дерева на фоне его опухолевой обструкции является транспапиллярное положение эндобилиарного дренажа с дуодено-билиарным рефлюксом на фоне персистирующей билиарной гипертензии. Транспапиллярное наружно-внутреннее билиарное дренирование при проксимальной опухолевой обструкции желчного дерева с долевым (сегментарным) разобщением желчных протоков провоцирует холангит в первично недренируемых сегментах печени, что требует их дополнительного чрескожного дренирования. Для супрапапиллярного расположения рабочего конца наружно-внутреннего дренажа при антеградном дренировании проксимальной опухолевой обструкции желчного дерева с разобщением риск постманипуляционного холангита в недренируемых сегментах печени минимален, что позволяет ограничиться декомпрессией только той половины печени, которая будет сохранена при предстоящей резекции.

Таким образом, проксимальная опухолевая обструкция желчного дерева предполагает супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование желчного дерева, дистальная — транспапиллярное. При не-

оадъювантном дренировании желчного дерева у операбельных больных допустимо дренировать только желчное дерево остающейся после предполагаемой резекции доли печени, при паллиативном дренировании — желчное дерево должно быть дренировано максимально полно, причем в зависимости от варианта разобщения билобарно или мультисегментарно.

При возникновении постманипуляционного холангита в случае транспапиллярного наружно-внутреннего дренирования желчного дерева прагматичным представляется временная трансформация наружно-внутреннего дренажа в наружную холангиостому, а при возникновении абсцессов печени — их перкутанное дренирование вне зависимости от наличия связи полости абсцесса с желчным деревом.

Литература/ References

1. Misra SP, Dwivedi M. Reflux of duodenal contents and cholangitis in patients undergoing self-expanding metal stent placement. *Gastrointest Endosc* 2009;70(2):317-21. DOI:10.1016/j.gie.2008.12.054.
2. Xu C, Huang XE, Wang SX, et al. Comparison of infection between internal-external and external percutaneous transhepatic biliary drainage in treating patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6):2543-6.
3. Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, et al. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(6):792-6. DOI:10.1016/j.gie.2005.05.015.
4. Хатьков ИЕ, Аванесян РГ, Ахаладзе ГГ, и др. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(6):5-17. [Khatkov IE, Avanesyan RG, Akhaladze GG, et al. Russian consensus on current issues in the diagnosis and treatment of obstructive jaundice syndrome. *Pirogov Journal of Surgery*. 2020;(6):5-17. (In Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia20200615.
5. Ахаладзе ГГ. Ключевые вопросы хирургического лечения абсцессов печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012;17(1):53-58. [Akhaladze G.G. Key Issues of the Liver Abscesses Surgical Management. *Annals of Surgical Hepatology*. 2012;17(1):53-8. (In Russian)].
6. Ho CS, Warkentin AE. Evidence based decompression in malignant biliary obstruction. *Korean J Radiol*. 2012 Jan-Feb;13 Suppl 1:S56-61. DOI: 10.3348/kjr.2012.13.S1.S56.
7. Lee DH, Yu JS, Hwang JC, Kim KH. Percutaneous Placement of Self-expandable Metallic Biliary Stents in Malignant Extrahepatic Strictures: Indications of Transpapillary and Suprapapillary Methods. *Korean*

- J Radiol. 2000 Apr-Jun;1(2):65-72. DOI: 10.3348/kjr.2000.1.2.65.
8. Jo JH, Park BH. Suprapapillary versus transpapillary stent placement for malignant biliary obstruction: which is better? J Vasc Interv Radiol. 2015 Apr;26(4):573-82. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.11.043.
 9. Кулезнева ЮВ, Мелехина ОВ, Ефанов МГ и др. Спорные вопросы билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза. Анналы хирургической гепатологии. 2019;24(4):111-22. [Kulezneva YuV, Melekhina OV, Efanov MG, et al. Disputable issues of biliary drainage procedures in malignant obstructive jaundice. Annals of Surgical Hepatology. 2019;24(4):111-22. (In Russian)]. DOI:10.16931/1995-5464.20194111-122.
 10. Кулезнева ЮВ, Мелехина ОВ, Курмансеитова ЛИ и др. Антеградное желчеотведение: анализ осложнений и способы их профилактики. Анналы хирургической гепатологии. 2018;23(3):37-46. [Kulezneva YV, Melekhina OV, Kurmanseitova LI, et al. Antegrade cholangiostomy: analysis and prevention of complications. Annals of Surgical Hepatology. 2018;23 (3):37-46. (In Russian)]. DOI:10.16931/1995-5464.2018337-46.
 11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013 Jan;62(1):102-11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
 12. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 Jan;20(1):24-34. DOI: 10.1007/s00534-012-0561-3.
 13. Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ, et al. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. Gastrointest Endosc. 2002;56(1):33-9.
 14. Wasan SM, Ross WA, Staerckel GA, Lee JH. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. Am J Gastroenterol. 2005;100(9):2056-61.
 15. Adler DG, Baron TH, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. Gastrointest Endosc. 2005;62:1-8.
 16. Yoon W, Ryu J, Yang K, et al. A comparison of metal and plastic stents for the relief of jaundice in unresectable malignant biliary obstruction in Korea: an emphasis on cost-effectiveness in a country with a low ERCP cost. Gastrointest Endosc. 2009;70(2):284-9. DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.241.
 17. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. Endoscopy. 2012;44(3):277-98. DOI: 10.1055/s-0031-1291633.
 18. Gravito-Soares E, Gravito-Soares M, Gomes D, et al. Clinical applicability of Tokyo guidelines 2018/2013 in diagnosis and severity evaluation of acute cholangitis and determination of a new severity model. Scand J Gastroenterol. 2018 Mar; 53(3):329-34. DOI: 10.1080/00365521.2018.1430255.
 19. Belghiti J, Ogata S. Preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2005;7(4):252-3. DOI: 10.1080/13651820500372335.
 20. Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? World J Gastrointest Endosc. 2014 Mar 16;6(3):68-73. DOI: 10.4253/wjge.v6.i3.68.
 21. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2015 Mar;17(3):195-201. DOI: 10.1111/hpb.12332.
- Вклад авторов**
О.И. Охотников: концепция и дизайн исследования.
О.И. Охотников, М.В. Яковлева, С.Н. Григорьев, В.И. Пахомов, Н.Н. Григорьев, О.О. Охотников: сбор и обработка материала.
О.И. Охотников, М.В. Яковлева: написание текста.
О.И. Охотников: редактирование.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.
- Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.
- Сведения об авторах**
Охотников Олег Иванович — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2 Курской областной клинической больницы, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии КГМУ, доктор медицинских наук, профессор.
Яковлева Марина Валерьевна — доцент кафедры хирургических болезней КГМУ, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2 Курской областной клинической больницы, кандидат медицинских наук, доцент.
Григорьев Сергей Николаевич — заведующий отделением гнойной хирургии, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2 Курской областной клинической больницы, кандидат медицинских наук.
Пахомов Вадим Игоревич — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2 Курской областной клинической больницы.
Григорьев Николай Николаевич — профессор кафедры хирургических болезней КГМУ, доктор медицинских наук.
Охотников Олег Олегович — студент лечебного факультета КГМУ.

Infectious Complications after Different Percutaneous External-Internal Biliary Drainage Techniques for Malignant Jaundice

O.I. Okhotnikov^{1,2}, M.V. Yakovleva^{1,2}, S.N. Grigoriev¹, V.I. Pakhomov¹,
N.N. Grigoriev², O.O. Okhotnikov²

¹ Kursk Regional Clinical Hospital; 45-a, Sumsкая str., Kursk, Russia 305007;

² Kursk State Medical University; 3, Karl Marks str., Kursk, Russia 305041; E-mail: oleg_okhotnikov@mail.ru.

Abstract

Purpose: Analysis of infectious complications incidence in different types of percutaneous external-internal biliary drainage in patients with obstructive jaundice of tumor genesis.

Material and methods: The results of using antegrade external-internal drainage of the biliary tree in transpapillary and suprapapillary variants in 110 patients were analyzed. External-internal biliary drainage was performed in stages, after percutaneous transhepatic cholangiostomy or involuntarily primary with proximal obstruction of the biliary tree with bile duct segregation if it is impossible to form a fixing element of drainage proximal to the obstruction zone.

Results: In the first group, transpapillary external-internal drainage was performed in 30 patients with peripapillary tumor obstruction. Of the 26 patients with proximal obstruction, suprapapillary external-internal drainage was performed in 8 patients, transpapillary — in 18 patients. Postmanipulation cholangitis in the first group occurred in 16 cases (28.6 %), liver abscesses developed 4 cases (7.1 %). In the second group, among 30 patients with transpapillary drainage on the background of peripapillary tumor obstruction, signs of acute cholangitis developed in 4 cases. Cholangitis was stopped by timely transfer of external-internal drainage to external. Among 24 patients with proximal obstruction of the biliary tree, suprapapillary external-internal drainage without complications was performed in 18 cases, transpapillary in 6 patients with the proximal block without disconnecting of the biliary tree. Acute cholangitis developed in 2 cases. Patients of the second group had no liver cholangiogenic abscesses. There were no cases of hospital mortality in both groups.

Conclusion: Factors in the development of postmanipulation cholangitis and liver abscesses during external-internal drainage of the biliary tree against the background of its tumor obstruction are the transpapillary position of endobiliary drainage with duodeno-biliary reflux in persistent biliary hypertension. In the case of suprapapillary location of the working end of external-internal drainage during antegrade drainage of the proximal tumor obstruction of the biliary tree with dissociation, the risk of postmanipulation cholangitis in non-drained liver segments is minimal. In the event of post-manipulation cholangitis in the case of transpapillary drainage of the biliary tree, a temporary transformation of external-internal drainage into external cholangiostomy is necessary.

Key words: *bile ducts, obstructive jaundice, tumor obstruction of the bile ducts, suprapapillary drainage, transpapillary drainage, cholangitis*

For citation: Okhotnikov OI, Yakovleva MV, Grigoriev SN, Pakhomov VI, Grigoriev NN, Okhotnikov OO. Infectious Complications after Different Percutaneous External-Internal Biliary Drainage Techniques for Malignant Jaundice. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):51-9 (In Russian). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-51-59

Information about the authors:

Okhotnikov O.I. <http://orcid.org/0000-0002-6685-3183>.
Yakovleva M.V. <http://orcid.org/0000-0003-3452-6652>.
Grigoriev S.N. <http://orcid.org/0000-0002-6741-3358>.
Pakhomov V.I. <http://orcid.org/0000-0002-8421-430X>.
Grigoriev N.N. <https://orcid.org/0000-0002-4102-1516>.
Okhotnikov O.O. <http://orcid.org/0000-0003-3628-2188>.

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Козлов, П.Г. Таразов

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
Контакты: Алексей Владимирович Козлов, av_kozlov@mail.ru

Реферат

В обзоре представлен анализ источников литературы и собственные данные о применении регионарной химиотерапии у больных раком поджелудочной железы. Сделано заключение, что внутриартериальное введение цитостатиков является относительно безопасным и эффективным методом лечения. Наилучшие результаты лечения нерезектабельного местнораспространенного рака поджелудочной железы достигаются при комбинации регионарной и лучевой терапии, а также сочетанием химиоэмболизации и химиоинфузии. Применение пред- и послеоперационной внутриартериальной терапии улучшает результаты хирургического лечения больных. Перспективным представляется изучение новых схем регионарной химиотерапии.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, регионарная химиотерапия, химиоэмболизация, интервенционная радиология, лучевая терапия

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г. Регионарная химиотерапия у больных раком поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):60-8.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-60-68

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из наиболее злокачественных опухолей [1, 2]. Более 90 % составляет протоковая аденокарцинома [3, 4], в связи с этим статистические данные по РПЖ связаны именно с этой морфологией. По данным Z. Zheng et al, изучивших результаты хирургического лечения 13517 пациентов с 2004 по 2015 гг., в 11704 (87 %) случаях протоковая аденокарцинома локализовалась в головке, у 1813 (14 %) — в теле и хвосте поджелудочной железы (ПЖ) [5].

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ является хирургическая резекция с проведением последующей адъювантной химиотерапии. Однако у большинства больных выполнить радикальную операцию невозможно: у 50 % имеются отдаленные метастазы, а у 25 % — нерезектабельная опухоль с вовлечением чревной (ЧА) и/или верхней брыжеечной артерии [6, 7].

К сожалению, РПЖ является относительно резистентным к системной химиотерапии (СХТ). Применение гемцитабина улучшает качество жизни больных, но показатели выживаемости остаются неутешительными.

Ответ на лечение возникает менее чем у 20 % пациентов, при этом медиана выживаемости составляет 6 мес, что лишь на 1–2 мес больше, чем без специфической терапии [8, 9].

В рандомизированном исследовании T. Conroy et al доказали эффективность схемы FOLFIRINOX при лечении РПЖ [10]. По сравнению с гемцитабином, медиана общей выживаемости составила 11,1 мес против 6,8 мес; время до прогрессирования 6,4 мес против 3,3 мес; частота объективного ответа 32 % против 9 % соответственно.

Другой современной комбинацией является сочетание наб-паклитаксела с гемцитабином. Так, по данным D.D. Von Hoff et al при сравнении с монотерапией гемцитабином было отмечено увеличение медианы выживаемости почти на два месяца (8,5 против 6,7) и улучшение показателей 1- и 2-летней выживаемости (35 % и 9 % против 22 % и 4 %) при умеренной токсичности [11]. Однако широкое применение современных схем СХТ ограничивается критериями отбора больных и высокой (до 70 %) частотой гематологической токсичности 3-й и выше степени [12].

Методы регионарной химиотерапии

Химиоинфузия

Число публикаций о применении регионарной химиотерапии (РХТ) у больных РПЖ постоянно увеличивается [13–19]. Большинство наблюдений связано с изучением эффективности и безопасности химиоинфузии (ХИ) в ЧА или общую печеночную артерию. Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная ХИ вызывает меньшую системную токсичность из-за снижения дозировки химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами [20]. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение, чем СХТ. Так, по данным мета-анализа литературы F. Liu et al, эти показатели составили 78 % и 71 % против 29 % и 34 % соответственно [21]. При этом результаты выживаемости не отличались. В обзоре литературы J. Davis et al показали, что применение ХИ у 895 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ позволило достичь у 39 % пациентов 1-летней выживаемости с медианой 8,5 мес (255 сут) [22]. Цитируемые авторы использовали различные химиопрепараты как в виде монотерапии, так и в комбинации.

В доступной литературе мы обнаружили лишь несколько исследований, которые обобщили опыт РХТ более чем у 50 больных неоперабельным и местнораспространенным РПЖ. G.H. Nan et al провели рандомизированное исследование у 140 больных, получавших ХИ ($n = 70$) и СХТ ($n = 70$) по схеме FAM (5-фторурацил, адриамицин, митомицин C) [15]. Авторы получили лучшие данные при внутриартериальном лечении: ответ опухоли наблюдался у 77 % против 36 %, клинический эффект — у 96 % против 36 % соответственно. Медиана выживаемости больных с ХИ была выше, чем при СХТ: 13,5 (3–34) мес против 6,2 (1–13) мес, разница показателей была статистически значимой. Токсические осложнения также развились у меньшего числа пациентов: 41 % против 49 %. Летальный исход ($n = 1$) и тяжелые гематологические осложнения ($n = 3$) наблюдались только в группе СХТ. Авторы пришли к выводу, что использование ХИ может улуч-

шить качество жизни и показатели выживаемости больных РПЖ.

A. Mambrini et al провели анализ результатов ХИ в ЧА по схеме FLEC (5-фторурацил, лейковорин, эпирубицин, карбоплатин) у 211 больных с нерезектабельным РПЖ [16]. Гематологические осложнения II–IV степени имели место у 24 %; один летальный исход был связан с сердечно-сосудистой патологией. Отмечены три осложнения ангиографии в виде повреждения интимы подвздошной артерии. Ответ на лечение в виде уменьшения или стабилизации роста опухоли получен у 58 %. Медиана выживаемости составила 9,2 мес — 10,5 и 6,6 мес для стадий III и IV соответственно. Таким образом, схема FLEC при внутриартериальном введении была эффективна и хорошо переносилась больными нерезектабельным РПЖ.

X. Liu et al проанализировали результаты РХТ у 354 больных РПЖ с 2012 по 2015 гг. [17]. Наличие отдаленных метастазов у 20 %, сопровождалось достоверным повышением уровня онкомаркера СА 19-9. Один цикл внутриартериальной ХИ по схеме GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин) удалось выполнить у 274 (77,4 %) пациентов, два и больше у 80 (22,6 %); общая медиана выживаемости составила 7 мес (в первой группе 6 мес, во второй 7 мес), а 0,5-, 1-, 1,5-летняя выживаемость достигнута у 48, 28 и 18 % соответственно. Авторы сделали вывод, что ХИ является многообещающим методом лечения РПЖ. Лучший ответ и лучшая общая выживаемость получены у пациентов молодого возраста, при невысоком уровне СА 19-9 и локализации опухоли в головке ПЖ.

K.R. Aigner et al сравнили ХИ в ЧА с изолированной перфузией химиопрепарата в верхней брюшной полости, создаваемой с помощью баллонных катетеров в аорте и нижней полой вене [18]. Во всех случаях проводилась полихимиотерапия с цисплатином, адриамицином и митомицином. У пациентов с местнораспространенным РПЖ медиана, 1- и 3-летняя выживаемость в первой группе были 7,6 мес, 22,8 % и 2,3 % против 12,1 мес, 49,4 % и 21,7 %. При IV стадии заболевания эти показатели составили 6,6 мес, 20,3 % и 4,5 % против 8,7 мес, 37,0 % и 7,7 % соответственно. Таким образом, увеличение време-

ни экспозиции химиопрепарата приводит к улучшению результатов лечения больных местнораспространенным РПЖ.

В. Qiu et al за 10 лет (2007–2017 гг.) провели 224 циклов ХИ (от 1 до 8 на больного, в среднем 1,9) у 115 больных [19]. Монотерапия гемцитабином была у 31 (27,0 %) пациента, комбинация гемцитабина с оксалиплатином или цисплатином — у 84 (73,0 %). Жизнеугрожающее осложнение отмечено только у одного пациента (0,9 %): на следующие сутки после процедуры развилось острое нарушение мозгового кровообращения, успешно купированное консервативной терапией. Медиана общей выживаемости при III стадии составила 180 (110–235) сут и 135 (88–123) сут при IV стадии. Авторы отметили, что лучшие результаты отмечены у больных с ECOG ≤ 1 и получивших больше одного цикла ХИ.

В то же время другие авторы не обнаружили положительных эффектов ХИ: медиана выживаемости составила всего 4,2–6,0 мес [23]. Возможно, неудовлетворительные результаты могли быть связаны с гиповаскулярным характером РПЖ. Кроме того, магистральные артерии ПЖ имеют неконцевой тип строения и выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами. Такая особенность кровоснабжения определяет

быстрое вымывание химиопрепарата из региона после внутриаартериального введения.

В исследовании, проведенном в нашем центре, мы применяли стандартную катетеризацию ЧА как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ [14]. Лечение начинали с 30-минутной инфузии гемцитабина в стандартной для системной терапии дозировке 1000 мг/м². Циклы повторяли 1 р/мес. В случае прогрессирования при последующих инфузиях к гемцитабину добавляли оксалиплатин. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) составила 11,7 и 8,3 мес у больных с нерезектабельным и метастатическим раком соответственно. В группе из 17 пациентов с III стадией, получивших три и более циклов лечения, СПЖ была 17,5 мес, медиана — 13,3 мес, 1-летняя выживаемость — 58,8 %; а при IV стадии — 13,4 мес, 12,8 мес, 52,9 % соответственно. Токсические реакции были не выше I–II степени и легко купировались. Лишь в одном наблюдении развилась кардиотоксичность III степени, потребовавшая лечения в условиях реанимации. В целом результаты выживаемости в нашей группе пациентов оказались сравнимы с данными других авторов (табл. 1).

По нашему мнению, дальнейшее улучшение результатов ХИ можно ожидать от

Таблица 1

Результаты химиоинфузии у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы
Results of intra-arterial chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer

Автор (год)	Больные	Химиопрепараты	Частота ответа, %	Однолетняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
Han (2006) [15]	70	5-фторурацил, адриамицин, митомицин С	77	–	13,5
Mambrini (2006) [16]	211	карбоплатин, эпирубицин, 5-фторурацил, лейковорин	58	–	9,2
X. Liu (2015) [17]	354	гемцитабин, оксалиплатин	–	28	7
Aigner (2019) [18]	233	цисплатин, адриамицин, митомицин	–	22,8 (III ст) 20,3 (IV ст)	7,6 (III ст) 6,6 (IV ст)
Qiu (2019) [19]	115	гемцитабин (27 %) гемцитабин + оксалиплатин/ цисплатин (73 %)	62,6	4,4 (общая)	4,9 (общая) 6 (III ст) 4,5 (IV ст)
Таразов (2016) [14]	167	гемцитабин/ гемцитабин, оксалиплатин	51,9 (III ст) 21,6 (IV ст)	35,4 (III ст) 30,6 (IV ст)	11,7 (III ст) 8,3 (IV ст)

разработок новых схем регионарной полихимиотерапии, в частности FOLFIRINOX, применении наб-паклитаксела в комбинации с гемцитабином, а также более широко использования комбинации GEMOX.

Химиоэмболизация

Некоторыми авторами был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности РХТ [24, 25]. Для снижения системного воздействия химиопрепарата инфузию в ЧА сочетали с гемофильтрацией [26]. Перекрытие кровотока к нецелевым сосудам с помощью баллонных катетеров, перераспределительную эмболизацию панкреатических артерий (кроме каудальной) использовали с целью снизить быстрое вымывание химиопрепаратов [22].

В доступной иностранной литературе мы обнаружили единичное наблюдение применения химиоэмболизации (ХЭ) с адриамицином и частицами желатиновой губки при низкодифференцированной местнораспространенной опухоли ПЖ IV стадии. После эндоваскулярного лечения пациентке провели 6 циклов СХТ с 5-фторурацилом и цисплатином и еще 14 циклов с метотрексатом и 5-фторурацилом; она прожила 24 мес [27].

Новым способом лечения нерезектабельного РПЖ является масляная ХЭ (МХЭ) артерий ПЖ, которая была предложена и внедрена в нашем центре в 1999 г. [28, 29]. Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли в результате селективной эмболизации ее артерий смесью химиопрепарата гемцитабина с липиодолом. Введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит его диффузия непосредственно в ткани. Таким образом, создается масляная химиоинфильтрация новообразования. Это обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата и способствует повышению противоопухолевого эффекта. МХЭ позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер, поскольку длительной окклюзии артерий,

питающих ПЖ, не происходит. Это обеспечивает безопасность проведения РХТ и не вызывает ишемического панкреатита.

Мы провели 109 циклов МХЭ гастродуоденальной артерии (ГДА) у 52 пациентов с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов [30]. В целом пациенты переносили МХЭ удовлетворительно. Токсические проявления включали болевой синдром разной интенсивности и гастроинтестинальные расстройства; однако эти явления были купированы в течение первых суток с помощью консервативной терапии. Гематологические осложнения I–II степени отмечались у 19 больных (36,5 %) и не требовали дополнительного лечения. Не было зарегистрировано ни одного случая возникновения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клинический эффект терапии в виде увеличения массы тела и уменьшения болей был достигнут после двух циклов у 71 % и 90 % пациентов соответственно. СПЖ составила 10,6 (медиана 10,8) мес. У 14 больных, получивших три и более циклов, эти показатели были выше: 13,5 и 13,4 мес.

Методику масляной ХЭ при РПЖ стали применять и другие авторы. Так, В.Н. Яковлев с соавт. получили похожие результаты лечения у 15 больных, которым была выполнена МХЭ с препаратом гемцитабин 400 мг/м²: стабилизация опухолевого процесса достигнута у 3 (20 %), частичный ответ — у 6 (40 %) пациентов, СПЖ составила 13,7 мес [31].

Комбинации методов регионарной химиотерапии

Оригинальную методику сочетания ХИ с ХЭ применили Ш.И. Каримов с соавт. [13]. После установки микрокатетера в гастродуоденальную артерию (ГДА) авторы выполняли регионарную ХИ гемцитабином 600 мг/м² в течение 60–80 мин. Затем осуществляли ХЭ с использованием перераспределительной техники. Сначала в ГДА устанавливали спираль, блокирующую кровоток в дистальных отделах артерии. После этого вводили суспензию гемцитабина 400 мг/м² в 5 мл сверхжидкого липиодола. Процедуру закан-

чивали окклюзированием проксимальной части ГДА спиралями для предотвращения быстрого вымывания препарата. При контрольных КТ и УЗИ (через каждые 3, 6 и 12 мес) ни у одного из 16 больных прогрессирования не отмечено, определялось четкое отграничение опухоли от окружающих тканей. Частичный ответ зафиксирован у 12 пациентов (опухоль уменьшилась на 50 %). Больные живы в течение 5–16 мес с качеством жизни по шкале Карновского 70–90 %.

В нашем центре сравнили показатели выживаемости при разных методах РХТ [32]. Сочетание циклов ХЭ и ХИ оказалось наиболее эффективным: медиана выживаемости составила 15,6 мес против 11,7 и 10,8 мес при изолированном применении ХИ или ХЭ. Комбинированную терапию начинали с ХЭ, а в последующем продолжали по методике ХИ. Как и ожидалось, лучшие результаты были получены при проведении трех и более циклов лечения. Мы связываем эти данные с тем, что на фоне такой терапии медленное прогрессирование наблюдалось только в первичной опухоли, а отдаленные метастазы не возникали; это увеличивало сроки продолжительности жизни.

Обобщая данные литературы и собственные результаты, можно заключить, что РХТ не следует рутинно использовать для лечения метастатического РПЖ. Несмотря на применение различных методик и химиопрепаратов, выживаемость редко превышает полгода, что сопоставимо с симптоматической терапией [14, 18, 19, 32]. Поэтому решение о назначении ХИ и ХЭ у этих больных следует принимать с учетом возможности использования СХТ, а в некоторых случаях — остановиться на поддерживающей терапии.

Перспективным представляется применение МХЭ у операбельных больных в неоадьювантном режиме и во время радикального удаления опухоли. По данным исследования, выполненного в нашем центре, комбинация неоадьювантной МХЭ опухоли головки ПЖ, гастропанкреатодуоденальной резекции и адьювантной РХТ гемцитабином позволила достигнуть СПЖ 22,3 мес, а также 1-, 2- и 3-летней выживаемости у 80, 59 и 43 % пациентов. Эти показатели были достовер-

но лучше, чем после гастропанкреатодуоденальной резекции без регионарной терапии: СПЖ 8,4 мес, годовая выживаемость 71, 20 и 13 % [33, 34]. Методика эмболизации ГДА во время операции обеспечивает абластику радикального хирургического лечения за счет избирательного пролонгированного химиотерапевтического воздействия на регионарные микрометастазы опухоли [35].

Известно, что возможность проведения лучевой терапии (ЛТ) ограничивают жесткие гематологические критерии отбора. Однако по данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении СПЖ пациентов выше, чем при использовании только одного из этих методов [36, 37]. В литературе имеются лишь единичные работы сочетания РХТ с ЛТ [38–40].

Т. Tanaka et al внутриартериально вводили 5-фторурацил одновременно с ЛТ у 20 больных [39]. Через 1 мес после завершения комбинированного лечения проводили поддерживающую СХТ гемцитабином. Частичный ответ был получен у 14 больных (70 %). Показатели 1- и 3-летней выживаемости составили 40 и 17 %, СПЖ 11 мес. Негематологическая токсичность III степени и выше наблюдалась у 11 пациентов (55 %), но угрожающих жизни осложнений не было. Авторы сделали вывод, что ХИ с одновременной ЛТ является относительно безопасным способом лечения больных нерезектабельным РПЖ с обнадеживающими показателями выживаемости.

В другом исследовании эти же авторы приводят два наблюдения с использованием новой методики ХИ во время комбинированного лечения [40]. В первом наблюдении внутриартериально вводили 5-фторурацил и одновременно внутривенно гемцитабин. После 6 циклов проводили конформную ЛТ до СОД = 54 Гр. Затем осуществили поддерживающую СХТ гемцитабином, который через 21 мес заменили на паклитаксел. Продолжительность жизни больного составила 42 мес. Во втором наблюдении проведено 5 внутриартериальных и системных циклов химиотерапии, а затем облучение до 50 Гр одновременно с внутривенной инфузией гемцитабина. Прогрессирование заболевания отмечено через 20 мес, назначена пе-

поральная химиотерапия (тегафур). Больной умер через 38 мес от начала лечения.

Liu X. et al использовали у 22 больных с РПЖ комбинацию ХИ с ЛТ; другие 28 получили только облучение [38]. В обеих группах была подведена СОД в 50–60 Гр. ХИ осуществляли 1 р/4 нед с использованием 5-фторурацила, митомицина С. Ответ на лечение и 1-2-3-летняя выживаемость были выше в группе комбинированной терапии: 68 % против 36 % и 75-37-25 % против 51-23-9 %. Авторы пришли к заключению, что химиолучевая терапия с внутриартериальным введением цитостатиков является методом выбора в лечении больных местнораспространенным РПЖ.

К настоящему времени в нашем центре накоплен, вероятно, наибольший опыт по комбинации РХТ с ЛТ. В первом исследовании мы проанализировали химиолучевое лечение у 38 больных с нерезектабельным РПЖ без отдаленных метастазов [41]. Нам удалось установить, что сочетание ЛТ с радиомодификацией ХИ гемцитабином в ЧА сопровождалось токсичностью не более I–II степени. Не было осложнений, в первую очередь гематологических, потребовавших прекращения облучения. Мы считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает возможностью регулировать объем области доставки канцерцидной дозы облучения и, соответственно, минимальным воздействием на соседние органы и ткани. Сравнительный анализ купирования болевого синдрома в разных группах РХТ показал, что наиболее выраженный и длительный результат был достигнут именно при комбинированном химиолучевом лечении: снижение интенсивности болей наступало в среднем на 5 сут и сохранялось в течение 6 мес.

В следующей работе была произведена оценка конформной ЛТ в сочетании с внутриартериальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела с целью купирования хронического болевого синдрома. Осложнения II степени по СТС NCIC были выявлены у 4 (23,5 %) из 17 пациентов и купированы консервативно. Достоверно зна-

чимое снижение болей возникало на 24-е сутки; эффект сохранялся к 54-м суткам во всех случаях [42].

Регионарная химиотерапия после купирования желтухи

По мере накопления опыта противооперации к применению облучения и химиотерапии при РПЖ сужаются [43, 44]. Так, получены клинические доказательства того, что внутриартериальная РХТ может быть проведена без осложнений после коррекции гипербилирубинемии [16, 45]. В нашем исследовании впервые на большом материале показана безопасность выполнения ХИ и ХЭ у больных РПЖ после купирования механической желтухи с помощью минимально инвазивных методов. Число осложнений химиотерапии было не больше, чем у пациентов без предыдущих вмешательств на желчных протоках. Результаты проводимого лечения зависели от скорости восстановления пациентов после выполнения холангиодренирования: СПЖ и медиана выживаемости были меньше на время, затраченное для нормализации показателей билирубина [32].

Заключение

Таким образом, данные литературы и собственные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности методов применения интервенционной радиологии у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ. Наилучшие результаты достигаются при комбинации РХТ с ЛТ. Использование новых схем внутриартериальной химиотерапии представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Каприн АД, Покатаев ИА, Кудашкин НЕ и др. Клинические рекомендации: Рак поджелудочной железы. М. 2020. 67 с. [Kaprin AD, Pokataev IA, Kudashkin NE, et al. Clinical guidelines: Cancer of the pancreas. Moscow: 2020. 67 p. (In Russian)].
2. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. Lancet. 2020;395(10242):2008-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
3. Павловский АВ, Гранов ДА, Урбанский АИ и др. Чрескожная тонкоигольная биопсия в диагностике рака поджелудочной железы. Вопросы онколо-

- гии. 2003;49(4):487-492. [Pavlovsky AV, Granov DA, Urbansky AI, et al. Percutaneous fine needle biopsy in the diagnosis of pancreatic cancer. Problems in Oncology. 2003;49(4):487-92. (In Russian)].
4. Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Electronic resource] PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), November, 5, 2020;35. <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp/pancreatic-treatment-pdq>.
 5. Zheng Z, Wang M, Tan C. Disparities in survival by stage after surgery between pancreatic head and body/tail in patients with nonmetastatic pancreatic cancer. PLoS One. 2019;14(12):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0226726.
 6. Патютко ЮИ, Котельников АГ, Поляков АН, Подлужный ДВ. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны. Анналы хирургической гепатологии. 2019;24(3):45-53. [Patyutko YuI, Kotelnikov AG, Polyakov AN, Podluzhnyi VD. Evolution of surgery for pancreatic head and periampullary cancer. Annals of HPB Surgery. 2019;24(3):45-53. (In Russian)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2019345-53
 7. Salinas GD, Whitworth L, Merwin P, Emarine J. Pancreatic cancer management and treatment landscape awareness of gastroenterologists: Results from US physician surveys conducted in 2013 and 2015. J Gastrointest Cancer. 2018;49(1):41-9. DOI: 10.1007/s12029-016-9906-5.
 8. Базин ИС, Покатаев ИА, Попова АС и др. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2016;21(4,S1):68-74. [Bazin IZ, Pokataev IA, Popova AS, et al. The place of chemotherapy in the treatment of localized pancreatic cancer. Malignant Tumors. 2016;21(4,S1):68-74. (In Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-20-25.
 9. Zeng S, Pöttler M, Lan B, et al. Chemoresistance in pancreatic cancer. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4504. DOI: 10.3390/ijms20184504.
 10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
 11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369.
 12. Terashima T, Yamashita T, Sakai A, et al. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: A region-wide analysis. Jpn J Clin Oncol. 2018;48(11):966-73. DOI: 10.1093/jjco/hyy132.
 13. Каримов ШИ, Боровский СП, Хакимов МШ, Адылходжаев АА. Регионарная химиотерапия в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2010;15(3):105-9. [Karimov ShI, Borovsky SP, Khakimov MS, Adylkhodjaev A. Regional chemotherapy in management of unresectable tumors of pancreas. Annals of HPB Surgery. 2010;15(3):105-9. (In Russian)].
 14. Таразов ПГ, Козлов АВ, Гранов ДА и др. Артериальная химиоинфузия у больных с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. Вестник хирургии. 2016;175(5):36-40. [Tarazov PG, Kozlov AV, Granov DA, et al. Arterial chemoinfusion in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. Grekov's Bulletin of Surgery. 2016;175(5):36-40. (In Russian)].
 15. Han GH, Yin ZH, Meng XJ, et al. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. Chi J Dig Dis. 2006;7:45-8.
 16. Mambrini A, Sangunetti F, Pacetti P, et al. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: Result of a ten-year experience. In Vivo. 2006; 20(6A):751-6.
 17. Liu X, Yang X, Zhou G, et al. Gemcitabine-based regional intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. Medicine. 2015;94 (26). DOI: 10.1097/MD.0000000000003098
 18. Aigner KR, Gailhofer S, Selak E, Aigner K. Intra-arterial infusion chemotherapy versus isolated upper abdominal perfusion for advanced pancreatic cancer: a retrospective cohort study on 454 patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2019;145:2855-62. DOI: 10.1007/s00432-019-03019-6.
 19. Qiu B, Zhang X, Tsao J, et al. Transcatheter arterial infusion for pancreatic cancer: a 10-year National Cancer Center experience in 115 patients and literature review. Abdominal Radiology. 2019;44:2801-8. DOI: 10.1007/s00261-019-02022-2
 20. Ishikawa T. Is it relevant that intra-arterial chemotherapy may be effective for advanced pancreatic cancer? World J Gastroenterol. 2007;13(32):4306-9. DOI: 10.3748/wjg.v13.i32.4306.
 21. Liu F, Tang Y, Sun J, et al. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2012;7(7): e40847 [PMID: 22815840 DOI: 0.1371/journal.pone.0040847].
 22. Davis JL, Pandalai PK, Ripley RT, et al. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: the role of regional chemotherapy. Pancreas. 2012;41(5):678-84. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318249955a.
 23. Cid-Arregui A, Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. World J Gastroenterol. 2015;21(31):9297-316. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9297
 24. Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. Cancer. 2000;89(2):303-13.
 25. Lorenz M, Petrowsky H, Heinrich S, et al. Isolated hypoxic perfusion with mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol. 1998;24(6):542-7.

26. Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy with hemofiltration: A rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(8):346-55.
27. Kiba T, Numata K, Kirikoshi H, et al. A long-term survival case of pancreatic poorly differentiated adenocarcinoma with transcatheter arterial embolization and combination chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2001;41(48):1499-503.
28. Гранов ДА, Павловский АВ, Таразов ПГ. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2003;49(5):579-84. [Granov DA, Pavlovsky AV, Tarazov PG. Arterial oily chemoembolization: a new method of treatment of pancreatic cancer. *Problems in oncology*. 2003;49(5):579-84. (In Russian)].
29. Tarazov PG, Pavlovskij AV, Granov DA Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24(6):424-6.
30. Козлов АВ, Таразов ПГ, Павловский АВ и др. Артериальная химиоэмболизация у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. *Вестник хирургии*. 2018;177(1):31-6. [Kozlov AV, Tarazov PG, Pavlovsky AV, et al. Arterial chemoembolization in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(1):31-6. (In Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-31-36.
31. Яковлев ВН, Араблинский АВ, Хайрутдинов ЕР и др. Возможности эндоваскулярной эмболизации, химиоэмболизации и химиоиммуноэмболизации в условиях многопрофильной больницы. *Клиническая медицина*. 2012;12:65-9. [Yakovlev VN, Arablinsky AV, Khairutdinov ER, et al. Potential of endovascular embolization, chemoembolization and chemoimmunoembolization based at a multidisciplinary hospital. *Clinical Medicine*. 2012;12:65-9. (In Russian)].
32. Козлов АВ, Гранов ДА, Таразов ПГ и др. Внутриваскулярная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(3):73-86. [Kozlov AV, Granov DA, Tarazov PG, et al. Intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(3):73-86 (In Russian)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86.
33. Поликарпов АА, Павловский АВ, Гуло АС и др. Отдаленные результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. *Вестник хирургии*. 2013;122(4):40-3. [Polikarpov AA, Pavlovsky AV, Gulo AS. Long-term results of combined x-ray endovascular surgical treatment of patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;122(4):40-3. (In Russian)].
34. Павловский АВ, Поликарпов АА, Моисеенко ВЕ и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы с применением внутриартериальной периперационной химиотерапии препаратами оксалиплатин и гемцитабин. *Вопросы онкологии*. 2018;64(1):116-20. [Pavlovsky AV, Polikarpov AA, Moiseenko VE, et al. Long-term results of combined treatment for ductal pancreatic head adenocarcinoma by means of intraarterial perioperative chemotherapy with oxaliplatin and gemcitabine. *Problems in Oncology*. 2018;64(1):116-20. (In Russian)].
35. Шабунин АВ, Каприн ДА, Тавобиллов ММ. Предоперационная регионарная химиотерапия в лечении больных раком головки поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(2):51-6. [Shabunin AV, Kaprin DA, Tavobilov MM. Preoperative regional chemotherapy in the treatment of patients with pancreatic head carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(2):51-6. (In Russian)]. DOI: 10.17116/onkolog20187251-56.
36. Коханенко НЮ, Амосов ВИ, Игнашов АМ и др. Результаты лучевого, комбинированного и комплексного лечения рака поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2001;47(3):343-7. [Kohanenko NY, Amosov VI, Ignashev AM. Results of radiation, combined and complex treatment of pancreatic cancer. *Problems in Oncology*. 2001;47(3):343-7. (In Russian)].
37. Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: Limitations of surgery and evaluation of new therapeutic strategies. *Surg Today*. 2009;39(6):466-75.
38. Liu X, Chen J, Yao W. Arterial infusion chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for local advanced pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1999;21(5):369-70. (in Chinese with English abstract).
39. Tanaka T, Sakaguchi H, Anai H, et al. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: Results from a pilot study. *Am J Roentgenol*. 2007;189(2):421-8.
40. Tanaka T, Nishiofuku H, Tamamoto T, et al. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(11):3909-12.
41. Козлов АВ, Таразов ПГ, Павловский АВ и др. Артериальная химиоинфузия в комбинации с лучевой терапией у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Онкологический журнал: Лучевая диагностика и терапия*. 2017;1(8):88-93. [Kozlov AV, Tarazov PG, Pavlovsky AV, et al. Arterial infusion and radiotherapy in patients with locally-advanced pancreatic cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2017;1(8):88-93. (In Russian)]. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-88-93.
42. Стаценко АА, Моисеенко ВЕ, Павловский АВ и др. Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриартериальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом. *Медицинский алфавит*. 2020;(20):15-

20. [Statsenko AA, Moiseenko VE, Pavlovsky AV, et al. First experience of using combination of conformal radiation therapy with intra-arterial administration of gemcitabine and nanostabilized paclitaxel in patients with locally advanced pancreatic cancer complicated by persistent chronic pain. Medical Alphabet. 2020;(20):15-20. (In Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-15-20.
43. Патютко ЮИ, Кудашкин НЕ, Котельников АГ, Абгарян МГ. Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложненных механической желтухой. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2011;2:25-32. [Patiutko IuI, Kudashkin NE, Kotel'nikov AG, Abgarian MG. Gastropancreatoduodenal resection for malignant tumors, complicated with obstructive jaundice. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2011;2:25-32. (In Russian)].
44. Strasberg SM, Gao F, Sanford D, et al. Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. HPB. 2014;16(2):150-6. DOI: 10.1111/hpb.12094.
45. Тибилов АМ, Байматов МС. Рентгенохирургические методы лечения неоперабельного рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008;19(3):71-4. [Tibilov AM, Baimatov MS. Radiosurgical treatment of inoperable pancreatic cancer complicated with mechanical jaundice. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2008;19(3):71-4. (In Russian)].
- Вклад авторов**
А.В. Козлов: обзор публикаций по теме обзора, написание текста статьи.
П.Г. Таразов: разработка структуры обзора, написание и редактирование текста статьи.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.
- Сведения об авторах**
Козлов Алексей Владимирович — врач по эндоваскулярным диагностике и лечению, РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, доктор медицинских наук, SPIN-код 3790-3030.
Таразов Павел Гадельгараевич — заведующий отделением ангиографии, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, SPIN-код 7089-7542.

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Intra-Arterial Chemotherapy for Pancreatic Cancer**A.V. Kozlov, P.G. Tarazov**

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
70, Leningradskaya str., p. Pesocny, Saint Petersburg, Russia 197758; E-mail: av_kozlov@mail.ru.

Abstract

The review presents an analysis of the literature and our own data on the use of intra-arterial chemotherapy in pancreatic cancer. It is concluded that transcatheter arterial administration of cytostatics is a relatively safe and effective method of treatment. Combination of celiac axis infusion with arterial chemoembolization, as well as infusion with radiotherapy increase the survival. Neo- and adjuvant arterial chemotherapy improves the results of pancreatic surgery. The use of new locoregional chemotherapy regimens is promising and requires further study.

Key words: *pancreatic cancer, arterial chemotherapy, chemoembolization, interventional radiology, radiation therapy*

For citation: Kozlov AV, Tarazov PG Intra-Arterial Chemotherapy for Pancreatic Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):60-8 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-60-68

Information about the authors:

Kozlov A.V. <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>.
Tarazov P.G. <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>.

ОСЛОЖНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ИНТРААРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

**И.В. Погребняков¹, Т.Л. Ушакова^{2,3}, И.А. Трофимов¹, О.В. Горовцова²,
Н.В. Матинян^{2,4}, Э.Р. Виршке¹, В.Г. Поляков^{2,3,4}, Б.И. Долгушин¹**

¹ НИИ клинической и экспериментальной радиологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

² НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

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

Реферат

Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой (РБ) благодаря своей эффективности признана мировыми офтальмоонкологическими сообществами и получила широкое распространение в ведущих специализированных учреждениях. Вместе с тем, применение данного вида лечения может привести к осложнениям, возникающим как в ходе самой процедуры СИАХТ, так и в послеоперационном периоде. Побочные проявления могут носить как системный, влияющий на ход самой процедуры, так и локальный характер, связанный с внутриглазными изменениями.

Цель: Провести анализ осложнений, установить их причину, характер и частоту при проведении СИАХТ у детей с интраокулярной ретинобластомой.

Материал и методы: В исследование включены результаты лечения 110 детей (129 глаз) с диагнозом одно- и двухсторонней ретинобластомы, получивших СИАХТ как из-за недостаточной эффективности ранее проведенного лечения при резистентных и рецидивных формах РБ (99 детей/116 глаз), так и в качестве первичной локальной химиотерапии без предшествующего лечения (11 пациентов/13 глаз). Выполнено 313 процедур, из них лечебный этап завершен в 303 случаях. В зависимости от гемодинамических особенностей кровоснабжения глаза и области орбиты были применены 2 методики доставки химиопрепарата: 1) микрокатетерная техника (выполнено 245 процедур; 81 % наблюдений) 2) микробаллонная техника (выполнено 58 процедур; 19 % наблюдений).

Результаты: Структура осложнений выглядела следующим образом. 1. Группа интраоперационных осложнений включала: спазм внутренней сонной артерии (ВСА), мозговых артерий — 4 случая (1,3 %), острые кардио-респираторные проявления и гемодинамическая нестабильность — 93 (29,7 %). 2. Группа общих осложнений: нарушение мозгового кровообращения — 3 случая (0,9 %), гематологическая токсичность — 14 (4,5 %). 3. Группа локальных осложнений: А) Наружные внеглазные проявления: транзиторный отек век — 49 (15,7 %), артериит лобной области — 2 (0,6 %), птоз верхнего века — 11 (3,5 %), птоз и девиация глазного яблока — 2 (0,6 %), некроз мягких тканей — 1 (0,3 %). Б) Внутриглазные проявления: отслойка сетчатки — 13 (4,2 %), хориоретинальная атрофия — 4 (1,2 %), отек диска зрительного нерва (ДЗН) — 2 (0,6 %), атрофия ДЗН — 1 (0,3 %), гемофтальм — 3 (0,9 %).

Заключение: Современные рентгенэндоваскулярные технологические приемы, своевременное предотвращение и лечение жизнеугрожающих анестезиологических осложнений (тригемино-кардиальный рефлекс) позволяют обеспечить безопасное проведение СИАХТ, минимизируя количество возможных осложнений, как правило, не несущих опасности для пациента.

Ключевые слова: ретинобластома, органосохраняющее лечение, локальная химиотерапия, интервенционная радиология, селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ), тригемино-респираторный, тригемино-кардиальный рефлекс

Для цитирования: Погребняков И.В., Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Матинян Н.В., Виршке Э.Р., Поляков В.Г., Долгушин Б.И. Осложнения селективной интраартериальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):69-83.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-69-83

Введение

Современная концепция лечения детей с ретинобластомой (РБ) в качестве основной задачи предусматривает не только спасение жизни ребенка, но и сохранение глазного яблока как функционирующего органа. Обнадеживающие результаты для решения данной задачи продемонстрировала целенаправленная доставка химиопрепарата в глаз путем селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) [1–6]. Применение данного метода лечения позволяет уменьшить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке, тем самым снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты (нейтропению, анемию, развитие вторичных опухолей). Работы современных авторов показывают, что данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости, увеличение количества сохраненных глаз и улучшение качества жизни [1, 3, 7, 8].

Вместе с тем, применение лечения данного вида может привести к осложнениям, возникающим как в ходе самой процедуры СИАХТ, так и в послеоперационном периоде. Побочные проявления могут носить как системный, влияющий на ход самой процедуры, так и локальный характер, связанный с внутриглазными изменениями. Поэтому нами выделены следующие группы осложнений:

1. Группа интраоперационных осложнений:

- спазм внутренней сонной артерии (ВСА), мозговых артерий;
- окуло-респираторный рефлекс, тригемино-кардиальный рефлекс.

2. Группа общих осложнений:

- нарушение мозгового кровообращения;
- гематологическая токсичность.

3. Группа локальных осложнений:

◊ Наружные внеглазные проявления

- транзиторный отек век;
- артериит лобной области;
- птоз верхнего века;
- птоз и девиация глазного яблока;
- некроз мягких тканей.

◊ Внутриглазные проявления

- отслойка сетчатки;
- хориоретинальная атрофия;
- отек диска зрительного нерва (ДЗН);
- атрофия ДЗН;
- гемофтальм.

В группе интраоперационных осложнений наиболее важны изменения гемодинамических и дыхательных показателей разной степени выраженности, которые при несвоевременном оказании специализированной помощи могут привести к серьезным, вплоть до летального исхода, осложнениям. Существенной особенностью проведения сеансов СИАХТ является возникновение в момент катетеризации глазной артерии (а. ophthalmica), в основном при повторных процедурах (2-я, 3-я и далее), такого жизнеугрожающего осложнения, как тригемино-пульмонарный, тригемино-кардиальный рефлекс, приводящего к бронхоспазму, альвеолоспазму, десатурации, а при отсутствии или задержке интенсивного лечения — к остановке кровообращения (брадикардия, асистолия) [4, 7, 9–13]. Примечательно, что у пациентов с двусторонней ретинобластомой при катетеризации контрлатеральной глазной артерии жизнеугрожающий рефлекс не возникает.

В группе общих осложнений описаны единичные случаи нарушения внутримозгового кровообращения (инсульт, судороги и неврологические расстройства), связанные с применяемой техникой и анатомическими особенностями, однако соблюдение важных технических аспектов и проведение сопутствующей инфузионной терапии минимизирует описанные осложнения [7, 14]. Системные проявления миелосупрессии могут возникать, в основном, после процедур с поочередным введением двух или трех химиотерапевтических агентов (мелфалан, топотекан, карбоплатин), среди которых нейтропения — самый часто встречаемый гематологический побочный эффект [7, 15].

В группе локальных осложнений могут возникнуть осложнения, связанные с проведением самой процедуры, а именно пункцией бедренной артерии: такие как паховая гематома, окклюзия бедренной ар-

терии с последующей острой ишемией конечности [16].

Введение химиопрепаратов через глазную артерию и в коллатерали при гемодинамическом перераспределении кровотока приводит к тому, что алкилирующий агент через мелкие артериолы и сеть анастомозов попадает в мягкие ткани периорбитальной области, что может сопровождаться транзиторными побочными проявлениями в области глазницы и лба в виде гиперемии, отека век, выпадения ресниц, опущения верхнего века и отека конъюнктивы глазного яблока, реже артериитами и в последующем токсическими некротическими язвами [17–20].

При анализе внутриглазных осложнений встречаются данные о кровотечениях в стекловидное тело, окклюзии центральной артерии сетчатки, спазме и обструкции глазной артерии, частичной ишемии сосудистой оболочки и невропатии зрительного нерва, которые, по мнению ряда авторов, могут быть вызваны цитотоксическим действием лекарственных агентов на интиму сосудов [21].

Материал и методы

Характеристика клинического материала

В исследование включены результаты обследования и лечения 110 детей (129 глаз), находившихся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с диагнозом одно- и двухсторонней РБ. Характеристика больных по полу и возрасту представлена в табл. 1.

Наибольшее количество больных на момент проведения первой процедуры СИАХТ находилось в возрасте до 1 года, что составило 57 %. Средний возраст всей исследуемой группы $16,0 \pm 14,7$ мес.

Средний возраст на момент установки диагноза в группе с односторонней ретинобластомой составил 18,6 мес (от 4,0 до 103,6 мес), тогда как с двухсторонней — 13,6 мес (3,1 до 86,0 мес).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемой группы

Characteristics of the study group

	Количество больных (n = 110)	
	Абс.	%
Пол:		
мальчики	54	50,1
девочки	56	50,9
Возраст:		
до 1 года	63	57,3
13–24 мес	26	23,6
25–36 мес	9	8,2
старше 3 лет	12	10,9

Таблица 2

Распределение больных/глаз по форме поражения

Distribution of patients / eyes by the form of lesion

Форма поражения	Абс.	%
Количество больных (n = 110)		
Односторонняя	63	57,3
Двусторонняя	47	42,7
Количество глаз (n = 129)		
Односторонняя	63	48,8
Двусторонняя	66	51,2

Данные о распределении больных и количестве глаз по форме поражения (односторонняя/двусторонняя) представлены в табл. 2.

У 19 из 47 детей с двусторонней РБ проведено лечение с применением СИАХТ одновременно обоим глазам — тандемная терапия. У 28 детей с двухсторонней РБ на момент включения в исследование у 16 выполнена энуклеация наиболее пораженного глаза, у 10 выявлена регрессия опухоли

Таблица 3

Распределение глаз по группам согласно Международной системе классификации интраокулярной ретинобластомы ABC, Амстердам, 2001 год

Distribution of eyes by groups according to the International Classification System of Intraocular Retinoblastoma ABC, Amsterdam, 2001

Группа	Количество глаз (n = 129)	
	Абс.	%
A	1	0,8
B	21	16,3
C	20	15,5
D	72	55,8
E	15	11,6

со стабилизацией, 2 получают другой вид лечения.

С целью оценки технических аспектов, непосредственной эффективности и отдаленных результатов у пациентов с билатеральным процессом дальнейший сравнительный анализ проведен по отдельным глазам.

Результаты распределения глаз по группам заболевания представлены в табл. 3 согласно Международной системе классификации интраокулярной ретинобластомы (Амстердам, 2001 год).

Наиболее часто в исследовании встречались глаза с интраокулярной ретинобластомой группы D, что составило 55,8 % (n = 72) от общего количества.

Всем детям в протокол лечения был включен метод СИАХТ как в составе комплексной терапии после предшествующего лечения, так и в качестве терапии первой линии. Было выполнено 316 (завершено 303) процедуры СИАХТ в среднем по 3 процедуры на глаз (от 1 до 6).

Все пациенты/глаза в зависимости от предшествующего лечения были разделены на 2 группы.

В I группу ранее леченых пациентов вошли 99 детей/116 глаз, которым СИАХТ

проводилась при недостаточной эффективности уже проведенного лечения при резистентных формах РБ (n = 32) или согласно мультицентровому протоколу лечения первичной РБ групп С и D (n = 84). В данную группу вошли пациенты, которые ранее были подвергнуты комбинированному органосохраняющему лечению. Основным методом предшествующего лечения во всех случаях являлась системная химиотерапия (СХТ) без или с применением интравитриальной химиотерапии (ИВХТ), лучевой терапии (ЛТ) и фокальной терапии (ФокТ). Однако, несмотря на проведенное лечение, сохранялись признаки активной опухолевой ткани либо отмечался продолженный рост опухоли и/или формирование новых очагов.

Во II группе было 11 пациентов (13 глаз) с первично выявленной одно- и двусторонней РБ. Все дети получали СИАХТ первично, без предшествующего лечения, за исключением одного случая после ФокТ по поводу продолженного роста.

Технические особенности процедуры СИАХТ

Проведение процедуры СИАХТ осуществлялось в рентгенооперационной под общей эндотрахеальной анестезией. Диагностический этап выполнен в 313 наблюдениях, в ходе которого выполнялось ангиографическое исследование внутренней и, при необходимости, наружной сонных артерии для оценки сосудистой рентгеноанатомии и последующего выбора способа доставки химиопрепарата в зависимости от различных вариантов гемодинамического распределения кровотока в магистральных сосудах глаза и орбиты.

Были применены 2 методики доставки химиопрепарата:

1) микрокатетерная техника (выполнено 245 процедур; 81 % наблюдений) с суперселективной катетеризацией с помощью микрокатетера глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока (рис. 1);

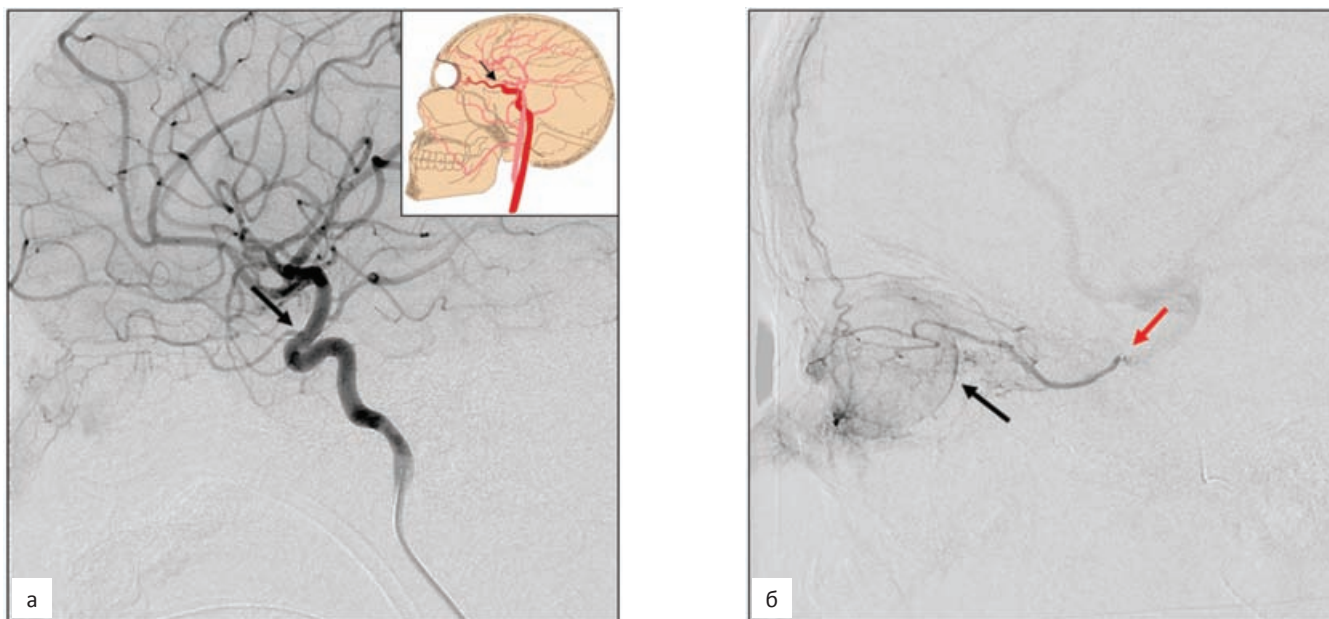


Рис. 1. Диагностическая ангиография перед СИАХТ с применением микрокатетерной технологии. а — ангиограмма: внутренняя каротидография, левая боковая проекция, ЦСА: типичное отхождение левой глазной артерии (стрелка); б — селективная катетеризация глазной артерии микрокатетером (красная стрелка): контрастирование мелких ретинальных артерий и сетчатки глаза (черная стрелка)

Fig. 1. Diagnostic angiography before SOAI using microcatheter technology. а — Angiogram: Internal carotidography, left lateral view, DSA: typical origin of the left ocular artery (arrow); б — Selective catheterization of the ocular artery with a microcatheter (red arrow): contrasting of small retinal arteries and retina of the eye (black arrow)

2) микробаллонная техника (было выполнено 58 процедур; 19 % наблюдений), в ходе которой проводилась временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с последующим введением алкилирующего агента в диагностический катетер, что создавало условия для селективного попадания химиопрепарата в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды головного мозга (рис. 2).

Из 313 процедур неудачных попыток было 10 (4,1 %), когда после диагностического этапа по причине витальных показателей и технических трудностей не удалось выполнить лечебный этап СИАХТ.

Таким образом, всего завершено 303 процедуры с введением химиопрепарата. Из них классический способ доставки химиопрепарата через глазную артерию был применен в 64,8 % процедур, через питающие коллатеральные ветви НСА — в 16,1 % (a.meningea

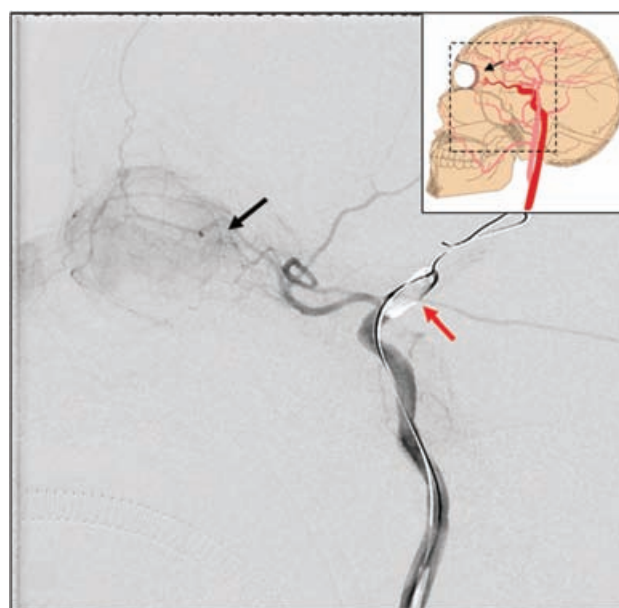


Рис. 2. Ангиограмма: СИАХТ с применением микробаллона, левая боковая проекция, ЦСА. После инфуляции микробаллона (красная стрелка) произведено перераспределение кровотока в ВСА с отчетливым контрастированием сетчатки глаза (черная стрелка)

Fig. 2. Angiogram: SOAI using a microballoon, left lateral view, DSA. After insufflation of the microballoon (red arrow) the blood flow in the ICA was redistributed. You can see contrasting of the retina (black arrow)

media — 8,7 %, a.infraorbitalis — 6,6 %, a.temp. superficialis — 0,4 %, a.facialis — 0,4 %), и принудительное перераспределение кровотока с помощью микробаллона проведено в 19,1 % случаев.

Результаты

Переносимость лечения оценивалась по наличию (табл. 4):

- интраоперационных осложнений: окуло-пульмонарный рефлекс, вызывающий бронхоспазм с десатурацией (снижение насыщения крови кислородом) и сосудистый коллапс разной степени выраженности; спазм внутренней сонной артерии;
- серьезных общих осложнений: острое нарушение мозгового кровообращения, системных гематологических и негематологических осложнений;
- значимых локальных осложнений: транзитный отек век, птоз века, синдром верхней глазничной щели с последующей атрофией диска зрительного нерва и хориоретинальной дистрофией.

Группа интраоперационных осложнений

В 4 случаях (1,3 %) при использовании микробаллона, когда из-за повышенной извитости ВСА возникали трудности с его позиционированием, после завершения лечебного этапа на контрольных ангиоarterиограммах был отмечен выраженный спазм внутренней сонной артерии и/или мозговых артерий с отсутствием контрастирования последних (рис. 3). С целью профилактики нарушений мозгового кровообращения мы применяли интраартериальное введение раствора но-шпа или нимодипина в дозировке 0,2 мл, разбавленного в 10,0 мл физиологического раствора, что позволило во всех случаях купировать указанные проявления.

В 93 из 313 сеансов (29,7 %) в ходе процедуры мониторингирования параметров дыхания на наркозно-дыхательном аппарате наблюдалось временное увеличение сопротивления потоку воздуха, что приводило к недостаточной насыщенности крови кислородом различных степеней — от умеренной

Таблица 4

Осложнения селективной интраартериальной химиотерапии Complications of SOAI

Показатель	Абс.	%
Группа интраоперационных осложнений		
Спазм ВСА, мозговых артерий	4	1,3
Окуло-респираторный рефлекс, тригемино-кардиальный рефлекс	93	29,7
Группа общих осложнений		
Нарушение мозгового кровообращения	3	0,9
Гематологическая токсичность	14	4,5
Группа локальных осложнений		
Наружные внеглазные проявления		
транзитный отек век	49	15,7
артериит лобной области	2	0,6
птоз верхнего века	11	3,5
птоз и девиация глазного яблока	2	0,6
некроз мягких тканей	1	0,3
Внутриглазные проявления		
отслойка сетчатки	13	4,2
хориоретинальная атрофия	4	1,2
отек ДЗН	2	0,6
атрофия ДЗН	1	0,3
гемофтальм	3	0,9

до сильной. В результате этого отмечено снижение насыщаемости кислородом крови менее 90 % у 88 пациентов и менее 50 % у 5 пациентов. Последние 5 случаев сопровождалась брадикардией и выраженной гипотонией, что в 3 случаях потребовало остановить процедуру. Данные кардио- и респираторные проявления (тригемино-пульмональный рефлекс) достоверно чаще отмечены при способе доставки химиопрепарата через глазную артерию ($p < 0,05$) (после введения микрокатетера в кавернозный сегмент внутренней сонной артерии или во время катетеризации глазной артерии), однако в редких случаях ($n = 4$) наблюдались,

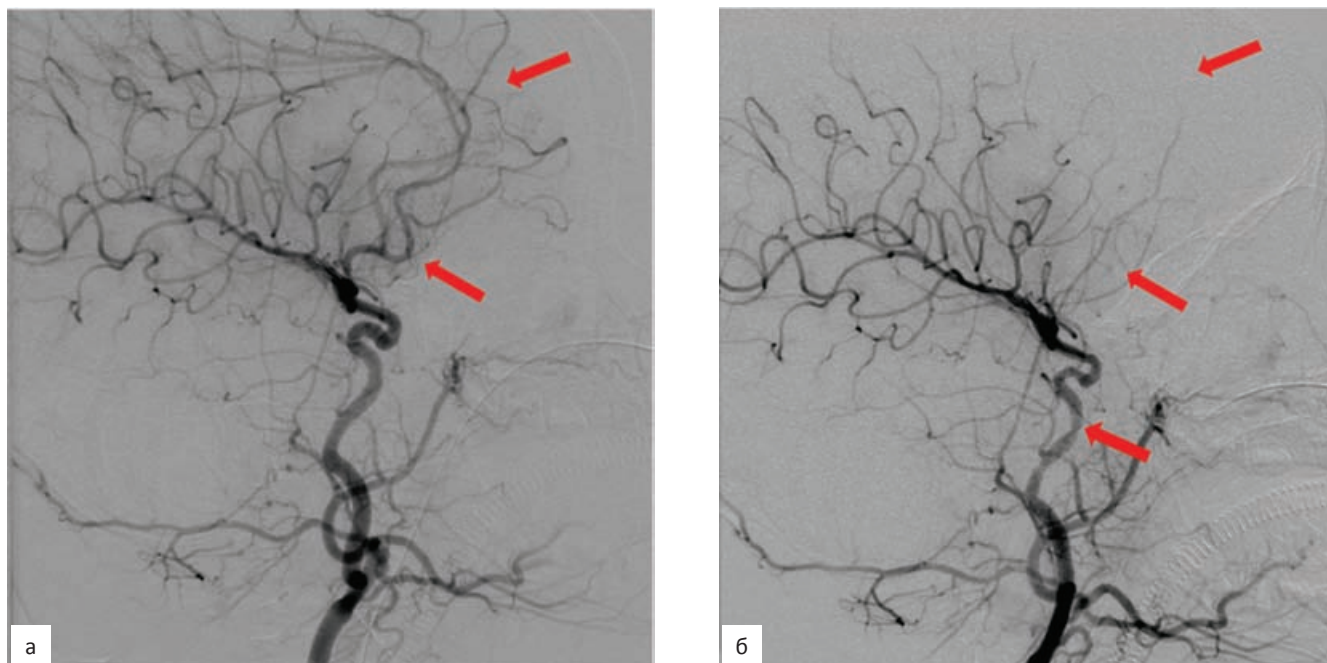


Рис. 3. Ангиограмма. Общая каротидография. Правая боковая проекция, ЦСА. а — адекватное контрастирование правой передней мозговой артерии (стрелка) при проведении диагностического этапа СИАХТ; б — контрольное ангиографическое исследование в той же проекции после лечебного этапа. Спазм глазного, мозгового сегмента внутренней сонной артерии справа с отсутствием контрастирования бассейна передней мозговой артерии (стрелка)

Fig. 3. Angiogram. General carotidography. Right lateral projection, DSA. а — Normal contrasting of the right anterior cerebral artery (arrow) during the diagnostic stage of SOAI; б — Control angiographic examination in the same projection after the treatment stage. Spasm of the ocular, cerebral segment of the internal carotid artery on the right with a lack of contrast in the anterior cerebral artery (arrow)

когда доставка лекарства осуществлялась через ветви наружной сонной артерии. Статистический анализ показал достоверное увеличение частоты данных проявлений во время последующих 2-го, 3-го и 4-го курсов СИАХТ ($t = 5,65$, $p < 0,05$), однако единичные проявления были отмечены и во время 1-ой процедуры (табл. 5).

Группа общих осложнений

В 6 наблюдениях (1,9 %) у пациентов в связи с развившимися на фоне процедуры ге-

модинамическими изменениями (лечебный этап осуществлялся во всех случаях через внутреннюю сонную артерию с применением в 3 наблюдениях микрокатетера и в 3 — микробаллона) после пробуждения отмечалась клиника острого нарушения мозгового кровообращения в виде снижения подвижности в конечностях на контралатеральной стороне (6 случаев), девиацией языка и офтальмоплегией (1 наблюдение), однако в 3 случаях по данным методов визуализации изменений в веществе головного мозга вы-

Таблица 5

Частота развития окуло-респираторного рефлекса при проведении процедуры СИАХТ
The frequency of development of the oculo-respiratory reflex during the SOAI

Курсы	1	2	3	4	5	6	Всего
Всего процедур	129	103	65	14	3	2	313
Количество гемодинамических изменений	8	59	22	4	0	0	93
Гемодинамические изменения, %	4,7	57,2	33,8	28,6	0	0	29,7

явлено не было. У 3 (0,9 %) пациентов имелись признаки нарушения мозгового кровообращения в виде появления ишемических очагов в бассейне передней или средней мозговых артерий, носивших транзиторный характер, — в 2 случаях, и обширные зоны поражения в бассейне передней и средней мозговых артерий с последующей глиозной трансформацией, сохранением стойкой клинической картиной левостороннего гемипареза и офтальмоплегией — в 1 случае (рис. 4).

После 14 процедур (4,5 %) в группе у ранее леченых пациентов (у 5 детей за одну сессию инфузия проводилась в 2 глаза) после проведения СИАХТ (во всех случаях выполнялась длительная инфузия химиопрепарата через перфузор, после 12 процедур в течение недели проводилась СХТ по схеме VEC) достоверно чаще ($t = 2,71$; $p < 0,05$) отмечались проявления панцитопении 2–4 степени, в 3 наблюдениях сопровождавшиеся развитием пневмонии на фоне нейтропении, в 3 — токсической энтеропатии, потребовавших проведения дополнительной трансфузионной и антибактериальной терапии. Во всех наблюдениях СИАХТ проводилась только препаратом мелфалан: 10 процедур (13 глаз) — до

3,5 мг (расчетная доза 5 мг/м²), 3 процедуры — 3,5–5,0 мг (расчетная доза 7,5 мг/м²), 1 процедура (2 глаза) — 5 мг (согласно протоколу).

Группа локальных осложнений

Все локальные осложнения были разделены на 2 группы: внеглазные и внутриглазные.

1. Наружные внеглазные проявления:

- Общее количество составило $n = 78$ (25 %):
- в 49 случаях (15,7 %) после завершения инфузии отмечался транзиторный отек век и периорбитальных мягких тканей (рис. 5А), купированный внутритканевым введением интраоперационно бетаметазона и проведением в периоперационном периоде противовоспалительной терапии. В двух случаях отмечалась клиника острого артериита лба продолжительностью до 4 нед, потребовавшего проведения дополнительной терапии;
 - в 11 наблюдениях (3,5 %) после купирования отека отмечен птоз верхнего века разной степени выраженности (рис. 5Б), что в одном случае повлекло отмену последующей процедуры.

Данные побочные явления достоверно чаще отмечались при способе доставки химиопрепарата в виде длительной инфузии в

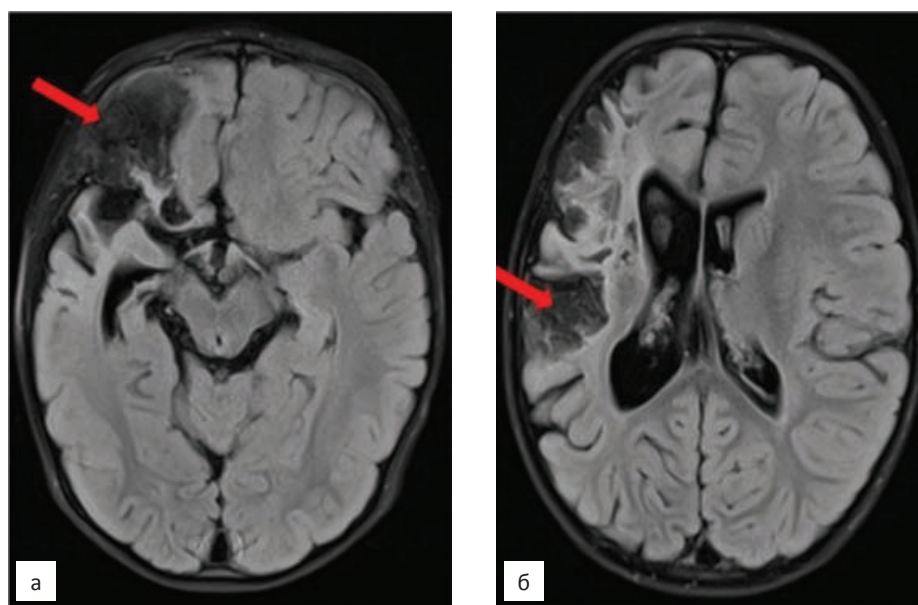


Рис. 4. МРТ головного мозга, T₁ВИ, 6 мес после процедуры СИАХТ. Стрелками указаны зоны обширной глиозной трансформации в бассейне передней (а) и средней (б) мозговых артерий справа
Fig. 4. MRI of the brain, T₁WI, 6 months after the SOAI. The arrows indicate the zones of extensive gliosis transformation in the basin of the anterior (a) and middle (б) cerebral arteries on the right

глазную артерию ($t = 3,03$; $p < 0,05$), однако, по нашему мнению, не являются значимыми.

При перераспределении кровотока в глазную артерию с помощью микробаллона в 15 случаях (4,8 %) отмечена транзиторная гиперемия кожи половины лба, не требующая дополнительной коррекции (рис. 5В);

- в двух случаях отмечены птоз и девиация глазного яблока (рис. 5Г);
- в одном случае отмечался некроз мягких тканей спинки носа с формированием длительно текущей токсической язвы при способе доставки химиопрепарата через ветви наружной сонной артерии (НСА).

Количество указанных осложнений было незначительным, чтобы пытаться сделать достоверные статистические выводы и ассоциировать их с тем или иным способом доставки лекарства.

2. Внутриглазные проявления

Общее количество составило $n = 22$ (7,1 %):

- в 13 случаях (4,2 %) при контрольном исследовании глазного дна на ретинальной камере отмечалась частичная ($n = 7$) или тотальная ($n = 6$) отслойка сетчатки с последующей атрофией диска зрительного нерва ($n = 1$) (рис. 6А, Б);
- в 4 наблюдениях (1,3 %) отмечалось появление участков хориоретинальной дистрофии (без проведения ИВХТ) (рис. 6 В);
- в 2 случаях (0,6 %) возникал отек диска зрительного нерва;
- после 3 процедур (0,9 %) выявлен частичный ($n = 2$) или полный ($n = 1$) гемофтальм (в 1 случае после ИВХТ), потребовавший проведения дополнительной рассасывающей терапии (рис. 6Г).

Во всех наблюдениях указанные проявления возникали при способе доставки хи-

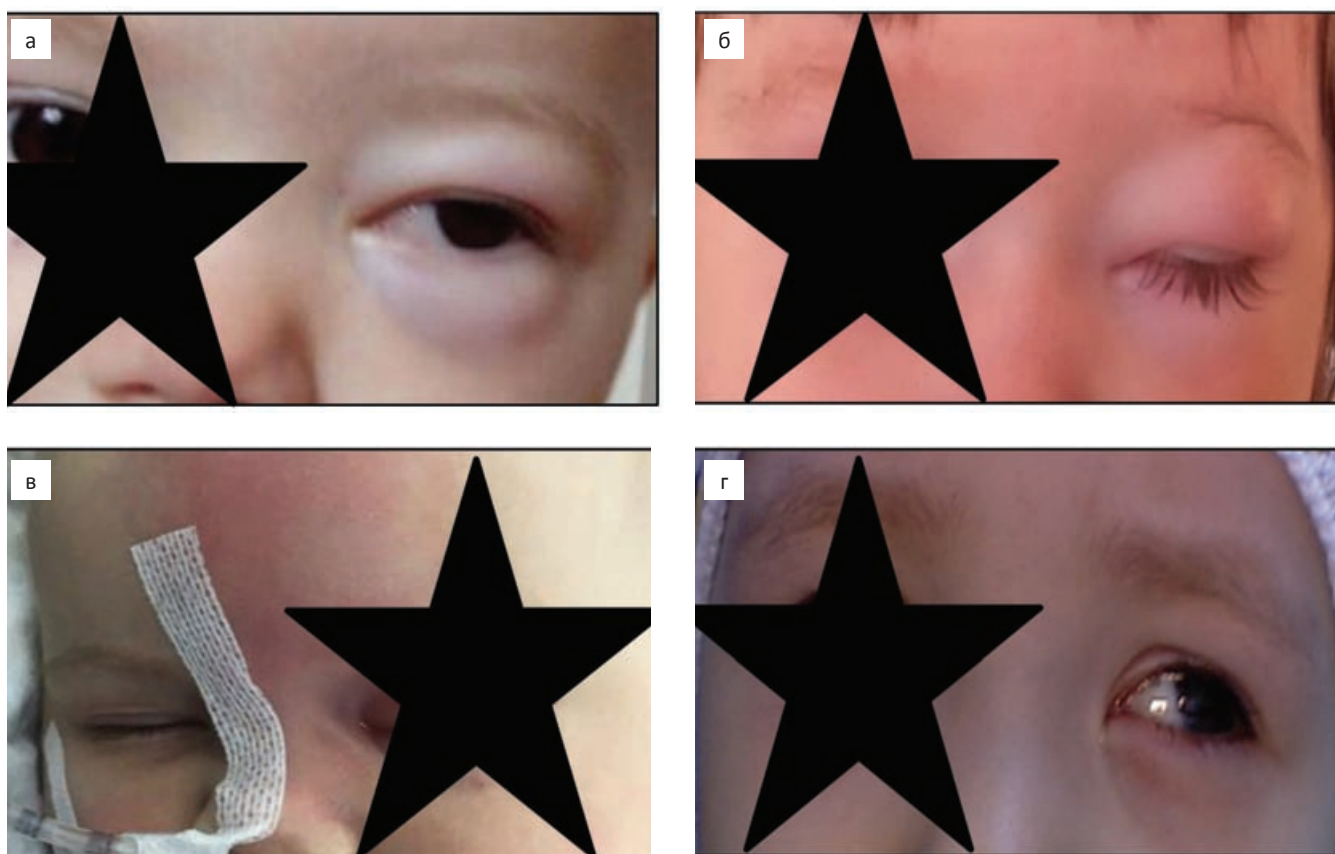


Рис. 5. Фото: наружные внеглазные осложнения после селективной интраартериальной химиотерапии. а — выраженный отек век и периорбитальных мягких тканей; б — птоз верхнего века 2-ой степени; в — транзиторная гиперемия кожи лба; г — птоз и девиация глазного яблока слева

Fig. 5. Photo: external extraocular complications after selective intra-arterial chemotherapy. а — severe edema of the eyelids and periorbital soft tissues; б — ptosis of the upper eyelid of the 2nd degree; в — transient hyperemia of the forehead skin; г — ptosis and deviation of the eyeball on the left

миопрепарата в виде длительной инфузии преимущественно в глазную артерию или ветви наружной сонной артерии ($p < 0,05$).

Обсуждение

Относительно осложнений процедуры СИАХТ полученные данные соответствуют другим исследованиям [22–25]. Серьезные общие осложнения в виде нарушения мозгового кровообращения редко описываются в литературе и соответствуют полученным нами данным (до 0,9 %) [24].

Большинство авторов нередко отмечают возникновение кардио-респираторных проявлений, связанных с катетеризацией глазной артерии. Патофизиологический механизм этих осложнений до сих пор окончательно не изучен, и мы не встретили единого мнения по поводу их профилактики и своевременного купирования. Yamane T. et al отмечали, что при селективном интраартериальном введении контрастного вещества и химиопрепарата всегда возникала брадикардия, но это явление было временным и не требовало специфического лечения [4]. В своем первом исследовании

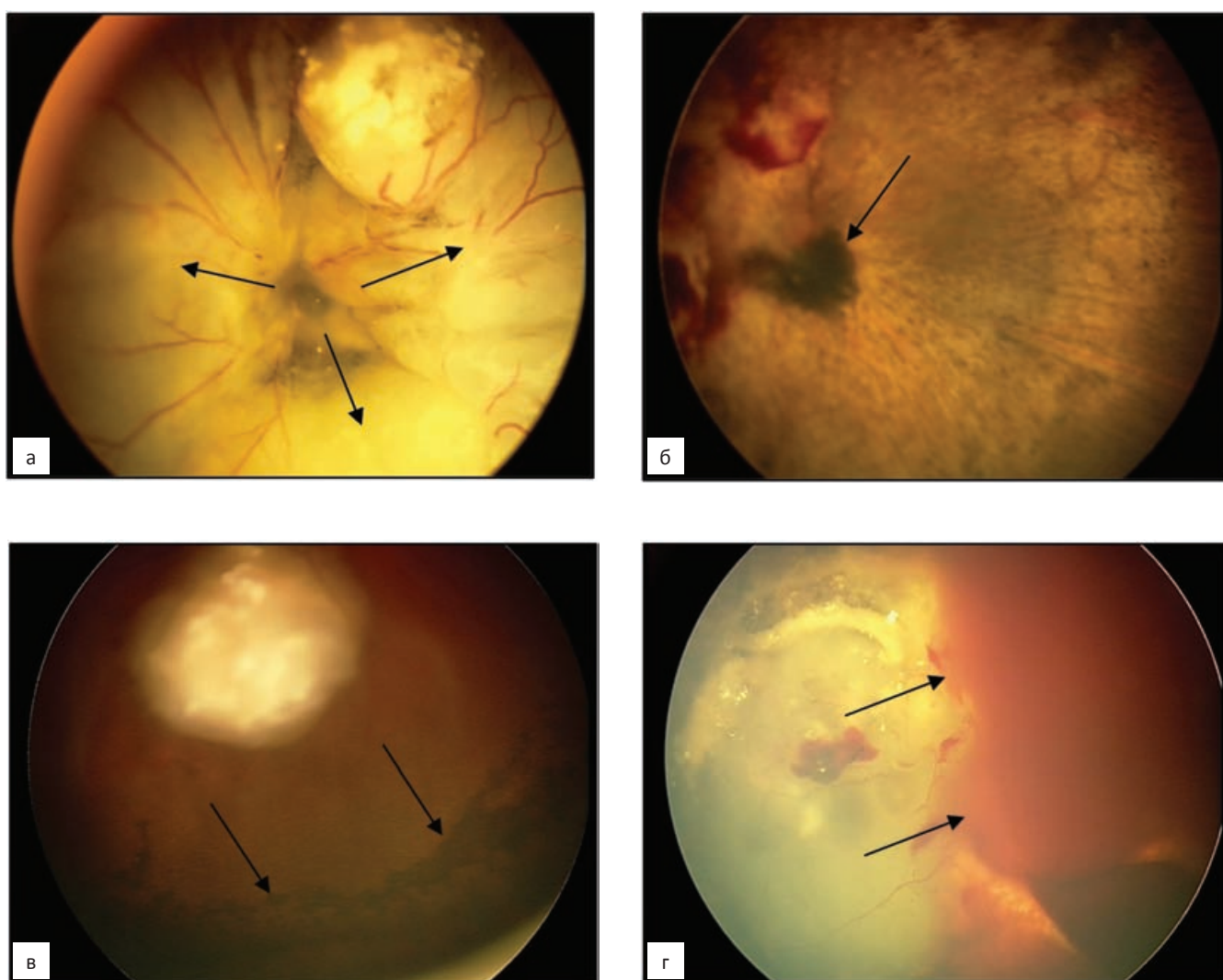


Рис. 6. Изображения RetCam. Внутриглазные осложнения после селективной интраартериальной химиотерапии: а — тотальная отслойка сетчатки; б — атрофия диска зрительного нерва; в — участки хориоретинальной атрофии; г — частичный гемофтальм

Fig. 6. Images of RetCam. Intraocular complications after selective intra-arterial chemotherapy: а — total retinal detachment; б — atrophy of the optic nerve head; в — areas of chorioretinal atrophy; г — partial hemophthalmos

довании Gobin Y.P. et al сообщали, что при селективном введении химиопрепарата в глазную артерию в 15 % случаев происходил рефлекторный бронхоспазм, который купировался введением бронхорасширяющих препаратов [13]. В исследовании Gobin Y.P. и соавторы отметили 24 случая серьезного бронхоспазма из 259 процедур катетеризации глазной артерии (т.е. в 9,2 %) [7].

По мнению авторов, несвоевременное проведение лечения при анестезиологическом обеспечении могло бы привести к возникновению и усилению бронхоспазма с последующим развитием брадикардии и гипотензии, вплоть до асистолии. Возможно, что они представляют собой автономный рефлекторный ответ на раздражение триггерной зоны в устье глазной артерии и на повышение давления в бассейне глазной артерии, сходный с окулокардиальным или окулореспираторным рефлексом [26, 27].

Оба рефлекса вызываются стимуляцией сенсорных ответвлений тройничного нерва [27–29]. При окулокардиальном рефлексом эта стимуляция вызывает сердечную аритмию в диапазоне от синусовой брадикардии до асистолии совместно с системной гипотензией [26, 28, 30]. Кардиоваскулярные изменения происходят, в первую очередь, из-за увеличения тонуса блуждающего нерва и могут быть купированы введением холинолитиков. Напротив, окулореспираторный рефлекс характеризуется сокращением частоты дыхания и объема вдоха, что в итоге может привести к асфиксии и остановке дыхания (если пациент оперируется с сохраненным самостоятельным дыханием). Рефлекторная дуга окулореспираторного рефлекса всё ещё требует более тщательного изучения. Ряд авторов полагает, что она активируется центральной нервной системой и не затрагивает блуждающий нерв. В результате ни холинолитики, ни ваготомия не оказывают воздействия на этот рефлекс [27].

При анализе большинства работ с описанием выявленных респираторных изменений отмечается, что побочные реакции возникают как правило только при второй, третьей и т.д. процедурах. Предполагается, что первая процедура селективного введения контрастного вещества или химиопрепарата

в глазную артерию приводит к сенсibilизации рефлекторных дуг. Дополнительное тепловое или механическое раздражение во время последующих процедур вызывает повышенную рефлекторную реакцию и описанные выше побочные окулокардиореспираторные эффекты.

Во всех работах отмечено, что ни кардио-, ни респираторные, ни эмболические осложнения не наблюдались, когда доставка химиопрепарата осуществлялась через ветви наружной сонной артерии. Нами были отмечены единичные случаи возникновения тригеминопульмонарного рефлекса при катетеризации и введении контрастного препарата в максимально дистальные отделы ветвей НСА, однако в большинстве случаев процедура протекала бессимптомно.

Среди осложнений СИАХТ в работе Shields CL et al описаны гематома в месте катетеризации, транзиторная панцитопения из-за подавления костного мозга [16]. Осложнения со стороны ЦНС были редки: это спазм сонной артерии, инсульт и локальное нарушение мозгового кровообращения. Местные токсические эффекты СИАХТ, по мнению авторов, связаны с сосудистыми повреждениями глазной артерии, артерии сетчатки или сосудов хориоидеи.

Системные побочные явления в нашей работе, в основном, панцитопения, не отмечены в группе первичной локальной химиотерапии, но достоверно чаще выявлены в группе у ранее пролеченных пациентов (4,5 %), очевидно, благодаря накопительному эффекту от параллельно проведенной СХТ.

Большинство локальных наружных внеглазных побочных проявлений (транзиторный отек периорбитальных мягких тканей, птоз век) носили транзиторный характер и встречались в 25 % случаев. Нами отмечено, что частота их возникновения напрямую зависела от способа доставки химиопрепарата в виде длительных инфузий в глазную артерию или в ветви НСА ($p < 0,05$), однако, по нашему мнению, данные проявления не являются значимыми и купируются своевременным проведением противовоспалительной терапии.

Локальные внутриглазные побочные проявления (хориоретинальная дистрофия,

атрофия диска зрительного нерва, гемофтальм) наблюдались у 7,7 % глаз, что несущественно меньше по сравнению с другими исследованиями. Muen et al описали следующие побочные эффекты после проведения СИАХТ: паралич черепных нервов в 40 %, отек век/глаз — 20 %, отслойка сетчатки — 20 %, гемофтальм — 7 % и перераспределение пигмента на сетчатке в 47 % случаев [31].

Во всех наблюдениях в нашем исследовании указанные проявления также возникали преимущественно при способе доставки химиопрепарата в виде длительной инфузии в глазную артерию или ветви наружной сонной артерии ($p < 0,05$).

Заключение

Селективная интраартериальная химиотерапия при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой в настоящее время признана мировыми офтальмоонкологическими сообществами и получила широкое распространение в ведущих специализированных учреждениях. Современные рентгеноэндоваскулярные технологические приемы позволяют обеспечить безопасное проведение СИАХТ, повышая эффективность каждой процедуры и лечения в целом. Процент серьезных общих осложнений невысок, что позволяет считать процедуру СИАХТ безопасной для пациента. Указанные проявления возникают, в основном, на этапе освоения методики в клинике, но при соблюдении всех мер профилактики и использования инструментария минимально возможного диаметра и жесткости удается избежать тяжелых калечащих последствий. Локальные внеглазные и внутриглазные проявления, как правило, носят транзиторный характер и не несут опасности для пациента при своевременном проведении профилактических мероприятий и сопутствующей терапии.

Безусловно, представленное высокотехнологичное лечение может и должно выполняться только в специализированных онкологических учреждениях на регулярной основе при наличии педиатрической,

анестезиолого-реанимационной и интервенционной радиологической служб.

Список литературы

1. Abramson DH, Marr BP, Francis JH, et al. Simultaneous Bilateral Ophthalmic Artery Chemosurgery for Bilateral Retinoblastoma (Tandem Therapy). PLoS One. 2016 Jun 3;11(6): e0156806. DOI: 10.1371/journal.pone.0156806.
2. Kaneko A, Kaneko T, Mohri M, et al. Our recent modifications of local chemotherapies for preservation of eyes with retinoblastoma. ISOO Meeting. Cambridge, UK, Abstracts book. 2009. P. 280.
3. Shields CL, Say EA, Pointdujour-Lim R, et al. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. J Fr Ophtalmol. 2015 Jun;38(6):542-9. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.
4. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol 2004;9:69-73. DOI: 10.1007/s10147-004-0392-6.
5. Погребняков ИВ. Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(1):64-71. [Pogrebnyakov IV. Selective intra-arterial chemotherapy (IAC) in treatment at children with the intraocular retinoblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2018;17(1):64-71. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-64-71.
6. Ушакова ТЛ, Трофимов ИА, Горовцова ОВ и др. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. Онкопедиатрия. 2018;5(1):51-69. [Ushakova TL, Trofimov IA, Gorovtsova OV, et al. A new era of organ-preserving treatment in pediatric intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. Onco-pediatrics. 2018;5(1):51-69. (In Russian)]. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866.
7. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. Arch Ophthalmol. 2011;129(6):732-7. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
8. Долгушин БИ, Ушакова ТЛ, Погребняков ИВ и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. Забайкальский медицинский вестник. 2018;(1):7-24. [Dolgushin BI, Ushakova TL, Pogrebnyakov IV, et al. The role of selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of children with retinoblastoma. Transbaikal Medical

- Bulletin. 2018;(1):7-24. (In Russian)]. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866
9. Phillips TJ, McGuirk SP, Chahal HK, et al. Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(10):940-5. DOI: 10.1111/pan.12162.
 10. Kato MA, Green N, O'Connell K, et al. A retrospective analysis of severe intraoperative respiratory compliance changes during ophthalmic arterial chemosurgery for retinoblastoma. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(6):595-602. DOI: 10.1111/pan.12603.
 11. Мартынов ЛА, Матинян НВ, Белоусова ЕИ и др. Жизнеугрожающие осложнения при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой (ретроспективное когортное исследование). *Онкопедиатрия*. 2019;6(1):25-33. [Martynov LA, Matinyan NV, Belousova EI, et al. Life-threatening complications during superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma: retrospective cohort study. *Oncopediatrics*. 2019;6(1):25-33. (In Russian)]. DOI: 10.15690/onco.v6i1/1995.
 12. Schaller B, Cornelius JF, Prabhakar H, et al. The trigemino-cardiac reflex: an update of the current knowledge. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009 Jul; 21(3):187-95. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181a2bf22.
 13. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171-6. DOI: 10.2147/OPTH.S12665.
 14. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1453-60. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.026.
 15. Michaels ST, Abruzzo TA, Augsburger JJ, et al. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jan;38(1):65-9. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000471.
 16. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Minimal exposure (1 or 2 cycles) of intra-arterial chemotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):188-92. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.06.036.
 17. Abramson DH, Francis JH, Dunkel IJ, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma prevents new intraocular tumors. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):560-5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.023.
 18. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol*. 2012 Apr;96(4):499-502. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300498.
 19. Rishi P, Sharma T, Koundanya V, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: First Indian report. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Apr;63(4):331-4. DOI: 10.4103/0301-4738.158076.
 20. Say EA, Iyer PG, Hasanreisoglu M, et al. Secondary and tertiary intra-arterial chemotherapy for massive persistent or recurrent subretinal retinoblastoma seeds following previous chemotherapy exposure: long-term tumor control and globe salvage in 30 eyes. *J AAPOS*. 2016 Aug;20(4):337-42. DOI: 10.1016/j.jaaapos.2016.05.009.
 21. Eagle RC Jr, Shields CL, Bianciotto C, et al. Histo-pathologic observations after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov;129(11):1416-21. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.223.
 22. Marr B, Gobin PY, Dunkel IJ, et al. Spontaneously resolving periocular erythema and ciliary madarosis following intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17:207-9. DOI: 10.4103/0974-9233.65492
 23. Marr BP, Hung C, Gobin YP, et al. Success of intra-arterial chemotherapy (chemosurgery) for retinoblastoma: effect of orbitovascular anatomy. *Arch Ophthalmol*. 2012 Feb;130(2):180-5. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.386.
 24. Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, et al. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. *J Neurosurg*. 2011 Jun;114(6):1603-8. DOI: 10.3171/2011.1.JNS10466
 25. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond)*. 2013 Feb;27(2):253-64. DOI: 10.1038/eye.2012.175.
 26. Blanc VF, Hardy JF, Milot J, et al. The oculocardiac reflex: a graphic and statistical analysis in infants and children. *Can Anaesth Soc J*. 1983 Jul;30(4):360-9. DOI: 10.1007/BF03007858.
 27. Blanc VF, Jacob JL, Milot J, et al. The oculorespiratory reflex revisited. *Can J Anaesth*. 1988 Sep;35(5):468-72. DOI: 10.1007/BF03026892.
 28. Blanc VF. Trigemino-cardiac reflexes. *Can J Anaesth*. 1991 Sep;38(6):696-9. DOI: 10.1007/BF03008444.
 29. Lang S, Lanigan DT, van der Wal M. Trigemino-cardiac reflexes: maxillary and mandibular variants of the oculocardiac reflex. *Can J Anaesth*. 1991 Sep;38(6):757-60. DOI: 10.1007/BF03008454.
 30. Schaller B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? *J Neurol*. 2004 Jun;251(6):658-65. DOI: 10.1007/s00415-004-0458-4.
 31. Lang S, Lanigan DT, van der Wal M. Trigemino-cardiac reflexes: maxillary and mandibular variants of the oculocardiac reflex. *Can J Anaesth*. 1991 Sep;38(6):757-60. DOI: 10.1007/BF03008454.

Вклад авторов

И.В. Погребняков: проведение СИАХТ, сбор данных, поиск литературы, ее систематизация, написание текста статьи.

Т.Л. Ушакова: участие в разработке концепции лечения, разработка дизайна статьи, литературное редактирование.

И.А. Трофимов: проведение СИАХТ, сбор данных.

О.В. Горовцова: ведение пациентов, сбор данных, подготовка иллюстративного материала.

Н.В. Матинян: анестезиологическое обеспечение СИАХТ, редактирование текста статьи.

Э.Р. Виршке, В.Г. Поляков, Б.И. Долгушин: участие в разработке концепции лечения, научное редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Сведения об авторах

Погребняков Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, и.о. заведующего отделением, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2533-4861.

Ушакова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онко-

логии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, SPIN-код: 2065-8779.

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

Горовцова Ольга Валерьевна — врач-офтальмолог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, SPIN-код: 1606-1039.

Матинян Нуне Вануновна — доктор медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, SPIN-код: 9829-6657.

Виршке Эдуард Рейнгольдович — доктор медицинских наук, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 8054-1162.

Поляков Владимир Георгиевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, SPIN-код: 8606-3120.

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

Complications of Selective Intraarterial Chemotherapy in Children with Intraocular Retinoblastoma

I.V. Pogrebnyakov¹, T.L. Ushakova^{2,3}, I.A. Trofimov¹, O.V. Gorovtsova²,
N.V. Matinyan^{2,4}, E.R. Virshke¹, V.G. Polyakov^{2,3,4}, B.I. Dolgushin¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: i.pogr@mail.ru;

² Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 st. Barrikadnaya, building 1, Moscow, Russia 125993;

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova, Moscow, Russia 117997.

Abstract

Introduction: Selective ophthalmic arterial injection (SOAI) therapy for intraocular retinoblastoma is currently recognized by the world ophthalmic-oncological communities and this method is used in leading specialized institutions. However, the using of this type of treatment can lead to complications. Side effects can be both systemic, affecting the course of the procedure itself, and local in nature, associated with intraocular changes.

Purpose: Conduct an analysis of complications during SOAI in children with intraocular retinoblastoma.

Material and methods: The study includes the results of treatment of 110 children (129 eyes) with unilateral and bilateral retinoblastoma who received SOAI both with insufficient efficacy of previous treatment for resistant and recurrent forms of RB (99 children / 116 eyes), and as primary local chemotherapy without previous treatment (11 patients / 13 eyes). 313 procedures were performed, of which the treatment stage was completed in 303 cases. Depending on the hemodynamic characteristics of the blood supply to the eye and the orbital region, 2 methods of delivering of the chemotherapy were used: 1) microcatheter technique (245 procedures performed; 81.0 %) 2) microballoon technique (58 procedures performed; 19.0 %).

Results: The structure of the complications was as follows. 1. The group of intraoperative complications included: spasm of the ICA, cerebral arteries — 4 cases (1.3 %), acute cardio-respiratory manifestations and hemodynamic instability — 93 (29.7 %). 2. Group of general complications: cerebrovascular accident — 3 cases (0.9 %), hematological toxicity — 14 (4.5 %). 3. Group of local complications. A) External extraocular manifestations: transient eyelid edema — 49 (15.7 %), frontal arteritis — 2 (0.6 %), ptosis of the upper eyelid — 11 (3.5 %), ptosis and deviation of the eyeball — 2 (0.6 %), soft tissue necrosis — 1 (0.3 %). B) Intraocular manifestations: retinal detachment — 13 (4.2 %), chorioretinal atrophy — 4 (1.2 %), edema of the optic nerve head — 2 (0.6 %), atrophy of the optic nerve head — 1 (0.3 %), hemophthalmia — 3 (0.9 %).

Conclusion: Modern interventional endovascular methods allow to carry out the SOAI safely and reduce the number of possible complications.

Key words: *retinoblastoma, organ-preserving treatment, intervention radiology, selective intraarterial chemotherapy (IAC), selective ophthalmic arterial injection (SOAI), trigemino-cardiac reflex*

For citation: Pogrebnyakov IV, Ushakova TL, Trofimov IA, Gorovtsova OV, Matinyan NV, Virshke ER, Polyakov VG, Dolgushin BI. Complications of Selective Intraarterial Chemotherapy in Children with Intraocular Retinoblastoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):69-83 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-69-83

Information about the authors:

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

Ushakova T.L. <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>.

Trofimov I.A. <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>.

Gorovtsova O.V. <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>.

Matinyan N.V. <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>.

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

Polyakov V.G. <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>.

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

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПЛАНИРОВАНИЯ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

**И.М. Лебеденко^{1,2}, А.А. Белова¹, О.А. Кравец¹,
А.А. Межеумова², Н.В. Машенцева²**

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

² Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ; Россия, 115409, Москва, Каширское шоссе, 31.

Контакты: Лебеденко Ирина Матвеевна, imlebedenko@mail.ru

Реферат

Цель: Оценить качество планирования сочетанной лучевой терапии больных с распространенным раком шейки матки. Оценить влияние учета не только внешней, но и внутренней стенки органа при оконтуривании на величину лучевой нагрузки в критических органах. Оценить суммарную дозу в критических органах от дистанционной и внутритополостной составляющих сочетанной лучевой терапии.

Материал и методы: Оценка качества планирования проведена для трех технологий дистанционного облучения: 3D конформной лучевой терапии (3DCRT), с модуляцией интенсивности (IMRT) и с модуляцией интенсивности в ротационном режиме. Использованы индексы гомогенности и конформности в соответствии с рекомендациями МКРЕ 83. Дистанционное облучение проведено на ускорителях электронов моделей Clinac iX (Varian, США) с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ, внутритополостное — на аппарате MicroSelectron с источником излучения ¹⁹²Ir. Расчет дозы осуществлялся на системах планирования Eclipse (Varian, США) и Oncentra Brachy соответственно. Сложение значений доз от дистанционной и внутритополостной составляющих проведено по дифференциальным гистограммам доза-объем.

Результаты: Проведена оценка качества планирования конформного облучения у 69 больных с местнораспространенным РШМ стадий 2b–3b по индексам гомогенности и конформности дозы в объемах мишени и в критических органах в программах сочетанной лучевой терапии. Лучшие значения индексов гомогенности и конформности получены в группах больных, пролеченных по технологиям IMRT и 3DCRT. Значения индекса конформности CI для PTV у 96 % больных с технологией 3DCRT не превышают толерантное значение и находятся в пределах 0,85–1,00. Технология IMRT обладает явными преимуществами по дозам в критических органах. Для группы больных из 94 пациентов при сочетанной лучевой терапии проведен анализ дозовых нагрузок на прямую кишку, мочевого пузыря при внешнем оконтуривании только критического органа и с учетом внутренней стенки. Для 37 пациентов оценены суммарные значения доз в критических органах при сочетанной лучевой терапии.

Закключение: Выявлены количественные преимущества по индексам гомогенности и конформности для опухоли и дозовым нагрузкам на критические органы технологий 3D CRT и IMRT при лучевой терапии больных раком шейки матки стадии 2b–3b. Исключена из использования технология RapidArc. Преимуществ оконтуривания с учетом толщины или без учета толщины стенок органа не выявлено. Оконтуривание для всех упомянутых случаев технологий можно осуществлять по внешним контурам критического органа.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, планы облучения, контроль качества, индексы гомогенности и конформности, модальная доза

Для цитирования: Лебеденко И.М., Белова А.А., Кравец О.А., Межеумова А.А., Машенцева Н.В. Оценка качества планирования сочетанной лучевой терапии больных с распространенным раком шейки матки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):84-91.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-84-91

Введение

Основным, часто единственным, методом лечения для рака шейки матки (РШМ) 2–3 стадии является сочетанная лучевая терапия (СЛТ), включающая дистанционное и внутриволостное облучение. В большинстве случаев нерешенным при СЛТ РШМ является вопрос влияния на величину дозы в критических органах (КО) технологии их оконтуривания — с учетом (двойное оконтуривание) или без учета (одинарное оконтуривание) внутренней стенки. По-прежнему актуальным является вопрос суммарной дозы в КО от дистанционной и внутриволостной составляющих.

Материал и методы

Технологическое оснащение и характеристики клинических групп

Расчет планов облучения проведен на системе планирования (СП) Eclipse с использованием алгоритма AAA (Anisotropic Analytical Algorithm), построенного на математической функции учета рассеяния излучения. Облучение больных проведено на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) с многолепестковым коллиматором (МЛК) моделей Clinac iX (Varian, США) с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ. Контроль и коррекция положения больных на терапевтическом столе осуществлялись с использованием вмонтированной в ускоритель рентгеновской системы визуализации OBI. Внутриволостная лучевая терапия (ВЛТ) проводилась на аппарате MicroSelectron с источником излучения ^{192}Ir . Расчет планов внутриволостного облучения осуществлялся на СП Oncentra Brachy.

Для первой выборки из 69 пациентов, прошедших лечение по схеме СЛТ, дистанционное облучение проводилось по трем технологиям: 3D конформная лучевая терапия (3DCRT), с модуляцией по интенсивности (IMRT) и с модуляцией по интенсивности в ротационном режиме (RapidArc) с последующей внутриволостной терапией и химиотерапией. При дистанционном облучении суммарная доза составила СОД = 50 Гр при разовой дозе РОД = 2 Гр. Внутриволостное облучение проводилось

в режиме 7,5 Гр 1 раз в пять — шесть дней, 4 фракции.

Для второй выборки больных из 94 пациентов РШМ 2b–3b стадий, прошедших лечение по схеме СЛТ, проведен анализ дозовых нагрузок на критические органы при одинарном и двойном оконтуривании критических органов. Дистанционное облучение осуществлялось также по трем технологиям: 3D CRT, IMRT и RapidArc.

Количественные характеристики качества планирования

Контроль качества планов осуществляли по гистограммам доза — объем (ГДО) на основе индекса гомогенности HI , который отражает равномерность распределения дозы в пределах мишени, и индекса конформности CI , который отражает охват мишени определенным значением дозы [4]. Контроль дозовых нагрузок на КО при одинарном и двойном оконтуривании осуществляли также по ГДО.

Понятия дозовой гомогенности и дозовой конформности, методики расчетов индексов и основные результаты наших оценок качества планирования дистанционной ЛТ при РШМ приведены в работах [1–4]. Напомним, что в идеальном случае, при $HI = 0$, дозовое распределение полностью однородное, а индекс конформности соответствует идеальному случаю при $CI = 1$. Для оценки дозовых нагрузок на КО мы пользовались наиболее часто встречающимся понятием дозы, которая отражена в СП в виде максимального значения D_{dif} на дифференциальной гистограмме доза — объем [1, 2].

Результаты и обсуждение

Оценка качества планирования как критерий выбора оптимальной технологии дистанционного облучения

Рассчитаны планы дистанционного облучения 69 больных РШМ в соответствии с методиками облучения: 3DCRT, IMRT, RapidArc. Построены распределения индекса гомогенности и индекса конформности в пределах объема РТВ, оценены дозы в прямой кишке и мочевом пузыре с учетом параметров $D_{2\%}$ и D_{dif} . На рис. 1 приведены данные для прямой кишки. Результаты анализа

показали, что индекс гомогенности HI для 100 % больных при технологии 3DCRT изменяется в пределах от 0,0 до 0,1 и оказывается лучшим из трех указанных технологий [1–3]. Показано, что индекс конформности CI для всех больных при облучении по методике 3DCRT не превышает толерантное значение, изменяется в пределах значений от 0,99 до 1,0 и является лучшим из трех указанных технологий облучения. Таким образом, лучшие значения индексов гомогенности и конформности для дистанционной составляющей СЛТ получены в группе с технологией 3DCRT, что является количественным подтверждением ее дозиметрических и, тем самым, терапевтических преимуществ.

Оценка дозы в КО первоначально осуществлялась с помощью параметров $D_2\%$ и D_{dif} , где $D_2\%$ — доза около максимума, охватывающая 2 % объема мишени (или критического органа). Показано, что для почти 80 % пациентов, пролеченных по методике 3DCRT, $D_2\%$ и D_{dif} совпадают в пределах 2 %. Поэтому в дальнейшем оценка дозы в критических органах проводилась по дифференциальной ГДО по D_{dif} так как это значение дозы в большей степени отражает поглощенную дозу в органе. Дозы в прямой кишке (рис. 1) и мочевом пузыре для технологий IMRT и RapidArc имеют несколько меньшие значения, чем при 3DCRT, но технология RapidArc хуже по индексам гомогенности и конформности.

Для нашей выборки преимущества по дозам технологии IMRT в КО по сравнению с RapidArc несильно выражены, но подтверждаются литературными данными для больших выборок. Поэтому для облучения больных РШМ избраны технологии 3DCRT и IMRT. От технологии RapidArc по указанным выше причинам мы отказались.

Оценка доз в органах риска при двойном оконтуривании критических органов

Для группы больных из 94 пациенток РШМ 2b–3b стадий, проходящих курс СЛТ, проведен анализ дозовых нагрузок на КО при их одинарном и двойном оконтуривании. Дистанционное облучение осуществляли по технологиям 3DCRT, IMRT и RapidArc. Объем КО (мочевой пузырь, прямая кишка) составлял от 7,2 до 453,7 см³, СОД = 50 Гр, РОД = 2 Гр.

На величину лучевой нагрузки в КО влияет правильность его оконтуривания. Обычно при планировании облучения обозначают полный объем органа, а не стенки, что может привести к неправильной оценке дозы облучения в органах риска. Согласно рекомендациям международной рабочей группы по гинекологии GEC ESTRO, органы риска объемом более 2 см³ следует очерчивать с учетом толщины стенки [5, 6]. Чтобы сравнить дозовые нагрузки на КО, планы лечения пациенток были изменены. То есть,

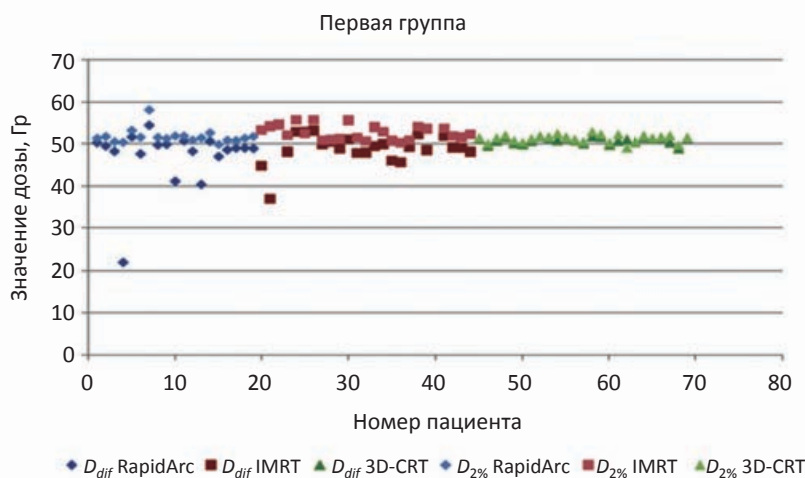
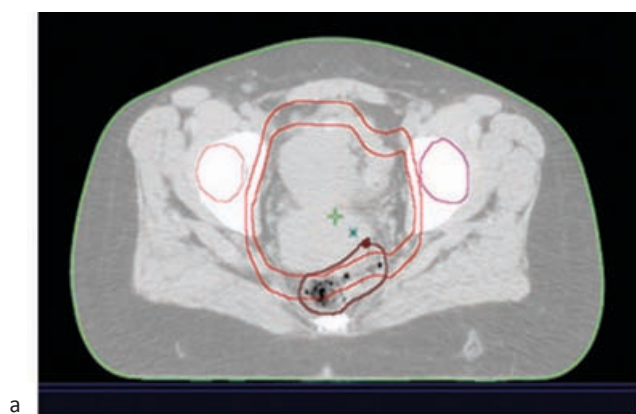
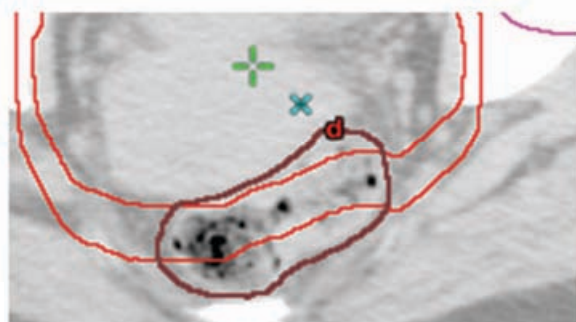


Рис. 1. Значение дозы $D_2\%$ и модальные значения доз D_{dif} облучения прямой кишки для трех методик дистанционного облучения

Fig. 1. Dose value $D_2\%$ and modal values of doses D_{dif} for rectum for three methods of remote irradiation



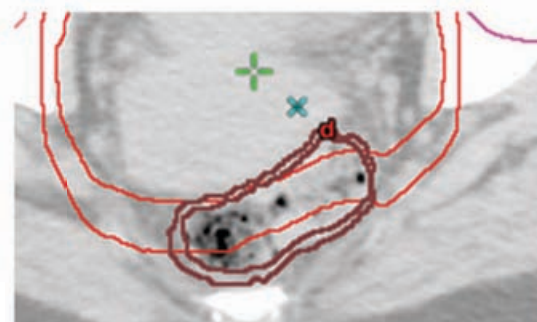
а



б

Рис. 2. Пример оконтуривания стенок прямой кишки (коричневый цвет): а — общий вид, б — оконтуривание только внешней стенки органа; в — оконтуривание внешней и внутренней стенок прямой кишки

Fig. 2. An example of contouring the walls of the rectum (brown): а — general view, б — contouring only the outer wall of the organ; в — contouring of the outer and inner walls of the rectum



в

кроме внешней стенки была дополнительно оконтурена и внутренняя стенка органов — прямой кишки, мочевого пузыря (рис. 2). Толщина стенки в среднем составляла 3 мм. После того как были оконтурены внутренние стенки органов риска, были пересчитаны дозовые распределения, построены новые ГДО для каждого плана в пределах указанной толщины органа. Учитывая малые размеры анализируемых объемов КО, при построении гистограмм рассчитывали значения доз $D_{0.1}$, D_1 , D_2 , D_5 и D_{10} (рис. 3), а также значения минимальной, средней и максимальной дозы. При этом приняты следующие обозначения: $D_{0.1}$ — доза, охватывающая 0,1 см³ объема органа; D_1 — доза, охватывающая 1 см³; D_2 — доза, охватывающая 2 см³; D_5 — доза, охватывающая 5 см³; D_{10} — доза, охватывающая 10 см³.

На основании полученных данных были построены соответствующие графики. Ниже приведены графики для доз D_{10} (рис. 4, 5), где D_{10} — среднее значение дозы для данной группы больных, пролеченных при одинарном и двойном оконтуривании. Отсутствие окрашенных значков

(треугольников и квадратов) на графиках свидетельствует о совпадении значений доз и наложении значков. Неокрашенные значки соответствуют оконтуриванию по внешней и внутренней стенке: треугольник — 3DCRT, квадратик — IMRT и кружок — RapidArc, окрашенные соответствуют оконтуриванию по внешней

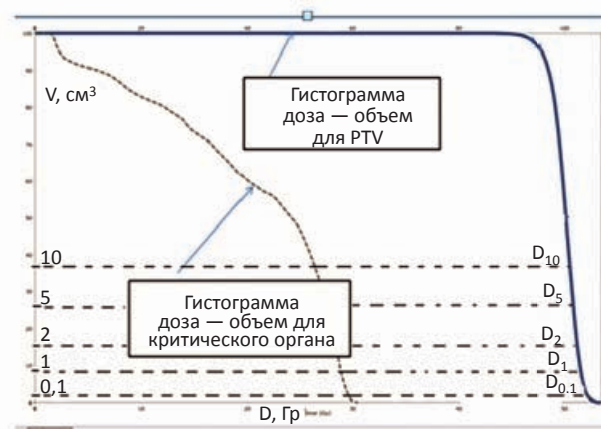


Рис. 3. Положение значений доз $D_{0.1}$, D_1 , D_2 , D_5 и D_{10} на гистограмме доза — объем

Fig. 3. Position of dose values $D_{0.1}$, D_1 , D_2 , D_5 and D_{10} on the dose — volume histogram

стенке. Аналогичные графики были получены для сигмовидной кишки.

При оценке дозы в критических органах преимуществ оконтуривания органа с учетом толщины или без учета толщины его стенок не было выявлено. При анализе дозовых нагрузок на КО показано, что при существенных временных затратах по двойному оконтуриванию КО клинические преимущества отсутствуют. А это значит, что оконтуривание можно осуществлять по внешним контурам критических органов.

Этот вывод важен, так как позволяет медицинским физикам и врачам при топометрической подготовке избежать дополнительных диагностических процедур и сэкономить значительное время без потерь терапевтического эффекта.

Оценка суммарной дозовой нагрузки на критические органы при сочетанной лучевой терапии

Задача заключалась в оценке суммарных доз от дистанционной и внутриполостной

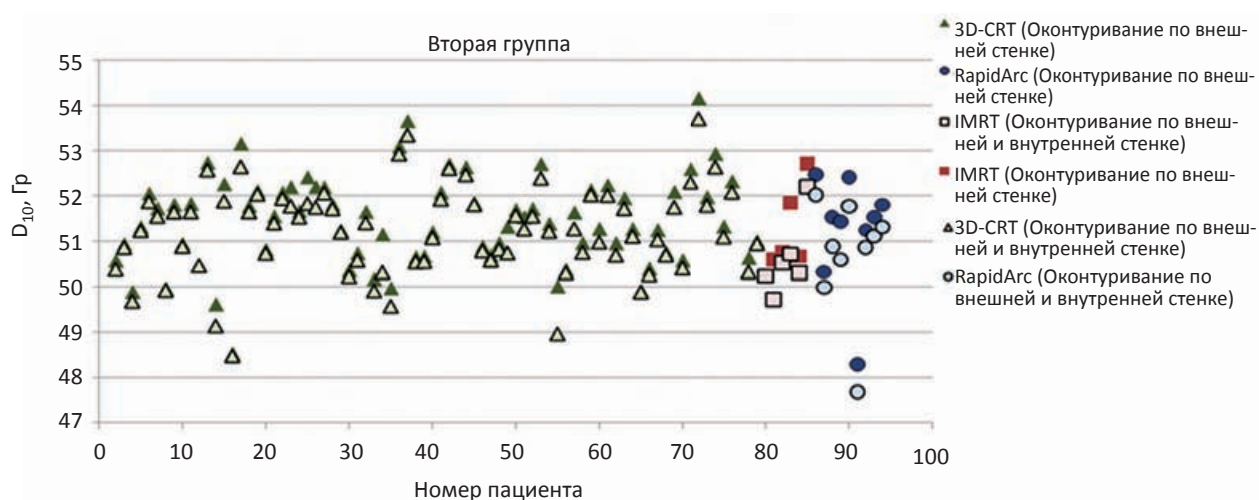


Рис. 4. Значения доз D_{10} облучения мочевого пузыря для трех технологий дистанционного облучения при СЛТ

Fig. 4. Dose values D_{10} for the bladder for three technologies of remote irradiation

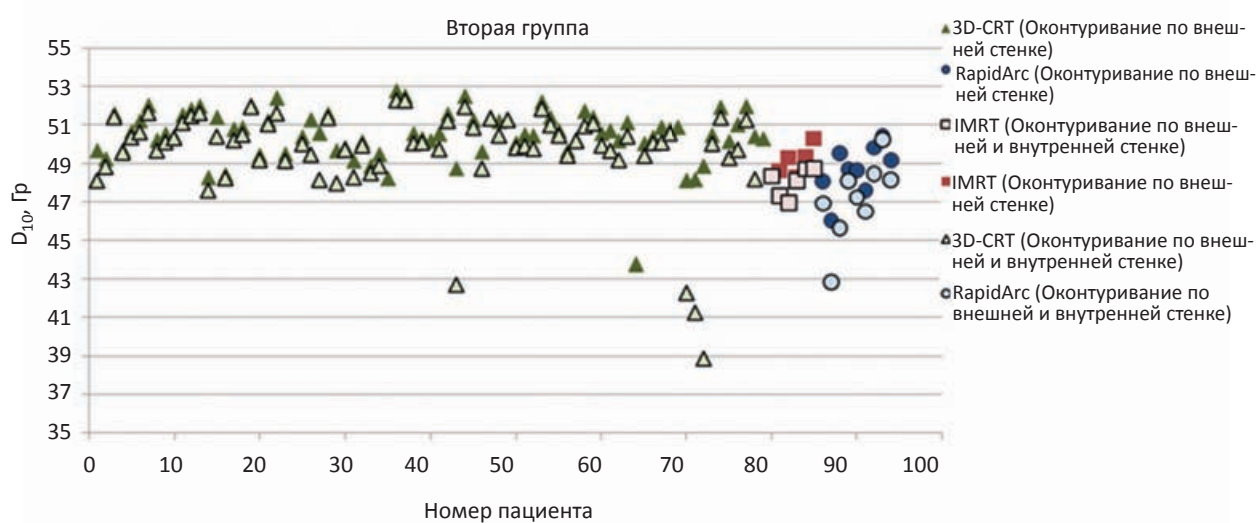


Рис. 5. Значения доз D_{10} облучения прямой кишки для трех технологий дистанционного облучения при СЛТ

Fig. 5. D_{10} Rectal Dose Values for Three Remote Radiation Technologies

ЛТ в органах риска. Для этого исследования была взята группа из 37 пациенток, проходящих курс СЛТ при указанных технологиях дистанционного облучения. Оценены суммарные значения доз в мочевом пузыре, прямой кишке (рис. 6, 7).

Из графиков видно, что одинарное или двойное оконтуривание при СЛТ также не дает преимуществ по дозам в мочевом пузыре и прямой кишке. Также можно констатировать, что среднее значение D_{10} при СЛТ в мочевом пузыре для всех технологий дистанционного облучения составляет 60 ± 5 Гр, а в прямой кишке — 55 ± 5 Гр;

среднее значение D_5 в мочевом пузыре для всех технологий составляет 65 ± 5 Гр, в прямой кишке — 60 ± 10 Гр.

Заключение

Для выборки из 94 пациентов преимущества технологии IMRT по дозам в КО в сравнении с технологией RapidArc несильно выражены, но подтверждаются литературными данными для больших выборок. Поэтому для облучения больных РШМ выбраны технологии 3DCRT и IMRT.

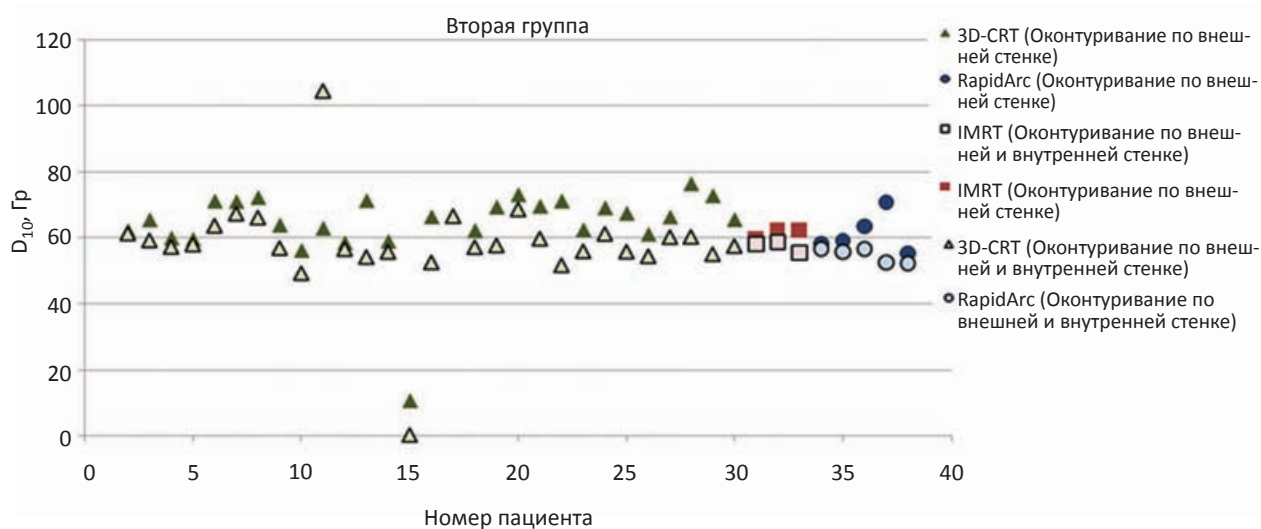


Рис. 6. Суммарные значения доз от дистанционной и внутриполостной лучевой терапии D_{10} для мочевого пузыря

Fig. 6. Dose values D_{10} for the bladder (total values from external and intracavitary radiotherapy)

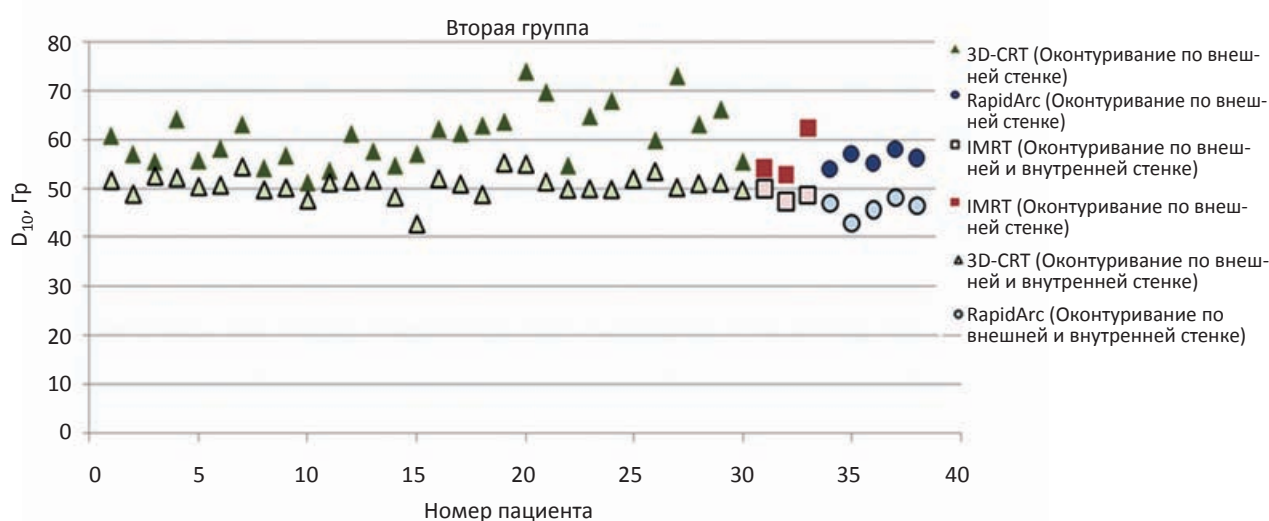


Рис. 7. Суммарные значения доз от дистанционной и внутриполостной лучевой терапии D_{10} для прямой кишки

Fig. 7. Dose values D_{10} for rectum (total values from external and intracavitary radiotherapy)

Анализ дозовых нагрузок на КО показал, что при существенных временных затратах по двойному оконтуриванию КО клиническая выгода не наблюдается. А это значит, что оконтуривание можно осуществлять по внешним контурам критических органов. Данный вывод важен, так как позволяет при топометрической подготовке избежать дополнительных диагностических процедур и сэкономить значительное количество времени без потерь терапевтического эффекта.

Одинарное или двойное оконтуривание при СЛТ также не дает преимуществ по дозам в мочевом пузыре и прямой кишке. Можно констатировать, что среднее значение D_{10} при СЛТ в мочевом пузыре для всех технологий дистанционного облучения составляет $60 \text{ Гр} \pm 5 \text{ Гр}$, в прямой кишке $55 \text{ Гр} \pm 5 \text{ Гр}$; среднее значение D_5 в мочевом пузыре для всех технологий облучения составляет $65 \text{ Гр} \pm 5 \text{ Гр}$, в прямой кишке — $60 \text{ Гр} \pm 10 \text{ Гр}$.

Список литературы

1. Лебеденко ИМ, Быкова ЮБ, Болдырева ВА и др. Оценка распределения дозы в планируемом объеме мишени с применением индекса гомогенности. Медицинская физика. 2017;1(73):34-8. [Lebedenko IM, Bykova YuB, Boldyreva VA, et al. Assessing the dose distribution in the planned target volume using the homogeneity index. Medical Physics. 2017;1(73):34-8. (In Russian)].
 2. Лебеденко ИМ, Кравец ОА, Быкова ЮБ и др. Количественная оценка качества планирования дистанционной составляющей лучевой терапии больных раком шейки матки. Вопросы онкологии. 2016;6:827-30. [Lebedenko IM, Kravets OA, Bykova YuB. Quantification of the quality of planning of the remote component of radiotherapy for patients with cervical cancer. Problems of Oncology. 2016;6:827-30. (In Russian)].
 3. Lebedenko IM, Romanova EA, Belova AA, et al. Quantitative assessment of the quality of treatment planning for patients with advanced cervical cancer. Biomedical Engineering. 2018;52(4):263-6. DOI: 10.1007/s10527-018-9826-8.
 4. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU Report 83. 2010. DOI: 10.1093/jicru/ndq001.
 5. Рекомендации рабочей группы по гинекологии (GYN) GEC-ESTROII: концепция планирования брахитерапии рака шейки матки, основанная на применении трехмерного изображения — параметры 3D гистограмм доза-объем и аспекты 3D визуализации анатомических данных, радиационная физика, радиобиология. Медицинская физика. 2017(1):82-96. [Recommendations of the working group on gynecology (GYN) GEC-ESTROII: the Concept of Planning Brachytherapy for Cervical Cancer Based on the Use of Three-dimensional Images — 3D Parameters of Dose-Volume Histograms and 3D aspects of Anatomical Data, Radiation Physics, Radiobiology. Medical Physics. 2017(1):82-96. (In Russian)].
 6. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol. 2006;78:67-77. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.11.014
- 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.
- Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
- Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.
- Сведения об авторах**
- Лебеденко Ирина Матвеевна — старший научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор биологических наук, SPIN-код 4088-5974, Author ID: 365939.
- Кравец Ольга Александровна — старший научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук. Author ID: 355123.
- А.А. Белова — медицинский физик НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.
- А.А. Межеумова — магистр Национального исследовательского ядерного университета МИФИ.
- Н.В. Машенцева — магистр Национального исследовательского ядерного университета МИФИ.

Assessment of the Quality of the Combined Radiotherapy Plans for Patients with Advanced Cervical Cancer

I.M. Lebedenko^{1,2}, A.A. Belova¹, O.A. Kravets¹,
A.A. Mezheumova², N.V. Mashenceva²

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

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute);
31 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115409.

Abstract

Purpose: To assess the quality of planning for the combined radiotherapy of patients with advanced cervical cancer (cervical cancer). To assess the impact of taking into account not only the external, but also the internal wall of the organ of risk during contouring on the magnitude of the radiation load on the organ of risk (OR). Estimate the total dose to the OR from the remote and intracavitary components.

Material and methods: The planning quality assessment was carried out for three technologies of remote exposure, namely: 3DCRT, IMRT and IMRT in the rotational RapidArc mode. Radiotherapy was performed on linac Clinac iX models (Varian, USA) with photon energy of 6 MeV, intracavitary RT (IRT) — on a MicroSelectron apparatus with a ¹⁹²Ir source. The calculation was carried out on the treatment planning system Eclipse (Varian, USA) and Oncentra Brachy.

Results: The evaluation of the quality of conformal radiotherapy planning was carried out in 69 patients with locally advanced cervical cancer 2b–3b stages according to homogeneity and dose conformance indexes in target volumes and OR in combined radiation therapy programs. The best values of the indices of homogeneity and conformity were obtained with the IMRT technology and 3DCRT. The values of the conformity index CI for PTV for the IMRT technology has advantages in terms of doses to OR. For a group of 94 patients, an analysis of dose loads on the rectum, bladder was carried out with only the external contour of the OR and taking into account the inner wall. For 37 patients, the total values of doses to OR for combined RT were evaluated.

Conclusion: The quantitative advantages of homogeneity and conformance indices for the tumor and dose loads in OR of 3D CRT and IMRT technologies for patients with cervical cancer 2b–3b are revealed. We removed from the use of technology RapidArc for this group of patients. The advantages of contouring with or without thickness are not revealed. The contouring for all the mentioned cases of technology can be carried out along the outer contours of the OR.

Key words: cervical cancer, combined radiotherapy, radiotherapy plans, quality control, indices of homogeneity and conformity, modal dose

For citation: Lebedenko IM, Belova AA, Kravets OA, Mezheumova AA, Mashenceva NV. Assessment of the Quality of the Combined Radiotherapy Plans for Patients with Advanced Cervical Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):84-91 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-84-91

Information about the authors:

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

Kravets O.A. <https://orcid.org/0000-0002-3347-5278>.

КОМБИНИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ИНТЕРВЕНЦИОННО-РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ЦИТОРЕДУКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОЙ С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЮ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ

Н.А. Перегудов, Л.А. Фалалеева, О.Н. Сергеева, А.А. Маркович, Б.И. Долгушин

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

Контакты: Перегудов Николай Александрович, peregudov.nikolaj95@mail.ru

Реферат

Продemonстрирован комбинированный подход к циторедукции у больной нейроэндокринной опухолью G1 подвздошной кишки с множественными билобарными метастазами G2 в печени, исходно рассматриваемой в качестве кандидата только для лекарственной терапии. Первым этапом была проведена лапароскопическая резекция илеоцекального сегмента кишки, за которой последовало интервенционно-радиологическое вмешательство — двухэтапная селективная трансартериальная масляная химиоэмболизация печени с блеомицином. В результате была достигнута циторедукция 90 %, купирование клинических проявлений, нормализация хромогранина А и серотонина. Пациентка продолжает наблюдаться без признаков прогрессирования более 4 лет с момента установления диагноза. Показано, что мультимодальное лечение пациента со своевременным включением в него интервенционно-радиологических вмешательств позволяет добиться длительных благоприятных результатов у пациентов с распространенной стадией заболевания.

Ключевые слова: *нейроэндокринная опухоль, подвздошная кишка, метастазы в печени, трансартериальная химиоэмболизация, эффективность, циторедукция, интервенционная радиология*

Для цитирования: Перегудов Н.А., Фалалеева Л.А., Сергеева О.Н., А.А. Маркович, Долгушин Б.И. Комбинированное хирургическое и интервенционно-радиологическое циторедукционное лечение больной с диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью подвздошной кишки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):92-100.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-92-100

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — это группа гетерогенных новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы, ежегодная заболеваемость которыми за последние 10 лет увеличилась с 2,48 до 5,86 случаев на 100 тыс. населения [1]. Согласно одному из наиболее обширных канцер-регистров Surveillance, Epidemiology, and End Results database (США), включившему в себя 85133 больных с НЭО за период 1994–2015 гг., доля высоко- и умеренно-дифференцированных опухолей (G1–2) составила 68,9 %, а низкодифференцированных (G3) — 31,1 % [2].

По разным оценкам, у 20–25 % пациентов на момент установления диагноза выявляются отдаленные метастазы, еще у 40 % пациентов метастазы носят метастатический характер [3]. Наличие отдаленных метастазов, как правило, является плохим прогностическим признаком [4, 5]. Циторедуктивные вмешательства хорошо зарекомендовали себя у пациентов диссеминированными НЭО G1/G2, поскольку они приводят к снижению объема опухолевой ткани и гормональной продукции, уменьшению выраженности клинических проявлений заболевания, улучшению качества и продолжительности жизни пациентов [6–8]. По мнению ряда авторов, выполнение

подобных вмешательств целесообразно только в случаях, когда возможно удаление не менее 90 % объема опухоли, при меньших объемах результаты не улучшаются по сравнению с только лекарственным лечением [9]. Следует оговориться, что под циторедукцией на этапе ее становления подразумевалось лишь хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов. С развитием интервенционной радиологии стало возможным применение альтернативных методов уменьшения опухолевого объема: пациентам с солитарными или единичными метастазами могли быть предложены аблационные технологии, а с множественными — внутриартериальные вмешательства.

Целью приведенного ниже клинического наблюдения является демонстрация возможностей комбинирования хирургического и интервенционно-радиологического методов лечения, позволивших обеспечить циторедукцию в рамках правила «90 процентов» [10].

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 48 лет, больной себя считает с 2013 г., когда появились приливы. Данные ощущения связывала с климаксом, в течение 3 лет получала эстроген-заместительную терапию, рекомендованную гинекологом. С марта 2016 г. появились жалобы на боли в правом подреберье, дискомфорт, периодически возникающую диарею до 5 раз в сутки. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости по месту жительства в декабре 2016 г. были выявлены множественные очаговые образования печени.

При ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ от 08.12.2016: картина множественных очагов в паренхиме печени без гиперфиксации РФП (по КТ-изображению — очаги вторичного генеза), вероятнее всего первичное образование высокодифференцированное, не накапливающее РФП. Обращает на себя внимание повышение метаболической активности ФДГ в подвздошной кишке.

Больная обратилась в один из федеральных хирургических центров, где 26.12.2016 ей была выполнена биопсия печени. При гистологическом исследовании биоптата (пересмотр в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ): морфологическая и иммуногистохимическая картина метастатического поражения печени соответствует диагнозу нейроэндокринной опухоли G2 (NET G2, Ki67 3 %). В первую очередь следует исключить первоисточник опухоли в органах ЖКТ (подвздошная кишка?). Статус рецепторов соматостатина типа 2A в опухоли — позитивный. Опухолевые маркеры от 02.02.2017: серотонин — 1189,1 нг/мл (референсное значение менее 200 нг/мл), хромогранин А — 628,8 нг/мл (референсное значение менее 108 нг/мл).

На основании клинической картины и данных инструментально-лабораторных методов исследования был установлен диагноз: нейроэндокринная опухоль подвздошной кишки, множественные биллобарные метастазы в печени $T_1N_xM_1$, IV ст. Карциноидный синдром.

Больная была консультирована онкологом-химиотерапевтом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, по рекомендации которого с февраля 2017 г. было начато введение пролонгированных аналогов соматостатина (октреотид-лонг 30 мг в/м 1 раз в 28 дней) с положительным клиническим и лабораторным эффектом.

Больная повторно консультирована в федеральном хирургическом центре, проводившем биопсию печени, случай рассмотрен на онкосовете: рекомендовано удаление первичной нейроэндокринной опухоли в тонкой кишке первым этапом, в дальнейшем, при прогрессировании в течение 6 мес — трансплантация печени. 30.08.2017 ей была произведена лапароскопическая резекция илеоцекального сегмента кишки.

Гистологическое исследование удаленного препарата (пересмотр в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ): по данным иммуногистохимического исследования готовых гистологических препаратов, в стенке тонкой кишки разрастание высокодиффе-

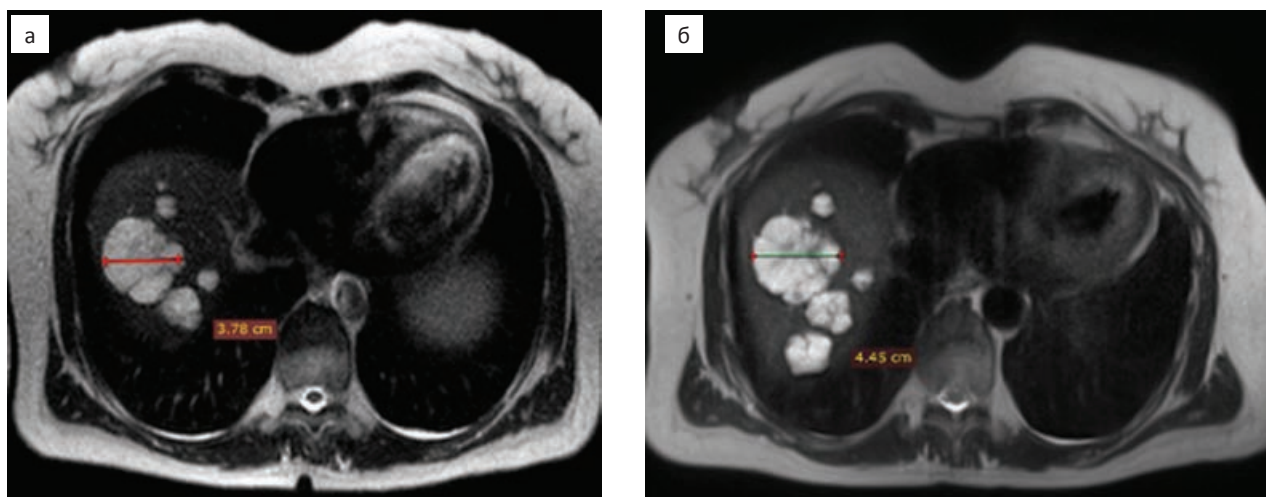


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости в динамике (пояснения в тексте): а — T₂-ВИ HASTE, аксиальная плоскость, 21.06.2017; б — T₂-ВИ HASTE, аксиальная плоскость, 07.04.2018

Fig. 1. Abdominal MRI follow-up (explanations in the text): а — axial T₂-WI HASTE, 21.06.2017; б — axial T₂-WI HASTE, 07.04.2018

ренцированной нейроэндокринной опухоли, которая прорастает все слои стенки кишки и врастает в жировую клетчатку. В лимфатических узлах — метастазы опухоли аналогичного строения. Индекс пролиферативной активности Ki67 = 1 % (NET G1).

Больная повторно направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с целью коррекции лекарственной терапии. Обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирургов, онкологов-химиотерапевтов, рентгенологов и интервенционных радиологов: после удаления первичной опухоли на фоне проводимой лекарственной терапии у пациентки отмечается существенное снижение опухолевых маркеров (05.10.2017): серотонина — 407,9 нг/мл (референсное значение менее 200 нг/мл) и хромогранина А — 93,8 нг/мл (референсное значение менее 108 нг/мл), уменьшилась выраженность карциноидного синдрома, однако сохраняются умеренно выраженные приливы, неустойчивый стул, кроме того, при пересмотре результатов серии КТ- и МРТ-исследований за ноябрь 2016 — апрель 2018 гг. отмечается медленный рост очагов в печени (увеличение до 0,6–1,0 см за указанный период — см. рис. 1).

Принято решение о проведении этапной трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени в качестве интервенционно-радиологического циторедуктивного вмешательства. С учетом множественного билобарного поражения печени решено остановиться на методике двухэтапной масляной химиоэмболизации с блеомицином.

На МРТ-изображениях брюшной полости от 07.04.2018, полученных перед ТАХЭ (рис. 2), во всех сегментах определяются множественные (более 30) узловые образования с четкими бугристыми контурами от 0,4 см в диаметре до 5,1×4,9×3,7 см (рис. 2а), в ряде очагов с наличием мелких участков геморрагического некроза (рис. 2б), очаги неоднородно сниженно накапливают МР-контрастирующее соединение по сравнению с неизмененной паренхимой (рис. 2в).

11.04.2018 больной был произведен первый этап ТАХЭ печени (рис. 3). На серии ангиограмм кровоснабжение печени типичное (рис. 3а). Во всех сегментах неотчетливо определяются множественные слабоваскуляризованные очаговые образования (рис. 3б). Произведена катетеризация правой доли артерии печени. В неё введена

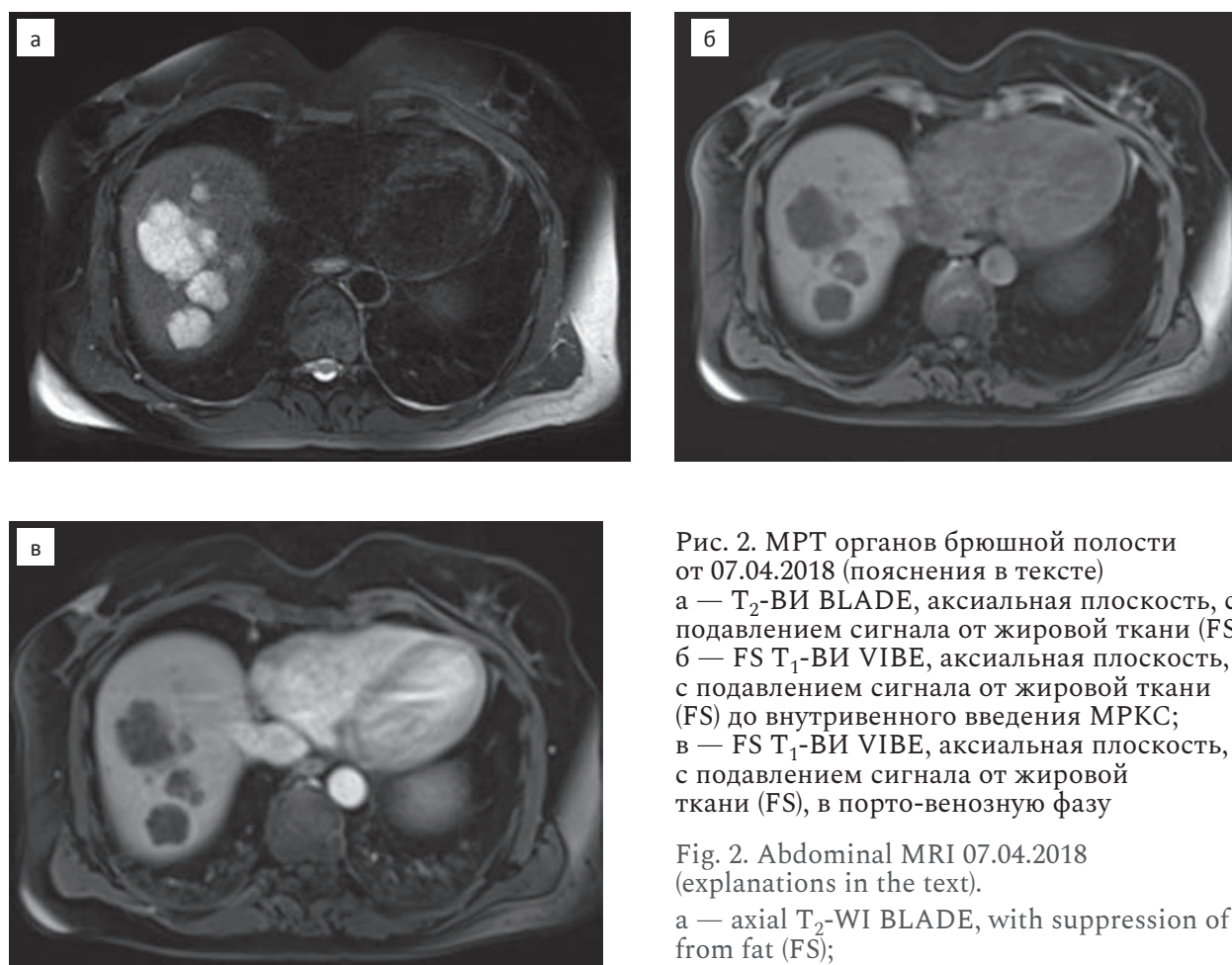


Рис. 2. МРТ органов брюшной полости от 07.04.2018 (пояснения в тексте)
 а — T_2 -ВИ BLADE, аксиальная плоскость, с подавлением сигнала от жировой ткани (FS);
 б — FS T_1 -ВИ VIBE, аксиальная плоскость, с подавлением сигнала от жировой ткани (FS) до внутривенного введения МРКС;
 в — FS T_1 -ВИ VIBE, аксиальная плоскость, с подавлением сигнала от жировой ткани (FS), в порто-венозную фазу

Fig. 2. Abdominal MRI 07.04.2018 (explanations in the text).

а — axial T_2 -WI BLADE, with suppression of signal from fat (FS);
 б — axial T_1 -WI VIBE, with FS, pre-intavenous administration of an MR-contrast;
 в — axial T_1 -WI VIBE, with FS, in porto-venous phase



Рис. 3. Трансартерияльная химиоэмболизация 11.04.2018 (пояснения в тексте):
 а — целиакография; б — селективная гепатикоартериография;
 в — накопление химиоэмболизирующей смеси очагами и паренхимой

Fig. 3. Transarterial chemoembolization 11.04.2018 (explanations in the text):
 а — celiacography; б — selective hepatic arteriography; в — lipiodol accumulation by metastatic lesions and hepatic parenchyma

химиоэмболизирующая смесь 14 мл (липиодол 10 мл + блеомицин 15 мг) до отчетливо определяемого замедления кровотока. Отмечено накопление липиодола очагами опухоли и диффузно — паренхимой печени (рис. 3в).

31.05.2018 был выполнен второй этап ТАХЭ печени. Во всех сегментах печени продолжают неотчетливо определяться множественные слабоваскуляризованные очаговые образования. Произведена селективная катетеризация собственной печеночной артерии, в связи с выраженной редукцией циркуляторного русла в неё введено 80 % химиоэмболизирующей смеси (липиодол 10 мл + блеомицин 15 мг) до замедления кровотока. Отмечено накопление липиодола очагами и диффузно — паренхимой печени.

При контрольных МРТ-исследованиях брюшной полости:

23.05.2018 (после 1 сеанса ТАХЭ, рис. 4б): во всех сегментах печени сохраняются множественные узловые образования, с чёткими бугристыми контурами, неоднородно снижено накопление МР-контрастирующее соединение по сравнению с неизменённой паренхимой. Отмечается уменьшение размеров очагов правой доли печени с 0,4–5,1 см до 0,4–3,0 см, количество их также уменьшилось: ранее — не менее 30, при настоящем исследовании — менее 10, степень накопления МР-контрастирующее соединение ими снизилась.

11.07.2018 (после второго сеанса ТАХЭ, рис. 4в) дополнительно перестали визуализироваться еще 3 очага, остальные уменьшились в размерах от 0,4 см в диаметре до

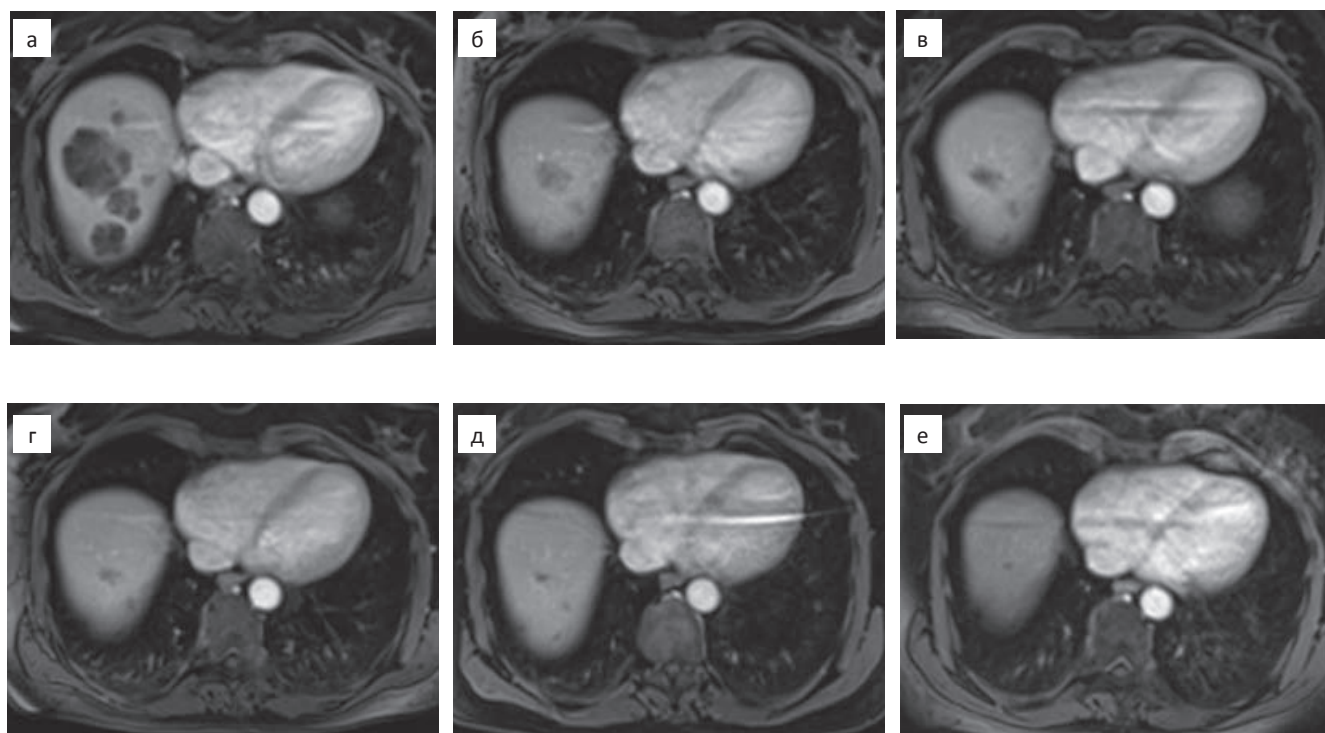


Рис. 4. Инволюция таргетных очагов после ТАХЭ при МРТ брюшной полости в динамике T_1 -ВИ VIBE, аксиальная плоскость, с подавлением сигнала от жировой ткани (FS), в порто-венозную фазу: а — 07.04.2018, перед ТАХЭ; б — 23.05.2018, после 1 этапа ТАХЭ; в — 11.07.2018, после 2 этапа ТАХЭ; г — 10.08.2018; д — 26.01.2019; е — 21.10.2020

Fig. 4. Post-TACE target metastasis involution at the abdominal follow-up MR-images, axial T_1 -WI VIBE, fat saturated, post-contrast enhanced, portal venous phase: а — 07.04.2018, before TACE; б — 23.05.2018, after the first TACE; в — 11.07.2018, after the second TACE; г — 10.08.2018; д — 26.01.2019; е — 21.10.2020

2,7×2,2 см. Очаги продолжали уменьшаться в размерах в течение года: при последующих исследованиях 10.08.2018 (рис. 4г), 26.01.2019 (рис. 4д) и 29.05.2019. В дальнейшем в течение полутора лет размеры очагов оставались стабильными (рис. 4е).

Маркеры после химиоэмболизации нормализовались (11.07.2018): серотонин — 149,9 нг/мл (референсное значение менее 200 нг/мл), хромогранин — А 40,5 нг/мл (референсное значение менее 108 нг/мл). При последующем динамическом наблюдении в течение 3 лет величины содержания опухолевых маркеров колебались в пределах нормальных значений на фоне получаемой терапии октреотидом-лонг в прежней дозировке.

На момент написания статьи больная — в удовлетворительном состоянии в течение 4,5 лет с момента установления диагноза и 3 лет с первого сеанса ТАХЭ печени без признаков прогрессирования, продолжает получать октреотид-лонг в дозировке 30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Обсуждение

Циторедуктивным вмешательствам отводится особая роль в ведении больных диссеминированными высокодифференцированными НЭО (G1/G2). Хотя рандомизированных контролируемых исследований, где сравнивались бы хирургические методы лечения с нехирургическими, не проводилось, принято считать, что резекции печени при метастазах НЭО дают наилучшие отдаленные результаты: 5-летняя общая выживаемость после них достигает 60–80 % [10]. Недавнее заседание Международной рабочей группы по нейроэндокринным метастазам в печени привело к выводу, что приоритет в лечении таких больных должен быть отдан, при возможности, хирургическому методу. Аналогичные рекомендации были даны Североамериканским обществом нейроэндокринных опухолей (NANETS) и Европейским обществом нейроэндокринных опухолей ENETS [11]. Показания к циторедуктивному лечению

постепенно расширяются: все чаще онкологи рекомендуют рассмотреть возможность хирургического лечения даже в тех случаях, когда объем удаляемой опухоли будет меньшим, чем рекомендуемые золотым стандартом 90 %. Так, Sherman S.K. et al показали улучшение общей выживаемости среди пациентов, у которых было удалено более 70 % метастазов [12], а Morgan R.E. et al отметили сопоставимые отдаленные результаты у пациентов, которым удалялось 70, 90 и 100 % опухолевой массы [13].

ТАХЭ печени долгое время рассматривалась в качестве паллиативного метода лечения и применялась у отдельных больных НЭО для купирования проявлений гормональных синдромов [7, 14, 15]. По мере её технологического совершенствования, появления рентгенхирургических кабинетов в структуре онкологических учреждений, а также развития тесного сотрудничества между онкологами и интервенционными радиологами, химиоэмболизации артерий печени с каждым годом выполняются все большему числу пациентов с метастазами высокодифференцированных НЭО. Накопление опыта проведения подобных вмешательств не может не приводить к переоценке места интервенционных технологий в лечении этой категории больных.

В отличие от резекционной хирургии, предполагающей типичное/атипичное удаление фрагментов печени с метастазами, эндоваскулярные вмешательства нацелены исключительно на опухолевые очаги, и в неосложненном виде не приводят к потере печеночной паренхимы. В предельных случаях поэтапная химиоэмболизация может быть выполнена даже пациентам, у которых нормальная печеночная ткань представляет собой прослойки между опухолевыми узлами. Это означает, что появилась возможность проведения интервенционной радиологической циторедукции у значительной когорты больных, которые ранее могли рассчитывать лишь на лекарственное лечение. Логическим продолжением этой возможности является идея комбинированной циторедукции, при которой

хирургическое удаление первичной опухоли сочетается с рентгенхирургическими вмешательствами на печени, успешная реализация которой продемонстрирована в представленном клиническом наблюдении.

Немаловажным, однако, является вопрос об эффективности внутрисосудистых вмешательств в сравнении с хирургической циторедуктивной операцией. Проведены ретроспективные исследования по сравнению результатов хирургического лечения и внутрисосудистых вмешательств в параметрах общей 5-летней выживаемости [16–18]. Однако авторы этих исследований обращают внимание на то, что в хирургических группах преобладали пациенты с благоприятными факторами прогноза — с меньшей опухолевой нагрузкой и реже с встречающимися гормонально активными опухолями [17, 18]. Кроме того, сбор клинического материала осуществлялся в 1985–2010 гг. и 2004–2006 гг., когда понимание значения степени дифференцировки было далеко от современного, а доля низкодифференцированных опухолей в обеих группах не была указана. Очевидно, что необходимо проведение более корректных сравнительных исследований.

На эффективность химиоэмболизации артерий печени при метастатических нейроэндокринных опухолях кроме степени дифференцировки и опухолевой нагрузки, несомненно, влияет время, когда она выполняется. Eriksson B.K. et al, добившись медианы общей выживаемости в 80 мес при метастатических опухолях тонкой кишки, сетуют, что большая часть химиоэмболизаций осуществляется слишком поздно, после того, как были испробованы другие методы лечения, тогда как наилучший эффект дают именно ранние внутрисосудистые вмешательства [19].

Заключение

Роль внутрисосудистой терапии в ведении больных метастазами нейроэндокринных опухолей G1/G2 в печени представля-

ется авторам статьи недооцененной. Так, в рекомендациях ENETS при множественном билобарном поражении печени химиоэмболизации отводится последнее место после исчерпания возможностей хирургического и лекарственного лечения [11]. Приведенное клиническое наблюдение показывает, что при невысоком индексе Ki67 и отсутствии предшествующей химиотерапии химиоэмболизация может рассматриваться в качестве полноценного метода циторедукции, предлагаемого пациенту в начале лечения, а не как «терапия отчаяния».

Список литературы/ References

1. Hallet J, Law CHL, Cukier M. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. First published: 13 October 2014. DOI: 10.1002/cncr.29099.
2. Sacksteina PE, O'Neilbc S, Neugut I, et al. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years Author links open overlay panel. July 2008. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.07.001.
3. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. The epidemiology of metastases inneuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016;139:2679-86. DOI: 10.1002/ijc.30400.
4. Godwin J. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer*. 1975;36:560-9. DOI: 10.1002/1097-0142(197508)36:2%3C560::AID-CNCR2820360235%3E3.0.CO;2-4.
5. McDermott E, Guduric B, Brennan M. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg*. 1994;81:1007-9. DOI: 10.1002/bjs.1800810725.
6. Zappa M, Abdel-Rehim M. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. DOI: 10.1007/s11523-012-0219-8.
7. Xiang J, Zhang X, Beal E, et al. Hepatic Resection for Nonfunctional Neuroendocrine Liver Metastasis: Does the Presence of Unresected Primary Tumor or Extrahepatic Metastatic Disease Matter? *Ann Surg Oncol*. 2018. DOI: 10.21037/hbsn.2020.04.02.
8. Chamberlain R, Canes D, Brown K, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: Does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg*. 2000;190:432-45. DOI: 10.1016/s1072-7515(00)00222-2.
9. Cloyd J, Ejaz A, Konda B, et al. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment

- strategies. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2020;9(4):440–51. DOI: 10.21037/hbsn.2020.04.02.
10. Gurusamy K, Ramamoorthy R, Sharma D, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007060. DOI: 10.1002/14651858.CD007060.pub2.
11. Pavel M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157–76. DOI: 10.1159/000335597.
12. Maxwell J, Sherman S, O'Dorisio T, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery*. 2016;159(1):320–35. DOI: 10.1016/j.surg.2015.05.040.
13. Morgan R, Pommier S, Pommier R. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2018;163(1):218–25. DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.030.
14. Gupta S, Yao J, Ahrar K. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the m.d. anderson experience. *Cancer J*. 2003;9(4):261–7. DOI: 10.1097/00130404-200307000-00008.
15. Mendoza-Elias N, Morrison J, Valeshabad A, et al. Decision Making for Selection of Transarterial Locoregional Therapy of Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Sem Intervent Radiol*. 2017;34(02):101–8. DOI: 10.1055/s-0037-1602590.
16. Mayo SC, Pawlik TM. Surgical management of neuroendocrine tumors: treatment of localized and metastatic disease. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:806, 808, 810.
17. Mayo S, de Jong M, Bloomston M, et al. Surgery Versus Intra-arterial Therapy for Neuroendocrine Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3657–65. DOI: 10.1245/s10434-011-1832-y.
18. Osborne D, Zervos E, Strosberg J, et al. Improved Outcome With Cytoreduction Versus Embolization for Symptomatic Hepatic Metastases of Carcinoid and Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):572–81. DOI: 10.1245/aso.2006.03.071.
19. Eriksson B, Larsson E, Skogseid B, et al. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer*. 1998 Dec 1;83(11):2293–301. PMID: 9840528.

Вклад авторов:

Н.А. Перегудов, О.Н. Сергеева: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Л.А. Фалалеева, А.А. Маркович: сбор и обработка материала.

Б.И. Долгушин: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Сведения об авторах

Перегудов Николай Александрович — врач-ординатор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Фалалеева Лидия Александровна — врач-ординатор НИИ Клинической онкологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Сергеева Ольга Николаевна — старший научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Маркович Алла Анатольевна — старший научный сотрудник НИИ Клинической онкологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

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

CLINICAL CASES

Combined Surgical/Interventional-Radiological Cytorreduction in a Patient with Disseminated Highly Differentiated Neuroendocrine Ileal Tumor

**N.A. Peregudov, L.A. Falaleeva, O.N. Sergeeva,
A.A. Markovich, B.I. Dolgushin**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: peregudov.nikolaj95@mail.ru.

Abstract

A combined approach to cytorreduction in a patient with a neuroendocrine tumor G1 the ileum with multiple bilobar metastases G2 in the liver, originally considered as a candidate only for drug therapy, has been demonstrated. The first stage was laparoscopic resection of the ileocecal segment of the intestine, followed by interventional radiological intervention — a two-stage selective transarterial oil chemoembolization of the liver with bleomycin. As a result, 90 % cytorreduction, suppression of clinical manifestations, normalization of chromogranin A and serotonin were achieved. The patient continues to be observed without signs of progression for more than 4 years from the moment of diagnosis. It is shown that multidisciplinary treatment of patient with timely inclusion of interventional-radiological interventions allows achieving long-term favorable results in patients with advanced stage of disease.

Key words: *ileum neuroendocrine tumor, liver metastases, transarterial chemoembolization, effect, cytorreduction, interventional radiology*

For citation: Peregudov NA, Falaleeva LA, Sergeeva ON, Markovich AA, Dolgushin BI. Combined Surgical/Interventional-Radiological Cytorreduction in a Patient with Disseminated Highly Differentiated Neuroendocrine Ileal Tumor. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):92-100 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-92-100

Information about the authors:

Peregudov N.A. <http://orcid.org/0000-0002-6965-8236>.

Falaleeva L.A. <http://orcid.org/0000-0003-2315-6457>.

Sergeeva O.N. <http://orcid.org/0000-0002-0927-6885>.

Markovich A.A. <http://orcid.org/0000-0002-5548-1724>.

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

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНКА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СЛОЖНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н.В. Кочергина^{1,2}, С.Н. Прохоров¹, С.И. Ткачев¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, А.Б. Блудов¹

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

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

Контакты: Прохоров Сергей Николаевич, s89158456042@gmail.com

Реферат

Цель: Провести ретроспективный анализ клинического случая метастатического поражения позвонка у больного раком предстательной железы и алгоритма применения инструментальных методов диагностики.

Материал и методы: Пациент 67 лет. В анамнезе в 2018 г. радикальная простатэктомия и спасительная лучевая терапия по поводу рецидива в ложе удаленной предстательной железы и регионарном лимфоузле. После ремиссии, длившейся в течение 2 лет и 3 мес, отмечено прогрессирование в виде маркерного рецидива — роста уровня ПСА. При обследовании — подозрение на метастатическое поражение левого поперечного отростка 7-го грудного позвонка по результатам ПЭТ/КТ. Оптимальной тактикой лечения при олигометастатическом поражении у больных раком предстательной железы является стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ). Для уточнения локализации и границы опухолевого поражения перед проведением СЛТ были выполнены МРТ, остеосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ.

Заключение: Доступ к широкому спектру инструментальных методов не гарантирует верную постановку диагноза. Модальность, методика исследования, время между первым и уточняющими методами — все эти факторы оказывают влияние в первую очередь на верную постановку диагноза и, как следствие, на выбор оптимальной тактики лечения, своевременность его начала, его эффективность и в результате — на судьбу пациента.

Ключевые слова: метастазы в костях, ПЭТ/КТ, МРТ, ОФЭКТ/РКТ, остеосцинтиграфия

Для цитирования: Кочергина Н.В., Прохоров С.Н., Ткачев С.И., Рыжков А.Д., Блудов А.Б. Метастатическое поражение позвонка при раке предстательной железы и сложности инструментальной диагностики. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):101-7.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-101-107

Актуальность

Ежегодно в мире регистрируют 1,3 млн новых случаев заболевания раком предстательной железы (РПЖ), в Европе — 449,8 тыс., в Азии — 297,2 тыс., в Северной Америке — 234,3 тыс., в США — 164,7 тыс. [1, 2]. В структуре заболевших злокачественными новообразованиями мужчин РПЖ занимает 2-е место (после рака легкого), а его доля составляет 13,5 %. Численность больных РПЖ в мире, состоявших на учете 5 лет, достигла 3,7 млн человек (96,7 на 100 тыс. населения) [3].

В России в 2017 г. в структуре онкологической заболеваемости РПЖ находился на 2-м месте (14,5 %) после рака легкого (17,4 %). Абсолютное число заболевших увеличилось в 2 раза по сравнению с 2007 г. (с 20,2 тыс. до 40,8 тыс.). В странах бывшего СССР доля РПЖ в структуре заболеваемости минимальна в Таджикистане (3,2 %), Киргизии (4,3 %) и Узбекистане (5,0 %), максимальна — в России, Молдове, Казахстане, Белоруссии, Украине и Армении (8,0–17,5 %). Средний возраст больных в республиках бывшего СССР колебался от 67 до 73 лет [3].

Цель работы — провести ретроспективный анализ клинического случая метастатического поражения позвонка при раке предстательной железы и алгоритма применения инструментальных методов диагностики.

Материал и методы

Из истории болезни: Пациент Л. 67 лет. Диагноз: Рак предстательной железы $pT_{3b}N_1M_0R_1$, Глисон 7 (4+3), состояние после радикальной простатэктомии от 23.03.2018. В послеоперационном периоде рост отмечался рост ПСА до 0,207 нг/мл. По данным ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией) с ^{68}Ga -ПСМА и МРТ (магнитно-резонансная томография) выявлены рецидив в зоне везико-уретрального анастомоза и позитивный лимфоузел по ходу внутренних подвздошных сосудов справа до 8 мм. Проведено гормоно-лучевое лечение с 26.06.2018 по 31.07.2018. Курсы лучевой терапии с СОД (суммарные очаговые дозы) на забрюшинные и регионарные лимфоузлы 44 изоГр (грей по изоэффекту), ложе удаленной простаты и ПЭТ-позитивный лимфоузел — 66 изоГр, локально на рецидивную опухоль и остаточную ткань семенных пузырьков справа и слева — 72 изоГр. Уровень ПСА уменьшился до 0,04 нг/мл.

В декабре 2020 г. выявлено прогрессирующее заболевание, выражающееся в подъеме уровня ПСА от 21.01.2021 — 0,303 нг/мл.

Больному проведено обследование с целью выявления распространения и локализации рецидивного процесса для определения тактики лечения. На первом этапе обследования пациенту было рекомендовано выполнить ПЭТ/КТ. Далее в качестве уточняющего метода была проведена стандартная МРТ грудного отдела позвоночника. После чего пациент поступил для консультации и дообследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где были выполнены ОСТ (остеосцинтиграфия) и ОФЭКТ/КТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией).

Результаты и обсуждение

Перейдем к рассмотрению данных инструментальных методов исследования.

25.01.2021 выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА. На рис. 1, 2, 3 представлены фрагменты данного исследования: Fusion (режим синхронизированного совмещения радионуклидного и рентгенологического изображений) (рис. 1), КТ-составляющая (рис. 2) и корональная реконструкция радиологической части исследования (рис. 3).

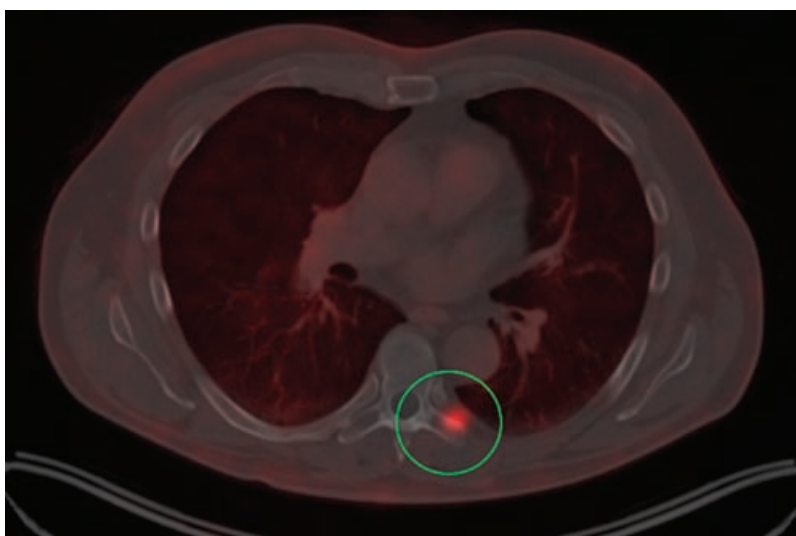


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА. Бимодальное изображение
Fig. 1. PET/CT with ^{18}F -PSMA. Fusion

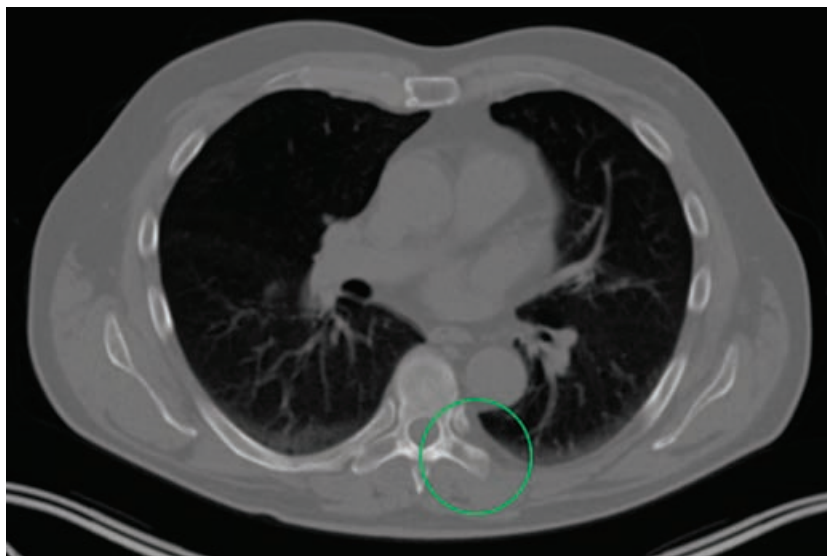


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА. КТ-составляющая часть исследования
Fig. 2. PET/CT with ^{18}F -PSMA. CT-part of the study



Рис. 3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА. Корональная реконструкция радиологической части исследования

Fig. 3. PET/CT with ^{18}F -PSMA. Coronal reconstruction of the radiological part of the study

Заключение: Выявлен ^{18}F -ПСМА-позитивный очаг в области реберно-позвоночного сочленения на уровне Th₇ без визуализируемых морфологических изменений.

Для уточнения природы выявленных изменений было принято решение выполнить

МРТ. Данный способ разрешения спорной ситуации является наиболее рациональным, так как МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении метастазов на ранних стадиях, в том числе в стадии инфильтрации костного мозга [4, 5].

13.02.2021. Протокол МРТ-исследования грудного отдела позвоночника: T₁Sag; T₂Sag, Cor, Ax; STIR Sag.

Заключение: Дегенеративные изменения грудного отдела позвоночника, спондилоартроз, остеохондроз, протрузии дисков Th₆₋₉.

Были выполнены анализ представленных МРТ-изображений и сопоставление их с результатами ПЭТ/КТ-исследования. Причиной ложноотрицательного заключения послужил некорректно выбранный объем исследования, так как зона интереса не вошла в подавляющее большинство срезов.

На рис. 4 представлен единственный срез (T₂ВИ в корональной проекции), на котором отражена интересующая область. Отмечается зона гипоинтенсивного сигнала в левом поперечном отростке 7-го грудного позвонка, что соответствует проявлению метастатического поражения костной ткани.

Поскольку пациент поступил на консультацию в отделение лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в на-

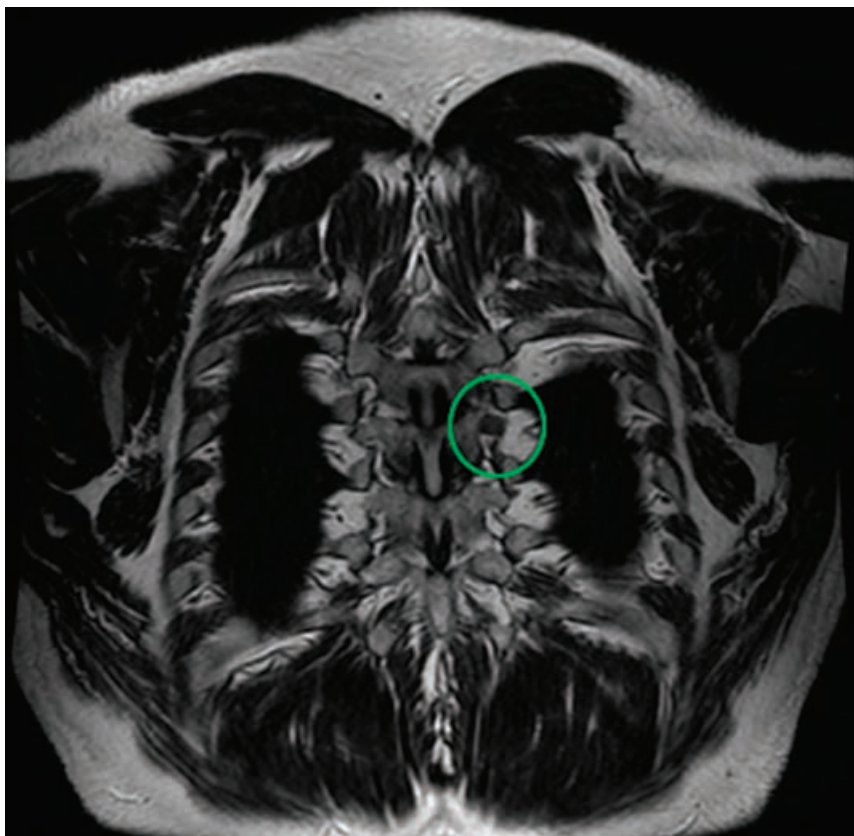


Рис. 4. МРТ. Корональная проекция в T_2 -ВИ. Единственный срез, отражающий зону интереса
 Fig. 4. MRI. Coronal projection in T_2 -WI. The only slice that reflects the area of interest

чале марта 2021 г., и с момента выполнения ПЭТ/КТ исследования прошло больше месяца, было принято решение выполнить ОСГ и ОФЭКТ/КТ интересующей области для исключения появления новых метастазов в соответствии с международными рекомендациями [6, 7].

11.03.2021 ОСГ и ОФЭКТ/КТ. Обследование пациента проводилось в два этапа. Первый этап был представлен планарной сцинтиграфией всего тела спустя три часа после внутривенного введения остеотропного РФП (радиофармпрепарата), меченого ^{99m}Tc (фосфотех). Сканирование проводилось в положении лежа на спине с применением коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Использовались гамма-камеры Siemens Symbia T2. Введенная активность составила 518 МБк. Эффективная доза внутреннего облучения — 3,0 мЗв. Регистрация импульсов проводилась в энергетическом окне 140 кэВ. Продолжительность

исследования составила 15 мин при скорости перемещения стола 15 см/мин.

Вторым этапом исследования пациента Л. было проведение ОФЭКТ/КТ выбранной зоны, после чего были получены эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские компьютерные томограммы. Исследования выполнялись на системе Siemens Symbia T2 с двухсрезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60 360, 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°). Были использованы следующие параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на одну угловую позицию вращения составило 10 с. Эффективная доза внешнего облучения от КТ рассчитывалась по формуле $E = \text{CTDI} \times L \times K_1 \times K_2$, где CTDI — объемный взвешенный индекс дозы, L — длина сканирования в см, K_1 — поправка на возраст пациента, K_2 — поправка на область исследования (см. МУ 2.6.1.3151-13). Эффективная доза облучения составила до 1,9 мЗв.



Рис. 5. Остеосцинтиграфия
Fig. 5. Bone scintigraphy

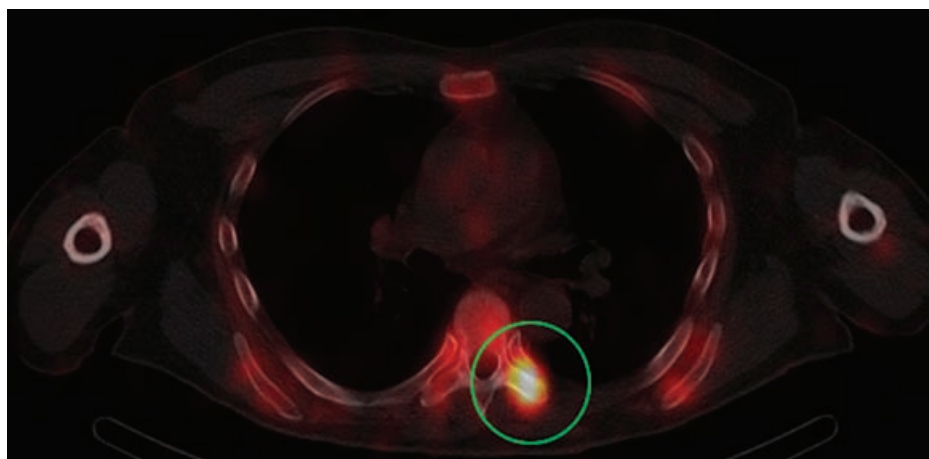


Рис. 6. ОФЭКТ/КТ. Совмещенные изображения
Fig. 6. SPECT/CT. Fusion

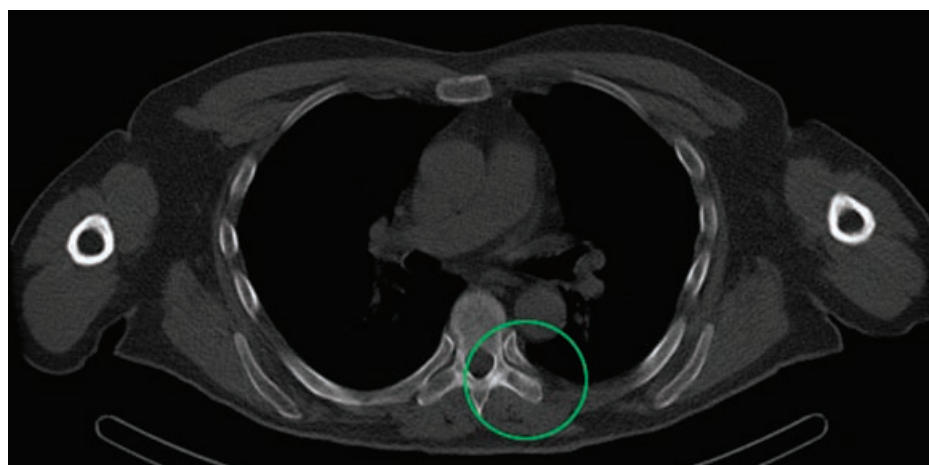


Рис. 7. ОФЭКТ/КТ. КТ-составляющая часть исследования
Fig. 7. SPECT/CT. CT part of the study

Заключение по ОСГ: На обзорных сцинтиграммах определяется очаг повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) в области левых отделов 7-го грудного позвонка. В других отделах скелета — без видимой очаговой патологии (рис. 5).

Фрагменты исследования ОФЭКТ/КТ: Совмещенные изображения (рис. 6) и КТ-составляющая (рис. 7).

По данным ОФЭКТ/КТ: В левом поперечном отростке Th₇ определяется зона невыраженной пластической деструкции с нечеткими контурами до 1,6×0,7 см, сопровождающаяся интенсивным повышением накопления РФП.

Заключение

Исследование ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА подтвердило высокую чувствительность в выявлении метастазов рака предстательной железы [8, 9], однако минимальные структурные изменения по данным рентгеновской КТ заставили усомниться в правильности постановки диагноза. Дополнительной сложностью явилась локализация, подразумевающая возможность развития дистрофических изменений в данной области, что усложняет дифференциальную диагностику. МРТ в большинстве спорных случаев позволяет подтвердить или опровергнуть

наличие метастазов, однако для получения качественного диагностического материала необходимо верно выбрать область исследования во всех необходимых импульсных последовательностях.

Таким образом, тщательно проведенное последовательное обследование позволило выявить солитарный метастаз в левом поперечном отростке Th₇, чётко определить его локализацию и границы. На основании полученных данных возможно выполнение планирования к проведению стереотаксической лучевой терапии [10]. Морфологическое строение первичной опухоли, локализация, размеры метастатической опухоли и выявленные границы поражения позволяют надеяться на вероятность высокого локального контроля.

Список литературы

1. Bray F, Ferley F, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
3. Аксель ЕМ, Матвеев ВБ. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология.* 2019;15(2):15-24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24 [Axel EM, Matveev VB. Statistics of Malignant Tumors of Urinary and Male Urogenital Organs in Russia and the Countries of the Former USSR. *Oncourology.* 2019;15(2):15-24. (In Russian)].
4. Кочергина НВ, Прохоров СН, Блудов АБ и др. Эффективность МРТ в уточнении наличия метастазов в кости при спорном результате ОФЭКТ/КТ. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2020;3(3):93-100. [Kochergina NV, Prokhorov SN, Bludov AB, et al. The Effectiveness of MRI in Determining the Presence of Bone Metastases in a Controversial Result of SPECT/CT. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2020;3(3):93-100. (In Russian)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-3-93-100
5. Turpin A, Girard E, Baillet C, et al. Imaging for Metastasis in Prostate Cancer: A Review of the Literature. *Front Oncol.* 2020 Jan 31;10:55. DOI: 10.3389/fonc.2020.00055
6. Рыжков АД, Крылов АС, Щипахина ЯА и др. Диагностика скелетных метастазов методом ОФЭКТ/КТ. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2018;1(3):21-6. [Ryzhkov AD, Krylov AS, Shchipakhina YA, et al. Diagnostics of Skeletal Metastases with Using SPECT/CT. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2018;1(3):21-6. (In Russian)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2018-1-3-21-26.
7. Kuji I, Yamane T, Seto A, et al. Skeletal standardized uptake values obtained by quantitative SPECT/CT as an osteoblastic biomarker for the discrimination of active bone metastasis in prostate cancer. *Eur J Hybrid Imaging.* 2017;1(1):2. DOI: 10.1186/s41824-017-0006-y.
8. Giesel FL, Will L, Lawal I, et al. Intraindividual Comparison of ¹⁸F-PSMA-1007 and ¹⁸F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med.* 2018 Jul;59(7):1076-80. DOI: 10.2967/jnumed.117.204669. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29269569.
9. Pianou NK, Stavrou PZ, Vrontzou E, et al. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using ¹⁸F-PSMA PET/CT. *Hell J Nucl Med.* 2019 Jan-Apr;22(1):6-9. DOI: 10.1967/s002449910952. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30843003.
10. Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol.* 2018 Oct;74(4):455-62. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.004.

Вклад авторов

Н.В. Кочергина: консультант ОФЭКТ/КТ-исследований больных с возможным поражением костей.
А.Д. Рыжков: консультант ОФЭКТ/КТ-исследований больных с возможным поражением костей.
С.Н. Прохоров: создатель информационной базы больных, обследуемых лучевыми методами диагностики, с целью выявления метастазов в костях.
С.И. Ткачев: автор клинического случая.
А.Б. Блудов: консультант МРТ-исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Сведения об авторах

Кочергина Наталия Васильевна — ведущий научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Рыжков Алексей Дмитриевич — ведущий научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

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

Ткачев Сергей Иванович — врач-радиотерапевт, ведущий научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Блудов Александр Борисович — научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

CLINICAL CASES

Metastatic Lesion of the Vertebra in Prostate Cancer and Complex Instrumental Diagnostics

N.V. Kochergina^{1,2}, S.N. Prokhorov¹, S.I. Tkachev¹, A.D. Ryzhkov¹, A.B. Bludov¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: s89158456042@gmail.com;

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, Russia 125993.

Abstract

Purpose: To conduct a retrospective analysis of the clinical case of metastatic vertebral lesion in prostate cancer and the algorithm for the use of instrumental diagnostic methods.

Material and methods: Patient 67 years old. History of prostatectomy for prostate cancer. Suspected metastatic lesion of the left transverse process of the 7th thoracic vertebra based on PET/CT. For clarification, MRI, Skeletal scintigraphy, SPECT/CT were performed.

Conclusion: Access to a wide range of instrumental methods does not guarantee correct diagnosis. Modality, research methodology, time between the first and clarifying methods — all these factors affect the correct diagnosis, the choice of the treatment method, the timeliness of the start of treatment and, as a result, the fate of the patient.

Key words: bone metastases, PET/CT, MRI, SPECT/CT, skeletal scintigraphy

For citation: Kochergina NV, Prokhorov SN, Tkachev SI, Ryzhkov AD, Bludov AB. Metastatic Lesion of the Vertebra in Prostate Cancer and Complex Instrumental Diagnostics. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):101-7 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-101-107

Information about the authors:

Kochergina N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3381-08624>.

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

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

Tkachev S.I. <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>.

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

К 96-ЛЕТИЮ РИЧАРДА ИППОЛИТОВИЧА ГАБУНИЯ

1 июня 2021 г. исполнилось 96 лет старейшему радиологу России, ученому с мировым именем, Ричарду Ипполитовичу Габуня.

Свою взрослую жизнь Ричард Ипполитович начал в 1943 г. на фронте Великой Отечественной войны, воевал командиром огневого минометного взвода, за первый же бой, уничтожив пулеметное гнездо врага, был удостоен ордена Красной Звезды. После тяжелого ранения и контузии потерял слух на одно ухо. Закончил войну в звании капитана. Награжден орденами и медалями.



В 1953 г. Р.И. Габуня закончил Тбилисский Государственный медицинский институт по специальности лечебное дело и был зачислен в клиническую ординатуру по рентгенологии, которую окончил в 1955 г. По окончании ординатуры в течение 6 лет работал на кафедре рентгенологии и радиологии Тбилисского медицинского института.

В 1960 г. Габуня Р.И. защитил кандидатскую диссертацию, был одним из первопроходцев в стране по лечению больных радиоактивным йодом.

С 1961 г. Габуня Р.И. работал в научно-исследовательском Институте медицинской радиологии АМН СССР в Обнинске.

В 1961–62 гг. представлял Советский Союз в качестве руководителя с выставками медицинского оборудования в США и Канаде.

В 1970 г. — защитил докторскую диссертацию.

В 1973 г. присвоено звание профессора.

С 1976 г. работал в ВОНЦ АМН СССР, как руководитель лаборатории радиоизотоп-

ной диагностики, затем руководитель отдела лучевой диагностики. С 1993 г. — ведущий научный сотрудник.

Габуня Р.И. является автором 253 научных работ, в том числе 4 монографий, одного руководства, 16 изобретений.

Профессор Габуня Р.И. воспитал множество учеников, под его руководством выполнены и защищены 10 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

Своей деятельностью профессор Габуня Р.И. внес значительный вклад в развитие отечественной науки и практического здравоохранения. Одним из первых внедрил лечение радиоактивным стронцием больных с метастазами в костях.

Несмотря на то, что Ричард Ипполитович на пенсии с 2016 г., он живо интересуется состоянием дел в отечественной радиологии, принимает участие в качестве приглашенного слушателя в некоторых известных конгрессах.

Обаяние личности Ричарда Ипполитовича, его богатейшая биография, жизненный опыт и научные знания являются точками притяжения для всех его бывших сотрудников. Мы с удовольствием пользуемся его советами и наставлениями, мы ценим его как живую легенду отечественной науки.

Желаем Ричарду Ипполитовичу долгих лет жизни, семейного благополучия и процветания.



*Коллектив лаборатории
радиоизотопной диагностики НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства
здравоохранения Российской Федерации*



Макроциклический Кларискан

Гадотеровая кислота



Гадотеровая кислота + Опыт GE Healthcare = Макроциклический Кларискан

Доказанная диагностическая эффективность¹

По результатам 51 клинического исследования с участием 2867 пациентов и 9 пострегистрационных наблюдательных исследований².

Безопасность

Наиболее высокий показатель термодинамической и кинетической стабильности среди ГСКС^{2,3}.

Широкий спектр показаний

MPT головного и спинного мозга, окружающих тканей (с 0 лет); MPT всего тела (с 6 месяцев); МР-ангиография при поражениях и стенозах не коронарных артерий (с 18 лет)⁴.

Все этапы
производства
осуществля-
ются GE⁵

В РФ
зарегистри-
рован
с 2020 г.⁵

Опыт
применения
в мире —
3 года⁶



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:** ДжиИ 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 «ДжиИ 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; МР(Т) — 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