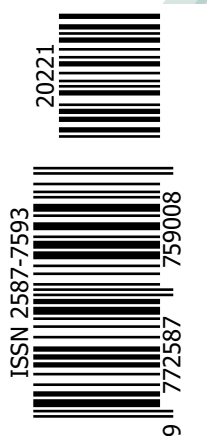


2022 • Том 5 • № 1



ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика
лучевая терапия



НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



С 2019 г. «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия» включен в научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

С 2019 г. журнал включен в CrossRef, все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

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

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика лучевая терапия

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

2022

Том 5

№ 1

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

Учредитель и издатель

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

Адрес редакции

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

Телефон: +7 (903)1990722

E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru

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 28.02.2022.

Свободная цена. Формат 60×88/8.

Печать офсетная. 13,0 усл. печ. л.

Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Поли Принт Сервис».

127015, Москва, ул. Бутырская, 86,

тел.+7(495)797-3559

Заказ №

Москва

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наркевич Борис Ярославович — д.т.н., профессор, научный консультант 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 рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 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, Белоруссия).

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 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, главный научный консультант лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Горлачев Геннадий Ефимович — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (Москва).

Долгушин Михаил Борисович — д.м.н., профессор, 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., заведующая отделением брахитерапии АО «Медицина» (Москва).

Крылов Валерий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала 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 БУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (Москва).

Охотников Олег Иванович — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФБГОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» 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, ректор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный радиолог УрФО, 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 клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

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 ФГБОУ 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 ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии ФГАУ 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 Медицинского университета г. Грац (Австрия).

Рыбаков Юрий Леонидович — д.б.н., профессор, директор Государственного центра экспертизы в сфере науки и инноваций ФГБНУ НИИ Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы Минобрнауки РФ (Москва).

Синюкова Галина Тимофеевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения 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 Томского политехнического университета (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 «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Таскаев Сергей Юрьевич — д.ф.-м.н., главный научный сотрудник Института ядерной физики им. Г. И. Будкера СО РАН (Новосибирск).

Троян Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, начальник центра лучевой диагностики, главный рентгенолог ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» МО РФ (Москва).

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

И.М. Лебеденко, А.А. Белова, О.А. Кравец, Н.В. Машенцева

Использование радиобиологических моделей для оценки поздних лучевых повреждений у больных раком шейки матки 9

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

А.С. Крылов, Б.Я. Наркевич, А.Д. Рыжков

Методологические основы ядерной медицины в педиатрии 18

Ю.Н. Виноградова, М.М. Ходжибекова, В.В. Рябчикова, Т.А. Луцаева, Н.В. Ильин

Возможности ПЭТ/КТ у больных экстранодальной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка на разных этапах терапии 37

С.Н. Прохоров, А.С. Крылов, Н.В. Кочергина, А.Д. Рыжков, А.Б. Блудов, С.М. Каспишук, А.В. Светлякова

Дифференциальная диагностика методом ОФЭКТ/КТ внескелетного накопления остеотропного радиофармпрепарата при подозрении на поражение седалищной кости у больного раком предстательной железы 46

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

С.С. Магамедова, Б.М. Медведева, М.Г. Лаптева

Мультипараметрическая МРТ в дифференциальной диагностике аденом и метастатического поражения надпочечников. 53

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

И.А. Буровик, Г.Г. Прохоров, С.С. Багненко, Л.Н. Шевкунов, А.А. Мелдо, Р.Р. Гильфанова, Д.Ю. Левин

Пункционная чрескожная стереотаксическая криоабляция в купировании боли при метастатическом поражении костей 65

О.Н. Ямщиков, Н.И. Дробышева, Н.В. Емельянова, В.В. Поздняков

Ранняя диагностика рака легких. Литературный обзор. 74

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

П.Г. Таразов, Т.И. Кагачева, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко

Успешная комбинированная системно-регионарная химиотерапия при распространенной внутриспеченочной холангиокарциноме: сообщение о двух наблюдениях. 83

П.Е. Тулин, А.И. Пронин, А.Н. Поляков

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и ¹⁸F-холином в выявлении метастазов гепатоцеллюлярного рака. Клиническое наблюдение 92

ЮБИЛЕЙ

К 70-летию Б.И. Долгушина 99



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**

2022

Volume 5

No. 1

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

FOUNDED IN 2018

Founder and Publisher

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

Address of Editorial Board

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

The journal was registered at the Federal Service
for Surveillance of Communications, Information
Technologies and Mass Media.

Certificate ПИ № 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 28.02.2022.

Free price. Format 60×88/8.

Offset printing. 13.0 sh.

Circulation of 500 copies

Printed in the printing house

POLY PRINT SERVICE.

127015, Moscow,

Butyrskaya str., 86

Order #

EDITOR-IN-CHIEF

Boris I. Dolgushin — Dr.Sci.Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (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 of the Radiology and Nuclear Medicine Department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia; Deputy Director of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO 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, Senior Scientific Consultant 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).

Gennadiy E. Gorlachev — PhD Phys.-Math., Senior Researcher of the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov (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., Head of the Brachytherapy Department of the JSC «Medicine» (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, Rector and Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the South Ural State Medical University, Chief Radiologist of the Ural Federal District, Chief Oncologist of the Chelyabinsk Region (Chelyabinsk)

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

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

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

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 NMRC 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 NMRC 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).

Yurii L. Rybakov — Dr.Sci.Biol., Professor, Director of the State Center for Expertise in Science and Innovation of the Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services (Moscow).

Galina T. Sinyukova — Dr.Sci.Med., Professor, Lead Researcher 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).

Sergey Yu. Taskaev — Dr.Phys.-Math., Lead Researcher of the Budker Institute of Nuclear Physics of Siberian Branch Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

Vladimir N. Troyan — Dr.Sci.Med., Professor, Head of the Center for Radiological Diagnostics, Chief Radiologist of the N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Moscow).

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. Choznzonov — 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.M. Lebedenko, A.A. Belova, O.A. Kravets, N.V. Mashentseva

- The Use of Radiobiological Models for Later Radiation Damages Assessment for the Cervical Cancer Patients. 9**

NUCLEAR MEDICINE

A.S. Krylov, B.Ya. Narkevich, A.D. Ryzhkov

- Methodological Basis of Nuclear Medicine in Pediatric 18**

J.N. Vinogradova, M.M. Khodzhbekova, V.V. Ryabchikova, T.A. Lushchaeva, N.V. Ilyin

- Possibility of PET/CT in Patients' with Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma of Stomach at Different Treatment Stages 37**

S.N. Prokhorov, A.S. Krylov, N.V. Kochergina, A.D. Ryzhkov, A.B. Bludov, S.M. Kaspshik, A.V. Svetlyakova

- Differential Diagnosis of Extraskelatal Accumulation of Osteotropic Radiopharmaceutical in Patient with Prostate Cancer with Suspected Ischial Bone Lesions by SPECT/CT 46**

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

S.S. Magamedova, B.M. Medvedeva, M.G. Lapteva

- The Utility of Multiparametric MRI or Differentiating Adrenal Adenomas from Adrenal Metastases 53**

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

I.A. Burovik, G.G. Prokhorov, S.S. Bagnenko, L.N. Shevkunov, R.R. Gilfanova, A.A. Meldo, D.Yu. Levin

- Punctural Percutaneous Image-Guided Cryoablation for Pain Relief in Bone Metastases 65**

O.N. Yamshchikov, N.I. Drobysheva, N.V. Emelyanova, V.V. Pozdnyakov

- Early Diagnosis of Lung Cancer. Literature Review 74**

CLINICAL CASES

P.G. Tarazov, T.I. Kagacheva, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko

- Successful Combined Systemic-Regional Chemotherapy for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Report of Two Cases 83**

P.E. Tulin, A.I. Pronin, A.N. Polyakov

- PET/CT with ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-Choline in the Detection of Metastases of Hepatocellular Carcinoma. Clinical Case. 92**

ANNIVERSARY

- To the 70th anniversary of B.I. Dolgushin 99**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОЗДНИХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И.М. Лебеденко^{1,2}, А.А. Белова¹, О.А. Кравец¹, 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 вероятность поздних лучевых повреждений при проведении лучевой терапии у больных раком шейки матки путем применения радиобиологических моделей

Материал и методы: Проанализированы лечебные планы 94 пациенток в возрасте от 30 до 39 лет (30 %) и от 40 до 49 лет (33 %). У больных выявлен: плоскоклеточный рак шейки матки — 88 пациенток, аденокарцинома шейки матки — 1, смешанные типы раковой ткани — 5. Курс сочетанной лучевой терапии состоял из дистанционного и интраполостного этапов. В соответствии с рекомендациями рабочей группы по гинекологии GEC-ESTRO найдены суммарные значения дозовых нагрузок на органы риска: мочевого пузыря, прямую кишку, сигмовидную кишку в объемах 0,1; 1; 2; 5 и 10 см³.

Результаты: Оценена частота возникновения поздних лучевых повреждений и вероятности возникновения лучевых повреждений по модели, полученной путем модификации формул Ellis–Orton. Получены зависимости накопленной частоты проявления поздних лучевых повреждений: цистита, ректита и энтероколита при двух режимах облучения «Сплит» и «Фракции» для мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки в зависимости от дозы облучения и объемов органа. Построены зависимости доза–эффект проявления цистита, ректита и энтероколита при обоих режимах облучения в объемах: 0,1; 1; 2; 5; 10 см³. Оценены дозовые пороги возникновения лучевых повреждений.

Заключение: Наблюдается снижение порога возникновения осложнений с увеличением облучаемого объема. Пороговые значения вероятности возникновения лучевых повреждений для двух режимов облучения мочевого пузыря и прямой кишки совпали в пределах ± 5 Гр. При лечении по режиму «Сплит» лучевые повреждения возникают раньше в пределах 5 Гр. Снижения вероятности возникновения поздних лучевых повреждений при использовании данного режима не выявлено. Применяемые методики лечения для двух указанных групп пациенток равнозначны с точки зрения вероятности возникновения поздних лучевых повреждений и имеют право на клиническое использование.

Ключевые слова: сочетанная лучевая терапия, рак шейки матки, поздние лучевые повреждения, оценка вероятности, режимы облучения

Для цитирования: Лебеденко И.М., Белова А.А., Кравец О.А. Машенцева Н.В. Использование радиобиологических моделей для оценки поздних лучевых повреждений у больных раком шейки матки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):9-17.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-9-17

Введение

По статистическим данным Минздрава РФ, злокачественные новообразования органов репродуктивной системы женщин имеют высокий удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женско-

го населения. За 2018 г. число впервые выявленных злокачественных новообразований на 100 тыс. населения для рака шейки матки (РШМ) составило 22,6 случаев. При рассмотрении динамики изменения данного показателя для РШМ с 1995 по 2018 гг. четко прослеживается увеличение числа

случаев: 1995 г. — 15,1 случая, 2000 г. — 16, 2005 г. — 17, 2010 г. — 19,2, 2015 г. — 21,3. Также увеличивается индекс накопления (отношение состоящих на учете на конец отчетного года к числу взятых на учет в отчетном году): в 1995 г. индекс равен 4,6, а в 2018 уже 6,9 [1].

Одной из основных задач применения математических моделей для оценки воздействия излучения на биологические ткани является прогнозирование результатов лечения. Нами проведена оценка частоты возникновения поздних лучевых повреждений и вероятности возникновения лучевых повреждений по модели В.Н. Чехонадского [2], которая получена путем модификации формул Ellis–Orton [2, 3].

Материал и методы

Для оценки вероятности поздних лучевых повреждений при лучевой терапии (ЛТ) у больных РШМ были поставлены сле-

дующие задачи: систематизировать данные о дозовых нагрузках на органы риска при сочетанной ЛТ РШМ 94 леченных пациентов и сведения о наличии поздних лучевых повреждений после проведения сочетанной ЛТ; оценить лучевую нагрузку на критические органы (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка) в зависимости от двух выбранных режимов облучения; оценить частоту возникновения лучевых повреждений; провести оценку вероятности возникновения поздних лучевых повреждений с помощью построения кривых доза-эффект для двух режимов облучения.

Проанализированы лечебные планы 94 пациенток. У 88 больных женщин выявлен плоскоклеточный РШМ, у одной — аденокарцинома шейки матки, смешанные типы раковой ткани выявлены у 5 человек. Курс сочетанной ЛТ состоял из дистанционного и внутритростного этапов. В табл. 1–3 приведены сведения о распределении больных по возрасту, локализации первичной опухоли и стадиям заболевания.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту
Distribution of patients by age

Возраст больных, лет	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Количество больных-абс. (%)	4 (4,3)	30 (31,9)	31 (33,0)	18 (19,1)	9 (9,6)	2 (2,1)

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли
Distribution of patients depending on the primary tumor localization

Локализация опухоли	Всего больных — абс. (%)
Влагалищно-параметрально-маточный	20 (21,5)
Влагалищно-параметральный	37 (39,8)
Влагалищный	1 (1,1)
Маточно-параметральный	12 (12,9)
Параметральный	23 (24,7)

Таблица 3

Распределение больных по стадиям заболевания
Distribution of patients by the disease stage

Стадия заболевания	IIA1	IIB	IIIB	IVB
Количество пациенток (%)	1 (1,1)	21 (22,3)	61 (64,9)	11 (11,7)

Дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) осуществляли с использованием трех технологий. Группа из 81 пациентки (86,2 % общего количества) облучена по технологии конформной ЛТ — 3DCRT, 5 человек (5,3 %) — по технологии ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) и 8 человек (8,5 %) по технологии RapidArc (лучевая терапия с модуляцией интенсивности в ротационном режиме). Для реализации планов ДЛТ использованы высокоэнергетические линейные ускорители электронов (ЛУЭ) модели ClinacX (Varian) и Clinac 2300 CD (Varian) с номинальной энергией фотонного излучения 6 или 18 МэВ, с интегрированным многолепестковым коллиматором MLC 120, рентгеновской системой визуализации.

Внутриполостная терапия проходила по двум различным режимам в зависимости от способа фракционирования дозы, а именно:

- а) расщепленный курс «Сплит» включал два этапа облучения по две фракции с предписанной дозой 7 Гр — всего 4 фракции за 9 дней. Облучение проводили 50 пациенткам в 1-й и 2-й, 8-й и 9-й дни;
- б) фракционированный курс «Фракции», 4 фракции по 7,5 Гр, одна фракция в неделю. Облучение проводили 44 пациенткам (46,8 % от общего количества).

Для проведения внутриполостной терапии применяли источник гамма-излучения высокой активности ^{192}Ir на аппарате «Микроселектрон» HDR (Nucletron, Нидерланды). Аппарат имеет один источник ^{192}Ir , который перемещается по эндостату с шагом 2,5 или 5 мм. Максимальное число активных позиций в эндостате составляет 48, что позволяет изменять размеры облучаемой мишени на основе дальнейшего дозиметрического планирования с оптимизацией распределения доз в условиях фракционированного облучения.

При проведении ЛТ всегда существует вероятность повреждения нормальных тканей, критических органов, неизбежно попадающих в объем облучения, на которые необходимо ограничивать лучевые нагрузки. Для рассматриваемой локализации

Таблица 4

Лучевые повреждения после проведения ЛТ у больных РШМ

Radiation injuries after radiotherapy of the cervical cancer patients

Вид повреждения	Количество случаев — абс. (%)
Радиоэпителиит	21 (22,3)
Ректит	14 (14,9)
Цистит	9 (9,6)
Энтероколит	4 (4,3)

злокачественного образования такими органами являются мочевого пузыря, прямая и сигмовидная кишки. В табл. 4 представлены наиболее часто встречающиеся лучевые повреждения у исследуемой группы из 94 пациентов РШМ, зарегистрированные в интервале от одного до трех лет после завершения лечения.

Для планирования по МРТ-изображениям (рис. 1 в) в соответствии с GEC ESTRO [4] рекомендуется при определении объема мишени пользоваться следующими понятиями: HR CTV — high-risk clinical target volume (клинический объем мишени с высоким риском) — непосредственно опухоль и область возможного распространения опухолевого процесса за пределы шейки матки; HR CTV обычно включает в себя макроскопический визуализируемый объем опухоли (GTV — gross tumor volume) и всю шейку матки, т.е. непосредственно остаточную опухоль шейки матки, визуализируемую на срезах МРТ; IR CTV — intermediate-risk clinical target volume (клинический объем мишени со средним риском) — непосредственно опухоль и область предполагаемого микроскопического распространения опухолевого процесса и охватывает область HR CTV с запасом 5–15 мм; IR CTV соответствует области первичного локального поражения с учетом первичного опухолевого объема в области влагалища, параметрия, в области мочевого пузыря и прямой кишки (рис. 1 а, б).

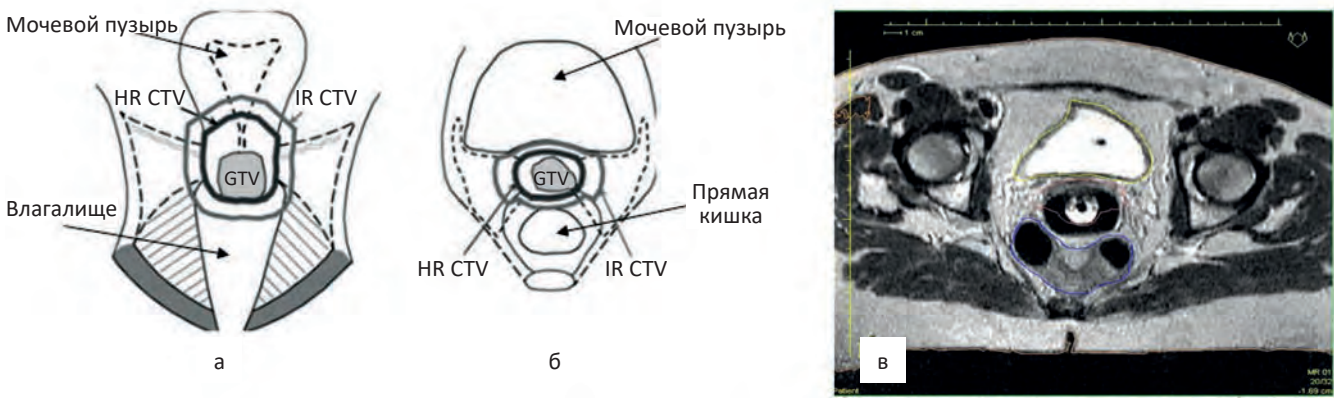


Рис. 1. Схема (а) фронтального и (б) поперечного срезов с контурами GTV, HR CTV, IR CTV и (в) на МРТ-изображении

Fig. 1. Diagram of frontal (a) and transverse (б) sections with the contours of the GTV, HR CTV, IR CTV on the MRI image (в)

Математическое моделирование

Математическое моделирование используется в ЛТ для оценки результатов лечения и вероятности возникновения лучевых осложнений в критических органах. Для проведения математических оценок, в соответствии с рекомендациями специалистов и рабочей группы по гинекологии GEC ESTRO [4, 5], были найдены значения дозовых нагрузок на органы риска, а именно на мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку в объемах 0,1; 1; 2; 5 и 10 см³, и получены сведения об отдаленных лучевых повреждениях.

Для дальнейшего анализа были построены кривые доза-эффект, которые описывали зависимость вероятности возникновения рассматриваемого эффекта от дозы излучения. Такие кривые обычно имеют S-образную форму. Значение вероятности (P) изменяется в диапазоне от 0 до 1, т.е. при очень малых дозах эффект от облучения не наблюдается, а при достаточно больших наблюдается у всех больных [3].

Определение вероятности проявления того или иного эффекта основано на расчете накопленной частоты проявления эффекта в зависимости от величины дозы облучения. Рассмотрим схему определения накопленных частот. Предположим, что

в исследовании участвуют N_i пациентов, $i = 1, 2, \dots, k$ и каждый из них получил дозу с определенным значением. Для каждого пациента известна информация о наличии либо отсутствии определенного эффекта от облучения (табл. 4). В табл. 5 величина n_p показывает наличие эффекта и принимает значение 1, если эффект обнаружен, и 0, если не обнаружен. Соответственно, величина n_n показывает отсутствие эффекта и принимает значение 1, если эффект не обнаружен, и 0, если проявление эффекта диагностировано [3].

Таблица 5

Схема расчета накопленной частоты в общем виде

Scheme for calculating the accumulated frequency in general

Доза, D	Проявление эффекта		Накопленная частота эффекта, F
	Есть, n_p	Нет, n_n	
D_1	$n_{p,1}$	$n_{n,1}$	F_1
D_2	$n_{p,2}$	$n_{n,2}$	F_2
D_k	$n_{p,k}$	$n_{n,k}$	F_k

Таким образом, для понятия накопленной частоты можно дать следующее определение: это число, полученное последовательным суммированием количества случаев возникновения эффекта от первого интервала к последнему, поделенное на общее количество случаев в исследуемой

группе. Тогда накопленную частоту эффекта F_k можно рассчитать по формуле [3]:

$$F_k = \frac{\sum_{i=1}^k n_{p,i}}{1 + (N_n - \sum_{i=1}^k n_{n,i}) + \sum_{i=1}^k n_{p,i-1}}. \quad (1)$$

Результаты и обсуждение

Рассчитаны пороговые значения доз возникновения поздних лучевых повреждений и проявления цистита, ректита и энтероколита в объёмах 0,1 и 10 см³ соответствующего органа. Указанные осложнения являются поздними лучевыми повреждениями. Более года наблюдались 74 из 94 (78,7 %) пациенток, более двух лет — 56 (59,6 %) пациенток, более трех лет — 19 (20,2 %).

Очевидно, что с увеличением объема облучения снижается порог доз возникновения цистита с 59 до 52 Гр, а по мере увеличения объема до D_{10} частота возникновения цистита становится практически одинаковой для обоих режимов. С увеличением объема облучения снижается порог доз возникновения ректита с 58 до 45 Гр. При этом по мере увеличения объема частота возникновения ректита становится практически одинаковой для обоих режимов, снижается порог возникновения энтероколита с 7 до 2 Гр.

На основании полученных сведений были рассчитаны параметры функции убыли, которая описывается уравнением

$$P = [1 + \exp(C - BD)]^{-1}, \quad (2)$$

где C и B — параметры модели. Для их расчета использована аппроксимация полученных экспериментальных кривых с применением метода наименьших квадратов, которая заключается в подборе указанных коэффициентов C и B таким образом, чтобы сумма среднеквадратичных отклонений точек построенного графика от точек экспериментальной кривой была минимальной. Аппроксимация была осуществлена с помощью программных методов Excel. Параметры C и B определяют расположение и кривизну функции убыли.

После расчета параметров C и B для всех лучевых повреждений были построены графики кривых доза-эффект. По этим графикам можно определить дозы, при которых достигается изоэффективность режимов фракционирования [3].

На рис. 2–4 представлены зависимости вероятности проявления поздних лучевых повреждений (кривые доза-эффект) для мочевого пузыря, прямой кишки и сигмовидной кишки в объёмах 0,1 и 10 см³ от дозы.

Анализ графиков показывает, что пороговые значения доз проявления поздних

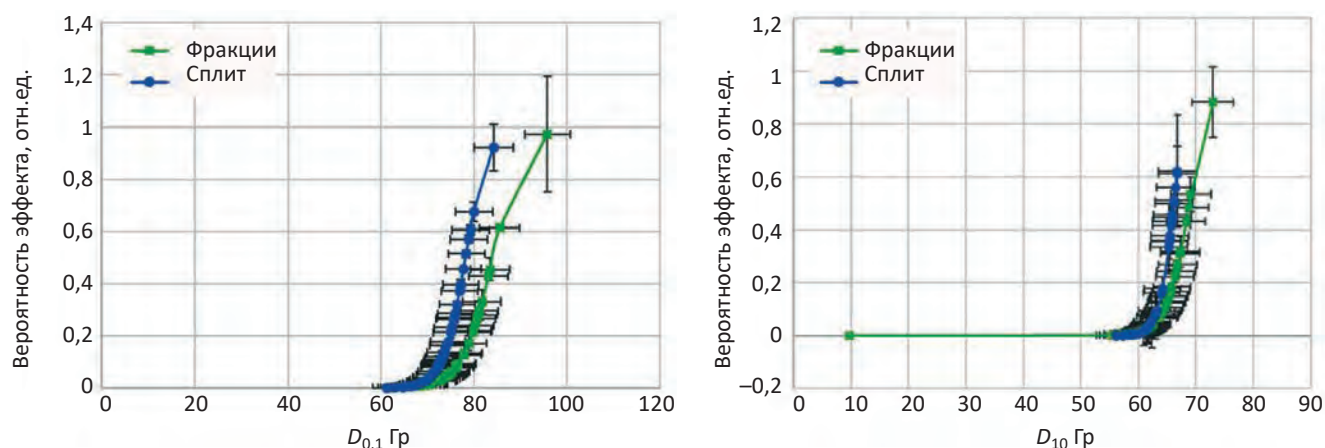


Рис. 2. Зависимости доза-эффект проявления цистита для групп пациентов «Сплит» и «Фракции» в объёмах 0,1 см³ (а) и 10 см³ (б)

Fig. 2. The curves dose-effect for cystitis manifestation for groups of patients Split and Fractions in volumes of 0,1 cm³ (a) and 10 cm³ (b)

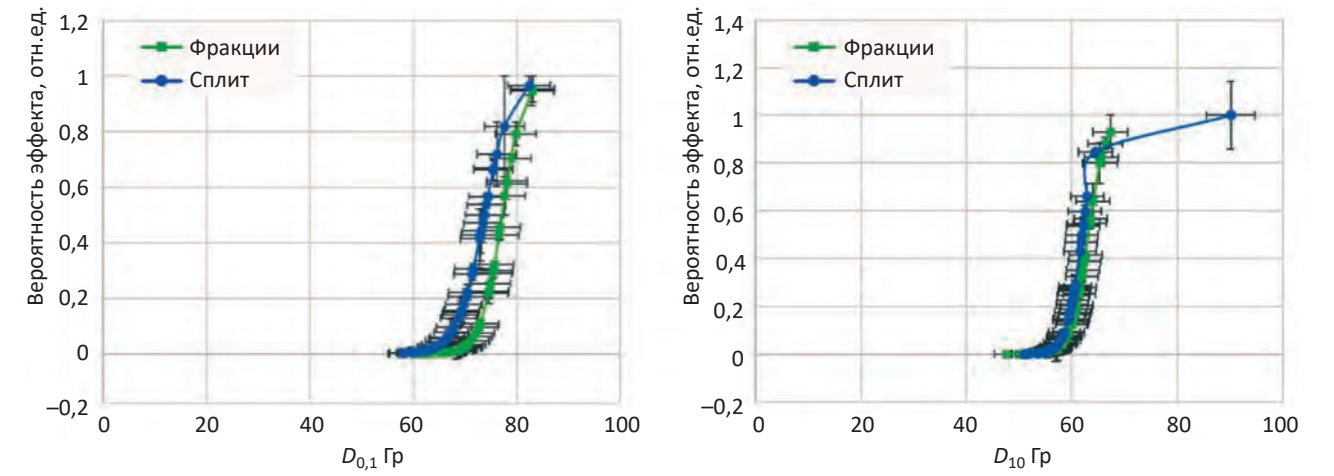


Рис. 3. Зависимости доза–эффект проявления ректита для групп пациентов «Сплит» и «Фракции» в объемах 0,1 см³ (а) и 10 см³ (б)

Fig. 3. The curves dose–effect of rectitis manifestation for groups of patients Split and Fractions in volumes of 0,1 cm³ (a) and 10 cm³ (б)

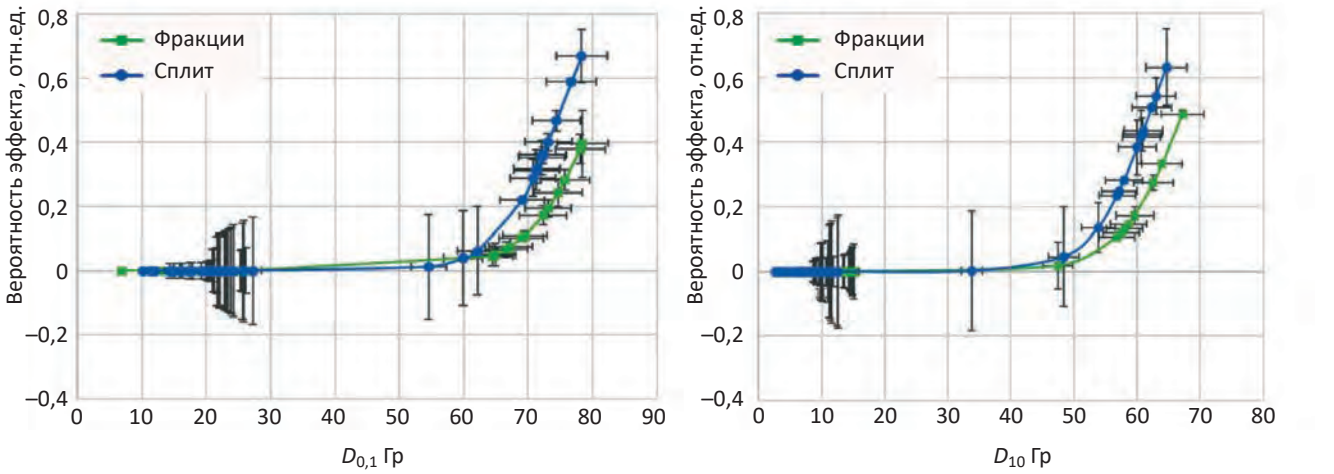


Рис. 4. Зависимости доза–эффект проявления энтероколитов для групп пациентов «Сплит» и «Фракции» в объемах 0,1 см³ (а) и 10 см³ (б)

Fig. 4. The curves dose–effect for enterocolitis manifestation for patient groups Split and Fraction in volumes of 0,1 cm³ (a) and 10 cm³ (б)

Таблица 6

Пороговые значения доз проявления поздних лучевых повреждений
Threshold values of late radiation injury manifestation doses

Объем облучения, см ³	Пороговые значения доз проявления поздних лучевых повреждений, Гр		
	Циститы	Ректиты	Энтероколиты
0,1	61,2 ± 3,1	59,1 ± 3,0	8,6 ± 1,7
1,0	59,9 ± 3,0	56,4 ± 2,8	6,8 ± 0,6
2,0	59,1 ± 3,0	55,2 ± 2,8	6,0 ± 0,4
5,0	57,7 ± 2,9	52,6 ± 2,6	5,0 ± 0,3
10,0	55,8 ± 2,8	49,3 ± 2,5	3,2 ± 0,6

Таблица 7

Значения доз для двух режимов, при которых вероятность возникновения лучевых повреждений органов риска в объемах 1, 2, 5 и 10 см³ одинакова

Two modes dose values at which the probability of organs of risk radiation exposure damage for volumes of 1, 2, 5 and 10 cm³ is the same

	Циститы				
Объем, см ³	0,1	1	2	5	10
Режим «Сплит» D, Гр	78,2 ± 3,9	74,2 ± 3,7	72,4 ± 3,6	69,1 ± 3,5	66,2 ± 3,3
Режим «Фракции» D, Гр	84,0 ± 4,2	78,5 ± 3,9	76,2 ± 3,8	72,2 ± 3,6	68,9 ± 3,4

	Ректиты				
Объем, см ³	0,1	1	2	5	10
Режим «Сплит» D, Гр	70,2 ± 3,5	65,7 ± 3,3	63,6 ± 3,2	60,5 ± 3,0	57,5 ± 2,9
Режим «Фракции» D, Гр	64,7 ± 3,2	62,0 ± 3,1	61,2 ± 3,1	59,3 ± 3,0	56,9 ± 2,8

	Энтероколиты				
Объем, см ³	0,1	1	2	5	10
Режим «Сплит» D, Гр	42,3 ± 2,1	43,8 ± 2,2	39,7 ± 2,0	32,0 ± 1,6	30,7 ± 1,5
Режим «Фракции» D, Гр	43,7 ± 2,2	44,9 ± 2,2	43,6 ± 2,2	39,2 ± 2,0	32,8 ± 1,6

лучевых повреждений тем меньше, чем больше облученный объем, и для обоих режимов составляют значения, приведенные в табл. 6.

Следует отметить, что все кривые, построенные по режиму «Сплит», расположены левее кривых режима «Фракции». Если сопоставить два режима и зафиксировать определенную вероятность возникновения того или иного лучевого повреждения, то доза для режима «Сплит», окажется меньше, чем доза для режима «Фракции» (табл. 7). Это означает, что повреждения при режиме «Сплит» возникают раньше в пределах 5 Гр.

Выводы

Получены зависимости накопленной частоты проявления поздних лучевых повреждений, а именно: цистита, ректита и энтероколита для двух режимов облучения в зависимости от дозы облучения и объемов соответствующего органа. Построены

зависимости доза–эффект проявления поздних лучевых осложнений и оценены пороговые значения доз возникновения лучевых повреждений для двух режимов облучения в объемах от 0,1 см³ до 10 см³.

Отмечено, что:

1. Наблюдается снижение дозового порога возникновения осложнений с увеличением объема облучения.

2. Пороговые значения доз проявления поздних лучевых повреждений при двух режимах облучения для мочевого пузыря и прямой кишки совпали в пределах ± 5 Гр. При лечении по расщепленному режиму «Сплит» лучевые повреждения возникают раньше в пределах 5 Гр. Снижения вероятности возникновения поздних лучевых повреждений при использовании данного режима не выявлено.

3. Применяемые методики лечения для двух указанных групп пациентов равнозначны с точки зрения вероятности возникновения поздних лучевых повреждений и имеют право на клиническое использование.

Список литературы / References

1. Александрова ГА, Голубев НА, Тюрина ЕМ и др. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году (Статистические материалы). М. МЗ РФ. 2019. 73 с. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina E.M. et al. Socially significant diseases of the population of Russia in 2018 (Statistical materials). Moscow. 2019. 73 p. (In Russian)].
2. Чехонадский ВН. Радиационно-биофизические основы сочетанного облучения онкологических больных. Автореф. дис. д.б.н. М. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1999 г. 54 с. [Chekhonadsky VN. Radiation-biophysical fundamentals of combined irradiation of cancer patients. Abstract of Dr. Sci. Biol. dissertation. 1999. 54 p. (In Russian)].
3. Левченко МВ. Использование радиобиологических моделей для прогнозирования лучевых повреждений и планирования облучения у детей, больных рабдомиосаркомой головы и шеи. Дисс. к.б.н. М. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003 г. 97 с. [Levchenko MV. Use of radiobiological models for radiation damage predicting and exposure planning in children with head and neck rhabdomyosarcoma. Ph. D. Biol. dissertation. 2003. 97 p. (In Russian)].
4. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. GEC ESTRO Working Group. 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.
5. Кравец ОА, Козлов ОВ, Федянина АА и др. Медицинская физика. 2017;(1 (73)):16-24. [Kravets OA, Kozlov OV, Fedyanina AA, et al. Methodological aspects of contact radiation therapy for cervical cancer using 3D planning. Medical Physics. 2017;(1 (73)):16-24. (In Russian)].

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Лебеденко Ирина Матвеевна — д.б.н., с.н.с. группы клинической дозиметрии отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код 4088-5974, Auther ID: 365 939.

Сведения об остальных авторах статьи

Кравец Ольга Александровна — д.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Auther ID: 355123.

Белова Анна Александровна — медицинский физик отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Машенцева Наталья Владимировна — магистр Национального исследовательского ядерного университета МИФИ.

The Use of Radiobiological Models for Later Radiation Damages Assessment for the Cervical Cancer Patients

I.M. Lebedenko^{1,2}, A.A. Belova¹, O.A. Kravets¹, N.V. Mashentseva²

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

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

Abstract

Purpose: To assess the likelihood of late radiation damages after radiotherapy for cervical cancer patients using radiobiological models.

Material and methods: The treatment plans of 94 patients at the age from 30 to 39 years (30 %) and from 40 to 49 years (33 %) were analyzed. The patients were diagnosed with squamous cell carcinoma of the cervix of 88 people, adenocarcinoma of the cervix — 1 person, mixed types of cancer tissue — 5.

The combined radiation therapy course consisted of remote and intracavitary stages. In accordance with the recommendations of the GEC-ESTRO working group on gynecology, the total values of dose loads on organs at risk were found, namely: the bladder, rectum, sigmoid colon in volumes of 0.1; 1; 2, 5 and 10 cm³.

Results: The dependences of the accumulated frequency of late radiation injuries, namely cystitis, rectitis and enterocolitis for two modes of irradiation Split and Fraction for the bladder, rectum and sigmoid colon, depending on the radiation dose and the volume of the corresponding organ, were obtained. The dose-effect relationships for the manifestation of cystitis, rectitis and enterocolitis were constructed for both regimes in volumes: 0.1; 1; 2; 5; 10 cm³. The threshold values for the occurrence of radiation damage were estimated for two modes of irradiation for the bladder, rectum and sigmoid colon.

Conclusion: There is a decrease in the threshold of complications with an increase in the analyzed volume of irradiation. The threshold values of the probability of radiation injury for the two irradiation modes for the bladder and rectum coincided within ± 5 Gy. In the case of split-split treatment, radiation damage occurs earlier within 5 Gy. No reduction in the likelihood of late radiation injury was found when using this mode. The applied methods of treatment for these two groups of patients are equivalent in terms of the likelihood of late radiation damage and have the right for clinical use.

Key words: combined radiation therapy, cervical cancer, late radiation injuries, assessment of the likelihood, radiation regimes

For citation: Lebedenko IM, Belova AA, Kravets OA, Mashentseva NV. The Use of Radiobiological Models for Later Radiation Damages Assessment for the Cervical Cancer Patients. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):9-17 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-9-17

Information about the authors:

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

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

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПЕДИАТРИИ

А.С. Крылов¹, Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.Д. Рыжков¹

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

² Ассоциация медицинских физиков России; 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@rambler.ru

Реферат

На основе литературных данных и собственного опыта проанализированы методологические основы ядерной медицины в педиатрии. Кратко рассмотрены основные направления радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии у детей. Отмечено важное значение точного определения оптимальной величины активности вводимого ребенку конкретного радиофармпрепарата с учетом массы его тела и протокола исследования. Показана тенденция возрастания лучевой нагрузки на пациентов вследствие повсеместного внедрения в клиническую практику гибридных установок для радионуклидных исследований, при использовании которых доза внутреннего облучения от радиофармпрепаратов дополняется дозой внешнего облучения от рентгеновской КТ. Подчеркнута необходимость учета риска возникновения радиационно-индуцированного канцерогенеза при ядерно-медицинских процедурах, вероятность которого у детей существенно выше по сравнению с взрослыми. Обсуждаются технологические и психологические особенности проведения указанных процедур у детей. Обоснована необходимость доработки отечественных нормативных документов, регламентирующих использование средств и методов ядерной медицины в педиатрии.

Ключевые слова: ядерная медицина, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, дети, радиофармпрепараты, лучевая нагрузка, радиационный риск, методология

Для цитирования: Крылов А.С., Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д. Методологические основы ядерной медицины в педиатрии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):18-36. DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-18-36

Введение

Как известно, ядерная медицина состоит из радионуклидной диагностики (РНД) *in vivo* и радионуклидной терапии (РНТ). РНД-исследования позволяют с высокой чувствительностью получать физиологическую информацию о патологических процессах в организме, благодаря чему они связаны с возможностью выявления заболеваний на ранней стадии. РНТ позволяет добиться существенного лечебного эффекта при запущенных стадиях опухолевых процессов. РНД и РНТ обычно выполняются у взрослых и детей, но показания в детской ядерной медицине часто сильно отличаются от показаний для взрослых.

Из-за более высокой радиочувствительности биологических тканей у детей по сравнению с взрослыми доза медицинского облучения в ядерной медицине пред-

ставляет собой особую проблему для этого контингента, как для любой другой процедуры, связанной с ионизирующим излучением, в частности и для рентгенодиагностики. В соответствии с международными рекомендациями [1, 2] и отечественными нормативными документами [3, 4], не существует стандартного рекомендуемого предела дозы медицинского облучения для пациентов, в том числе и в педиатрии. Цель ядерной медицины состоит в том, чтобы обеспечить наилучший стандарт медицинской помощи с доступными ресурсами в конкретных условиях при наименьшей лучевой нагрузке на организм пациента [2]. В соответствии с этой основной концепцией медицинского облучения доза облучения детей всегда должна быть оптимизирована для любых необходимых процедур медицинской визуализации и радиационной терапии. Это особенно важ-

но для молодых пациентов не только из-за повышенной радиочувствительности, но и потому, что радиобиологические эффекты обычно появляются спустя длительное время после облучения, и поэтому вероятность неблагоприятных воздействий на здоровье пропорциональна ожидаемой продолжительности жизни индивидуального пациента. Кроме того, физиологическое биораспределение радиофармпрепаратов (РФП) в организме у детей отличается от взрослых, причем по-разному в различных возрастных группах, особенно в пубертатном периоде. Следовательно, необходимо приложить все возможные усилия для ограничения доз облучения педиатрических пациентов без ущерба для диагностической достоверности и терапевтической эффективности радиационных воздействий на организм ребенка.

Цель настоящей работы — на основе указанной концепции медицинского облучения провести анализ методологических основ ядерной медицины в педиатрии, в том числе таких ее аспектов, как оптимизация активности РФП, вводимых детям при РНД и РНТ, повышение точности определения лучевой нагрузки на детский организм и рисков возникновения вторичных радиационно-индуцированных повреждений, прежде всего злокачественных опухолей, рассмотреть технологическую специфику проведения ядерно-медицинских процедур у детей по сравнению с взрослыми и сформулировать конкретные предложения по совершенствованию соответствующих нормативных документов, регламентирующих использование средств и методов ядерной медицины в педиатрии.

Основные направления педиатрической ядерной медицины

Сначала кратко рассмотрим процедуры РНД *in vivo* в педиатрии. По литературным данным, у детей доброкачественные патологии, как правило, чаще исследуются, чем злокачественные заболевания. В частности, примерно 90 % РНД-исследований у детей посвящены неонкологическим заболеваниям, и почти половина исследований методами ядерной медицины у детей приходится

на исследования органов мочевыделительной системы, причем эта тенденция сохраняется длительное время [5, 6].

Процедуры статической и динамической радионуклидной визуализации почек являются наиболее распространенными в детской ядерной медицине. Гидронефроз является относительно распространенным заболеванием, в состоянии от обратимой дилатации до обструктивной нефропатии, и сцинтиграфическая оценка является стандартной процедурой при планировании лечения этого заболевания у детей. Использование диуретиков облегчает дифференциацию функциональной и обструктивной дилатации. Кроме того, использование каптоприла или другого ингибитора ангиотензин-превращающего фермента полезно для выявления повышенного уровня ангиотензина, что является поворотным моментом для необратимого повреждения почечной паренхимы и потери почечной функции. Сцинтиграфия почек с использованием ^{99m}Tc -DMSA (отечественный аналог ^{99m}Tc -пентатех) была и остается стандартной процедурой на протяжении десятилетий, применяемой для динамической сцинтиграфии при различных заболеваниях мочевыводящих путей (гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь и т.п.). Интерпретация планарных сцинтиграфических и однофотонных эмиссионных компьютерных томограмм (ОФЭКТ) хорошо отработана, что позволяет обеспечить низкую вариабельность и достаточную согласованность результатов, получаемых в различных клиниках.

Сцинтиграфия костей является второй наиболее распространенной процедурой в радионуклидных исследованиях у детей. Это чувствительный метод обнаружения изменений метаболизма в костях, но его результаты обязательно должны быть сопоставлены с историей болезни пациента и результатами других тестов из-за низкой специфичности данного метода [7]. Гибридные исследования, в том числе однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) и позитронно-эмиссионная

томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволяют улучшить специфичность и тем самым повысить точность диагностики. Дополнительное облучение от КТ является важным фактором, тем более что КТ в отличие от взрослых детям проводят от макушки до стоп, но её вред можно минимизировать, используя индивидуально разработанные протоколы для снижения дозовой нагрузки (низкодозные протоколы) [8].

Сцинтиграфия с ^{123}I -MIBG (метайодбензилгуанидин) для диагностики нейробластом имеет высокую специфичность (до 90 %), и поэтому является одним из наиболее распространенных методов детской онкологической визуализации. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ все чаще используется у пациентов с онкологическими заболеваниями, так как почти все солидные злокачественные опухоли у детей и подростков, за исключением опухолей головного мозга, имеют высокую тропность к ^{18}F -ФДГ. Другие ПЭТ-индикаторы, включая ^{11}C -метионин, ^{18}F -3,4-дигидрокси-6-фтор-L-фенилаланин, ^{18}F -NaF, ^{68}Ga -DOTATOC и DOTANOC, все чаще используются в педиатрической ядерной медицине, но не так часто, как у взрослых.

Желудочно-кишечные кровотечения можно оценить с помощью сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом или с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ эритроцитами. Гепатобилиарная сцинтиграфия является наиболее точным методом визуализации острого холецистита и может также использоваться в комплексной диагностике атрезии желчевыводящих путей у детей. Перфузионно-вентиляционное сканирование легких является безальтернативным и самым безопасным визуальным тестом для детей с подозрением на легочную тромбоэмболию, причем с меньшей лучевой нагрузкой, чем при КТ-ангиографии легких. Оклюзия коронарной артерии у пациентов с болезнью Кавасаки может быть оценена с помощью перфузионной визуализации миокарда.

Выявление эпилептогенных очагов у детей с рефрактерной эпилепсией представляет значительную диагностическую проблему. МРТ часто не позволяет выявить

ядро эпилептической активности, а электроэнцефалография часто ограничивается лишь выявлением пораженного полушария. Мультимодальная визуализация методами ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ является более приемлемым инструментом для решения этой сложной задачи.

По сравнению с РНД существенно меньше круг заболеваний у детей, при которых показано проведение РНТ [9, 10]. Нейробластома — самая распространенная экстракраниальная солидная злокачественная опухоль детского возраста, характеризующаяся высокой тропностью к терапевтическому РФП ^{131}I -MIBG примерно у 90 % пациентов (MIBG-позитивные опухоли). Существует приблизительно 30-летний опыт лечения с этим РФП [11].

Нейроэндокринные опухоли являются редкими новообразованиями в педиатрической популяции, на которые приходится менее 1 % всех злокачественных новообразований у детей. Данные новообразования характеризуются наличием механизмов поглощения нейромедиаторов и/или пептидных рецепторов соматостатина (SSTR) на клеточной мембране. Эти особенности составляют основу клинического применения РНТ пептидных рецепторов с использованием меченных радиоактивным изотопом ^{177}Lu аналогов соматостатина [12, 13].

Рак щитовидной железы — это редкое злокачественное заболевание у детей с приблизительной частотой 0,54 на 100 тыс. в год, но это самая частая опухоль эндокринных желез у детей и подростков. Лечение включает радиойодтерапию, но существуют некоторые четкие различия по сравнению с лечением рака щитовидной железы у взрослых [14].

Оптимизация активности радиофармпрепарата

Как известно, в основе всех аспектов проблемы обеспечения РБ пациентов при проведении радионуклидных диагностических и терапевтических процедур лежит требование правильного определения величины активности РФП, вводимого в организм пациента. В соответствии с основной

концепцией медицинского облучения [2, 3], именно величина активности введенного в организм РФП является тем решающим фактором, который обуславливает диагностическую информативность изображений в РНД, а также запланированный лечебный эффект в РНТ при минимально возможном уровне облучения пациента, в том числе без критических лучевых повреждений нормальных тканей и органов. По этой причине, а также в связи с развитием за последнее время концепции персонализированной медицины, определение активности вводимого пациенту РФП должно быть индивидуализированным как в РНД, так и в РНТ. Как было указано выше, это особенно важно именно для детей вследствие того, что их организм обладает существенно более высокой радиочувствительностью, чем у взрослых, приводя к резкому возрастанию значений риска возникновения радиационно-индуцированных злокачественных опухолей в течение жизни, существенно более высокому по сравнению со взрослыми пациентами.

Сначала рассмотрим подходы к решению этой проблемы в РНД *in vivo*. Пока оптимизировать величину активности вводимого РФП в строгом смысле этого понятия не удастся вследствие принципиальной невозможности точного определения индивидуальной функции накопления и удержания того или иного диагностического РФП в организме конкретного пациента. Для решения этой сложной проблемы была предложена концепция так называемых референсных диагностических уровней, выражаемых в терминах вводимой активности [2, 15]. Указанные уровни определяются как 75-процентили статистического распределения вводимых активностей для одного и того же РНД-исследования, выполняемого по одному и тому же протоколу с одним и тем же РФП на одной и той же установке для разных пациентов. Ясно, что конкретные значения таких уровней сильно зависят от конкретных условий, чувствительности аппаратуры и протоколов проводимых исследований, и поэтому могут носить только рекомендательный характер. В публикации МАГАТЭ [16] табулированы референсные

диагностические уровни вводимой активности для 62 РНД-исследований пациентов по типовым протоколам. Однако эти рекомендации относятся только к взрослым пациентам и не позволяют их экстраполировать на аналогичные уровни для детей.

До сравнительно недавнего времени в различных странах и даже в различных медицинских организациях одной и той же страны существовал существенный разрыв в назначении активностей РФП при назначении РНД-исследований детям [5, 6]. В частности, до утверждения методических указаний МУ 2.6.1.3151-13 [17] у нас в стране в соответствии с методическими указаниями МУ 2.6.1.1798-03 [18] предлагалось рассчитывать активность по возрасту ребенка, а не по массе его тела, что следует характеризовать как грубую методологическую ошибку. Примерно такая же ситуация имела место и в других странах.

Летом 2012 гг. 13 международных организаций, непосредственно занимающихся практикой и наукой в области ядерной медицины, в том числе ВОЗ, МАГАТЭ и Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM), решили принять участие в проекте по исправлению данного положения. Была поставлена следующая цель: на основе гармонизации уже существующих национальных руководств по ядерно-медицинским процедурам разработать научно обоснованные рекомендации по оптимизации и стандартизации процедуры выбора активности РФП, вводимых детям. Это позволило бы повсеместно добиться повышения качества РНД и РНТ, а также обеспечить максимально возможный уровень радиационной безопасности детей на местах во всем мире. Это мероприятие было названо Глобальной инициативой по ядерной медицине (NMGI) [5, 6].

Участники проекта NMGI отметили, что оптимизация вводимой активности детям при РНД и РНТ представляет собой сложный процесс анализа соотношения риска и пользы. При этом он еще более усложняется клиническими требованиями к выполняемому обследованию, вариабельностью функций удержания РФП у детей разного возраста, ослаблением излучения в теле

пациента, индивидуализацией позиционирования пациента, статистикой регистрации импульсов при статической и динамической визуализации, использованием или отсутствием седативной премедикации, пространственным разрешением и чувствительностью системы визуализации, алгоритмами реконструкции и фильтрации изображений, а также необходимостью учета риска, связанного с дозой облучения.

В связи с невозможностью получения точных оценок влияния всех этих факторов для разных РФП и, следовательно, с невозможностью формализованного решения этого вопроса, был сделан вывод, что указанная стандартизация возможна только на основе обобщения коллективного профессионального опыта, накопленного в результате использования в клинической практике соответствующих руководств ведущих стран мира в области ядерной медицины. Обзор литературы и обсуждения в рамках NMGI подтвердили, что в настоящее время для подавляющего числа исследований во всем мире используются 3 основных руководства по расчетам вводимой активности детям: 1) Консенсус по руководящим принципам ядерной медицины в Северной Америке 2010 года [19], 2) Карта дозировки Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) [20], 3) Руководящие принципы Японского общества ядерной медицины (JSNM) [21].

Рекомендации США [19] содержат таблицу рекомендуемых для введения детям активностей 11 различных диагностических РФП по 13 протоколам различных РНД-исследований. Для каждого из протоколов указаны удельные активности вводимого РФП в единицах МБк на 1 кг массы тела ребенка вне зависимости от его возраста, а также минимальные и максимальные значения вводимой активности в единицах МБк. Все приведенные в руководстве [19] значения этих активностей больше базируются на большом практическом опыте, накопленном в 194 клиниках США, в том числе и в 13 специализированных педиатрических, чем на результатах дозиметрических исследований, которые также проводились в ряде клиник [6].

Напротив, в европейском [20] и японском [21] руководствах значения вводимых детям активностей РФП рассчитываются исходя из концепции получаемой ребенком эффективной дозы внутреннего облучения. В зависимости от ее величины все диагностические РФП подразделены на 3 кластера А, В, С. Первый из них относится к 4 РНД-исследованиям органов мочевыделительной системы, третий — только к исследованиям щитовидной железы с ^{123}I , а все остальные исследования относятся ко второму кластеру В. Каждое из этих руководств содержит по две таблицы, в одной из которых приведены значения безразмерного поправочного коэффициента, связанного с массой тела ребенка в зависимости от типа кластера (табл. 1), а в другой указаны значения базовой и минимально допустимой активности в единицах МБк для того или иного РНД-исследования (табл. 2). Рекомендованная для введения активность получается путем умножения базовой активности для данного протокола исследований с выбранным РФП на поправочный коэффициент для данной массы тела. Если рекомендованная величина оказывается ниже минимально допустимой, то пациенту вводится именно минимально допустимая активность. В первой таблице (табл. 1)

Таблица 1

Коэффициент базовой активности [20] Multiples of the baseline activity

Weight kg	Class A	Class B	Class C	Weight kg	Class A	Class B	Class C
3	1	1	1	32	3.77	7.29	14.00
4	1.12	1.14	1.33	34	3.88	7.72	15.00
6	1.47	1.71	2.00	36	4.00	8.00	16.00
8	1.71	2.14	3.00	38	4.18	8.43	17.00
10	1.94	2.71	3.67	40	4.29	8.86	18.00
12	2.18	3.14	4.67	42	4.41	9.14	19.00
14	2.35	3.57	5.67	44	4.53	9.57	20.00
16	2.53	4.00	6.33	46	4.65	10.00	21.00
18	2.71	4.43	7.33	48	4.77	10.29	22.00
20	2.88	4.86	8.33	50	4.88	10.71	23.00
22	3.06	5.29	9.33	52-54	5.00	11.29	24.67
24	3.18	5.71	10.00	56-58	5.24	12.00	26.67
26	3.35	6.14	11.00	60-62	5.47	12.71	28.67
28	3.47	6.43	12.00	64-66	5.65	13.43	31.00
30	3.65	6.86	13.00	68	5.77	14.00	32.33

руководства [20] приведены поправочные коэффициенты для 30 значений массы тела ребенка в каждом из 3 кластеров исследований (всего 90 коэффициентов), а во второй таблице (табл. 2) представлены значения базовой и минимально допустимой активности для 39 протоколов исследований с 26 диагностическими РФП. Вторая таблица

Таблица 2

Рекомендованные коэффициенты для 39 диагностических процедур [20]

Recommended amounts for 39 procedures

Radiopharmaceutical	Class	Baseline Activity (for calculation purposes only) MBq	Minimum Recommended Activity ¹ MBq
¹²³ I (Thyroid)	C	0.6	3
¹²³ I Amphetamine (Brain)	B	13.0	18
¹²³ I HIPURAN (Abnormal renal function)	B	5.3	10
¹²³ I HIPURAN (Normal renal function)	A	12.8	10
¹²³ I mIBG	B	28.0	80
¹³¹ I mIBG	B	5.6	35
¹⁸ F FDG (2D)	B	25.9	70
¹⁸ F FDG (3D), Recommended in children	B	14.0	70
¹⁸ F Fluorine (2D)	B	25.9	70
¹⁸ F Fluorine (3D), Recommended in children	B	14.0	70
⁶⁷ Ga Citrate	B	5.6	10
^{99m} Tc ALBUMIN (Cardiac)	B	56.0	80
^{99m} Tc COLLOID (Gastric Reflux)	B	2.8	10
^{99m} Tc COLLOID (Liver/Spleen)	B	5.6	15
^{99m} Tc COLLOID (Marrow)	B	21.0	20
^{99m} Tc DMSA	A	17.0	15
^{99m} Tc DTPA (Abnormal renal function)	B	14.0	20
^{99m} Tc DTPA (Normal renal function)	A	34.0	20
^{99m} Tc ECD (Brain perfusion)	B	32.0	110
^{99m} Tc HMPAO (Brain)	B	51.8	100
^{99m} Tc HMPAO (WBC)	B	35.0	40
^{99m} Tc IDA (Biliary)	B	10.5	20
^{99m} Tc MAA / Microspheres	B	5.6	10
^{99m} Tc MAG3	A	11.9	15
^{99m} Tc MDP	B	35.0	40
^{99m} Tc Pertechnetate (Cystography)	B	1.4	20
^{99m} Tc Pertechnetate (Ectopic Gastric Mucosa)	B	10.5	20
^{99m} Tc Pertechnetate (Cardiac First Pass)	B	35.0	80
^{99m} Tc Pertechnetate (Thyroid)	B	5.6	10
^{99m} Tc RBC (Blood Pool)	B	56.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin (Cancer seeking agent)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac rest scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac rest scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac stress scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac stress scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac rest scan 1-day protocol)	B	28.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac stress scan 1-day protocol)	B	84.0	80
^{99m} Tc Spleen (Denatured RBC)	B	2.8	20
^{99m} Tc TECHNEGAS (Lung ventilation) ³	B	70.0	100

¹ The minimum recommended activities are calculated for commonly used gamma cameras or positron emission tomographs. Lower activities could be administered when using systems with higher counting efficiency.
² The minimum and maximum values correspond to the recommended administered activities in the EANM/ESC procedural guidelines [3] (Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al). EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear Cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Jul;32(7):855-97.
³ This is the activity load needed to prepare the Technegas device. The amount of inhaled activity will be lower.

японского руководства [21] полностью идентична аналогичной таблице европейского руководства (табл. 1), но в первой таблице указаны только 30 протоколов с 24 диагностическими РФП (табл. 3).

В рамках проекта NMGI пока еще не удалось добиться полного согласования рекомендаций, о чем свидетельствует рис. 1,

Таблица 3

Класс и активность радиофармпрепаратов [21]

Class and baseline activity/minimum activity of radiopharmaceuticals

Nuclides	Radiopharmaceutical	Class	Doses	
			Baseline activity (MBq)	Minimum activity (MBq)
I-123	NaI	C	0.6	3
	IMP	B	13.0	18
	MIBG (tumors)	B	28.0	40
	MIBG (myocardium)	B	7.9	16
	Iomazenil	B	11.9	24
F-18	FDG	B	14.0	14
	BMIPP	B	7.9	16
Ga-67	Citrate	B	5.6	10
Tc-99m	Albumin (cardiac pool)	B	56.0	80
	Tin colloid (liver and spleen)	B	5.6	15
	Tin colloid (bone marrow)	B	21.0	20
	Phytate (liver and spleen)	B	5.6	15
	MDP/HMDP	B	35.0	40
	DMSA	A	25.6	15
	DTPA	A	34.0	20
	MAG3	A	34.0	20
	ECD	B	32.0	110
	HMPAO	B	51.8	100
	PMT	B	10.5	20
	MAA	B	13.2	10
	Pertechnetate (thyroid)	B	5.6	10
	Pertechnetate (gastric mucosa)	B	10.5	20
	RBC	B	56.0	80
Tl-201	MIBI/tetrofosmin (tumors)	B	63.0	80
	MIBI/tetrofosmin (myocardial rest/stress scan 2-day protocol max ^a)	B	63.0	80
	MIBI/tetrofosmin (myocardial scan 1-day protocol first ^b)	B	28.0	80
	MIBI/tetrofosmin (myocardial scan 1-day protocol second ^b)	B	84.0	160
	GSA	B	13.2	26
	Thallium chloride (tumors)	B	5.3	11
	Indium chloride	B	5.3	11

^a An excessive dose may be calculated of a heavy patient compared to the conventionally administered dose; therefore, a smaller dose should be considered since this dose is the maximum
^b Both the rest first and the stress first protocols are applicable. The second dose is two to three times the first dose

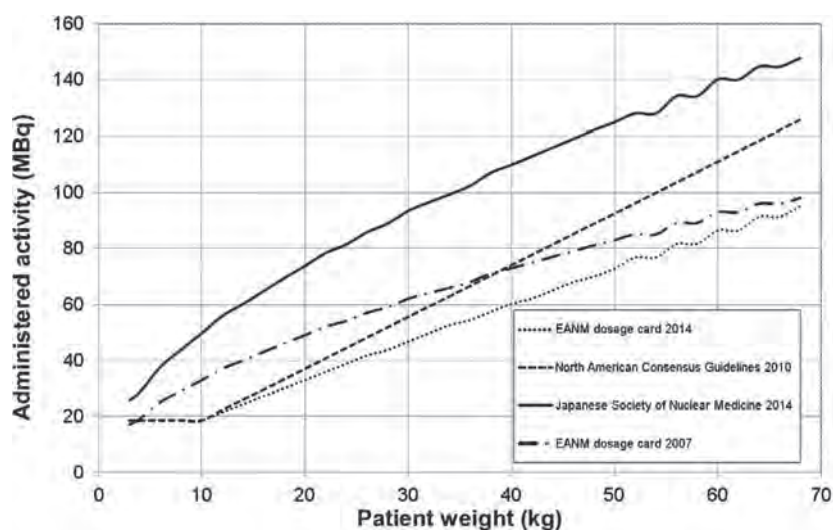


Рис. 1. Сравнение рекомендаций по активности радиофармпрепарата ^{99m}Tc -DMSA, вводимого детям, из карты дозировки EANM 2014 г. [20], рекомендаций JSNM 2014 г. [21], карты дозировки EANM 2007 г. и рекомендаций Североамериканского консенсуса 2010 г. [19]. Отмечается наибольшая согласованность между европейскими и американскими рекомендациями [6]

Fig. 1. Comparison of the recommendations for the activity of the ^{99m}Tc -DMSA radiopharmaceutical given to children from the 2014 EANM dosage chart [20], the 2014 JSNM recommendations [21], the 2007 EANM dosage chart and the 2010 North American Consensus recommendations [19]. There is the greatest agreement between the European and American recommendations [6]

хотя частичная гармонизация между европейскими и американскими подходами уже была проведена [22]. Для удобства практического использования действующих в настоящее время рекомендаций алгоритмы расчетов активности были оформлены в виде доступных через сеть Интернет автоматических калькуляторов, позволяя быстро рассчитать вводимую активность для 34 значений массы тела ребенка в 50 различных РНД-исследованиях в соответствии с рекомендациями EANM [23] и для любой массы тела ребенка по 24 протоколам в соответствии с рекомендациями США [24].

Что касается отечественных рекомендаций [17], изложенных в методических указаниях МУ 2.6.1.3151-13, то они, как указывалось выше, были правильно переориентированы на определение вводимой активности по массе тела, а не по возрасту ребенка. Тем не менее, эти рекомендации характеризуются следующими методологическими ошибками: 1) отсутствуют указания по объективизации выбора активности того или иного РФП для взрослых пациентов, на основе которой должна рассчитываться и активность для ребенка; 2) для приведенной в [17] графической зависимо-

сти поправочного коэффициента от массы тела ребенка не проведена дифференцировка по типу используемого РФП и/или протоколу РНД-исследования, что не позволяет определить оптимальную активность для конкретного ребенка в исследовании конкретным РФП по конкретному протоколу.

В сентябре 2021 г. была официально утверждена новая версия тех же методических указаний под шифром МУ 2.6.1.3700-21 [25], пока еще не доступная через Интернет. Для устранения указанных выше недостатков методических указаний [17] в [25] приведены значения референсных диагностических уровней активности для взрослых пациентов (14 протоколов) и коэффициенты понижения вводимой активности для детей с 12 значениями массы тела. Тем не менее, по точности выбора активности и количеству рассмотренных типов РНД-исследований (протоколов) новые методические указания по-прежнему уступают как рекомендациям [20, 21], так и автоматическим калькуляторам активности [23, 24].

В существенно менее продвинутом состоянии находится проблема научного обоснования вводимых активностей терапевтических РФП при РНТ запущенных

злокачественных новообразований у детей. В отличие от РНД, здесь нельзя ставить вопрос о стандартизации значений активности РФП в рамках тех или иных протоколов РНТ вследствие существенно более высоких значений радиационного риска для педиатрических пациентов при РНТ по сравнению с РНД. Поэтому в целом ряде работ по РНТ детей приводятся только ориентирующие рекомендации по выбору активности в виде ее достаточно широких диапазонов, оставляя определение ее конкретного значения для конкретного пациента лечащим врачом-радиологом на основе своего накопленного клинического опыта.

Единственно правильным решением проблемы научно обоснованного выбора активности терапевтических РФП является индивидуализация такого выбора на основе получения дополнительной информации, позволяющей в значительной степени объективизировать процесс дозиметрического планирования РНТ. Исторически первой технологией такого планирования стало введение пациенту диагностической активности терапевтического РФП, определение функции удержания этого РФП в организме данного пациента с последующим расчетом терапевтической активности того же РФП исходя из заданной дозы терапевтического внутреннего облучения, достаточной для лучевой резорбции патологических очагов. Однако эта технология пригодна только для ограниченного числа терапевтических РФП, поскольку они, как правило, являются мощными бета- и/или альфа-излучателями, и обладают слабым выходом гамма-излучения, не пригодным для визуализации распределения РФП в организме методами сцинтиграфии и/или ОФЭКТ. Исключением являются радионуклиды ^{131}I , ^{177}Lu , ^{188}Re , ^{153}Sm с достаточной для визуализации на гамма-камере эмиссией гамма-квантов, и это их свойство очень широко используется на практике.

С появлением в ядерной медицине терапии (тера... — терапия, ...ностика — диагностика) удалось снять практически все указанные ограничения. Тераностика основана на использовании одного и того же биоэквивалентного нерадиоактивного ли-

ганда, но меченного разными радионуклидами, один из которых оптимален для диагностической визуализации методами РНД, а другой предназначен для создания высоких локальных доз внутреннего облучения патологических очагов при РНТ. Подобные РФП называются радионуклидными терапевтическими парами. В настоящее время количество таких терапевтических пар для различных опухолевых локализаций увеличивается все более возрастающим темпом, в том числе и в онкологической педиатрии. В качестве примеров можно привести терапевтические пары $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -SARTATE, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG. В ряде случаев для адъювантной терапии к ним добавляют ^{111}In - или ^{90}Y -DOTATATE [25]. Для терапии детей с медуллобластомой головного мозга используют терапевтические пары $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -8N9 или $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -3F8, а для позитивных соматостатин-рецепторных опухолей головного мозга — $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. Разработаны терапевтические пары для радиоиммунотерапии опухолей головного мозга на основе моноклональных антител (бевацизумаб) [26]. Если говорить о таких парах, как ^{131}I и ^{123}I , то в них нет биоэквивалентных нерадиоактивных лигандов, поскольку адресная доставка достигается через натрий-йодидный симпортер — трансмембранный белок, осуществляющий перенос йодид-ионов из внеклеточной среды в цитоплазму.

Тераностикой является также использование свойств одного и того же препарата для одновременного или последовательного проведения терапии и диагностики. Например, после проведения терапии препаратами на основе ^{131}I , ^{177}Lu , ^{188}Re , ^{153}Sm и др. выполняется посттерапевтическая сцинтиграфия/ОФЭКТ, позволяющая точно оценить распределение препарата в организме и наблюдать динамику в процессе лечения при выполнении повторных лечебных циклов.

В качестве одного из возможных подходов к решению сложной задачи дозиметрического планирования РНТ, то есть определения терапевтической активности РФП, для терапевтической пары радионуклидов $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ была предложена методика,

основанная на определении в абсолютных единицах активности меченного ^{123}I диагностического РФП, накопленного в опухолевом очаге [27]. Методика основана на сцинтиграфии шприца с содержащейся в нем диагностической активностью РФП, двухпроекционной сцинтиграфии пациента после инъекции этого РФП и определении его накопления в патологическом очаге при введении рассчитанной методом Монте-Карло поправки на поглощение и рассеяние гамма-излучения ^{123}I в теле пациента и в коллиматоре гамма-камеры. Была использована программа MCNP Монте-Карло-моделирования. Методика была успешно апробирована при сцинтиграфическом исследовании с инъекцией 30 МБк ^{123}I -MIBG младенцу с нейробластомой [28].

Определение лучевой нагрузки

Трудности в выборе оптимальной активности вводимого в организм РФП обуславливают актуальность связанной с таким выбором проблемы повышения точности оценки лучевой нагрузки на пациента при РНД и РНТ. В настоящее время разработана и широко используется система расчетного определения лучевых нагрузок на взрослых и детей, основанная на математическом аппарате так называемого MIRD-формализма. Она основана на вычислении органных и очаговых доз внутреннего облучения в виде произведения двух сомножителей, один из которых учитывает геометрию облучения органа-мишени от органов-источников и радиационно-физические характеристики испускаемых излучений, а второй характеризует физиологическую составляющую процесса внутреннего облучения в виде так называемой функций удержания РФП в органах-источниках. Далее по значениям доз облучения всех органов-мишеней рассчитывается удельная эффективная доза на 1 МБк активности введенного РФП. Ее значения, а также значения эквивалентных доз внутреннего облучения 19 органов у 5 возрастных групп пациентов были табулированы для 169 различных РФП в Публикациях 53, 80, 106 и 128 МКРЗ [29–32], частично про-

дублированных в отечественных методических рекомендациях [17, 25].

Основным достоинством такого подхода является удобство его практического применения, поскольку лучевая нагрузка на пациента вычисляется простым перемножением значений активности введенного РФП и табулированной удельной эффективной дозы. К другому достоинству следует отнести достаточно высокую точность определения значений радиационно-физического сомножителя в основной формуле MIRD-формализма, хотя исчерпывающее решение проблемы его индивидуализации еще не получено. Этого удалось достигнуть за счет эффективного использования метода Монте-Карло-моделирования процессов эмиссии, переноса и поглощения бета- и гамма-излучения в геометрических и антропоморфных фантомах взрослых людей и детей различного возраста и пола, в том числе в воксельных фантомах реальных людей, сформированных по результатам МРТ или КТ [33].

Однако другой, физиологический сомножитель определяется путем экстраполяции фармакокинетических данных с лабораторных животных на условного человека, из-за чего его точность не соответствует статусу индивидуализированной оценки для конкретного пациента. При этом никак не учитываются ни возрастные изменения параметров функции удержания РФП у детей, ни, тем более, их зависимость от типа и степени тяжести заболевания. Другой недостаток — дифференцировка значений удельной эффективной дозы только по возрастным категориям при игнорировании массы тела, пола исследуемого пациента и протокола выполнения конкретных ядерно-медицинских процедур, что особенно критично для детей. Следует отметить, что оба этих недостатка свойственны как отечественным нормативным документам [17, 25], так и международным рекомендациям [29–32].

За последнее время появилась еще одна задача в рамках проблемы определения лучевой нагрузки на пациента в ядерной медицине. Она связана с использованием гибридных установок ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ как для первичной диагностики патологи-

ческих процессов, так и для оценки эффективности проводимого лечения и выявления рецидивов, в том числе и при РНТ. При таких исследованиях внутреннее облучение пациента от введенного в организм РФП суммируется с радиационным воздействием от внешнего рентгеновского излучения КТ-сканера. В частности, было показано, что у детей средняя эффективная доза от КТ всего тела составляет 20,3 мЗв при общей лучевой нагрузке от ПЭТ/КТ-исследований 24,8 мЗв [34]. Однако методических трудностей в оценке дозы облучения от КТ при этом не возникает, поскольку уже давно разработаны общепринятые рекомендации по конкретизации референсных диагностических уровней рентгеновского излучения и по расчету соответствующих значений эффективной дозы, в том числе и для детей [35, 36]. Конкретные рекомендации по определению эффективной дозы облучения при 11 различных КТ-исследованиях детей 5 возрастных групп приведены в отечественном нормативном документе МУ 2.6.1.3584-19 [37].

Радиационный риск и эффективная доза

Как известно, вторичные злокачественные опухоли могут с определенной, хотя и достаточно низкой вероятностью возникать у пациентов как побочный эффект лучевой терапии онкологических заболеваний. Канцерогенный эффект радиации проявляется по прошествии минимального латентного периода, составляющего от 2 до 10 лет для разных видов рака, при дозе в нормальных органах и тканях около 100 мГр и более у взрослых и несколько меньше у детей. При меньших дозах ионизирующего излучения канцерогенный эффект радиации у человека не установлен. Тем не менее, в последние годы было выявлено увеличение онкологической заболеваемости у взрослых лиц, которым в детстве многократно проводили высокодозную диагностическую КТ [38]. Эти данные послужили причиной повышения внимания к обоснованности назначения и проведения процедур лучевой

диагностики и ядерной медицины как у взрослых, так и у детей.

Поэтому важнейшим критерием оценки адекватности радиационно-гигиенического сопровождения РНД и РНТ является радиационный риск (РР) возникновения радиационно-индуцированных солидных опухолей и лейкозов, в том числе и вторичных у онкологических больных, тогда как РР генетических повреждений существенно ниже [39]. Особенно важно снижение РР при ядерно-медицинских процедурах у детей, поскольку чем меньше возраст пациента на момент диагностического или терапевтического облучения, тем больше шансов у него дожить до возникновения вторичного радиационно-индуцированного канцерогенеза. В частности, дети, подвергшиеся воздействию излучения в более раннем возрасте, в целом подвержены более высокому риску индукции рака от ионизирующей радиации, чем взрослые. Например, у 1-летнего ребенка и 10-летнего ребенка риск индукции рака может быть соответственно примерно в 3 и 2 раза выше, чем у 40-летнего взрослого при одинаковом уровне радиационного воздействия [5]. Кроме того, у девочек риск возникновения рака на 30–40 % выше, чем у мальчиков с таким же уровнем воздействия, в основном из-за риска развития рака молочной железы (рис. 2).

Что касается РР при РНТ детей, то следует отметить, что с клинической точки зрения не совсем корректно говорить о возникновении вторичного радиационно-индуцированного рака у тех больных с уже имеющимися метастатическими поражениями, которым проводят РНТ. Эти пациенты, в том числе и дети, имеют небольшой шанс дожития до появления вторичных опухолей. Как известно, при РНТ интенсивному внутреннему облучению подвергаются не только опухолевые очаги, но и другие нормальные органы и ткани. Тем не менее, для них угроза вторичного радиационного канцерогенеза становится вполне реальной при успешном исходе лечения основного заболевания, что обуславливает актуальность получения соответствующих оценок РР не только для РНД, но и для РНТ [40].

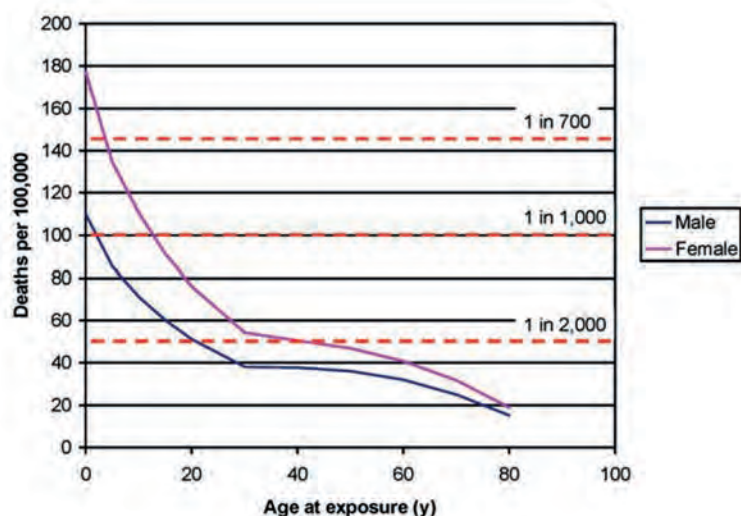


Рис. 2. Пожизненный риск смерти от рака в зависимости от пола и возраста в момент радиационного воздействия в дозе 10 мЗв на основе отчета BEIR VII фазы 2 [51]. Пунктирными линиями обозначены относимые уровни риска 1 из 700, 1 из 1000 и 1 из 2000 облученных лиц, соответствующие среднему по полу риску для 1, 10 и 40 лет соответственно [5]

Fig. 2. Lifetime risk of death from cancer by gender and age at the time of exposure to radiation at a dose of 10 mSv based on the BEIR VII phase 2 report [51]. The dashed lines indicate the attributable risk levels of 1 in 700, 1 in 1000 and 1 in 2000 exposed persons, corresponding to the sex-average risk for 1, 10 and 40 years [5]

При дозиметрическом планировании РНТ было бы более уместным говорить о риске не радиационно-индуцированного канцерогенеза, а возникновения миелотоксичности и нефротоксичности, которые могут стать препятствием для проведения дальнейших курсов РНТ и (или) существенно снижают качество жизни ребенка. Однако, в отличие от стохастического эффекта канцерогенеза, указанные лучевые осложнения относятся к детерминированным (пороговым) радиобиологическим эффектам, для которых вероятность возникновения и степень тяжести зависят не только от полученной дозы и мощности дозы внутреннего облучения, но и, прежде всего, от индивидуальной радиочувствительности критических органов и общего состояния организма больного. В связи с этим зависимость проявления клинически значимых лучевых осложнений от всех этих плохо формализуемых факторов обуславливает отсутствие исследований по оценке РР для подобных радиационно-индуцированных эффектов при РНТ и, тем более, отсутствие пригодных для РНТ соответствующих радиационно-эпидемиологических моделей.

К настоящему времени предложено несколько радиационно-эпидемиологических моделей для оценки РР канцерогенеза, в том числе и при медицинском диагностическом облучении. Наиболее известными из них являются модели РР, предложенные профильными организациями: МКРЗ, НКДАР ООН и BEIR (Комитет по биологическим эффектам ионизирующей радиации НКРЗ США — Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation). Модель BEIR была использована в качестве алгоритма для автоматического калькулятора РР в рентгенорадиологических исследованиях взрослых и детей (13 типовых процедур рентгенографии, 18 — рентгеновской КТ, 5 — рентгеноскопии, 16 — радионуклидной диагностики, 9 — интервенционной радиологии) [41].

Модель МКРЗ является базой для отечественных методических рекомендаций МУ 2.6.1.0098–15 по определению такого же РР [42]. Однако эти рекомендации не позволяют точно оценивать РР для детей, поскольку расчет можно проводить только для единственной возрастной категории моложе 18 лет. Сравнительно недавно была утверждена доработанная версия тех же методиче-

ских указаний под шифром МР 2.6.1.0215-20 [43], где этот недостаток был частично устранен путем приведения отдельно для мальчиков и девочек 4 возрастных групп значений пожизненного риска смерти по причине рака после облучения дозой 1 мГр.

Строго говоря, все эти модели предназначены для получения общих оценок РР в той популяции в целом, к которой относится данный пациент, и не позволяют учитывать его индивидуальную радиочувствительность. Тем не менее, в литературе все чаще стали появляться работы, в которых данная концепция используется для прогнозирования не только популяционных, но и индивидуальных оценок РР при РНД-исследованиях как у детей [44], так и у взрослых [45]. Для РНТ пока получены лишь ретроспективные оценки уже состоявшегося радиационно-индуцированного канцерогенеза при радиойодотерапии рака щитовидной железы [46] и гипертиреоза у взрослых и детей [47], то есть не прогнозные оценки РР в строгом смысле данного понятия.

Таким образом, для определения индивидуальных значений РР в РНД-исследованиях пока отсутствует общепринятая модель, а в РНТ концепция прогнозирования РР вторичного лучевого канцерогенеза пока вообще не применяется и соответствующие исследования не проводятся. Однако основные трудности определения РР обусловлены даже не этими обстоятельствами, а тем, что в основе всех радиационно-эпидемиологических моделей лежит концепция эффективной дозы, которая первоначально была разработана МКРЗ для целей радиационной защиты персонала, то есть для условий хронического профессионального облучения, но стала повсеместно применяться для оценки совокупного ущерба для организма при однократном медицинском облучении человека. В соответствии с рекомендациями МКРЗ [1] и отечественным нормативным документом НРБ-99/2009 [3], эффективная доза E рассчитывается согласно известной формуле:

$$E = \sum_T w_T H_T, \quad (1)$$

где w_T — взвешивающий коэффициент радиочувствительности для ткани T , а H_T —

эквивалентная доза облучения ткани T . Суммирование производится по всем органам и тканям организма человека, считающимся чувствительными к индукции радиационно-индуцированных стохастических эффектов.

Данная концепция теперь подвергается жесткой критике, в которой главными аргументами является несостоятельность тканевых весовых коэффициентов w_T для условий внутреннего облучения в ядерной медицине, а также игнорирование эффектов пространственной неравномерности и мощности дозы облучения, отсутствие дифференцировки по возрасту, полу и массе тела пациента и т.д. [48]. Было показано, что совокупное действие всех этих факторов приводит к неопределенности $\pm 50\%$ в определении эффективной дозы E по сравнению с таковой для референсного пациента, а оценка РР вторичного радиационно-индуцированного рака может отличаться от реальной на 1–2 порядка величины [49].

В качестве альтернативы концепции эффективной дозы была предложена концепция эффективного риска, позволяющая устранить большинство из перечисленных выше недостатков [50]. Вместо вычисления эффективной дозы E предлагается в рамках новой концепции рассчитывать эффективный риск возникновения радиационно-индуцированных опухолей R также как взвешенную сумму органов эквивалентных доз, но в которой вместо тканевых коэффициентов w_T предлагается использовать парциальные значения РР канцерогенеза для каждого из критических органов:

$$R = \sum_T r_T H_T, \quad (2)$$

где r_T — это специфический для ткани риск рака в течение жизни (на единицу эквивалентной дозы для ткани T). Значения коэффициентов r_T в зависимости от возраста, пола и облучаемого органа табулированы в работе Brenner DJ [50] в соответствии с рекомендациями BEIR-VII (NRC, 2005) [51].

Однако пока этот подход не нашел применения в клинической практике медицинского облучения и остается предметом оживленных дискуссий.

Оценивая ситуацию в целом, можно констатировать, что проблема точного определения значений РР в ядерной медицине, особенно для детей, еще весьма далека от своего успешного решения.

Методическое обеспечение ядерно-медицинских процедур у детей

Помимо перечисленного выше, к актуальным проблемам следует отнести также ряд нерешенных вопросов методического обеспечения процедур РНД и РНТ у детей.

Прежде всего, следует отметить возрастание интереса профессионалов-радиологов к вопросам методического и радиационно-гигиенического обеспечения процедур РНД и РНТ у детей. В частности, сравнительно недавно появился журнал *Pediatric Nuclear Medicine*. В современных публикациях все чаще обращается внимание на существенно более высокую радиочувствительность у детей по сравнению с взрослыми. Данное обстоятельство и более высокая продолжительность прогнозируемого дожития в силу меньшего возраста на момент обследования обуславливают более высокие значения РР возникновения вторичных опухолей, чем у взрослых.

При этом подчеркивается, что основной мерой обеспечения РБ ребенка при назначении ему той или иной ядерно-медицинской процедуры является не только наличие клинических показаний к ее проведению, но и отсутствие альтернативных процедур без использования источников ионизирующих излучений, обеспечивающих такую же диагностическую и/или терапевтическую эффективность. Именно в такой ситуации врач-радиолог должен проявить профессиональную принципиальность, невзирая на возможность возникновения конфликта интересов со специалистом, назначившим данную процедуру без достаточных клинических показаний.

Если ядерно-медицинская процедура назначена клинически обоснованно, то необходимо решать следующий методический вопрос — убедить пациента в необходимости ее проведения. Как известно, подавляющее большинство пациентов в той или иной

степени проявляет синдром радиофобии по отношению именно к процедурам с использованием диагностических и терапевтических РФП, почему-то не проявляя его при назначении рентгенодиагностических исследований. Для убеждения взрослых пациентов достаточно краткой беседы с врачом-радиологом о существенном преобладании клинической пользы назначенной процедуры по сравнению со связанным с ней радиационным риском. Однако в ядерно-медицинской педиатрии приходится убеждать как самого ребенка, который боится уколов и не может долго лежать в неподвижном состоянии при исследовании, так и родителей ребенка, у которых синдром радиофобии проявляется значительно сильнее. В эмоционально-психологическом плане убеждение родителей часто представляет собой настолько сложную задачу, что ее решению посвящены некоторые публикации [21, 52]. В частности, в работе Kasraie N предложено 12 «стратегий» общения с родителями [52]. Среди них следует выделить:

- Объяснение пользы для улучшения здоровья ребенка при проведении назначенной ядерно-медицинской процедуры. Устное объяснение нужно проводить в доброжелательной тональности без негативных аргументов и, тем более, без запугивания. Его рекомендуется дополнять заранее заготовленной памяткой или листовкой, содержание которой должно быть адаптировано к лицам без каких-либо знаний в области ядерной медицины.
- Направление родителей к другим источникам медицинской информации о необходимости проведения данной процедуры, которые адаптированы к уровню радиологических знаний родителей и обладают достоверной доказательной базой. В качестве таких источников можно выбрать соответствующие калькуляторы РР, например [41]. При этом следует предостеречь относительно обращения к непрофессиональным источникам в СМИ.
- Избегание при личной беседе терминов, не понятных для родителей, типа «дозовый индекс», «эффективная доза», «вводимая активность», «воздушная керма» и т.д.

- Сравнение уровня медицинского облучения ребенка с уровнем естественного радиационного фона. Такое сравнение может быть как относительным, так и в абсолютных единицах эффективной дозы, но последнее — только при достаточной радиологической компетенции родителей. Результаты сравнения лучше представлять графически в разных формах, а не только устно.

При получении согласия родителей на проведение процедуры следует их проинструктировать о необходимости подготовки ребенка к ней и перед инъекцией проконтролировать правильность ее выполнения. Боязнь укола у ребенка лучше преодолевать путем отвлечения его внимания какой-либо игрушкой или картинкой, либо путем втягивания ребенка в беседу, задавая ему интересные для него вопросы. Если предполагается внутривенное введение седативных средств, то целесообразно обеспечить свободный доступ к венозному сосуду путем постановки катетера. Поскольку объем внутривенно вводимого РФП, как правило, невелик, необходимо развести оставшийся внутри шприца РФП в небольшом объеме физиологического раствора и снова повторить инъекцию. Особенно это важно для ^{99m}Tc -МАО (макроагрегат альбумина человека) и других РФП, прилипающих к внутренним стенкам шприца. Тот же самый прием должен быть использован и при пероральном введении терапевтических РФП.

Очень важно держать детей в полной неподвижности во время обследования, для чего необходимо использовать доступные способы иммобилизации. Для некоторых детей удастся добиться их засыпания, если обследование проводится в затемненном помещении с тихой музыкой. Успокаивающее воздействие и/или физическое удержание ребенка родителями возможны, но не всегда удаются. Иногда оказываются полезными просмотр любимых мультфильмов или контакт с любимой мягкой игрушкой. Если этого не происходит, то целесообразно использовать мягкие (для младенцев) либо жесткие (для школьников) застёжки-липучки, либо эластичные бинты разной ширины, но без чрезмерного давле-

ния на конечности. Для младенцев и детей младшего возраста механическая иммобилизация может оказаться неэффективной, и поэтому лучше заранее запланировать седативную премедикацию. Процесс визуализации не должен прерываться независимо от того, проснулся и/или плачет ребенок. Его надо обязательно завершить, успокаивая ребенка всеми возможными способами или незначительно сократив продолжительность регистрации изображений.

Вид и дозу вводимого в организм ребенка седативного средства устанавливает врач-радиолог, хотя в острых случаях может быть поставлен вопрос о привлечении анестезиолога. В процессе обследования персонал должен следить за ребенком на предмет угнетения дыхания или неправильного глотания с момента седатации или анестезии до конца исследования. Он должен быть всегда готовым к резкому изменению состояния пациента и иметь в непосредственной доступности средства реанимации.

Важным вопросом является предварительное мочеиспускание непосредственно перед укладкой пациента на рабочий стол гамма-камеры, ПЭТ/КТ- или ОФЭКТ/КТ-сканера и его иммобилизацией с целью исключения наложения изображения мочевого пузыря с радиоактивным содержимым на изображения находящихся в той же области тела других анатомических структур. Такая процедура достаточно просто реализуется у детей школьного возраста и, в большинстве случаев, младшего возраста. Однако у некоторых из последних в ходе визуализации из-за переполненного мочевого пузыря могут возникнуть позывы к произвольному мочеиспусканию, в том числе из-за повышенной нервозности. У таких детей и у младенцев эти позывы могут вызвать произвольные движения тела, приводящие к искажению регистрируемых изображений. Если предварительное мочеиспускание было неполным и/или ожидается мочеиспускание в ходе обследования, следует в мочевой пузырь ввести баллонный катетер, защитив детектирующую головку сканера листом свинца от гамма-излучения из мочевого пузыря. С целью снижения лучевой нагрузки на ребенка,

особенно на слизистую мочевого пузыря, после завершения исследования родителям следует порекомендовать более частую смену памперсов (пеленок) и повышенный режим гидратации.

По сравнению со взрослыми пациентами, процедура ядерно-медицинской визуализации у детей более критична по отношению к выбору коллиматора, размеров пиксела регистрируемого изображения и продолжительности исследования. Коллиматор должен обладать оптимальными параметрами чувствительности и пространственного разрешения, позволяющими достоверно выявлять малоразмерные очаги патологического накопления РФП. С этой целью можно пользоваться опцией увеличения изображения, но следует помнить, что при этом неизбежно возрастает его зашумленность вследствие снижения количества регистрируемых импульсов на один пиксел изображения. Если нельзя избежать произвольных движений тела ребенка, то рекомендуется использовать средства и программное обеспечение коррекции влияния таких движений аналогично тому, как это делают при дистанционной лучевой терапии. Практика визуализации детей методами ОФЭКТ и ПЭТ показывает, что точность выявления малоразмерных аномалий накопления РФП возрастает при умелом использовании алгоритмов реконструкции и фильтрации изображений, особенно с использованием алгоритма 3D OSEM (максимизации математического ожидания функции максимума правдоподобия по упорядоченным подмножествам проекционных данных) [21]. При исследованиях детей на гибридных установках ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ предпочтительнее использовать низкодозовый режим рентгеновской КТ, а при повторных исследованиях этот режим КТ становится обязательным.

Выводы

1. Радионуклидная диагностика в педиатрии, особенно с использованием гибридных ОФЭКТ/КТ- и ПЭТ/КТ-сканеров, позволяет в ряде случаев получать уни-

кальную диагностическую информацию, не доступную при использовании других средств и методов медицинской визуализации.

2. Радионуклидная терапия в педиатрии при наличии клинических показаний стала безальтернативным методом лечения, особенно при дифференцированном раке щитовидной железы с отдаленными метастазами. При этом остаётся чрезвычайно важной задачей получение регистрационного удостоверения для терапевтических РФП в педиатрии. В России на данный момент не существует ни одного терапевтического РФП, официально разрешенного для применения у детей.

3. Оптимизация активности вводимого в детский организм диагностического РФП должна быть строго индивидуализированной с учетом типа РФП, протокола исследований и массы тела ребенка. Конкретные расчеты оптимальной активности целесообразно выполнять с использованием автоматических калькуляторов [23, 24], согласованных на международном уровне.

4. Отечественный нормативный документ МУ 2.6.1.3700–21 по расчету активности вводимых РФП не полностью отвечает критерию индивидуализации для детей, в связи с чем требуется его доработка.

5. К настоящему времени разработана простая методика определения лучевой нагрузки на взрослых и детей 4 возрастных категорий, представленная в отечественных и международных рекомендациях. Однако данная методика расчета эффективной дозы от внутреннего облучения требует уточнения и поэтому нуждается в доработке с учетом используемого радиофармпрепарата, протокола исследования и массы тела ребенка.

6. С появлением ядерно-медицинских гибридных установок в педиатрии общий уровень лучевой нагрузки на пациентов возрос за счет доминирования дозы внешнего облучения от рентгеновской КТ. С целью ее снижения необходимо в максимально возможной мере использовать низкодозовый режим КТ.

7. При назначении ядерно-медицинской процедуры детям помимо клинических показаний необходимо учитывать риск радиационно-индуцированного канцерогенеза, который по сравнению со взрослыми тем выше, чем ниже возраст ребенка.
 8. Конкретные расчеты РР для детей целесообразно проводить с использованием автоматического калькулятора [41], тогда как отечественный нормативный документ МР 2.6.1.0215–20 для расчета РР нуждается в дальнейшей доработке.
 9. В перспективе определение значений РР для конкретных процедур ядерной медицины в педиатрии будет выполняться с использованием концепции эффективного радиационного риска, а не эффективной дозы облучения.
 10. Проведение ядерно-медицинских процедур детям имеет ряд технологических и психологических особенностей, которые должны быть надежно освоены персоналом при его профессиональной подготовке [53].
- global initiative project. Part 2. Current standards and the path toward global standardization. *J Nucl Med.* 2016;57(7):1148-57. DOI: 10.2967/jnumed.115.169714.
 7. Ayres KL, Spottswood SE, Delbeke D, et al. Dose optimization of the administered activity in pediatric bone scintigraphy: validation of the North American Consensus Guidelines. *J Nucl Med.* 2015;56(9):1391-4. DOI: 10.2967/jnumed.115.156141.
 8. Наркевич БЯ, Рыжков АД, Комановская ДА и др. Оценка радиационных рисков при проведении ОФЭКТ/КТ костей скелета. *Медицинская физика.* 2019;3(83):66-74. [Narkevich BYa, Ryzhkov AD, Komanovskaya DA, et al. Estimation of radiation risks in SPECT/CT of skeletal bones. *Medical Physics.* 2019;3(83):66-74 (In Russian)].
 9. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q Nucl Med Mol Imaging.* 2010;54(4):411-28.
 10. Kwatra N. Nuclear Medicine Therapy in Pediatric Oncology. SPR Postgraduate Course April 28, 2015. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pedrad.org/LinkClick.aspx?fileticket=nNgGqxxMCKA%3D&portalid=5> (дата обращения 24.11.2021).
 11. Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy. *Radiographics.* 2016;36(1):258-78. DOI: 10.1148/rg.2016150099.
 12. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med.* 2011;52(7):1041-7. DOI: 10.2967/jnumed.110.085100.
 13. Pizzoferrero M, Cassano B, Altini C, et al. Imaging post-¹⁷⁷Lu-peptide receptor radionuclide therapy in a child with advanced progressive somatostatin-receptor-positive medulloblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:937-9. DOI: 10.1007/s00259-020-04966-w.
 14. Xu L, Liu Q, Liu Y, Pang H. Parameters influencing curative effect of ¹³¹I therapy on pediatric differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study. *Med Sci Monit.* 2016;(22):3079-85. DOI: 10.12659/msm.896876.
 15. ICRP Publication 135. Diagnostic reference levels in medical imaging. *Ann ICRP.* 2017;46(1):144 p. DOI: 10.1177/0146645317717209.
 16. Applying radiation safety standards in nuclear medicine. Safety reports series No. 40. IAEA, Vienna, 2005:124 p.
 17. МУ 2.6.1.3151–13. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. М. 2014. 36 с. [МУ 2.6.1.3151–13. Evaluation and accounting of effective doses in patients during radionuclide diagnostic studies. Moscow, 2014. 36 p. (In Russian)].

Список литературы / References

1. Публикация 105 МКРЗ. Радиационная защита в медицине. С.-Петербург: 2011. 66 с. [ICRP Publication 105. Radiation protection in medicine. Ann. ICRP. 2007;37(6):66 p. (In Russian)].
2. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. IAEA safety standards series N. SSG-46. Vienna, IAEA, 2018; 340 p.
3. СанПиН 2.6.1.2523–09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы. М.: 2009. 100 с. [SanPiN 2.6.1.2523–09. Radiation safety standards NRB-99/2009. Moscow: 2009, 100 p. (In Russian)].
4. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010): Санитарные правила и нормативы. М.: 2010. 83 с. [Basic sanitary rules for ensuring radiation safety OSPORB-99/2010. SP 2.6.1.2612–10. Moscow, 2010, 83 p. (In Russian)].
5. Fahey FH, Bom NH-S, Chiti A, et al. Standardization of administered activities in pediatric nuclear medicine: a report of the first nuclear medicine global initiative project. Part 1. Statement of the Issue and a review of available resources. *J Nucl Med.* 2015;56(4):646-51. DOI: 10.2967/jnumed.114.152249.
6. Fahey FH, Bom NH-S, Chiti A, et al. Standardization of administered activities in pediatric nuclear medicine: a report of the first nuclear medicine

18. МУ 2.6.1.1798–03. Оценка, учет и контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. М. 2004. 27 с. [MU 2.6.1.1798–03. The estimation and control of effective doses in the course of radionuclide diagnostic investigation. Moscow, 2004. 27 p. (In Russian)].
19. Treves ST, Parisi MT, Gelfand MJ. Pediatric radiopharmaceutical doses: new guidelines. *Radiology*. 2011;261(2):347–9. DOI: 10.1148/radiol.11110449.
20. Lassmann M, Biassoni M, Monsieurs M, et al. The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(5):796–8. DOI: 10.1007/s00259-007-0370-0.
21. Koizumi K, Masaki H, Matsuda H, et al. Japanese consensus guidelines for pediatric nuclear medicine. Part 1: Pediatric radiopharmaceutical administered doses (JSNM pediatric dosage card). Part 2: Technical considerations for pediatric nuclear medicine imaging procedures. *Ann Nucl Med*. 2014;28(5):498–503. DOI: 10.1007/s12149-014-0826-9.
22. Lassmann M, Treves ST. Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):1036–41. DOI: 10.1007/s00259-014-2731-9.
23. Dosage calculator. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/> (дата обращения 24.11.2021).
24. Pediatric injected activity tool. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.snmmi.org/clinicalpractice/pediatrictool.aspx> (дата обращения 24.11.2021).
25. МУ 2.6.1.3700–21. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. М.: 2021. [MU 2.6.1.3700–21. Assessment and registration of effective doses in patients during radionuclide diagnostic studies. Moscow: 2021 (In Russian)].
26. Cimini A, Ricci M, Chiaravallotti A, Filippi L, Schillaci O. Theragnostic aspects and radioimmunotherapy in pediatric tumors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3849. DOI: 10.3390/ijms21113849.
27. Лысак ЮВ, Климанов ВА, Наркевич БЯ. Количественная сцинтиграфия для контроля доз внутреннего облучения патологических очагов при радионуклидной терапии. Медицинская физика. 2016;4(72):63–71. [Lysak SE, Klimanov VA, Narkevich BYa. Quantitative scintigraphy to control doses of internal exposure to pathological foci during radionuclide therapy. *Medical Physics*. 2016;4(72):63–71. (In Russian)].
28. Лысак ЮВ, Гончаров МО, Наркевич БЯ, Ширяев СВ. Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017;62(1):49–55. [Lysak SE, Goncharov MO, Narkevich BYa, Shiryayev SV. Application of the Monte Carlo method to improve the accuracy of dosimetric planning of radionuclide therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017;62(1):49–55. (In Russian)].
29. ICRP Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Ann ICRP*. 1987;18(1–4):377 p.
30. ICRP Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP 53. *Ann ICRP*. 1998;28(3):126p. DOI: 10.1016/s0146-6453(99)00006-8.
31. ICRP Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A Third amendment to ICRP 53. *Ann ICRP*. 2008;38(1–2):197 p. DOI: 10.1016/j.icrp.2008.08.003.
32. ICRP Publication 128. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A compendium of current information related to frequently used substances. *Ann ICRP*. 2015;44(2S):321 p. DOI: 10.1177/0146645314558019.
33. ICRP Publication 110. Adult reference computational phantoms. *Ann ICRP*. 2009;39(2):164 p. DOI: 10.1016/j.icrp.2009.09.001.
34. Chawla SC, Federman N, Zhang D, et al. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol*. 2010;40(5):681–6. DOI: 10.1007/s00247-009-1434-z.
35. Vassileva J, Rehani M. Patient grouping for dose surveys and establishment of diagnostic reference levels in paediatric computed tomography. *Radiat Protect Dosimetry*. 2015;165(1–4):81–5. DOI: 10.1093/rpd/ncv113.
36. Radiation Protection N° 185. European guidelines on diagnostic reference levels for paediatric imaging. 2018. [Электронный ресурс]. URL: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiruoXI3_rrAhWllYsKHUVCC6gQFjADegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.kinder-radiologie.org%2Fmedia%2Fdocument%2F19202%2FRP-185-Ped-DRLs.pdf&usq=AOvVaw1VnuPn3cOq9KS_RkACXXy9 (дата обращения 24.11.2021).
37. МУ 2.6.1.3584–19. Изменения в МУ 2.6.1.2944–11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований». М.: 2019. 18 с. [MU 2.6.1.3584–19. Changes to MU 2.6.1.2944–11 “Control of effective doses of radiation to patients during medical X-ray examinations.” Moscow: 2019. 18 p. (In Russian)].
38. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent

- risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9840):499-505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
39. Communicating radiation risks in pediatric imaging: Information to support health care discussions about benefit and risk. WHO. 2016. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/radiation-risks-paediatric-imaging/en/ (дата обращения 24.11.2021).
40. ICRP Publication 140. Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. *Ann ICRP*. 2019;48(1):102p. DOI: 10.1177/0146645319838665.
41. Risk Calculator. [Электронный ресурс]. https://www.xrayrisk.com/calculator/select_study.php?id=35 (дата обращения 24.11.2021).
42. МУ 2.6.1.098-15. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. М.: 2015. [МУ 2.6.1.098-15. Assessment of radiation risk in patients during X-ray and radiological studies. Moscow: 2015 (In Russian)].
43. МР 2.6.1.0215-20. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. М.: 2020. 29 с. [MR 2.6.1.0215-20. Assessment of radiation risk in patients during X-ray studies. Moscow, 2020. 29 p. (In Russian)].
44. Alessio AM, Kinahan PE, Manchanda V, et al. Weight-based, low-dose pediatric whole-body PET/CT protocols. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1570-8. DOI: 10.2967/jnumed.109.065912.
45. Huang B, Wai-Ming M, Khong P-L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009;251(1):166-74. DOI: 10.1148/radiol.2511081300.
46. Iyer NG, Morris LGT, Tuttle RM, et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T_1N_0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4439-46. DOI: 10.1002/cncr.26070.
47. Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19(5):645-55. DOI: 10.1530/ERC-12-0176.
48. Fisher DR, Fahey FH. Appropriate use of effective dose in radiation protection and risk assessment. *Health Phys*. 2017;113(2):102-9. DOI: 10.1097/HP.0000000000000674.
49. Martin CJ. Effective dose: practice, purpose and pitfalls for nuclear medicine. *J Radiol Prot*. 2011;31(2):205-19. DOI: 10.1088/0952-4746/31/2/001.
50. Brenner DJ. We can do better than effective dose for estimating or comparing low-dose radiation risk. *Ann ICRP*. 2012;41(3/4):124-8. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.07.001.
51. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. Washington, DC: The National Academies Press. 2006; 422 p. DOI: <https://doi.org/10.17226/11340>.
52. Kasraie N, Jordan D, Keup Ch, Westra S. Optimizing communication with parents on benefits and radiation risks in pediatric imaging. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(5):809-17. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.01.032.
53. Veitch TA. Pediatric nuclear medicine. Part I: Developmental cues. *J Nucl Med Technol*. 2000;28(1):3-7.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

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.

Сведения об остальных авторах статьи

Наркевич Борис Ярославович — научный консультант НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, президент Ассоциации медицинских физиков России, доктор технических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, SPIN-код: 4931-8394, AuthorID: 600790.

Рыжков Алексей Дмитриевич — ведущий научный сотрудник, врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук, SPIN-код: 6472-4859, AuthorID: 424746.

NUCLEAR MEDICINE

Methodological Basis of Nuclear Medicine in Pediatric**A.S. Krylov¹, B.Ya. Narkevich^{1,2}, A.D. Ryzhkov¹**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; sultanat0111@mail.ru

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

Abstract

Methodological foundations of nuclear medicine in pediatrics are analyzed on the basis of literature data and personal experience. The main directions of radionuclide diagnostics and radionuclide therapy in children are briefly considered. The importance of accurate determination of the optimal value of the activity of a specific radiopharmaceutical administered to a child, considering his body weight and the study protocol, was noted. A tendency to an increase in the radiation load on patients is shown due to the widespread introduction into clinical practice of hybrid installations for radionuclide studies, when using which the dose of internal radiation from radiopharmaceuticals is supplemented by the dose of external radiation from X-ray CT. The need to consider the risk of radiation-induced carcinogenesis during nuclear medical procedures, the likelihood of which in children is significantly higher than in adults, is emphasized. The technological and psychological features of these procedures in children are discussed. The necessity of revision of domestic normative documents regulating the use of means and methods of nuclear medicine in pediatrics has been substantiated.

Key words: *nuclear medicine, SPECT/CT, PET/CT, children, radiopharmaceuticals, radiation exposure, radiation risk, methodology*

For citation: Krylov AS, Narkevich BYa, Ryzhkov AD. Methodological Basis of Nuclear Medicine in Pediatric. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1): 18-36 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-18-36

Information about the authors:

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

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

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

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ У БОЛЬНЫХ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЖЕЛУДКА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

Ю.Н. Виноградова¹, М.М. Ходжибекова², В.В. Рябчикова³, Т.А. Луцаева¹,
Н.В. Ильин¹

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова
Минздрава РФ; Россия 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

² АО Европейский медицинский центр; Россия 129090 Москва, ул. Щепкина, д. 35

³ Городская клиническая больница №31; Россия 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

Контакты: Виноградова Юлия Николаевна, winogradova68@mail.ru

Реферат

Актуальность: Экстранодальная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) желудка встречается в 60 % из числа всех поражений желудка лимфомой. В терапии применяют иммунохимиотерапию, лучевое и хирургическое лечение, но стандартов нет. В диагностике этого заболевания эндоскопический метод исследования является обязательным, но применение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ¹⁸F-ФДГ (ПЭТ/КТ) на разных этапах наблюдения и лечения, несмотря на наличие в российских рекомендациях указаний на их применение, мало освещено в литературе.

Цель — оценка чувствительности, специфичности и диагностической точности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ на этапах наблюдения и иммунохимиолучевого лечения больных экстранодальной ДВКЛ желудка.

Материал и методы: Изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения 23 первичных больных экстранодальной ДВКЛ желудка, получивших и закончивших иммунохимиотерапию по схеме R-СНОР и лучевое лечение в РНЦРХТ в период 2010–2018 гг. На всех этапах наблюдения проводили ПЭТ/КТ-исследование и фиброгастроуденоскопию (ФГДС) у всех пациентов.

Результаты: Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость всей группы больных экстранодальной ДВКЛ желудка составила 91,5 % и 100 % соответственно. Диагностическая точность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у больных экстранодальной ДВКЛ желудка до лечения составила 87 %, после иммунохимиотерапии — 91,3 %, после лучевой терапии — 100 %.

Заключение: Продемонстрирована высокая эффективность иммунополихимиолучевой терапии у больных экстранодальной ДВКЛ желудка. Показана целесообразность комплексного обследования у больных экстранодальной ДВКЛ желудка на всех этапах наблюдения и лечения для выработки долгосрочного прогноза.

Ключевые слова: экстранодальная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома желудка, ПЭТ/КТ, фиброгастроуденоскопия, иммунохимиолучевое лечение

Для цитирования: Виноградова Ю.Н., Ходжибекова М.М., Рябчикова В.В., Луцаева Т.А., Ильин Н.В. Возможности ПЭТ/КТ у больных экстранодальной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка на разных этапах терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):37-45.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-37-45

Введение

Частота экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ) увеличивается в последние 20–30 лет, и одним из наиболее частых мест поражения является желудок [1]. В последние годы хирургическое лечение отходит на второй план и заменяется иммунополихимиотерапией (ИПХТ), которая улучшила результаты лечения экстранодальной ДВКЛ с поражением желудка по критерию 5-летней беспрогрессивной выживаемости с 45 до 60 % [2–4].

Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ (ПЭТ/КТ) позволяет одновременно оценить структурные и метаболические изменения органов и тканей. Высокое прогностическое значение этого исследования на всех этапах течения заболевания показано при лимфоме Ходжкина (ЛХ), однако у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами результаты аналогичных работ неоднозначны, особенно при экстранодальных поражениях. По данным Okuyucu et al [5], высокий исходный SUV_{max} у больных экстранодальными НХЛ при ПЭТ/КТ являлся потенциальным фактором риска в плане ухудшения выживаемости; у 6 больных ДВКЛ с поражением желудка SUV_{max} колебался от 10 до 40. По данным Ходжибековой М.М. [6], при локализации поражения ниже уровня диафрагмы чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении нодального и экстранодального поражения у больных ЛХ и агрессивными НХЛ существенно превосходила КТ и составила 98,1 % и 68,5 % соответственно. В целом чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении злокачественного поражения лимфатических узлов и экстранодального поражения составила 97 % и 93,5 %, что превосходит таковую при КТ — 87,3 % и 80,9 %. ПЭТ/КТ-исследование эффективно дополняет результаты фиброгастроскопии при агрессивной НХЛ желудка, но не при MALT-НХЛ [7, 8]. Практически отсутствуют данные о диагностической точности ПЭТ/КТ при агрессивных экстранодальных лимфо-

мах с поражением желудка на разных этапах клинического течения заболевания.

Цель работы — оценка чувствительности, специфичности и диагностической точности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных экстранодальной ДВКЛ с поражением желудка на разных этапах клинического течения заболевания и терапии.

Материал и методы

Изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения 23 первичных больных экстранодальной ДВКЛ желудка в возрасте 25–69 лет, получавших и закончивших комбинированное лечение (ИПХТ + лучевая терапия) в период 2010–2018 гг. в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга. Согласно специальной стадивирующей классификации лимфом желудка (табл. 1) [9], I стадия была выявлена у 8 больных, II стадия — у 15 пациентов.

Признаки специфической интоксикации наблюдали у 9 пациентов.

Критериями включения были: пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом экстранодальной ДВКЛ желудка, получившие 3–4 курса ИПХТ и лучевую терапию 30–36 Гр на весь объем желудка и парагастральные лимфоузлы и вошедшие в полную или частичную ремиссию. Больные, получавшие хирургическое лечение, а также с резистентностью к проведенному лекарственному лечению и с первичным прогрессированием на фоне первой линии ИПХТ, в исследование не включались. Критериями исключения также были ВИЧ-инфекция и синхронные первично-множественные опухоли.

Поражение желудка наблюдали во всех его отделах в различных формах: экзофитная, инфильтративная, инфильтративно-язвенная, смешанная. Кроме поражения желудка у больных II стадии в опухолевый процесс вовлекались: парагастральные лимфоузлы (10 пациентов), парааортальные лимфоузлы (8 больных), селезенка (4 пациента). По критериям международного прогностического индекса (возраст бо-

Таблица 1

Клиническая классификация лимфом желудочно-кишечного тракта**Clinical classification of extranodal gastrointestinal lymphomas**

Стадии	Степень поражения
I	Опухоль в пределах желудочно-кишечного тракта (без пенетрации серозной оболочки), или одиночный первичный очаг, или множественные очаги в пределах одного органа
II	Опухоль, выходящая за пределы желудочно-кишечного тракта, с вовлечением лимфатических узлов
II ₁	Локальные лимфатические узлы: парагастральные в случае поражения желудка или мезентеральные для лимфом любого отдела кишечника
II ₂	Отдаленные лимфатические узлы: парааортальные и паракавальные тазовые
II E	Пенетрация серозного покрова в сочетании или без прорастания прилежащих органов: поджелудочная железа, ободочная кишка, печень; перфорация с перитонитом
IV	Поражение желудочно-кишечного тракта с вовлечением супрадиафрагмальных лимфатических узлов или диссеминированные экстранодальные очаги с любым объемом поражения лимфатического аппарата

лее 60 лет, повышенный уровень ЛДГ, вовлечение свыше 1 экстранодального очага, ECOG ≥ 2) 10 больных относились к низкому, 13 пациентов — к низкому, промежуточному уровням риска. Средний период наблюдения группы составил $48,0 \pm 2,8$ мес (от 13 до 84 мес).

Все больные получали ИПХТ по схеме R-CHOP (3–4 курса) и дистанционную лучевую терапию, которую осуществляли в РНЦРХТ на линейных ускорителях электронов с граничной энергией 6 МэВ до суммарных очаговых доз 30–36 Гр классическим обычным фракционированием в условиях 2D (10 больных) или 3D-планирования (13 пациентов) на весь объем желудка и парагастральные лимфоузлы у всех больных.

Фиброгастродуоденоскопию и ПЭТ/КТ-исследования у всех больных проводили до лечения, через 2–3 нед после ИПХТ и через 3 мес после завершения лучевой терапии. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ оценивали визуально согласно 5-бальной шкале Deauville (DC) с применением количественной методики — определения стандартизированного показателя накопления (SUV_{max}). Интерпретация результатов ПЭТ/КТ по шкале Deauville проводилась комплексно с учетом клинических и исходных

ПЭТ-данных. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018 г. [10], после завершения этапа лечения результаты DC = 1, 2, 3 считаются негативными и свидетельствуют о полной ремиссии; DC = 4, 5 с уменьшением уровня накопления ^{18}F -ФДГ по сравнению с исходным в патологическом очаге свидетельствует о частичном метаболическом ответе, а DC = 4, 5 с увеличением уровня накопления РФП или с появлением новых очагов — о прогрессировании заболевания. Лучевые реакции, непосредственные и отдаленные результаты оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11], критериями Cheson [12–14], классификацией RTOG/EORTC и шкалой CTC-NCIC [15]. Сравнение различий показателей проводили с применением критериев Фишера и Стьюдента, оценивали общую и безрецидивную выживаемость по методике Каплана–Мейера.

Результаты

Запланированная программа лечения больных, включённых в исследование, была полностью выполнена у всех 23 пациентов. После ИПХТ полный ответ установ-

лен у 17 (73,9 %), частичный — у 6 (26,1 %) больных. После лучевой терапии у всех (100 %) больных получена полная ремиссия. Рецидивов заболевания выявлено не было при сроке наблюдения от 15 до 84 мес.

Два пациента 57 и 68 лет умерли в ремиссии по основному заболеванию через 11 и 43 мес наблюдения от осложнений ранее длительно существующей сердечно-сосудистой патологии (инфаркт, сердечно-сосудистая недостаточность). Вторую опухоль (аденокарцинома желудка) выявили у 1 больной через 20 мес наблюдения; после успешного оперативного лечения больная находится в ремиссии в течение 84 мес.

При среднем сроке наблюдения за больными $48 \pm 5,2$ мес показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости составили $91,5 \pm 1,5$ % и 100 % соответственно. Общие лучевые реакции легкой степени отмечены у всех пациентов в виде утомляемости, сонливости, снижения аппетита и не требовали перерыва в лучевом лечении, ранее эти симптомы не наблюдались.

Из 23 исходно (до лечения) обследованных больных экстранодальной ДВКЛ желудка поражение этого органа по обоим диагностическим методам — ПЭТ/КТ и эндоскопическое исследование — выявлено у 20 (87,0 %) пациентов; у 3 больных (13,0 %) по данным ПЭТ/КТ не обнаружено признаков поражения желудка при очевидном его наличии по данным эндоскопии.

При анализе данных ПЭТ/КТ исходный средний SUV_{max} в желудке составлял $14,2 \pm 1,6$ (2,0–26,6), причем в разных отделах желудка он отличался. У всех 20 больных с исходными данными ПЭТ/КТ о наличии поражения желудка после ИПХТ метаболическая активность в желудке снижалась на 50–100 %.

После завершения ИПХТ у 17 из 23 (73,9 %) обследованных на этом этапе лечения пациентов получены результаты полного отсутствия поражения желудка, что полностью соответствовало клиническим и эндоскопическим данным, свидетельствующим в пользу полной клинико-метаболической ремиссии. Следует отметить,

что в этой группе 17 больных были и 3 пациента с исходными результатами ПЭТ/КТ, не указывающие на поражение желудка. У 6 (26,1 %) больных после ИПХТ оставалась метаболическая активность в проекции желудка, которая у 2 пациентов сочеталась с отсутствием эндоскопических данных поражения этого органа, а у 4 больных — с наличием их.

После проведения лучевой терапии у всех 23 (100 %) пациентов отсутствовало поражение желудка как по результатам ПЭТ/КТ, так и по данным клинко-эндоскопического обследования, все они находятся в ремиссии в течение всего периода наблюдения больных (15–84 мес).

В качестве примера на рис. 1, 2 и 3 представлены ПЭТ/КТ-томограммы пациентки 1959 г.р. с ДВКЛ желудка до лечения, после ИПХТ (через 3 нед) и после лучевой терапии (через 3 мес), то есть после окончания химиолучевого лечения.

Чувствительность ПЭТ/КТ при поражении желудка у 23 больных экстранодальной ДВКЛ до лечения составила 87 %, после ИПХТ и лучевой терапии — по 100 %; специфичность до лечения — 100 %, после ИПХТ — 89,5 %, после лучевой терапии — 100 %. Таким образом, диагностическая точность ПЭТ/КТ при поражении желудка у 23 больных экстранодальной ДВКЛ, включённых в исследование, определяемая как частота правильных положительных (на наличие опухолей) и отрицательных (на ее отсутствие) ответов, составляет до лечения 87 %, после ИПХТ — 91,3 %, после лучевой терапии — 100 %.

Обсуждение

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ входит в алгоритм обследования больных лимфомами согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018 г. [10]. Большинство лимфом, в том числе экстранодальная ДВКЛ с поражением желудка, имеет высокую метаболическую активность заболевания и, как

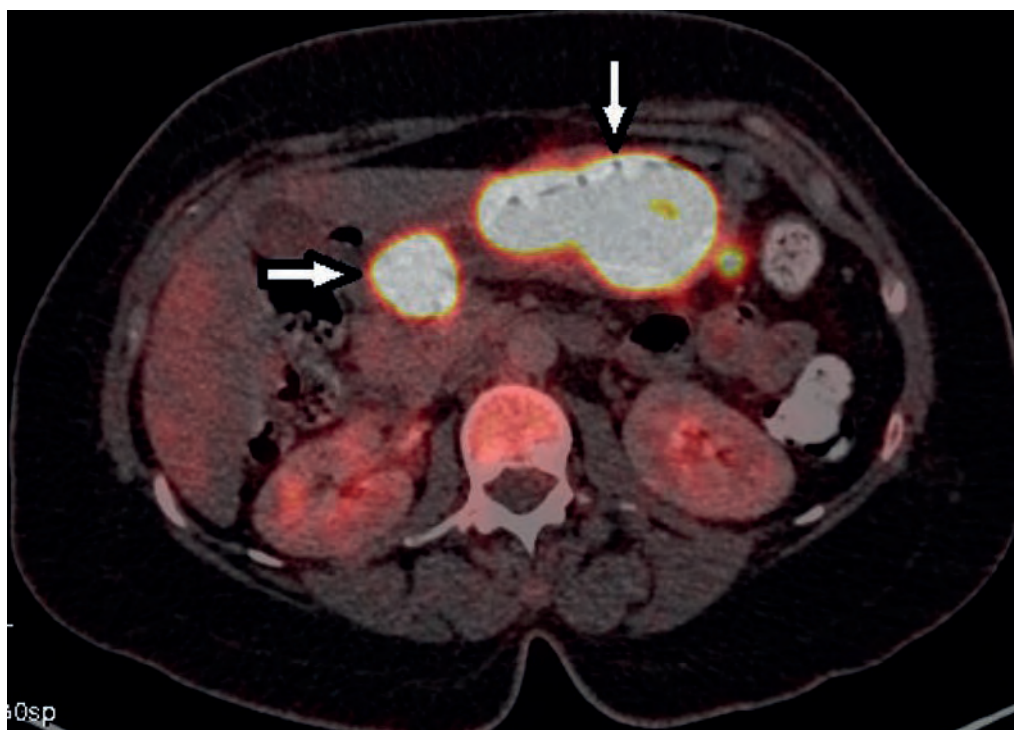


Рис. 1. ПЭТ/КТ-томограмма больной В. до лечения. Диагноз: Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с поражением желудка. При ПЭТ/КТ выявлено высокое патологическое накопление ^{18}F -ФДГ ($\text{SUV}_{\text{max}} = 26,6$) в диффузно-утолщенных стенках желудка

Fig. 1. PET/CT-tomogram of patient V. before treatment. Diagnosis: Diffuse large-cell B-cell lymphoma with gastric lesion. PET/CT revealed a high pathological accumulation of ^{18}F -FDG ($\text{SUV}_{\text{max}} = 26.6$) in the diffusely thickened walls of the stomach

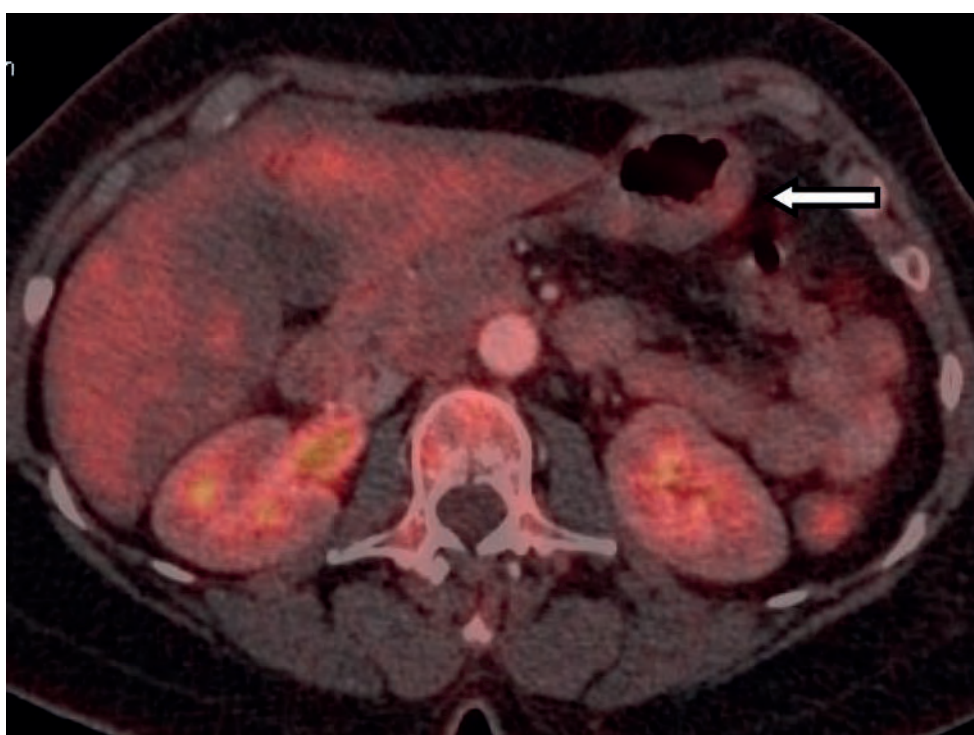


Рис. 2. ПЭТ/КТ-томограмма больной В. после 4 курсов ИПХТ (через 3 нед) при ПЭТ/КТ визуализируется минимальное остаточное накопление ^{18}F -ФДГ ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5,4$)

Fig. 2. PET/CT tomogram of patient V. after 4 courses of IPT (after 3 weeks), a minimal residual accumulation of ^{18}F -FDG ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5,4$) is visualized with PET/CT

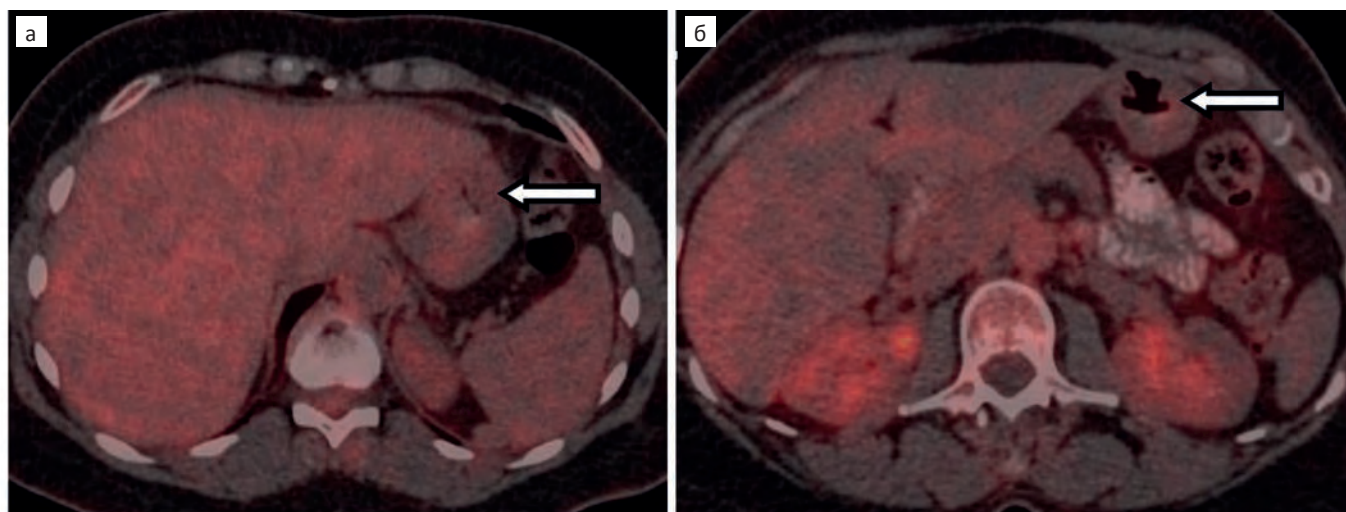


Рис. 3. ПЭТ/КТ-томограмма больной В. после химиолучевого лечения. При ПЭТ/КТ гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в стенках желудка не обнаружено — полный метаболический ответ на полученное лечение

Fig. 3. PET/CT-tomogram of patient V. after chemoradiotherapy. In PET/CT, hypermetabolism of ^{18}F -FDG was not detected in the walls of the stomach — a complete metabolic response to the treatment received

следствие этого, интенсивную аккумуляцию ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах. Ранее нами была проведена оценка возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике лимфом в зависимости от степени злокачественности с анализом уровня накопления РФП в опухолевых очагах у больных с различными гистологическими типами заболевания [6]. Результаты ПЭТ/КТ при обследовании 180 больных НХЛ показали, что уровень накопления ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать злокачественные лимфомы согласно степени ее агрессивности. Так, в группе больных с агрессивными НХЛ определялись высокие уровни показателя SUV_{max} по сравнению с пациентами индолентных типов заболевания ($12,1 \pm 1,0$ и $5,9 \pm 0,9$, $p < 0,0001$). Оценка исходной метаболической активности заболевания у больных экстраnodальной НХЛ с поражением желудка, включенных в настоящее исследование, согласуется с результатами предыдущего исследования и еще раз доказывает высокую гиперфиксацию ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах у больных агрессивными НХЛ — среднее значение SUV_{max} в желудке составляло $14,2 \pm 1,6$ (2,0–26,2) до начала лечения. В то же время

у 3 больных (13,0 %) данные ПЭТ/КТ были отрицательными без признаков поражения желудка при очевидном его наличии по данным эндоскопии.

Полученные результаты могут быть связаны с малыми размерами очага и ранней стадией заболевания, и, учитывая физиологическое накопление РФП в стенках желудка, аккумуляция ^{18}F -ФДГ опухолью на этом фоне нивелируется. Также большое значение имеет правильная подготовка пациента к исследованию — желудок должен быть оптимально заполнен, стенки его расправлены для правильной интерпретации гиперфиксации РФП в стенках желудка на фоне его физиологического накопления.

Положительный эффект противоопухолевой терапии имеет высокую взаимосвязь с метаболической активностью опухолевых очагов у больных лимфомами. Уже на ранних этапах лечения, при промежуточном ПЭТ/КТ-исследовании, можно предсказать эффективность лечения и дальнейший прогноз заболевания, так как гликолитическая активность опухоли у больных лимфомами изменяется довольно быстро после начала лечения, еще до того, как обнаруживается изменение размера опухоли [16].

В настоящее время у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, активно накапливающими ^{18}F -ФДГ при исходном сканировании, ПЭТ/КТ является стандартом для подтверждения полноты ремиссии после завершения химио- или химиолучевого лечения. Особенно это важно для пациентов с наличием резидуальных опухолевых масс с целью дифференциальной диагностики остаточной опухоли, являющейся ^{18}F -ФДГ-позитивной и фиброзной ^{18}F -ФДГ-негативной ткани.

Согласно результатам настоящего исследования, после ИПХТ у 73,9 % пациентов метаболической активности заболевания не обнаружено. Однако у 6 (17,4 %) больных сохранялось повышенное накопление РФП в проекции желудка, что было подтверждено данными эндоскопического обследования у 4 из них. После проведения лучевой терапии у всех 23 (100 %) пациентов отсутствовало поражение желудка как по результатам ПЭТ/КТ, так и по данным клинико-эндоскопического обследования, все они находятся в ремиссии.

Заключение

Продемонстрирована высокая эффективность иммунохимиолучевой терапии у больных экстранодальной ДВКЛ желудка. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до лечения составила 87 %, после ИПХТ и лучевой терапии — по 100 %; специфичность до лечения — 100 %, после ИПХТ — 89,5 %, после лучевой терапии — 100 %. Диагностическая точность до лечения составляет 87 %, после ИПХТ — 91,3 %, после лучевой терапии — 100 %. Результаты проведенного нами исследования показывают эффективность ИПХТ и консолидирующей ЛТ у пациентов экстранодальной ДВКЛ с поражением желудка. При этом очевидна необходимость комплексного обследования больных с применением как ПЭТ/КТ, так и эндоскопического исследования на всех этапах наблюдения и терапии.

Список литературы / References

1. Song M, Chung J, Shin H, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume on PET/CT in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2012 Mar;103(3):477-82. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02164.x
2. Голуб СВ, Солодкий ВА, Сотников ВМ и др. Результаты комбинированного и комплексного лечения индолентных и агрессивных неходжкинских лимфом желудка. *Вопросы онкологии.* 2015;61(1):85-9. [Golub SV, Solodky VA, Sotnikov VM, et al. The results of combined and complex treatment for indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. *Problems in Oncology.* 2015;61(1):85-9. (In Russian)].
3. Koh P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15;19(18):3874-83. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.18.3874.
4. Yoon SS, Colit DG, Portlock CS, et al. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg.* 2004;24:28-37. DOI: 10.1097/01.sla.0000129356.81281.0c.
5. Okuyucu K, Ozaydin S, Alagoz E, et al. Prognosis estimation under the light of metabolic tumor parameters on initial FDG-PET/CT in patients with primary extranodal lymphoma. *Radiol Oncol.* 2016;50(4):360-9. DOI: 10.1515/raon-2016-0045.
6. Ходжибекова ММ. Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб, 2018. [Hodzhibekova MM. The importance of positron emission tomography in diagnostics and monitoring survey of patients with lymphomas. Author's abstract. *Dr Sci Med. St.-Petersburg*, 2018. (In Russian)].
7. Rodriguez M, Ahlstrom H, Sundin A, et al. [^{18}F] FDG PET in gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 1997; 36:577-84. DOI: 10.3109/02841869709001319.
8. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol.* 1999 Oct;10(10):1185-9. DOI: 10.1023/a:1008312726163.
9. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological

- and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol*. 1994 May;5(5):397-400. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058869.
10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. Поддубной ИВ, Савченко ВГ. М.: 2018. 356 с. [Russian guidelines for diagnostic and treatment of lymphatic system's cancer diseases. Eds. Poddubnaya IV, Savchenko VG. Moscow. 2018. 365 p. (In Russian)].
 11. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, 1979.
 12. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1244. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
 13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
 14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):3059-68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
 15. Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341-6. DOI:10.1016/0360-3016(95)00060-C
 16. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1598-607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 121040200140-7).

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (topic No. 121040200140-7).

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Виноградова Юлия Николаевна — руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; д.м.н., РИНЦ 288560;

Сведения об остальных авторах статьи

Ходжибекова Малика Маратовна — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики; д.м.н., malika_25@mail.ru.

Рябчикова Виктория Владимировна — заведующая гематологическим отделением; vikvr@mail.ru.

Лушаева Татьяна Александровна — ординатор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; luschaeva_tatyana@mail.ru.

Ильин Николай Васильевич — главный научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; д.м.н., профессор; ilyin_prof@mail.ru.

Possibility of PET/CT in Patients' with Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma of Stomach at Different Treatment Stages

J.N. Vinogradova¹, M.M. Khodzhibekova², V.V. Ryabchikova³, T.A. Lushchaeva¹, N.V. Ilyin¹

¹ A.M.Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
70 Leningradskaya str., Pesochny, Saint-Petersburg, Russia 197758; winogradova68@mail.ru

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

³ State Clinical Hospital №31; 3 Dinamo av., Saint-Petersburg, Russia 197110

Abstract

Introduction: Gastric extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common types of lymphoma. The management of patients with DLBCL of stomach includes immunochemotherapy, radiotherapy and surgery, but there is no standard approach. Endoscopy as a part of diagnostic work-up is obligatory, but using positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) is not obligatory at different stages of observation and treatment.

Purpose: To evaluate the diagnostic precision of PET/CT with ¹⁸F-FDG in both assessment and treatment stages for patients with extranodal DLBCL of stomach. Materials and methods. In this study we describe early and late therapeutic outcomes of 23 patients with primary extranodal DLBCL of stomach, treated in our center between 2010 and 2018, who received R-CHOP immunochemotherapy regimen. There were PET/CT and fibrogastroduodenoscopy (EGD) provided for all patients on every stage of assessment.

Results: The diagnostic accuracy of PET/CT before the treatment was 87 %, after immunochemotherapy — 91,3 %, after radiotherapy — 100 %.

Conclusions: This study shows up the role of including PET/CT scan as an observation method for patients with extranodal DLBCL of stomach on each stage of treatment and response assessment, especially for long-term prognosis evaluation.

Key words: gastric lymphoma, PET/CT, fibrogastroduodenoscopy, chemoradiotherapy

For citation: Vinogradova JN, Khodzhibekova MM, Ryabchikova VV, Lushchaeva TA, Ilyin NV. Possibility of PET/CT in Patients' with Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma of Stomach at Different Treatment Stages. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):37-45 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-37-45

Information about the authors:

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

Khodzhibekova M.M. <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>

Ryabchikova V.V. <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>

Lushchaeva T.A. <https://orcid.org/0000-0002-7742-8764>

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

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТОДОМ ОФЭКТ/КТ ВНЕСКЕЛЕТНОГО НАКОПЛЕНИЯ ОСТЕОТРОПНОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ПОРАЖЕНИЕ СЕДАЛИЩНОЙ КОСТИ У БОЛЬНОГО РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Н. Прохоров¹, А.С. Крылов¹, Н.В. Кочергина^{1, 2}, А.Д. Рыжков¹, А.Б. Блудов¹,
С.М. Каспшик¹, А.В. Светлякова¹

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: Показать клиническую значимость ОФЭКТ/КТ в комплексной диагностике больных при проведении исследования скелета.

Материал и методы: Пациент 75 лет. Из анамнеза: в начале июля 2021 г. отметил примесь крови в моче, после чего обратился к урологу по месту жительства. При обследовании заподозрена опухоль предстательной железы. ПСА от 09.07.21 г. более 100 нг/мл. Направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для обследования и лечения. По результатам остеосцинтиграфии были выявлены очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в области поясничных, крестцовых позвонков и в проекции паховой области, мошонки. Вторым этапом было выполнено дообследование с помощью ОФЭКТ/КТ на уровне от нижней челюсти до средней трети бедер. Метастатические поражения костной ткани не подтвердились, однако была выявлена пахово-мошоночная грыжа и узловое образование в полости малого таза, вероятно, метастатического характера.

Заключение: Применение ОФЭКТ/КТ позволило обнаружить дополнительные изменения в зоне исследования. Информация о наличии пахово-мошоночной грыжи позволит профилактировать осложнения.

Ключевые слова: ОФЭКТ/КТ, остеосцинтиграфия, пахово-мошоночная грыжа

Для цитирования: Прохоров С.Н., Крылов А.С., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Блудов А.Б., Каспшик С.М., Светлякова А.В. Дифференциальная диагностика методом ОФЭКТ/КТ внескелетного накопления остеотропного радиофармпрепарата при подозрении на поражение седалищной кости у больного раком предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):46-52.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-46-52

Введение

Остеосцинтиграфия (ОСГ) — один из основных методов диагностики метастатического поражения костей скелета, за счет своей эффективности и доступности. Наряду с решением рутинных задач в поиске метастатического процесса в костях,

процедура сканирования скелета в ряде случаев может обеспечить клинициста дополнительной информацией о патологическом процессе, такой как дегенеративные, остеометаболические, воспалительные нарушения в костной системе, травмы, задержки выведения мочи и др. Однако в силу особенностей ОСГ, проявления добро-

качественных и злокачественных процессов могут быть идентичными, что встречается примерно в трети случаев и требует привлечения уточняющих методов [1].

Внедрение в клиническую практику метода ОФЭКТ/КТ для уточнения спорных изменений, выявленных при остеосцинтиграфии, позволяет значительно улучшить качество диагностики и стадирования онкологического процесса. Так, при планарной сцинтиграфии за счет отсутствия визуализации литических метастазов, не накапливающих остеотропные РФП, стало возможным выявлять последние на КТ-составляющей ОФЭКТ/КТ [2]. Кроме этого, нередко неспецифические изменения, такие как дистрофические, имитируют семиотику метастатических очагов, и в большинстве таких случаев ОФЭКТ/КТ позволяет однозначно дифференцировать данные процессы [3, 4].

Несмотря на отсутствие рутинного применения контрастного усиления КТ при ОФЭКТ/КТ, полученные данные позволяют выявлять увеличенные лимфоузлы, надпочечники, выраженные изменения в печени, изменения в органах грудной клетки, что впоследствии может влиять на стадирование процесса. В настоящей статье будет рассмотрен подобный случай.

Цель работы — показать дополнительную клиническую значимость ОФЭКТ/КТ в комплексной диагностике больных при проведении исследования скелета.

Материал и методы

Пациент 75 лет. В начале июля 2021 г. отметил примесь крови в моче, после чего обратился к урологу по месту жительства. При обследовании заподозрена опухоль предстательной железы. ПСА от 09.07.21 г. более 100 нг/мл. Направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для обследования и лечения.

Был подтвержден рак предстательной железы. Назначены стандартные дополнительные исследования.

По результатам остеосцинтиграфии были выявлены очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в области поясничных, крестцовых позвонков и в проекции паховой области, мошонки. Вторым этапом было выполнено дообследование с помощью ОФЭКТ/КТ на уровне от нижней челюсти до средней трети бедер.

Обследование пациента проводилось в два этапа на гибридной гамма-камере Discovery 670 DR (GE). Активность вводимого РФП 740 МБк. Эффективная доза внутреннего облучения 4,2 мЗв. Первый этап был представлен планарной сцинтиграфией всего тела спустя три часа после внутривенного введения остеотропного РФП ^{99m}Tc -фосфотех. Сканирование проводилось в положении лежа на спине с применением коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Регистрация импульсов проводилась в энергетическом окне 140 кэВ. Продолжительность исследования составила 17 мин при скорости перемещения стола 15 см/мин.

Вторым этапом проводили ОФЭКТ/КТ выбранной зоны, после чего получали эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские компьютерные томограммы. Конфигурация 16-срезовой КТ системы: толщина среза: при коллимации 10 мм — 0,625–10 мм, при коллимации 20 мм — 1,25–10 мм; шаг спирали 0,625–10 мм; размер фокусного пятна: малое фокусное пятно 0,7 мм(ш) × 0,6 мм (Д)/7° (IEC60336:2005), большое фокусное пятно 0,9 мм(ш) × 0,9 мм (Д)/7° (IEC60336:2005). Эффективная доза внешнего облучения от КТ рассчитывалась по формуле $E = \text{CTDI} \times L \times K_1 \times K_2$, где CTDI — взвешенный объемный 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 рентгеновского облучения составила до 10 мЗв.

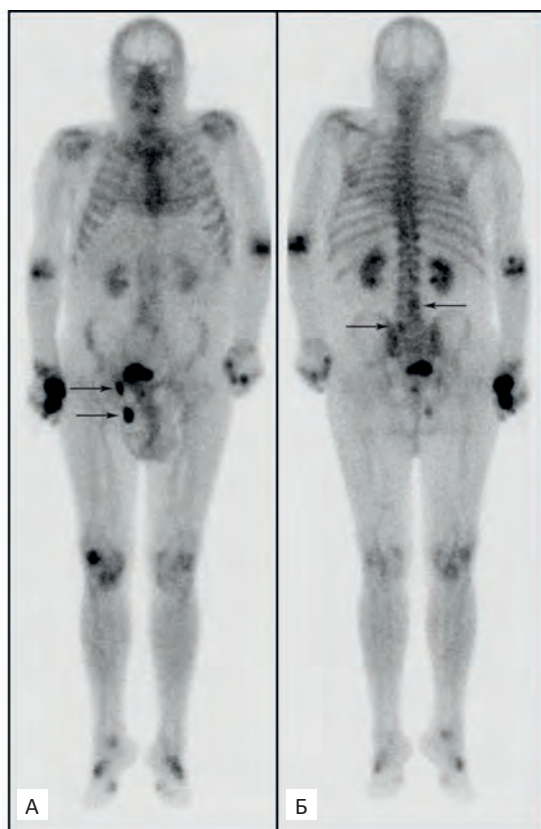


Рис. 1. Сцинтиграфия с остеотропным РФП ^{99m}Tc -фосфотех. А — передняя проекция. Б — задняя проекция. Отмечается интенсивная неравномерная аккумуляция остеотропного РФП в области поясничных и грудных позвонков. Лонные и частично седалищные кости не визуализируются из-за экранирования мочевым пузырём и, вероятно, поверхностными следами выводимого РФП. Также отмечается неравномерная аккумуляция РФП в локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп. Нарушение статики позвоночника — S-образный сколиоз (стрелки)

Fig. 1. Bone scan with osteotropic radiopharmaceutical ^{99m}Tc -phosphotech. A — Anterior projection.

Б — Posterior projection. There is an intense uneven accumulation of radiopharmaceutical in the lumbar and thoracic vertebrae. The pubic and partially ischial bones are not visualized due to screening by the bladder and, probably, by contamination of skin with radiolabeled urine. There is also an uneven accumulation of radiopharmaceutical in the elbows, wrists, knees, ankles, small joints of the hands and feet. S-shaped spine scoliosis (arrows)

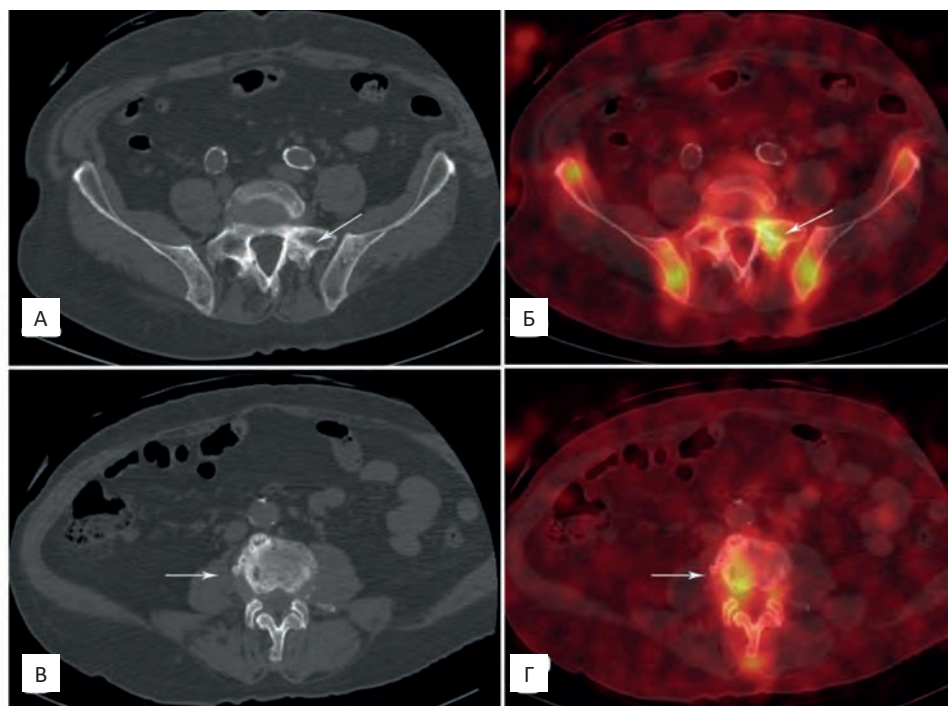


Рис. 2. А, В — КТ-составляющие ОФЭКТ/КТ-исследования аксиальные проекции на уровне сочленений позвонков L₅-S₁ и L₄-L₅; Б, Г — совмещенные томосцинтиграммы ОФЭКТ/КТ на том же уровне. В проекции очагов повышенного накопления РФП выраженные дистрофические изменения. Метастатическое поражение костной ткани не подтвердилось

Fig. 2. А, В — CT component of SPECT/CT examination axial sections at the level of the L₅-S₁ and L₄-L₅; Б, Г — SPECT/CT fusion at the same level. In the projection of foci of increased accumulation of radiopharmaceutical, dystrophic degeneration. Metastatic bone lesions were not confirmed

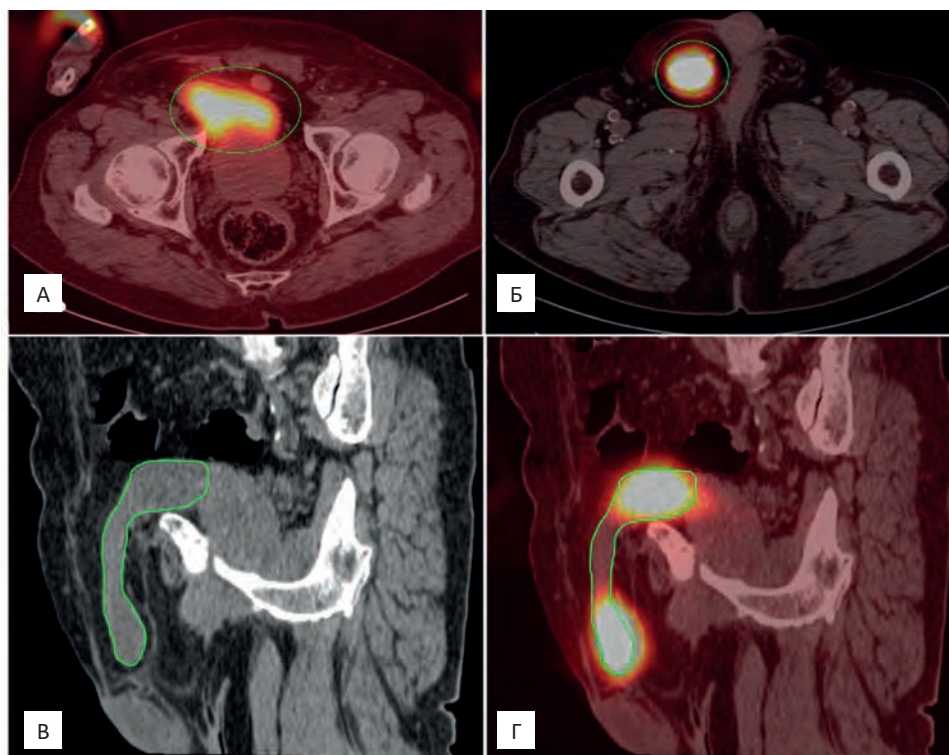


Рис. 3. Совмещенные томосцинтиграммы ОФЭКТ/КТ — аксиальная проекция. Мочевой пузырь пролабирует в правый паховый канал (А) и мошонку (Б). МРР-реконструкция КТ-составляющей ОФЭКТ/КТ и совмещенные томосцинтиграммы ОФЭКТ/КТ в той же проекции (В, Г). Пахово-мошоночная грыжа справа

Fig. 3. SPECT/CT Fusion axial sections. The bladder prolapses into the right inguinal canal (A) and the scrotum (Б). MPR reconstruction of the CT component of SPECT/CT and SPECT/CT Fusion in the same projection (В, Г). Right inguinal-scrotal hernia

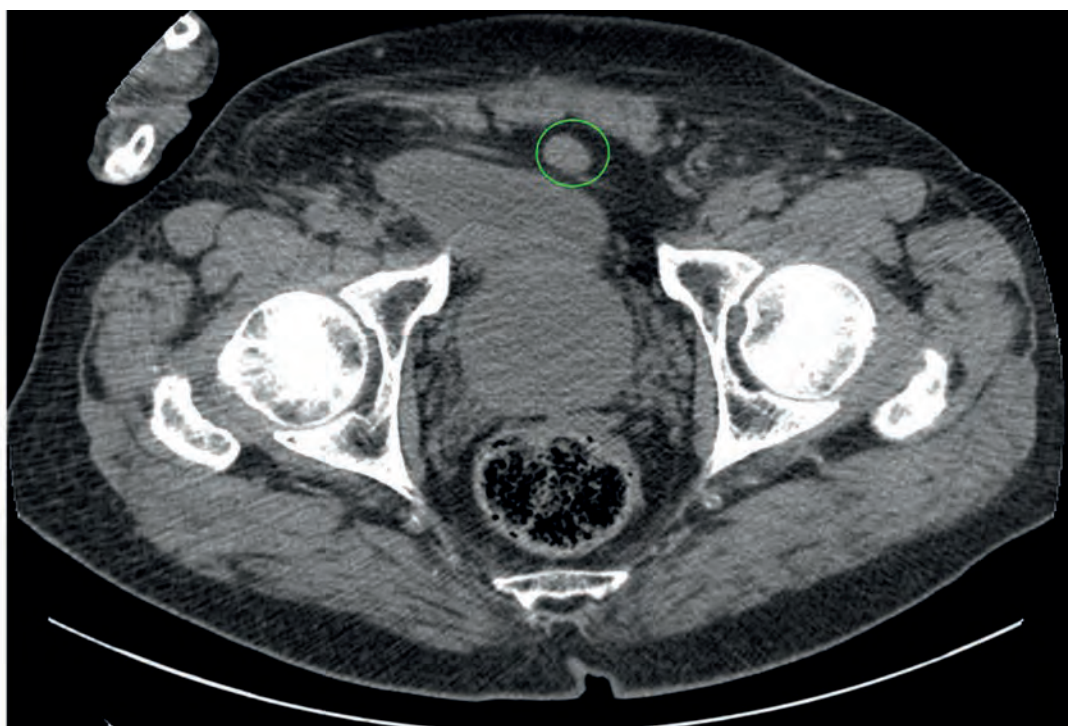


Рис. 4. КТ-составляющая ОФЭКТ/КТ — аксиальная проекция. Кзади от прямой мышцы живота и кпереди от мочевого пузыря мягкотканый узел до 16 мм — метастаз?

Fig. 4. CT component of SPECT/CT — axial section. Poster to the rectus abdominis muscle and anterior to the bladder a soft tissue node up to 16 mm — metastasis?

Результаты и обсуждение

Перейдем к рассмотрению данных инструментальных методов исследования 19.07.2021 г. ОСГ и ОФЭКТ/КТ.

По данным планарной ОСГ выявлены признаки дистрофических изменений в позвоночнике и суставах (рис. 1). Для исключения очагового поражения на фоне дистрофических изменений, сопровождающихся гипераккумуляцией РФП, принято решение о проведении дополнительного исследования в объеме ОФЭКТ/КТ на уровне от нижней челюсти до средней трети бедер.

После обнаружения вышеописанных находок был проведен повторный сбор анамнеза, из которого выяснилось, что в 2012 г. было проведено хирургическое вмешательство по поводу паховой грыжи справа, а с 2019 г. отмечалось увеличение мошонки справа без болевого синдрома и дискомфорта. За хирургической помощью пациент не обращался.

Заключение

На примере клинического наблюдения видно, что к преимуществам ОСГ можно отнести визуализацию метаболизма РФП при режиме исследования всего тела в двух проекциях [5], что позволяет локализовать отклонения, однако в рамках данного наблюдения однозначно интерпретировать природу выявленных изменений оказалось невозможным, что потребовало привлечения современного метода трехмерной визуализации по гибридной технологии.

Несмотря на отсутствие данных за метастатическое поражение костей скелета в зоне исследования по данным ОФЭКТ/КТ, были выявлены дополнительные изменения в виде пахово-мошоночной грыжи с инвагинацией мочевого пузыря в мошонку и дополнительного узлового образования спереди от мочевого пузыря, в большей степени соответствующего метастазу.

Пахово-мошоночные грыжи представляют опасность в случае развития ослож-

нений, к которым относят их ущемление, формирование тяжелого гнойного осложнения — флегмоны. Также под воздействием содержимого грыжи на яички и прилежащие ткани возможны воспалительные процессы в них [6–9].

Выявление дополнительных образований, подозрительных в отношении метастатического процесса, представляют важность для стадирования заболевания и планирования лечения. Эту задачу существенно облегчает применение гибридной технологии ОФЭКТ/КТ.

В отсутствие ОФЭКТ/КТ дообследование спорных случаев возможно с помощью МРТ [3], но следует учитывать, что дополнительные изменения могут попросту не войти в зону исследования в силу доминирования в рутинной практике «прицельных» протоколов, применяемых с целью экономии времени.

Список литературы / References

1. Крживицкий ПИ, Канаев СВ, Новиков СН и др. ОФЭКТ/КТ в диагностике метастатического поражения скелета. Вопросы онкологии. 2014;60(1):56-63. [Krzhevitsky PI, Kanaev SV, Novikov SN, et al. SPECT/CT in the diagnosis of metastatic skeletal lesion. Problems in Oncology. 2014;60(1):56-63. (In Russian)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2014-60-1.
2. 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 YaA, 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.
3. Кочергина НВ, Прохоров СН, Блудов АВ 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)].
4. Ghanem MA, Dannoon S, Elgazzar AH. The added value of SPECT/CT in the detection of heterotopic ossification on bone scintigraphy. Skeletal Radiol.

- 2020;49(2):291-8. DOI: 10.1007/s00256-019-03286-x. PMID: 31363823.
5. Gnanasegaran G, Cook G, Adamson K, et al. Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med.* 2009;39(6):380-95. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003. PMID: 19801218.
 6. Jenkins JT, O'Dwyer PJ. Inguinal hernias. *BMJ.* 2008;336(7638):269-72. DOI: 10.1136/bmj.39450.428275.AD. PMID: 18244999; PMCID: PMC2223000.
 7. Протасов АВ, Богданов ДЮ, Магоматов РХ. Практические аспекты современных герниопластик. М. Русаки. 2011. 207 с. [Protasov AV, Bogdanov DY, Magomadov RH. Practical aspects of modern hernioplasty. Moscow. 2011. 207 p. (In Russian)].
 8. Фёдоров ВД, Адамян АА, Гогия ВШ. Эволюция лечения паховых грыж. *Хирургия.* 2000;3:51-3. [Fyodorov VD, Adamyan AA, Gogiya VSh. Evolution of the treatment of inguinal hernias. *Surgery.* 2000;3:51-3. (In Russian)].
 9. Тимошин АД, Юрасов АВ, Шестаков АЛ, Федоров АД. Современные методики хирургического лечения паховых грыж. М. РНЦХ РАМН. 2003. 28 с. [Timoshin AD, Yurasov AV, Shestakov AL, Fedorov AD. Modern methods of surgical treatment of inguinal hernias. M. RNTsH RAMN. 2003. 28 p. (In Russian)].

Вклад авторов

С.Н. Прохоров: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

А.С. Крылов: получение данных для анализа, курация работы над статьей.

Н.В. Кочергина: консультация КТ-составляющей исследования на предмет метастатического поражения костей.

А.Д. Рыжков: курация работы над статьей.

А.Б. Блудов: консультация КТ-составляющей исследования на предмет метастатического поражения костей.

С.М. Каспшик: участие в оформлении статьи.

А.В. Светлякова: участие в оформлении статьи.

Authors' contributions

S.N. Prokhorov: development of research design, writing the text of the manuscript.

A.S. Krylov: obtaining data for analysis, curating the work on the article.

N.V. Kochergina: consultation of the CT component of the study on the subject of metastatic bone damage.

A.D. Ryzhkov: curation of the work on the article.

A.B. Bludov: consultation of the CT component of the study for metastatic bone damage.

S.M. Kaspshik: participation in the design of the article.

A.V. Svetlyakova: participation in the design of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Прохоров Сергей Николаевич — врач-рентгенолог лаборатории радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант; SPIN-код: 1319-9837; s89158456042@gmail.com

Сведения об остальных авторах статьи

Крылов Александр Сергеевич — заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-радиолог, к.м.н. Кочергина Наталия Васильевна — ведущий научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, руководитель группы диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата, д.м.н., профессор.

Рыжков Алексей Дмитриевич — ведущий научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Блудов Александр Борисович — научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.

Каспшик Степан Максимович — врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант.

Светлякова Анастасия Викторовна — ординатор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по специальности радиология.

Differential Diagnosis of Extraskelatal Accumulation of Osteotropic Radiopharmaceutical in Patient with Prostate Cancer with Suspected Ischial Bone Lesions by SPECT/CT

S.N. Prokhorov¹, A.S. Krylov¹, N.V. Kochergina^{1,2}, A.D. Ryzhkov¹, A.B. Bludov¹, S.M. Kaspshik¹, A.V. Svetlyakova¹

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2/1, build. 1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia 125993

Abstract

Purpose: To show the additional clinical importance of SPECT/CT method in the complex diagnosis of skeletal system.

Material and methods: Patient: male, 75 years. Medical history: At the beginning of July 2021 the patient noticed the presence of blood in urine, and after that he sought medical assistance from urologist. During medical check up — suspicion on prostate tumor. 09.07.21 PSA > 100 ng/ml. The patient was directed to N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for further examination and treatment. Whole body bone scan revealed multiple foci of increased activities of the radiopharmaceutical in the lumbar spine, sacral vertebrae and in the projection of groin and scrotum. After bone scan, SPECT/CT was performed. Metastatic lesions of bone tissue were not confirmed, however, an inguinal scrotal hernia and a nodus in the pelvic cavity (probably of a metastatic) were detected.

Conclusion: The use of SPECT/CT made it possible to detect additional changes in the study area. Information about the presence of an inguinal hernia will help prevent complications.

Key words: SPECT/CT, skeletal scintigraphy, inguinal-scrotal hernia

For citation: Prokhorov SN, Krylov AS, Kochergina NV, Ryzhkov AD, Bludov AB, Kaspshik SM, Svetlyakova AV. Differential Diagnosis of Extraskelatal Accumulation of Osteotropic Radiopharmaceutical in Patient with Prostate Cancer with Suspected Ischial Bone Lesions by SPECT/CT. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):-46-52 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-46-52

Information about the authors:

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

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

Kochergina NV <https://orcid.org/0000-0003-3381-08624>

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

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

Kaspshik SM <http://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

Svetlyakova AV <http://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МРТ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

С.С. Магамедова, Б.М. Медведева, М.Г. Лаптева

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

Контакты: Магамедова Султанат Сиражутдиновна, sultanat0111@mail.ru

Реферат

Цель: Оценка возможностей мультипараметрической МРТ в дифференциальной диагностике аденом и метастатического поражения надпочечников.

Материал и методы: В исследование включено 35 пациентов, проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2019 по 2021 гг., у которых по данным мультипараметрической МРТ было выявлено 27 аденом и 13 метастазов в надпочечниках. Нами были оценены размеры, контуры и внутренняя структура новообразований, интенсивность МР-сигнала на T_2 -взвешенных изображениях, T_1 -ВИ in-phase и T_1 -ВИ out-of-phase с последующим измерением индекса химического сдвига, особенности накопления магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) во все фазы контрастного усиления (КУ). Рассчитано абсолютное и относительное процентное вымывание, а также измерены параметры новообразований надпочечников на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) с b-факторами 400 и 800 с/мм^2 и на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Результаты: В метастазах по сравнению с аденомами структура образований была чаще неоднородной (76,9 % против 63 %, $p = 0,0181$).

В то же время в аденомах отмечалась более высокая интенсивность МР-сигнала (ИС) на T_2 -ВИ (114–581/медиана 331 против 91–732/медиана 228) как количественно ($p = 0,0326$), так и по визуальной оценке ($p = 0,0171$). Однако в T_1 -ВИ out-of-phase в аденомах по сравнению с метастазами МР-сигнал представлялся менее интенсивным (17–183/медиана 74 против 102–242/медиана 162, $p < 0,0001$), что подтверждалось при нормировании по мышце ($p < 0,0001$) и селезенке ($p = 0,0002$).

Для метастазов надпочечников был характерен более низкий индекс химического сдвига (16,4–47,8/медиана 3,8, $p < 0,0001$) по сравнению с аденомами (–4,2–85,5/медиана 55,4) и более высокий индекс химического сдвига в соотношении надпочечник/селезенка ($p = 0,0079$). Не было выявлено достоверно значимых различий в значении ИКД аденом и метастазов надпочечника, однако в метастазах отмечалась более высокая ИС на ДВИ при $b = 800 \text{ с/мм}^2$ без нормирования ($p = 0,0262$) и с нормированием по мышце ($p = 0,0064$) и селезенке ($p = 0,0007$), а также на ДВИ при $b = 400 \text{ с/мм}^2$ с нормированием по мышце ($p = 0,0086$) и селезенке ($p = 0,035$). На T_1 -ВИ FS при нативном исследовании наблюдалась более низкая ИС в аденомах по сравнению с метастазами ($p = 0,0025$), что подтверждалось при нормировании по мышце ($p = 0,0028$) и селезенке ($p = 0,0035$). В венозную и отсроченную фазы КУ МР-сигнал в аденомах также был значительно ниже, чем в метастазах как без нормирования ($p = 0,0123$ и $p = 0,007$ соответственно), так и с нормированием по мышце ($p = 0,013$ и $p = 0,0011$ соответственно) и селезенке ($p = 0,0084$ и $p = 0,0012$ соответственно). Однако ИС в артериальную фазу КУ с нормированием и без, накопление МРКС во все фазы КУ, абсолютный и относительный процент вымывания МРКС, а также площадь под кривой накопления МРКС в группах статистически значимо не различались.

Ключевые слова: МРТ, ДВ-МРТ, ИКД-карты, химический сдвиг, аденомы надпочечников, метастазы надпочечников, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Магамедова С.С., Медведева Б.М., Лаптева М.Г. Мультипараметрическая МРТ в дифференциальной диагностике аденом и метастатического поражения надпочечников. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):53–64.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-53-64

Введение

В настоящее время при первичном обследовании онкологических больных существуют немалые сложности в визуализации и дифференциальной диагностике адренокортикальных аденом и метастатического поражения надпочечников, особенно в случае выявления аденом с низким содержанием липидов [1–6]. Вследствие этого корректная интерпретация природы объемных новообразований надпочечников является критически важной и может кардинальным образом изменить стадию заболевания и повлиять на выбор тактики дальнейшего лечения.

Метастатическое поражение надпочечников выявляется при многих злокачественных опухолях, в частности, при раке легкого и молочной железы, почечно-клеточном, гепатоцеллюлярном раке и раке ободочной кишки. По данным серий аутопсий, метастатическое поражение надпочечников встречается приблизительно в 21 % случаев, однако при наличии в анамнезе онкологического заболевания частота встречаемости резко возрастает, варьируя от 32 до 73 % [7, 8]. При этом у пациентов с эпителиальными злокачественными новообразованиями метастазы в надпочечниках встречаются примерно в 27 % случаев [9].

Наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью надпочечников, как известно, является нефункционирующая адренокортикальная аденома, которая случайно обнаруживается в 75 % случаев при лучевых методах исследования [10–12, 20]. При этом в 15 % случаев выявленные аденомы оказываются гормонально активными, приводящими к развитию таких синдромов, как Иценко-Кушинга, первичный альдостеронизм или, гораздо реже, к синдромам вирилизации или феминизации [13].

В связи с высокой распространенностью аденом надпочечников возникают определенные сложности в дифференциальной диагностике новообразований надпочечников, выявленных при первичном обследовании пациентов с онкологическим анамнезом [14].

При нативном КТ-исследовании выявленные в надпочечниках узловые образо-

вания с плотностными характеристиками менее 10 ед. НУ, как правило, являются аденомами с повышенным содержанием липидов. Однако, более 30 % аденом надпочечников имеют низкое содержание липидов в структуре, и плотностные характеристики у них могут составлять более 10 ед. НУ [11, 12]. Большинство аденом с низким содержанием липидов могут быть распознаны с помощью анализа результатов абсолютного и относительного процентного вымывания контрастного препарата в отсроченную фазу на 15-ой минуте после его введения. При значениях абсолютного процентного вымывания контрастного препарата более 60 % и относительного процентного вымывания свыше 40 % выявленное образование в надпочечнике следует расценивать как аденому.

В тоже время, по данным Choi Y.A. et al, гипervasкулярные метастазы в надпочечниках, в частности, метастазы почечно-клеточного и гепато-целлюлярного рака могут также демонстрировать вымывание контрастного препарата аналогично аденомам с низким содержанием липидов [15].

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику высокопольных МР-томографов, МРТ наряду с традиционной КТ стала использоваться для выявления и дифференциальной диагностики новообразований надпочечников. Поэтому в последние годы идет активный поиск новых импульсных последовательностей и методик, позволяющих корректно дифференцировать вышеописанные новообразования надпочечников.

Однако в современной литературе нам удалось найти лишь небольшое количество публикаций, посвященных применению МРТ в дифференциальной диагностике новообразований надпочечников у онкологических пациентов. Поэтому представленные и обобщенные нами данные могут оказаться полезными для дальнейшего планирования стратегии и тактики лечения онкологических больных.

Цель работы — оценка возможностей мультипараметрической МРТ в дифференциальной диагностике аденом и метастатического поражения надпочечников.

Материал и методы

В основу работы положены результаты МРТ-исследований с внутривенным контрастированием 35 онкологических пациентов с новообразованиями надпочечников (21 женщина и 14 мужчин, в возрасте от 45 до 75 лет, средний возраст 61 год), проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2019 по 2021 гг.

В общей сложности было обнаружено 40 новообразований в надпочечниках, из которых: 27 аденом у 23 пациентов (67,5 %, у четырех пациентов были обнаружены две аденомы в надпочечниках) и 13 метастатических узлов у 12 пациентов (32,5 %, у одного пациента было два метастатических узла).

Диагноз устанавливался на основании следующих критериев: морфологического исследования после выполненной адреналэктомии или биопсии опухоли, либо на основании результатов полученных данных в результате динамического наблюдения по данным РКТ и МРТ на протяжении от 6 до 12 мес.

Адреналэктомия с последующим гистологическим исследованием были выполнены 9 пациентам, при этом у одного из них была выполнена резекция контрлатерального надпочечника (25,7 %), у остальных 26 пациентов (74,3 %) новообразования были верифицированы в результате динамического наблюдения. Три пациента были исключены из анализа, поскольку у них не было гистологического подтверждения или результатов динамического наблюдения по данным лучевых методов исследования, один пациент был исключен из анализа в результате наличия в анамнезе спленэктомии.

МРТ-исследования выполнялись на томографах Magnetom Avanto 1,5 T (Siemens), Magnetom Espree 1,5 T (Siemens) и Magnetom Aera 1,5 T (Siemens). В процессе нативного сканирования использовались стандартные протоколы T₁-ВИ, T₂-ВИ, T₁-ВИ с химическим сдвигом в фазе и противофазе (in-phase и out-of-phase), а также диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с фактором b = 50, 400 и 800 с/мм², на основании которых строились карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты) и T₁-ВИ с пода-

влением сигнала от жировой ткани (T₁-FS). После завершения нативного исследования пациенту выполнялись контрастные серии с внутривенным введением гадолиний-содержащего МРКС в объеме, рекомендованном производителем, со скоростью 2 мл/с с последующим промыванием 20 мл физиологического раствора. Контрастные серии выполнялись в аксиальной проекции сразу же после введения МРКС, соответствующие артериальной фазе сканирования на 20 с, для получения венозной фазы серия МРТ-срезов повторялась через 55 с, отсроченная фаза оценивалась спустя 5 мин. В последующем были выполнены расчеты абсолютного и относительного процентного вымывания контрастного препарата по формулам:

$$W_a = \frac{S_1 - S_2}{S_1 - S_H} \times 100 \%, \quad (1)$$

где W_a — абсолютный процент вымывания; S₁ — ИС образования на T₁-ВИ в венозную фазу контрастного усиления (КУ); S₂ — ИС образования на T₁-ВИ в отсроченную фазу КУ; S_H — ИС образования на нативных T₁-ВИ.

$$W_r = \frac{S_1 - S_2}{S_1} \times 100 \%, \quad (2)$$

где W_r — относительный процент вымывания.

$$A = S_3 - S_H, \quad (3)$$

где A — накопление МРКС; S₃ — ИС образования на T₁-ВИ после КУ.

При анализе данных МР-исследования мы оценивали следующие параметры: размеры, форму, контуры и структуру опухоли, наличие в её структуре кистозного компонента и признаков продуктов дегенерации гемоглобина, количественное измерение характеристик МР-сигнала на T₁-ВИ in-phase, T₁-ВИ out-phase, T₂-ВИ, T₁-ВИ FS, особенности накопления контрастного препарата в выявленном новообразовании в артериальную, венозную и отсроченную фазы исследования, а также измеряли параметры новообразований надпочечников на ДВИ с b-факторами 400 и 800 с/мм² и на ИКД-картах.

Количественные показатели ИС измерялись в области интереса (ROI), выделенной в наибольшей части образования надпочечника на аксиальных T₂-ВИ, занимающей не

менее 2/3 от всей его площади, а также на ипсилатеральную мышцу, выпрямляющую позвоночник, где диаметр ROI был фиксирован (10 мм). Для нормирования МР-сигнала образования надпочечника использовалось соотношение ИС образования надпочечника к ИС мышцы на T₂-ВИ [16]. При оценке данных МРТ-изображений с химическим сдвигом, ROI также выделялась в центральных отделах опухоли, которое занимало не менее 2/3 ее площади, избегая наружных контуров образования. Для нормирования ROI фиксированного диаметра (10 мм) была выделена в паренхиме селезенки [17]. Во время анализа соответствующие изображения в фазе и в противофазе одновременно отображались на рабочей станции. Если область интереса (ROI) была помещена на изображение с противоположной фазой для измерения ИС, инструмент перекрестных ссылок автоматически генерировал соответствующую ROI того же размера и в том же расположении на фазовом изображении, позволяя тем самым измерить ИС в фазе и в противофазе на идентичных участках образования [16, 18, 19]. Индекс химического сдвига и его соотношение образование надпочечника/паренхима селезенки были рассчитаны по следующим формулам:

$$CS = \frac{S_4 - S_5}{S_4} \times 100 \%, \quad (4)$$

где CS — индекс химического сдвига; S₄ — ИС образования на T₁-ВИ in-phase; S₅ — ИС образования на T₁-ВИ out-of-phase.

$$CS_{as} = \frac{S_5 - S_{s1}}{S_4 - S_{s2}} \times 100 \%, \quad (5)$$

где CS_{as} — индекс химического сдвига надпочечник/селезенка; S_{s1} — ИС селезенки на T₁-ВИ out-of-phase; S_{s2} — ИС селезенки на T₁-ВИ in-phase.

Результаты

Статистически достоверных различий по полу и возрасту пациентов с метастазами и аденомами надпочечников не было выявлено. При анализе качественных МР-характеристик образований надпочечников отмечалось, что неоднородная структура чаще встречалась в метастазах — по сравнению с аденомами (76,9 % против 37 % со-

ответственно $p = 0,0181$). В то же время, все аденомы имели четкие контуры, а метастазы в 2 случаях (15,4 %) — нечеткие ($p = 0,0365$). Значимых различий между группами по локализации, размерам, форме образований, наличию кистозного компонента в структуре и признаков продуктов деградации гемоглобина на T₁-ВИ не отмечалось. Более подробные данные по качественным параметрам образований надпочечников представлены в табл. 1.

Данные сравнения количественных характеристик МР-сигнала аденом и метастазов надпочечника представлены в табл. 2.

Исходя из полученных данных количественного анализа характеристик МР-сигнала образований надпочечников было выявлено, что для аденом характерна более низкая интенсивность сигнала на T₂-ВИ ($p = 0,0326$), чем для метастазов (рис. 1), что также подтверждалось при нормировании сигнала по мышце ($p = 0,0303$) и селезенке ($p = 0,0418$).

При визуальной оценке на T₂-ВИ аденомы также имели более низкий МР-сигнал по сравнению с метастазами ($p = 0,0171$). При этом, метастазы на T₂-ВИ имели умеренно (92,3 %) или значительно (7,7 %) более интенсивный МР-сигнал, в то время как аденомы были изоинтенсивными в 40,7 %, умеренно гиперинтенсивными в 48,1 % и выраженно

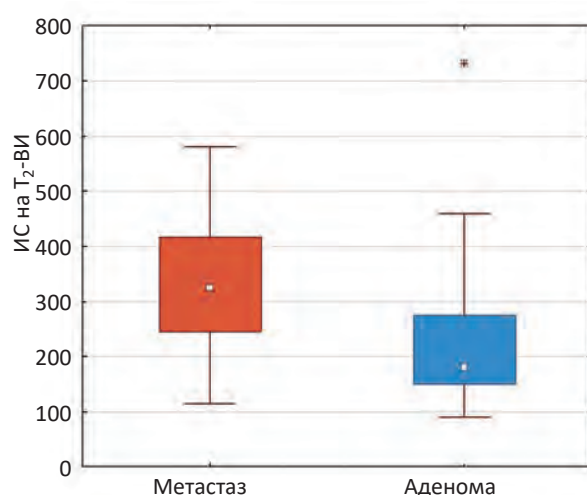


Рис. 1. Сравнение диаграмм значений ИС метастазов и аденом надпочечника на T₂-ВИ

Fig. 1. Box-and-whisker plot of T₂-weighted SI ratio comparing adrenal metastases to adrenocortical adenomas

Таблица 1

Качественные МР-характеристики аденом и метастазов надпочечников**Qualitative MRI characteristics of adenomas and adrenal metastases**

Параметр		Аденомы		Метастазы		p
		n	%	n	%	
Форма	Круглая	11	40,8	3	23,1	> 0,05
	Овальная	13	28,1	7	53,8	
	Неправильная	3	11,1	3	23,1	
Контур	Чёткие	27	100	11	84,6	0,0365
	Нечёткие	0	0	2	15,4	
Структура	Однородная	17	63	3	23,1	0,0181
	Неоднородная	10	37	10	76,9	
Кистозный компонент	Есть	5	18,5	3	23,1	> 0,05
	Нет	22	81,5	10	76,9	
Признаки продуктов деградации гемоглобина	Есть	4	14,8	2	15,4	> 0,05
	Нет	23	85,2	11	84,6	

Таблица 2

Количественные МРТ-характеристики аденом и метастазов надпочечников**Quantitative MRI characteristics of adenomas and adrenal metastases**

Параметр	Аденомы				Метастазы				p
	Медиана	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Медиана	Станд. откл.	Мин.	Макс.	
Размер (см)	2,71	0,92	1,1	4,5	2,8	8,34	1,8	33	>0,05
ИС на T ₂ -ВИ	182	138,55	91	732	326	153,28	114	581	0,0326
ИС на T ₂ -ВИ с норм. по селезёнке	1,8	0,33	0,35	1,95	2,6	0,95	1,1	4,5	0,03
ИС на T ₁ -ВИ in-phase	193	55,25	92	274	175	47,47	104	251	>0,05
ИС на T ₁ -ВИ in-phase с норм. по селезёнке	1,27	0,17	0,83	1,53	1,03	0,21	0,84	1,42	0,0403
ИС на T ₁ -ВИ out-of-phase	66	50,01	17	183	173	45,85	102	242	<0,0001
ИС на T ₁ -ВИ out-of-phase с норм. по селезёнке	0,468	0,35	0,19	1,37	1,03	0,25	0,7	1,58	0,0002
Индекс химического сдвига	65,14	30,21	-4,17	85,5	1,5	16,66	-16,35	47,81	<0,0001
Индекс химического сдвига надпочечник/селезёнка	-337,64	831,16	-4300	200	6,78	193,61	-460	333,33	0,0079
ИС на ДВИ (b = 400)	47	35,47	9	132	70	89,24	26	307	>0,05
ИС на ДВИ (b = 400) с норм. по селезёнке	0,57	0,26	0,06	1,12	0,7	0,29	0,32	1,35	0,035
ИС на ДВИ (b = 800)	28	24,22	9	117	50	48,08	22	177	0,0262
ИС на ДВИ (b = 800) с норм. по селезёнке	0,46	0,19	0,07	0,85	0,74	0,29	0,31	1,34	0,0007
ИКД	1265	393,8	834	2293	1117	369,26	203	1630	>0,05
ИС на T ₁ -ВИ FS в нативную фазу	130	48,11	60	257	202	72,3671	112	353	0,0024
ИС на T ₁ -ВИ FS в артериальную фазу	199	112,43	101	477	251	126,17	151	519	>0,05
Накопление МРКС в артериальную фазу	80,5	82,48	8	303	104	75,88	23	260	>0,05
ИС на T ₁ -ВИ FS в венозную фазу	246	94,62	115	461	330	161,61	181	613	0,0123
Накопление МРКС в венозную фазу	118,5	53,94	42	230	1128	107,34	23	358	>0,05
ИС на T ₁ -ВИ FS в отсроченную фазу	209,5	80,57	97	381	310	129,1	171	583	0,007
Накопление МРКС в отсроченную фазу	83,5	44,79	34	193	133	77,6	24	273	>0,05
Площадь под кривой КУ	894,94	420,36	439,42	1904,08	1071,58	763,99	213,75	2598,92	>0,05

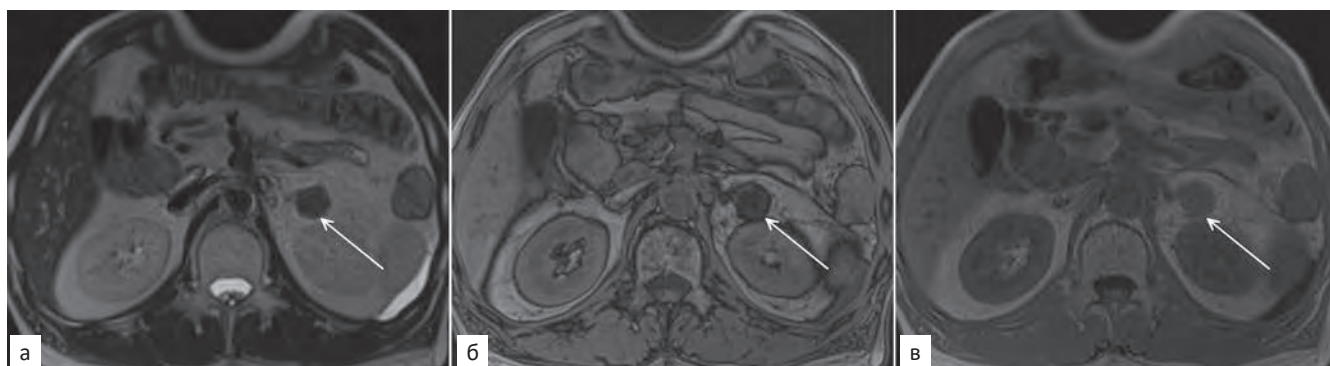


Рис. 2 (а, б, в). Аксиальные МР-томограммы абдоминальной области женщины 53 лет с опухолью головки поджелудочной железы и аденомой левого надпочечника. а — томограмма в T_1 -ВИ — в левом надпочечнике узловое образование с ровными и четкими контурами, однородной внутренней структуры, имеющее слабо гиперинтенсивный МР-сигнал при нормировании к мышце, выпрямляющей позвоночник; б — томограмма в T_1 out-of-phase; в — томограмма в T_1 in-phase: отмечается снижение ИС в T_1 out-of-phase по сравнению с T_1 in-phase за счет наличия внутриклеточных липидов в структуре, что соответствует высокому индексу химического сдвига

Fig. 2 (a, б, в). Axial MR-tomograms of the abdominal region of a 53-year-old woman with pancreatic head tumor and left adrenal adenoma. а — axial T_1 -weighted MR image shows homogeneously round left adrenal nodule (arrow) which is slightly hyperintense signal intensity to skeletal muscle; б — axial T_1 -weighted out-of-phase MR images; в — axial T_1 -weighted in-phase MR images: show loss of signal on opposed-phase compared with in-phase images (arrows) in keeping with intracytoplasmic lipid content, which present a high chemical-shift index

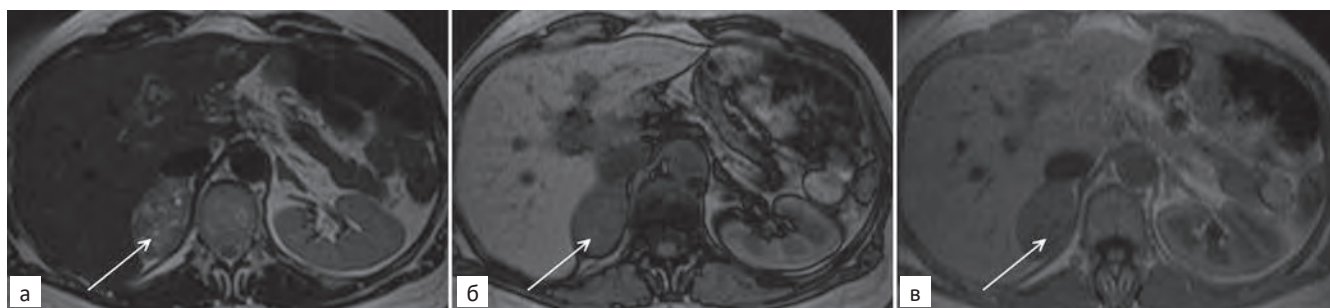


Рис. 3 (а, б, в). Аксиальные МР-томограммы абдоминальной области мужчины 49 лет с метастазом почечно-клеточного рака в правом надпочечнике. а — томограмма в T_2 -ВИ — в правом надпочечнике узловое образование неоднородной структуры, имеющее гиперинтенсивный МР-сигнал при нормировании к мышце, выпрямляющей позвоночник; б — томограмма в T_1 out-of-phase; в — томограмма в T_1 in-phase — в правом надпочечнике узловое образование (стрелки), имеющее гиперинтенсивный МР-сигнал при нормировании к мышце и селезенке, при этом отсутствует снижение ИС в T_1 out-of-phase по сравнению с T_1 in-phase, что соответствует низкому индексу химического сдвига

Fig. 3 (a, б, в). Axial MR-tomograms of the abdominal region of a 49-year-old man with renal cell carcinoma and right adrenal metastasis. а — axial T_2 -weighted MR image shows that adrenal mass (arrows) is heterogeneous and very hyperintense signal intensity compared to paraspinal muscle; б — axial T_1 -weighted out-of-phase MR images; в — axial T_1 -weighted in-phase MR images — show right adrenal mass (arrows) with very hyperintense SI compared to paraspinal muscle and spleen, which shows no appreciable signal intensity decrease on opposed-phase MRI

гиперинтенсивными в 11,1 % случаев соответственно (рис. 2, 3).

Для определения чувствительности и специфичности различных диагностических параметров МРТ нами был проведен

ROC-анализ с построением ROC-кривых и расчетом показателя AUC — площади, ограниченной кривой ошибок. Площадь под ROC-кривой (AUC) по данным T_2 -ВИ при пороговом значении ИС образования более 235

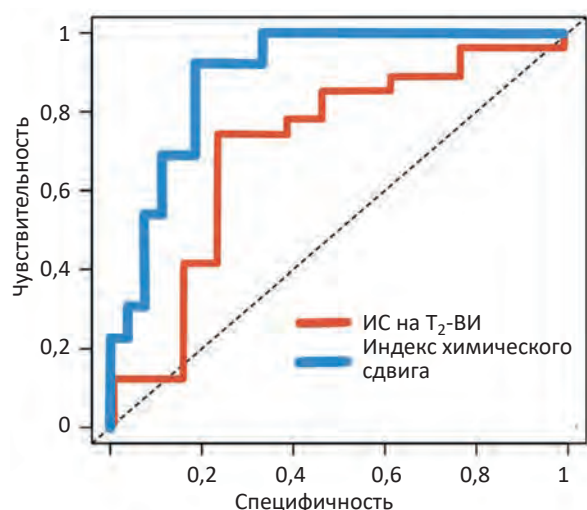


Рис. 4. Сравнение ROC-кривых ИС на T_2 -ВИ (красная линия) и индекса химического сдвига (синяя линия) в дифференциальной диагностике метастазов и аденом надпочечника

Fig. 4. ROC-curves comparing T_2 -weighted SI ratio (red line) and chemical-shift SI index (blue line) in diagnosis of adrenal metastases compared with adrenocortical adenomas

составила 0,71, что соответствует хорошему качеству теста по шкале экспертных оценок. При этом чувствительность данной модели составляет 76,9 %, а специфичность — 74,1 % (рис. 4, красная линия).

Значимой разницы между ИС в T_1 -ВИ in-phase в абсолютном значении и с нормированием по мышце не было выявлено, однако отмечалось его некоторое снижение в группе пациентов с метастазами при нормировании по селезёнке ($p = 0,0403$). В T_1 -ВИ out-of-phase наблюдался более интенсивный МР-сигнал в метастазах по сравнению с аденомами ($p < 0,0001$), что подтверждалось при нормировании по мышце ($p < 0,0001$) и селезёнке ($p = 0,0002$, рис. 5, 6).

Для метастазов надпочечника был характерен более низкий индекс химического сдвига ($p < 0,0001$, рис. 7) по сравнению с аденомами, и более высокий индекс химического сдвига по отношению «надпочечник-

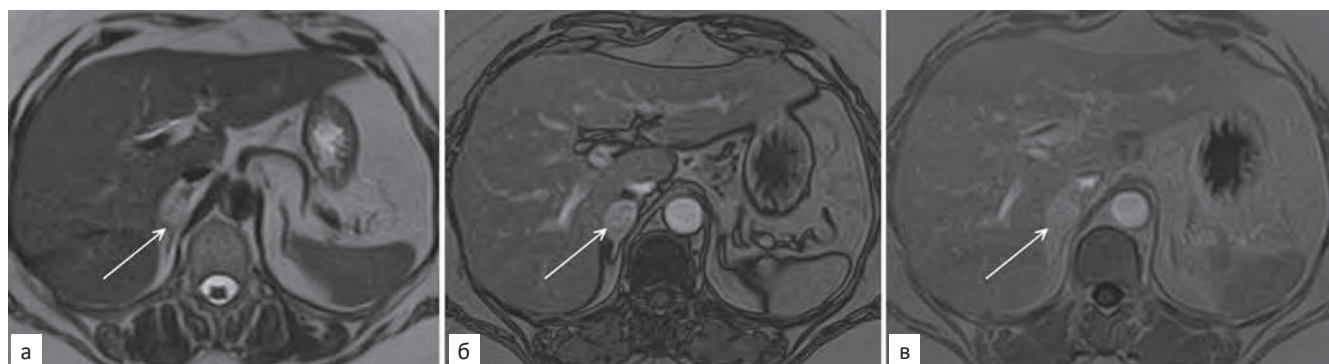


Рис. 5 (а, б, в). Аксиальные МР-томограммы абдоминальной области женщины 38 лет с метастазом почечно-клеточного рака в правом надпочечнике. а — томограмма в T_2 -ВИ — в правом надпочечнике узловое образование (стрелка) неоднородной структуры, имеющее гиперинтенсивный МР-сигнал при нормировании к мышце, выпрямляющей позвоночник; б — томограмма в T_1 out-of-phase; в — томограмма в T_1 in-phase — в правом надпочечнике узловое образование (стрелки), имеющее гиперинтенсивный МР-сигнал при нормировании к мышце и селезёнке, при этом отсутствует снижение ИС в T_1 out-of-phase по сравнению с T_1 in-phase, что соответствует низкому индексу химического сдвига

Fig. 5 (a, b, v). Axial MR-tomograms of the abdominal region of a 38-year-old woman with renal cell carcinoma and right adrenal metastasis. a — axial T_2 -weighted MR image shows that adrenal mass (arrow) is heterogeneous and very hyperintense signal intensity compared to paraspinal muscle; б — axial T_1 -weighted out-of-phase MR images; в — axial T_1 -weighted in-phase MR images: show right adrenal mass (arrows) with very hyperintense SI compared to paraspinal muscle and spleen, which shows no appreciable signal intensity decrease on opposed-phase MRI

селезёнка» ($p = 0,0079$). По визуальной оценке наличие снижения ИС в T_1 -ВИ out-of-phase по сравнению с T_1 -ВИ in-phase в наших группах достоверно отличалось ($p < 0,0001$): данный феномен встречался в аденомах надпо-

чечников в 88,9 % случаев и не наблюдался в метастазах.

При оценке возможностей методики, основанной на индексе химического сдвига, AUC при пороговом значении менее 25 % со-

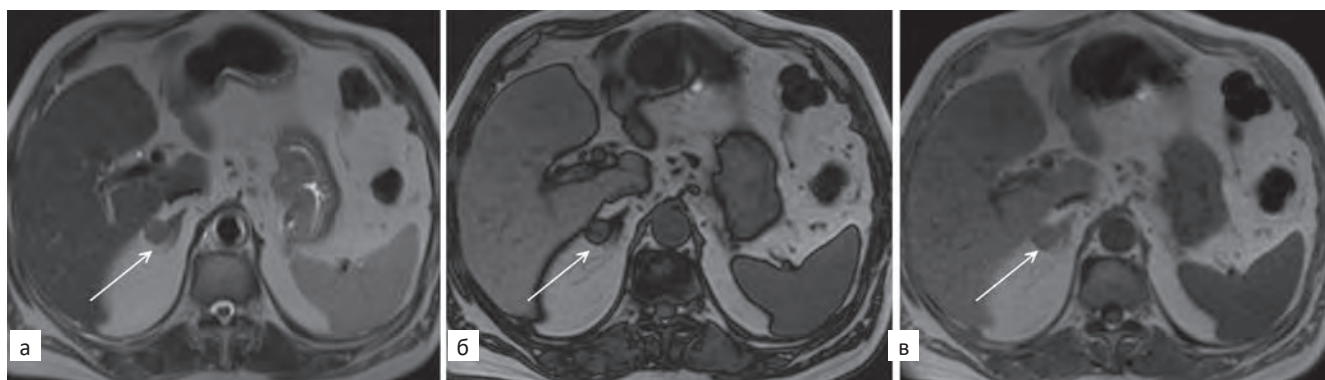


Рис. 6 (а, б, в). Аксиальные МР-томограммы абдоминальной области мужчины 49 лет с опухолью ректосигмоидного отдела толстой кишки и аденомой правого надпочечника. а — томограмма в T_2 -ВИ — в правом надпочечнике узловое образование с ровными и четкими контурами, однородной внутренней структуры, имеющее слабо гиперинтенсивный МР-сигнал при нормировании к мышце, выпрямляющей позвоночник; б — томограмма в T_1 out-of-phase; в — томограмма в T_1 in-phase — отмечается снижение ИС в T_1 out-of-phase по сравнению с T_1 in-phase за счет наличия внутриклеточных липидов в структуре, что соответствует высокому индексу химического сдвига

Fig. 6 (a, b, c). Axial MR-tomograms of the abdominal region of a 49-year-old man with rectosigmoid colon cancer and right adrenal adenoma. a — axial T_2 -weighted MR image shows homogeneously round right adrenal nodule (arrow) which is slightly hyperintense signal intensity to skeletal muscle; б — axial T_1 -weighted out-of-phase MR images; в — axial T_1 -weighted in-phase MR images — show loss of signal on opposed-phase compared with in-phase images (arrows) in keeping with intracytoplasmic lipid content, which present a high chemical-shift index

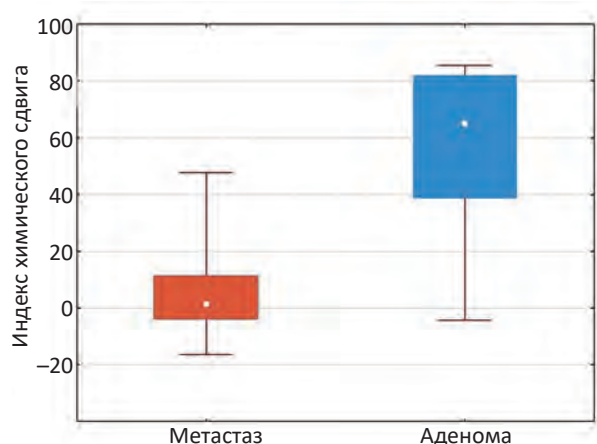


Рис. 7. Сравнение диаграмм значений индекса химического сдвига метастазов и аденом надпочечника

Fig. 7. Box-and-whisker plot of chemical-shift SI index comparing adrenal metastases and adrenocortical adenomas

ставила 0,89, что соответствует очень хорошему качеству теста по шкале экспертных оценок. Из полученных результатов можно сделать вывод, что информативность данной методики высокая, с показателями чувствительности 92,3 % и специфичности 81,5 % (рис. 4, синяя линия).

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий между значениями ИКД

аденом и метастазов надпочечника. Однако для метастазов отмечалась более высокая ИС на ДВИ при $b = 800$ с/мм² без нормирования ($p = 0,0262$) и с нормированием по мышце ($p = 0,0064$) и селезёнке ($p = 0,0007$), а также на ДВИ при $b = 400$ с/мм² с нормированием по мышце ($p = 0,0086$) и селезёнке ($p = 0,035$).

В T_1 -FS отмечалась более низкая ИС у аденом по сравнению с метастазами надпочечника ($p = 0,0025$), что подтверждалась при нормировании по мышце ($p = 0,0028$) и селезёнке ($p = 0,0035$). В венозную и отсроченную фазы КУ МР-сигнал аденом также был ниже, чем у метастазов как без нормирования ($p = 0,0123$ и $p = 0,007$ соответственно), так и с нормированием по мышце ($p = 0,013$ и $p = 0,0011$ соответственно) и селезёнке ($p = 0,0084$ и $p = 0,0012$ соответственно). Однако ИС в артериальную фазу КУ с нормированием и без, накопление МРКС во все фазы КУ, абсолютный и относительный процент вымывания МРКС и площадь под ROC-кривой накопления МРКС в группах статистически значимо не различались.

Обсуждение

В данном исследовании мы попытались оценить возможности различных МР-последовательностей и методик, позволяющих дифференцировать между собой адренокортикальные аденомы и метастатическое поражение надпочечников.

По данным литературных источников, в частности исследования Schieda N. et al, было показано, что аденомы имеют более низкую интенсивность МР-сигнала на T_2 -ВИ, чем метастазы почечно-клеточного рака в надпочечниках [21]. В нашем исследовании интенсивность МР-сигнала на T_2 -ВИ была также значительно ниже в аденомах по сравнению с метастазами в надпочечниках при различных первичных злокачественных новообразованиях, что было подтверждено по данным как количественного, так и субъективного анализа.

Согласно полученным нами данным, метастазы в надпочечниках имели более гетерогенную внутреннюю структуру и более высокую интенсивность МР-сигнала в T_2 -ВИ по сравнению с аденомами, что подтверждалось как при количественном анализе характеристик МР-сигнала, так и по визуальной оценке. Лишь четыре аденомы из 27 (14,8 %) имели неоднородную внутреннюю структуру за счет наличия участков кровоизлияния и кистозных включений, которые были подтверждены при гистологическом исследовании операционного материала. Участки организовавшегося кровоизлияния отображались в виде участков повышенного МР-сигнала на T_1 -ВИ и T_1 -ВИ FS, а кистозные включения имели гиперинтенсивный МР-сигнал на T_2 -ВИ.

Для метастазов был характерен существенно более низкий индекс химического сдвига по сравнению с аденомами и более высокий индекс химического сдвига при соотношении образование надпочечника/селезенка.

В наше исследование были включены пациенты с аденомами, имеющими как высокое, так и низкое содержание липидов. Ранее по данным ряда авторов (Martin J. et al, Outwater EK et al, Yoshimitsu K. et al) сообщалось, что метастазы почечно-клеточного

рака и гепатоцеллюлярного раке в надпочечниках на МРТ с химическим сдвигом могут имитировать богатые липидами аденомы [22–24]. Woo S. et al [25] обнаружили, что для аденом было характерно большее снижение интенсивности МР-сигнала при химическом сдвиге в противофазе по сравнению с метастазами, что также было подтверждено при нашей оценке количественного анализа характеристик МР-сигнала (AUC в дифференциальной диагностике метастатического поражения надпочечников на основании индекса химического сдвига при пороговом значении менее 25 % составила 0,89 с чувствительностью 92,3 %, специфичностью 81,5 %).

На ДВИ аденомы надпочечников нельзя отличить от метастазов из-за большого совпадения значений ИКД при изначально различных значениях ИС на ДВИ [26]. Однако в метастазах отмечалась более высокая ИС на ДВИ при факторе $b = 800$ с/мм² без нормирования и с нормированием по мышце и селезенке, а также на ДВИ при факторе $b = 400$ с/мм² с нормированием по мышце и селезенке.

Как известно, аденомы надпочечников могут иметь различное гистологическое строение, включая различное количество цитоплазматических липидов, которые состоят из свободных и мембраносвязанных фракций [27, 28]. Различные пропорции количества липидных клеток способствуют переменной клеточности аденомы надпочечника, вследствие чего степень ограничения диффузии свободных молекул воды в такой биологической ткани может быть различной [29, 30]. По данным исследования Miller F.H. et al, было также продемонстрировано, что медиана значения ИКД в аденомах с высоким содержанием липидов не отличалась от аденом с низким содержанием липидов [27].

В T_1 -FS интенсивность МР-сигнала в аденомах была ниже, чем у метастазов, что было обусловлено подавлением сигнала от жировой ткани в аденомах. В артериальную фазу КУ статистических различий в группе аденом и метастазов в надпочечниках выявлено не было, поскольку интенсивность МР-сигнала, абсолютный и относительный

процент вымывания контрастного препарата и площадь под кривой КУ не отличались. В венозную и отсроченную фазы КУ МР-сигнал аденом был ниже, чем в метастазах как при нормировании, так и без нормирования по мышце и селезенке. Исключение составили гипervasкулярные метастазы почечно-клеточного рака и гепатоцеллюлярного рака в надпочечниках, которые демонстрировали высокие показатели абсолютного и относительного процентного вымывания МРКС, что подтверждают предыдущие результаты, в которых использовалась РКТ с внутривенным контрастированием с оценкой вымывания контрастного препарата [15].

Заключение

Следует отметить, что МРТ позволяет с достаточно высокой точностью дифференцировать метастазы от аденом надпочечников у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, что в последующем имеет непосредственное влияние на правильное стадирование заболевания и выбор оптимальной тактики лечения.

Список литературы / References

1. Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):215-9. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830215.
2. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(6):1206-17. PMID: 28225653; DOI: 10.2214/AJR.16.17758.
3. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, et al. Chemical Shift MR Imaging of the Adrenal Gland: Principles, Pitfalls, and Applications. *RadioGraphics.* 2016;36(2):414-32. PMID: 26849154; DOI: 10.1148/rg.2016150139.
4. Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, et al. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology.* 1992;185(2):345-51. PMID: 1410337; DOI: 10.1148/radiology.185.2.1410337.
5. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164(3):637-42. PMID: 7863885; DOI: 10.2214/ajr.164.3.7863885.
6. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, et al. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T₁-weighted chemical-shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(3):579-83. PMID: 7645474; DOI: 10.2214/ajr.165.3.7645474.
7. Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(2):335-54. PMID: 26038204; DOI: 10.1016/j.ecl.2015.02.005.
8. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16(4):460-84. PMID: 8521790; DOI: 10.1210/edrv-16-4-460.
9. Chong S, Lee KS, Kim HY, et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. *RadioGraphics.* 2006; 26:1811-24. PMID: 17102052; DOI: 10.1148/rg.266065057.
10. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:1450-60. PMID: 20489083; DOI: 10.2214/AJR.10.4547.
11. Berland LL, Silverman SG, Gore RM et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2010;7:754-73. PMID: 20889105; DOI: 10.1016/j.jacr.2010.06.013.
12. Boland GW, Blake MA, Hahn PF et al. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology.* 2008 Dec;249(3):756-75. PMID: 19011181; DOI: 10.1148/radiol.2493070976.
13. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:G1. PMID: 27390021; DOI: 10.1530/EJE-16-0467.
14. Pantalone K, Gopan T, Remer E, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract.* 2010;16(4):577-87. PMID: 20150023; DOI: 10.4158/EP09351.OR.
15. Choi YA, Kim CK, Park BK, et al. Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2013;266:514-20. PMID: 23151828; DOI: 10.1148/radiol.12120110.
16. Sasiwimonphan K, Takahashi N, Leibovich BC, et al. Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging. *Radiology.* 2012;263:160-8. PMID: 22344404; DOI: 10.1148/radiol.12111205.
17. Ramamurthy NK, Moosavi B, McInnes MD, et al. Multiparametric MRI of solid renal masses: pearls and pitfalls. *Clin Radiol.* 2015;70:304-16. PMID: 25472466; DOI: 10.1016/j.crad.2014.10.006.

18. Karlo CA, Donati OF, Burger IA, et al. MR imaging of renal cortical tumours: qualitative and quantitative chemical shift imaging parameters. *Eur Radiol.* 2013; 23:1738-44. PMID: 23300041; DOI: 10.1007/s00330-012-2758-x.
 19. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology.* 2012;265:468-77. PMID: 23012463; PMCID: PMC3480813; DOI: 10.1148/radiol.12112087.
 20. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, et al. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(1):91-5. PMID: 7785642; DOI: 10.2214/ajr.165.1.7785642.
 21. Schieda N, Krishna S, McInnes MDF, et al. Utility of MRI to Differentiate Clear Cell Renal Cell Carcinoma Adrenal Metastases From Adrenal Adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(3):W152-9. PMID: 28742373; DOI: 10.2214/AJR.16.17649.
 22. Martin J, Sentis M, Zidan A, et al. Fatty metamorphosis of hepatocellular carcinoma: detection with chemical shift gradient-echo MR imaging. *Radiology.* 1995;195:125-30. PMID: 7892452; DOI: 10.1148/radiology.195.1.7892452.
 23. Outwater EK, Bhatia M, Siegelman ES, et al. Lipid in renal clear cell carcinoma: detection on opposed-phase gradient-echo MR images. *Radiology.* 1997;205:103-7. PMID: 9314970; DOI: 10.1148/radiology.205.1.9314970.
 24. Yoshimitsu K, Honda H, Kuroiwa T, et al. MR detection of cytoplasmic fat in clear cell renal cell carcinoma utilizing chemical shift gradient echo imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:579-85. PMID: 10232518; DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(199904)9:4<579::aid-jmri12>3.0.co;2-s.
 25. Woo S, Cho JY, Kim SY, et al. Adrenal adenoma and metastasis from clear cell renal cell carcinoma: can they be differentiated using standard MR techniques? *Acta Radiol.* 2014; 55:1120-8. PMID: 24252816; DOI: 10.1177/0284185113512301.
 26. Miller, Frank H., Wang Yi, et al. Utility of Diffusion-Weighted MRI in Characterization of Adrenal Lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:W179-85. PMID: 20093571; DOI: 10.2214/AJR.09.2891.
 27. O'Hare MJ, Monaghan P, Neville AM. The pathology of adrenocortical neoplasia: a correlated structural and functional approach to the diagnosis of malignant disease. *Hum Pathol.* 1979;10:137-54. PMID: 422187; DOI: 10.1016/s0046-8177(79)80004-0.
 28. Dobbie JW, Mackay AM, Symington T. The structure and functional zonation of the human adrenal-adrenal cortex. (abstr) *Proc R Soc Med.* 1967;60:906. PMID: 6059075; PMCID: PMC1902045.
 29. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1622-35. PMID: 17515386; DOI: 10.2214/AJR.06.1403.
 30. Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, et al. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:5524-9. PMID: 15805192; PMCID: PMC555936; DOI: 10.1073/pnas.0501532102.
- Вклад авторов**
С.С. Магамедова: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; получение данных для статистического анализа, написание текста рукописи.
М.Г. Лаптева: анализ и интерпретация полученных статистических данных.
Б.М. Медведева: утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста, участвовала в окончательном утверждении версии статьи для печати.
- Authors' contributions**
S.S. Magomedova: design of the study; a review of publications on the subject of the article; getting data for statistical analysis, writing of the manuscript text.
M.G. Lapteva: analysis and interpretation of collected data.
B.M. Medvedeva: adoption of the concept and design of the study, corrected the manuscript of the text, participated in the final approval of the version of the article.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.
- Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией**
Магамедова Султанат Сиражутдиновна — врач-рентгенолог НИИ КиЭР, sultanat0111@mail.ru.
- Сведения об остальных авторах статьи**
Медведева Бэла Михайловна — в.н.с., д.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением НИИ КиЭР, m-diagnostica@yandex.ru.
Лаптева Мария Георгиевна — к.м.н., врач-рентгенолог НИИ КиЭР, mglapteva@inbox.ru, SPIN-код: 2395-3219, AuthorID: 1007893.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

The Utility of Multiparametric MRI in Differentiating Adrenal Adenomas from Adrenal Metastases

S.S. Magamedova, B.M. Medvedeva, M.G. Lapteva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; sultanat0111@mail.ru

Abstract

Purpose: To evaluate the possibility of multiparametric MRI in the differential diagnosis of benign adrenal adenomas and adrenal metastases.

Material and methods: In our study we evaluated 27 adenomas and 13 adrenal metastases using MRI in 35 patients who underwent examination and treatment at the basis of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology during the follow-up period from 2019 to 2021. The following parameters were evaluated: contours, homogeneity (homogeneous and heterogeneous), T₂-weighted SI ratio (isointensive, moderately hyperintensive or sharply hyperintensive) relative to muscle and spleen, signal intensity (SI) decrease on chemical-shift MRI, measurement of the chemical-shift SI index, adrenal-to-spleen SI ratio, areas under the ROC curve (AUC) for contrast-enhanced MRI, absolute and relative percentage wash-out. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated. DWI with b-values 400 and 800 s/mm² and ADCs imaging were measured in adrenal lesions.

Results: Metastases were subjectively more heterogeneous than adenomas (76.9 % vs 63 % of cases, $p = 0.0181$). Adenomas had higher T₂-weighted SI (average value = 228; range from 91 to 732) than metastases (average value = 331; range from 114 to 581), both quantitatively ($p = 0.0326$) and subjectively by visual assessment ($p = 0.0171$).

According to the T₁-WI out-of-phase data, a more intense MR signal was observed in metastases (average value 162; range from 102 to 242) compared with adenomas (average value = 74; range from 17 to 183) ($p < 0.0001$), which was confirmed by normalization to muscle ($p < 0.0001$) and spleen ($p = 0.0002$). Adrenal metastases were characterized by a significantly lower chemical shift index (average value = 3.8; range from -16.4 to 47.8; $p < 0.0001$) compared with adenomas (average value 55.4; range from -4.2 to 85.5), and a higher chemical shift index in the ratio adrenal gland/spleen ($p = 0.0079$). There were no significant difference in the value of ADC-cards of adenomas and adrenal metastases. However, a higher level of SI on DWI at b = 800 s/mm² without normalization ($p = 0.0262$) and with normalization to muscle ($p = 0.0064$) and spleen ($p = 0.0007$) was evaluated in metastases, as well as on DWI at b = 400 s/mm² with normalization for muscle ($p = 0.0086$) and spleen ($p = 0.035$). On native T₁-WI FS, there was a lower level of SI revealed in adenomas compared to adrenal metastases ($p = 0.0025$), which was confirmed by normalization to the muscle ($p = 0.0028$) and spleen ($p = 0.0035$). In the venous and delayed phases of scanning the SI in adenomas was also lower than in metastases both without normalization ($p = 0.0123$ and $p = 0.007$, respectively), and with normalization to the muscle ($p = 0.013$ and $p = 0.0011$, respectively) and the spleen ($p = 0.0084$ and $p = 0.0012$, respectively). However, the SI in the arterial phase of scanning with and without normalization, the accumulation of MRCS in all phases of MRI scanning, the absolute and relative percentage wash-out of MRCS and the area under the MRCS accumulation curve in the groups had no statistically significant difference.

Key words: MRI, diffusion-weighted imaging, ADC, chemical-shift, adrenal adenomas, adrenal metastases, differential diagnosis

For citation: Magamedova SS, Medvedeva BM, Lapteva MG. The Utility of Multiparametric MRI in Differentiating Adrenal Adenomas from Adrenal Metastases. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):53-64 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-53-64

Information about the authors:

Magamedova S.S. <https://orcid.org/0000-0002-2014-586X>

Medvedeva B.M. <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Lapteva M.G. <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>

ПУНКЦИОННАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ КРИОАБЛАЦИЯ В КУПИРОВАНИИ БОЛИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ КОСТЕЙ

И.А. Буровик^{1,2}, Г.Г. Прохоров¹, С.С. Багненко^{1,3}, Л.Н. Шевкунов¹, А.А. Мелдо⁴, Р.Р. Гильфанова¹, Д.Ю. Левин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, ЛитА

Контакты: Гильфанова Регина Рамузовна, regina-9696@mail.ru

Реферат

Пункционная чрескожная криоабляция (ЧКА) с целью купирования болевого синдрома при метастатическом поражении костей была выполнена 24 пациентам с четвертой стадией заболевания. Навигацию криозондов и контроль ледяной сферы осуществляли с помощью рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Каждому больному в зависимости от объема поражения проведено от одной до четырех абляций. Оценку боли проводили с использованием числовой ранговой шкалы (ЧРШ). Установлено снижение показателя боли после ЧКА с $4,1 \pm 0,8$ балла до $1,3 \pm 0,5$ балла. Длительность противоболевого аффекта коррелировала с локальным контролем опухоли. Позднее послеоперационное осложнение отмечено в одном случае в виде перелома кости в зоне абляции. Необходимо дальнейшее изучение эффективности данной технологии путем анализа более крупных выборок и сравнения с результатами лечения другими методами локального воздействия.

Ключевые слова: пункционная чрескожная стереотаксическая криоабляция, метастатическое поражение костей, компьютерная томография, болевой синдром

Для цитирования: Буровик И.А., Прохоров Г.Г., Багненко С.С., Шевкунов Л.Н., Мелдо А.А., Гильфанова Р.Р., Левин Д.Ю. Пункционная чрескожная стереотаксическая криоабляция в купировании боли при метастатическом поражении костей. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):65-73.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-65-73

Введение

Скелет является одной из основных мишеней метастазирования, располагаясь на третьем месте после легких и печени [1]. Ежегодно в мире выявляется примерно 280 тыс. новых случаев метастатического поражения костей [2]. При этом ожидается увеличение этого числа в связи с ростом продолжительности жизни онкологических больных [3]. До 70 % пациентов, страдающих раком молочной и предстательной железы,

и до 35–42 % больных раком легкого, почки, щитовидной железы на момент смерти имеют костные метастазы [4].

В целом примерно у половины пациентов данной когорты отмечается значительное снижение качества жизни за счет таких симптомов и осложнений опухолевой деструкции, как болевой синдром, патологические переломы, компрессия спинного мозга и нервов, миелосупрессия, гиперкальциемия [4].

Таблица 1

Локализация метастазов, подвергшихся процедуре криоабляции**Localization of metastases subjected to cryoablation procedure**

Локализация	Кости таза	Позвонок	Ребро	Грудина	Бедренная кость	Плечевая кость	Лопатка	Таранная кость	Итого
Число пациентов	8	3	3	3	3	2	1	1	24
Число криоабляций	11	3	3	3	7	2	1	1	31

В настоящее время лечение пациентов с метастазами в кости в основном носит паллиативный характер и включает локальную терапию (лучевая терапия (ЛТ), мининвазивные вмешательства, хирургическое пособие), системное лечение (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия, радионуклидная терапия и бисфосфонаты) и непосредственно медикаментозное обезболивание (неопиоидные и опиоидные анальгетики) [5].

Дистанционная ЛТ на сегодняшний день считается стандартом локального лечения первой линии у пациентов с олигометастатическим поражением костей, сопровождающимся болевым синдромом [6]. Однако 20–30 % пациентов, получающих ЛТ, не испытывают достаточного облегчения боли [7].

Мини-инвазивные хирургические технологии являются альтернативным способом лечения этой группы больных. По данным немногочисленных исследований, методика криоабляции может быть эффективна в купировании болевого синдрома у пациентов с метастатическим поражением скелета [5, 8]. Чрескожная стереотаксическая пункционная криоабляция (ЧКА) достаточно широко используется при опухолях предстательной железы, почек, печени, легких, молочной железы. В работе А.М. Беляева и соавт. была продемонстрирована технология выполнения ЧКА и при опухолевом поражении костей [9].

Цель работы заключалась в определении эффективности метода пункционной ЧКА в купировании болевого синдрома у пациентов с метастатическим поражением костей.

Материал и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России была выполнена 31 процедура ЧКА у 24 пациентов с костными метастазами и сопутствующим болевым синдромом. В исследуемую группу были включены 14 (71 %) женщин и 10 (29 %) мужчин в возрасте от 35 до 73 лет. Данные о локализации метастатических очагов представлены в таблице (табл. 1).

Для оценки болевого синдрома применялась числовая ранговая шкала (ЧРШ) боли от 0 до 10 баллов, где ноль характеризовал отсутствие боли, а 10 баллов — самую сильную возможную боль. Критериями включения пациентов в исследование был уровень боли не менее 3 баллов на фоне лекарственного противоопухолевого лечения и медикаментозной анальгетической терапии, при этом 12 пациентов получали наркотические препараты. В дальнейшем уровень боли определялся на следующий день после процедуры и далее в рамках плановых клинических осмотров. Эффект ЧКА оценивался как удовлетворительный при показателе боли, не превышавшем 2 баллов.

ЧКА проводилась в условиях КТ-операционной с использованием азотной «Системы медицинской криотерапевтической (МКС)» с многообразными зондами диаметром от 1,5 до 3,0 мм. Мониторинг позиционирования криозондов и процесса абляции осуществлялся с помощью компьютерного томографа Philips Ingenuity. В ряде случаев для стереотаксической навигации инструментов и моделирования зоны абляции применялась роботизиро-

ванная навигационная приставка к компьютерному томографу Maxio Perfint.

Процедуру ЧКА в 28 случаях проводили под эндотрахеальным наркозом, в 3 случаях — под местной анестезией. Число и диаметр кризондов определяли исходя из размеров и конфигурации очага опухолевого поражения; за одно вмешательство использовали от 1 до 3 кризондов. Процедура криоабляции включала два цикла охлаждения до температуры -190°C с экспозицией 10 и 6 мин; между циклами и после окончания абляции применяли пассивное оттаивание. Размеры ледяного шара оценивали при периодических КТ-сканированиях. Стремались обеспечить полное перекрытие метастаза ледяной сферой. Четырём пациентам процедура ЧКА была проведена в несколько этапов (от 2 до 4 раз) в связи с крупными размерами очагов поражения. В случае невозможности достичь полного перекрытия новообразования ледяной сферой кризонды располагали с учётом особенностей иннервации, стремясь максимально девитализировать предполагаемую область болевой импульсации. При ЧКА метастазов в трубчатых костях криовоздействию подвергали не более $2/3$ поперечника кости для сохранения опорной функции и предотвращения последующего патологического перелома.

Результаты

Средний показатель уровня боли до процедуры криоабляции составил $4,1 \pm 0,8$ балла (варьировал в пределах 3–6 баллов), после миниинвазивного вмешательства — $1,3 \pm 0,5$ баллов (абсолютные значения 0–5 балла); данная разница была статистически значимой ($p < 0,05$). Относительно высокое значение показателя в 3 балла после абляции наблюдалось у 2 пациентов, однако этот показатель был ниже, чем до процедуры (5 баллов). У одной пациентки с метастатическим поражением тела и поперечного отростка поясничного позвонка и болевым синдромом, обусловленным компрессией корешка спинномозгового нерва, непосредственно после процедуры на-

блюдалось нарастание болевого синдрома с 3 до 5 баллов по ЧРШ, что, вероятно, было обусловлено отеком и компрессией нерва в межпозвонковом отверстии. В дальнейшем, через 3 сут, болевой синдром стал уменьшаться, достигнув к 10-ым сут показателя, равного 2 баллам.

Продолжительность госпитализации составила 1–2 дня. У 6 пациентов после ЧКА отмечались слабо и умеренно выраженные неврологические расстройства в виде парестезий, двигательных и чувствительных нарушений в соответствующих зонах иннервации, носившие обратимый характер. Других ранних послеоперационных осложнений ЧКА зафиксировано не было. В позднем послеоперационном периоде через два месяца после процедуры у одной пациентки развился перелом крыши вертлужной впадины в зоне абляции.

Семь из двенадцати пациентов, получавших опиоидные анальгетики, после ЧКА смогли отказаться от соответствующей противоболевой терапии.

Средний период наблюдения в послеоперационном периоде составил 10 мес (от 2 до 21 мес). Трое пациентов после процедуры ЧКА более не наблюдались. Длительность эффекта купирования болевого синдрома была обратно связана с временем до прогрессирования. За период наблюдения возобновление местного роста опухоли было отмечено у 11 пациентов (46 %), в том числе у 3 больных, которым ЧКА выполнялась в несколько этапов. Среднее время до прогрессирования составило 5,1 мес (варьировало в пределах 1–16 мес). За период наблюдения умерли 7 пациентов.

Проведение минимально инвазивной ЧКА при метастатическом поражении костей может быть проиллюстрировано следующим клиническим наблюдением:

Пациент К., 64 года, с диагнозом ацинарной аденокарциномы предстательной железы $cT_2N_0M_1(oss)$, сумма баллов по Глисон 8 (4+4), Gleason Grade Group 4. Андроген-депривация в режиме МАБ от 01.2020 г. (золадекс, бикалутамид). Осложнения основного заболевания: боле-

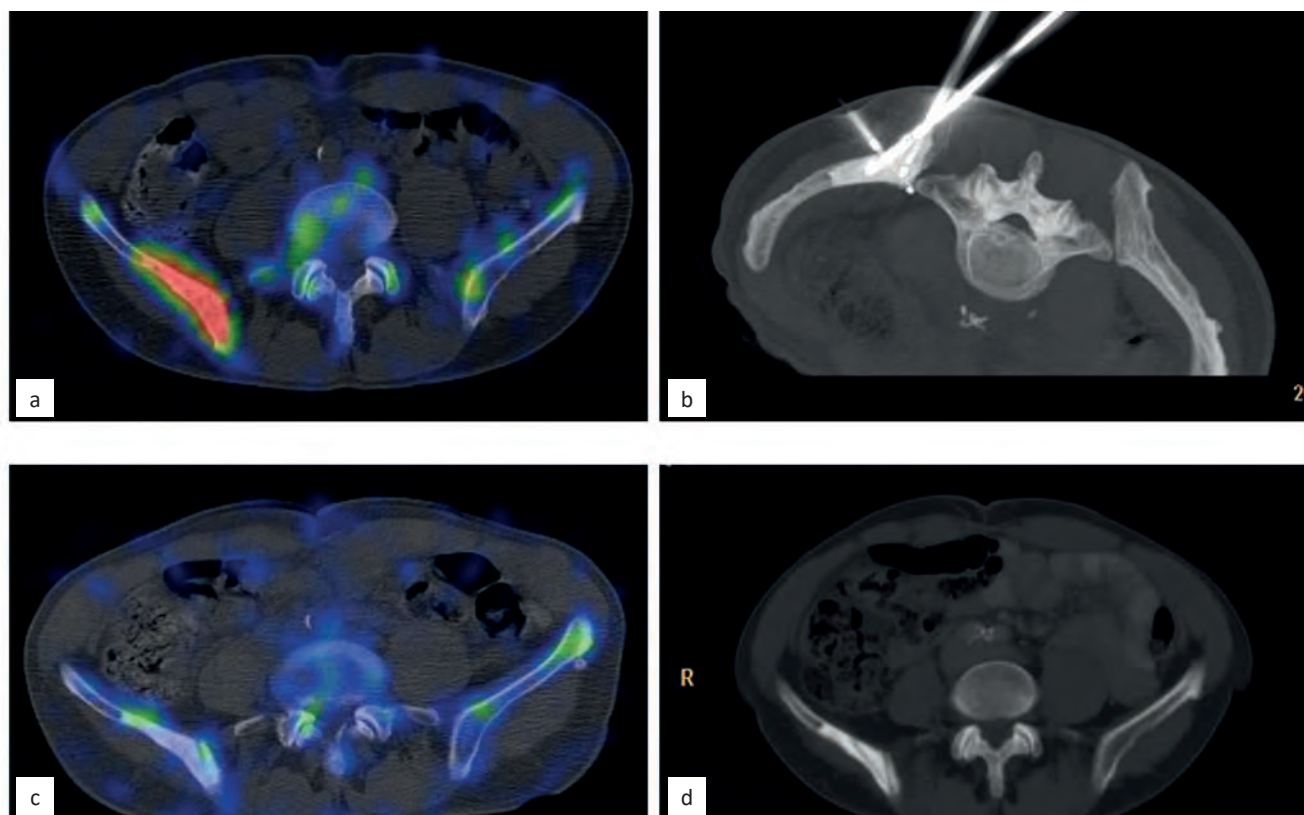


Рис. 1. КТ-сканы таза на уровне очага бластической деструкции в правой подвздошной кости: а — зона активного накопления радиофармпрепарата в проекции очага при ОФЭКТ/КТ; б — этап криоабляции (установлены 3 криозонда); с — контрольная ОФЭКТ/КТ через 6 мес после процедуры (отмечается фоновое накопление радиофармпрепарата в зоне деструкции); д — очаг деструкции, на фоне которого видны линейные дефекты ткани от криозондов

Fig. 1. CT scans of the pelvis of the focus of blastic destruction in the right iliac bone: a — the zone of active accumulation of the radiopharmaceutical in the projection of the focus during SPECT/CT; b — the stage of cryoablation (3 cryoprobes are installed); c — control SPECT/CT 6 months after the procedure (noted background accumulation of the radiopharmaceutical in the destruction zone); d — the destruction focus, against which linear tissue defects from cryoprobes are visible

вой синдром на фоне метастатического поражения правой подвздошной кости.

На предоперационном этапе значение показателя боли равнялось 4 баллам по ЧРШ, при ОФЭКТ/КТ отмечалось активное накопление радиофармпрепарата в зоне опухолевой деструкции кости (рис. 1а).

Выполнена пункционная ЧКА очага деструкции в кости под КТ-контролем (рис. 1б). После процедуры пациент отметил снижение болевого синдрома до 1 балла по ЧРШ. При ОФЭКТ/КТ через 6 мес в зоне деструкции очагов высокого накопления радиофармпрепарата не отмечалось. Противоболевой эффект сохранялся на всем периоде наблюдения (более 12 мес).

Обсуждение

Болевой синдром может присутствовать как при распространенном, так и при олигометастатическом поражении скелета и не купируется в достаточной степени у 55–82,3 % пациентов [10, 11]. На определенной стадии заболевания до 90 % онкологических больных испытывают боль, причем треть оценивает ее интенсивность как умеренную или тяжелую [12]. По данным Munk P.L. et al, у 20–30 % пациентов возникают остеолитические метастазы, и примерно половина всех больных страдают от выраженной боли в костях [7]. В то же время, по мнению Al Husaini H. et al, при лечении

пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, увеличение выживаемости может не быть приоритетом для некоторых подгрупп пациентов, таких как пожилые люди; для большого числа больных поддержание качества жизни и уменьшение боли могут иметь приоритетное значение [13].

В целом боль является одним из самых изнурительных симптомов, связанных с опухолевым поражением костей. Установлено, что она, наряду с другими костными осложнениями, коррелирует со снижением общей выживаемости при раке предстательной железы, молочной железы и при немелкоклеточном раке легкого [14–16]. Степень купирования боли представляется одним из ключевых параметров в оценке эффективности различных способов лечения больных с костными метастазами [17].

Лучевая терапия считается основным методом локального паллиативного лечения по поводу метастатического поражения костей при радиочувствительных опухолях [18]. Однако значительная часть пациентов, получающих лучевое лечение, не чувствует уменьшения болей, а полное купирование болевого синдрома наблюдается только у 25 % больных [19]. Также применение ЛТ может быть ограничено достижением допустимого порога лучевого воздействия, а сам эффект терапии часто оказывается непродолжительным [20]. Кроме того, метастазы таких опухолей, как саркома, меланома, почечно-клеточный рак являются радиорезистентными [21].

Хирургическое лечение у пациентов с костными метастазами также носит ограниченный характер. Так, выполнение паллиативных резекций, реконструктивных и стабилизирующих операций может быть сопряжено с длительными сроками послеоперационного восстановления, что не всегда оправдано у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни, у которых поддержание ее качества имеет первостепенное значение. Кроме того, операционная травма может препятствовать началу системной терапии [22].

Снизить объем хирургической агрессии во многом способны мини-инвазивные аблативные технологии. В связи с коротким периодом госпитализации и послеоперационного восстановления применение подобных методов лечения позволяет не прерывать системную противоопухолевую терапию. Радиочастотная абляция в некоторых случаях позволяет значительно уменьшить боль, однако отсутствие возможности адекватного лучевого контроля границ зоны воздействия может сопровождаться термическими повреждениями окружающих структур [23]. В противоположность этому, при ЧКА ледяную сферу можно мониторировать с помощью различных лучевых модальностей. Однако необходимо учитывать, что применение ультразвукового метода не всегда адекватно, поскольку эхография позволяет качественно визуализировать только наружную поверхность ледяного шара. Использование же МРТ может быть затруднено в связи с ограниченным рабочим пространством томографа и необходимостью немагнитных инструментов. Компьютерная томография во многом является сбалансированным методом лучевого контроля [24].

Как было продемонстрировано выше, противоболевой эффект при ЧКА развивается непосредственно после процедуры, в то время как при лучевой терапии до купирования болевого синдрома иногда проходит до 4 нед [25]. Продолжительность анальгетического эффекта после ЧКА определяется прежде всего локальным контролем опухоли, что, по всей видимости, характерно и для других методов фокусированного воздействия. Полнота девитализации новообразования зависит от перекрытия ледяной сферой очага деструкции, достижения необходимой температуры, достаточного времени экспозиции. На это, в свою очередь, влияют размеры метастаза, качество визуализации очага и ледяного шара, прилегание к опухоли критически важных органов и структур, точность установки криозондов, технические особенности криосистемы. В проведенном исследо-

вании продолженный опухолевый рост был связан с крупными (более 6 см) размерами очага метастатического поражения и/или особенностями его расположения вблизи крупных нервных, сосудистых структур и полых органов, что обуславливало невозможность создания зоны крионекроза нужного объема, в том числе и при проведении нескольких процедур ЧКА. Однако у отдельных групп пациентов (с низкой ожидаемой продолжительностью жизни или с потенциальной возможностью выполнения повторной ЧКА в случае возобновления болевого синдрома на фоне увеличения опухолевого очага), выполнение процедуры с противоболевой целью может рассматриваться и в заведомо паллиативном режиме.

Опиоидные и неопиоидные анальгетики — одни из самых широко используемых препаратов для лечения боли при онкологических заболеваниях. Опиоиды оказывают длительное обезболивающее действие, поэтому более 80 % онкологических больных на поздних стадиях нуждаются в их использовании. Побочные эффекты данной группы препаратов хорошо известны — это физиологическая и психическая зависимость, тахифилаксия, седация, диспептические расстройства и угнетение дыхания. Опиоидная сенситизация также является серьезной проблемой, которая приводит к снижению эффективности препарата при длительном применении [26]. Кроме того, по мнению Carlson C.L. et al, несмотря на широкое использование опиоидных анальгетиков при болевом синдроме у онкологических больных, полное купирование симптомов достигается редко [27]. В результате проведенного исследования установлено, что выполнение ЧКА у больных с костными метастазами позволяет снизить зависимость от данной группы препаратов, что может положительным образом сказаться на состоянии пациентов. Однако часть больных исследуемой группы не смогла прекратить прием анальгетиков, что во многом было обусловлено сформированной зависимостью.

Выводы

Метод пункционной чрескожной стереотаксической криоабляции при метастатическом поражении костей является безопасным и эффективным методом в купировании сопутствующего болевого синдрома.

Решение о выполнении ЧКА необходимо принимать с учетом прогнозируемой возможности формирования ледяной сферы нужного объема, рисков ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Необходимо дальнейшее изучение эффективности данной технологии при терапии больных с метастатическим поражением костей путем анализа более крупных выборок и сравнения с результатами лечения другими методами локального воздействия.

Список литературы / References

1. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al. Bone metastases: an overview. *Oncol Reviews*. 2017;11(1):43-9. DOI: 10.4081/oncol.2017.321, PMID: 28584570.
2. Cheung FH. The Practicing orthopedic surgeon's guide to managing long bone metastases. *Orthopedic Clinics of North America*. 2014;45(1):109-+, DOI: 10.1016/j.ocl.2013.09.003, PMID: 24267212.
3. Weber KL, Randall RL, Grossman S, Parvizi J. Management of lower-extremity bone metastasis. *J Bone Joint Surgery — Am Volume*. 2006;88A:11-9. DOI: 10.2106/JBJS.F.00635, PMID: 17142431.
4. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, et al. Management of metastatic bone disease algorithms for diagnostics and treatment. *Anticancer Res*. 2016;36(6):2631-37, PMID: 27272771.
5. Kurup AN, Morris JM, Callstrom MR. Ablation of musculoskeletal metastases. *Am J Roentgenol*. 2017;209(4):713-21. DOI: 10.2214/AJR.17.18527, PMID: 28777648.
6. Zeng L, Chow E, Bedard G et al. Quality of life after palliative radiation therapy for patients with painful bone metastases: results of an international study validating the EORTC QLQ-BM22. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):E337-42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.028, PMID: 22763028.
7. Munk PL, Rashid F, Heran MK, et al. Combined cementoplasty and radiofrequency ablation in the treatment of painful neoplastic lesions of bone.

- J Vasc Intervent Radiol. 2009;20(7):903-11. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.03.035, PMID: 19481469.
8. Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, et al. Painful metastases involving bone: Percutaneous image-guided cryoablation — Prospective trial interim analysis. Radiology. 2006;241(2):572-80. DOI: 10.1148/radiol.2412051247, PMID: 17057075.
 9. Беляев АМ, Прохоров ГГ, Буровик ИА, Оконеchnikova ДВ. Технология пункционной криоабляции метастатических поражений костей. Вопросы онкологии. 2021;67(4):554-8. [Belyaev AM, Prokhorov GG, Burovik IA, Okonechnikova DV, Cryoablation technology for bone metastases. Problems in Oncol. 2021;67(4):554-8. (In Russian)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-554-558.
 10. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2014;25:124-37. DOI: 10.1093/annonc/mdu103, PMID: 24782453.
 11. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23:139-54, DOI:10.1093/annonc/mds233, PMID: 22997447.
 12. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. J Clin Oncol. 2014;32(16):1677-90. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.8356, PMID: 24799483.
 13. Al Husaini H, Wheatley-Price P, Clemons M, Shepherd FA, Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review. J Thor Oncol. 2009;4(2):251-9. DOI: 10.1097/JTO.0b013e-31819518fc, PMID: 19179905.
 14. Hussain A, Aly A, Mullins CD, et al. Risk of skeletal related events among elderly prostate cancer patients by site of metastasis at diagnosis. Cancer Med. 2016;5(11):3300-9. DOI: 10.1002/cam4.914, PMID: 27730756.
 15. Santini D, Barni S, Intagliata S, Falcone A. Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases. Sci Rep. 2015;5. DOI: 10.1038/srep18670, PMID: 26690845
 16. Yong M, Jensen AO, Jacobsen JB, et al. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999–2007). Breast Cancer Res Treat. 2011;129(2):495-503. DOI: 10.1007/s10549-011-1475-5, PMID: 21461730.
 17. Chi MS, Yang KL, Chang YC, et al. Comparing the effectiveness of combined external beam radiation and hyperthermia versus external beam radiation alone in treating patients with painful bony metastases: a phase 3 prospective, randomized, controlled trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(1):78-87. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.030, PMID: 29066122.
 18. Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. Cancer Control. 2012;19(2):102-12. DOI: 10.1177/107327481201900204, PMID: 22487972.
 19. Dennis K, Makhani L, Zeng L, et al. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: A systematic review of randomised controlled trials. Radiother Oncol. 2013;106(1):5-14. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.12.009, PMID: 23321492.
 20. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an astro evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79(4):965-76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026, PMID: 21277118.
 21. Laufer I, Rubin DG, Lis E, et al. The NOMS Framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. Oncologist. 2013;18(6):744-51. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0293, PMID: 23709750.
 22. Piccioli A, Spinelli MS, Maccauro G. Impending fracture: A difficult diagnosis. Injury-Int J Care Injured. 2014;45:S.138-141. DOI: 10.1016/j.injury.2014.10.038, PMID: 25457334.
 23. Dupuy DE, Liu DW, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology imaging network trial. Cancer. 2010 Feb;116(4):989-97. DOI: 10.1002/cncr.24837, PMID: 20041484.
 24. Буровик ИА, Прохоров ГГ. Компьютерная томография как метод контроля проведения чрескожной пункционной криоабляции опухолей. Лучевая диагностика и терапия. 2019;(4):57-65. [Burovik IA, Prokhorov GG. Computed tomography as a method of control of percutaneous tumor cryoablation. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2019;(4):57-65. (In Russian.)] DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-57-65.
 25. Hurwitz MD, Ghanouni P, Kanaev SV, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase II trial results. J Nat Cancer Inst. 2014;106(5). DOI: 10.1093/jnci/dju082, PMID: 24760791.
 26. Ballantyne JC, Mao JR. Opioid therapy for chronic pain. New England J Med. 2003;349(20):1943-53. DOI: 10.1056/NEJMra025411, PMID: 14614170.
 27. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. J Pain Res. 2016;9:515-534. DOI: 10.2147/JPR.S97759, PMID: 27524918.

Вклад авторов

И.А. Буровик, Г.Г. Прохоров: сбор полученных данных, разработка дизайна исследования и написание текста рукописи.

А.А. Мелдо: статистическая обработка данных.

С.С. Багненко, Л.Н. Шевкунов, Д.Ю. Левин: консультативная помощь.

Р.Р. Гильфанова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.A. Burovik, G.G. Prokhorov: collecting the data obtained, developing the design of the study and writing the text of the manuscript.

A.A. Meldo: statistical data processing.

S.S. Bagnenko, L.N. Shevkunov, D.Y. Levin: advisory assistance.

R.R. Gilfanova: review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Буровик Илья Александрович — к.м.н., научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онко-

логии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии СПбГУ; SPIN 1923-6457; burovick_ilya@mail.ru.

Сведения об остальных авторах статьи

Прохоров Георгий Георгиевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; gprokhorov@mail.ru;

Багненко Сергей Сергеевич — д.м.н., доцент, заведующий научным отделением, ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; bagnenko_ss@mail.ru;

Шевкунов Лев Николаевич — к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; levka1978@mail.ru;

Мелдо Анна Александровна — к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)»; anna.meldo@yandex.ru;

Гильфанова Регина Рамузовна — клиническийординатор отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; regina-9696@mail.ru;

Левин Дмитрий Юрьевич — врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; levin_dm@mail.ru.

Punctural Percutaneous Image-Guided Cryoablation for Pain Relief in Bone Metastases

I.A. Burovik^{1,2}, G.G. Prokhorov¹, S.S. Bagnenko^{1,3}, L.N. Shevkunov¹, R.R. Gilfanova¹, A.A. Meldo⁴, D.Yu. Levin¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;
68, Leningradskaya street, Pesochny, St. Petersburg, Russia 197758; regina-9696@mail.ru

² Saint-Petersburg University;
7/9, Universitetskaya emb, St. Petersburg, Russia, 199034

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University;
2, Litovskaya street, St. Petersburg, Russia, 194100

⁴ Saint-Petersburg clinical and practical center of specialized types of medical care (oncological);
Litera A, 68a, Leningradskaya Str., Pesochny, St. Petersburg, Russia 197758

Abstract

Percutaneous image-guided cryoablation (PICA) in relieve pain from metastatic bone disease was performed in 24 patients. The cryoprobes were navigated and the ice sphere was monitored using computed tomography. Each patient, depending on the volume of the lesion, underwent from one to four ablations. Pain assessment was performed using a numerical rank scale. A decrease in the pain index after PICA was from 4.1 ± 0.8 points to 1.3 ± 0.5 points. The duration of analgesic affect correlated with local control of the tumor. A later postoperative complication was noted in one case in the form of a bone fracture in the ablation zone. Further study of the effectiveness of this technology is necessary by analyzing larger samples and comparing them with the results of treatment with other methods of local exposure.

Key words: *punctural percutaneous image-guided cryoablation, bone metastases, computed tomography, pain syndrome*

For citation: Burovik IA, Prokhorov GG, Bagnenko SS, Shevkunov LN, Gilfanova RR, Meldo AA, Levin DYu. Punctural Percutaneous Image-Guided Cryoablation for Pain Relief in Bone Metastases. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):65-73 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-65-73

Information about the authors:

Ilya A. Burovik, <http://orcid.org/0000-0002-4714-1228>

Georgy G. Prokhorov, <http://orcid.org/0000-0001-9015-3817>

Sergey S. Bagnenko, <http://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Lev N. Shevkunov, <http://orcid.org/0000-0003-4533-1658>

Anna A. Meldo, <http://orcid.org/0000-0002-4906-9901>

Regina R. Gilfanova, <http://orcid.org/0000-0001-7338-9457>

Dmitry Iu. Levin, <http://orcid.org/0000-0001-9733-0812>

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКИХ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

О.Н. Ямщиков^{1,3}, Н.И. Дробышева³, Н.В. Емельянова^{2,3}, В.В. Поздняков²

¹ Городская клиническая больница г. Котовска;

Россия, 393190, Тамбовская область, Котовск, ул. Пионерская, 24

² Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко;

Россия, 392000, Тамбов, ул. Московская, 29

³ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Медицинский институт;

Россия, 392000, Тамбов, ул. Интернациональная, 33

Контакты: Дробышева Нелли Игоревна, drobysheva-nelli@mail.ru

Реферат

Представлен обзор литературы по ранней диагностике рака легкого, подготовленный по результатам анализа источников из отечественной и иностранной литературы, которые опубликованы в электронных средствах массовой информации. Поиск литературы производился в системе Elibrary, включались публикации, характеризующие современные возможности лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов ранней диагностики рака легкого. В обзоре освещены результаты международных рандомизированных исследований скрининга рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, диагностика, скрининг, обзор

Для цитирования: Ямщиков О.Н., Дробышева Н.И., Емельянова Н.В., Поздняков В.В. Ранняя диагностика рака легких. Литературный обзор. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):74–82.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-74-82

Введение

Рак легкого (РЛ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей в мире и является основной причиной смерти больных со злокачественными заболеваниями на протяжении многих лет. [1]. В 2020 г. было зафиксировано более 19,2 млн случаев впервые выявленных онкозаболеваний (GLOBOCAN). Рак легкого при этом составляет 11,4 % от общего числа случаев рака и занимает первое место в структуре смертности (18 % от общей смертности при злокачественных новообразованиях) [2].

Несмотря на то, что на данный момент медицина обладает современным оборудованием, а также высокотехнологичными методами диагностики заболеваний, впервые рак легкого зачастую обнаруживается

только на запущенных стадиях, которые уже с трудом поддаются лечению [3, 4].

Показатели летальности больных раком легкого весьма негативные. Согласно данным онкологических центров Великобритании, Америки и России, видно, что из 100 % заболевших умирают 87 %. При этом большая часть из них — мужчины [3, 5]. Смертность от злокачественных заболеваний легких в Российской Федерации на данный момент составляет 60 %.

Эти данные обуславливают высокую потребность и необходимость в создании способов ранней диагностики рака легкого для своевременного начала терапии на ранних стадиях. Обнаружение изменений легких в начале злокачественного процесса может существенно снизить летальность от данного заболевания, а также способствует скорейшему возвращению к трудовой и социальной деятельности [1, 6, 7].

Рентгенологические исследования

В 1970-х гг. Национальный институт рака в Америке дал старт трем рандомизированным исследованиям. Целью данных исследований было определить удобство и эффективность рентгеновского исследования легких в ранней диагностике злокачественных новообразований грудной клетки. В данном исследовании участвовали курящие мужчины [8–11]. По результатам исследования стало ясно, что летальности данный метод не снижает.

В клинике Мейо (Mayo Lung Project, MLP) также прошло исследование, направленное на поиск скринингового метода для диагностики РЛ, обладающими всеми необходимыми критериями качества и удобства. В данной программе пробовали совместить два диагностических метода: рентгенография органов грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. Исследования в основной группе проводили каждые 4 мес, а в контрольной — ежегодно. В итоге выяснилось, что пятилетняя выживаемость контрольной группы оказалась ниже основной почти в два раза. Однако в результате исследования было показано, что данный метод скрининга также не приводит к снижению смертности [11, 12].

По программе Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial провели более масштабные исследования. Категорией людей, принявших участие в исследовании, стали мужчины и женщины в возрасте от 55 до 74 лет. В их составе были как курящие, так и некурящие люди. Всем им проводили ежегодно рентгенографию органов грудной клетки в течение 3 лет. В результате данного исследования было выявлено, что смертность от рака легкого при данном виде скрининга также не снижается, несмотря на то, что были обнаружены 126 больных раком легкого из 150 тыс. исследованных, при этом у 44 % из них РЛ был выявлен на ранней стадии [9].

На сегодняшний день Американское онкологическое сообщество считает, что ис-

пользование рентгенографии органов грудной клетки нецелесообразно использовать в качестве скрининга из-за низкой эффективности в снижении смертности от РЛ [3, 12]. При этом рекомендуется использовать низкодозную спиральную компьютерную томографию (НДКТ) в группах с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований легких [3, 13].

Низкодозная спиральная компьютерная томография

С целью доказательства эффективности НДКТ в качестве скринингового метода диагностики рака легкого, Национальный онкологический институт США провел исследование National Lung Screening Trial (NLST) с 2002 по 2011 гг. В основной и контрольной группах тест принимали за положительный, если можно было визуализировать легочный узел размером более 4 мм или какие-либо иные признаки рака (например, лимфаденопатия, плевральный выпот). Это исследование показало преимущество низкодозной спиральной компьютерной томографии над рентгенографией органов грудной полости. В ходе программы NLST было обнаружено относительное снижение смертности на 20 % по сравнению с рентгенографией. Также НДКТ оказался более чувствительным методом, с его помощью удалось обнаружить большее число пациентов с диагнозом РЛ [1, 14].

Результаты крупного голландско-бельгийского популяционного рандомизированного контролируемого исследования (NELSON) также подчеркивают значимость НДКТ в скрининге РЛ. В ходе работы было выявлено, что в течение 10 лет наблюдения с 4 раундами НДКТ в роли скрининга, у основной группы определялось снижение уровня смертности на 26 % у мужчин и на 39 % у женщин в популяции с высоким риском. Помимо этого, следует выделить тот факт, что у большей части онкологических пациентов были выявлены начальные стадии рака легкого. Это способствует скорей-

шему началу лечебных мероприятий и снижению летальности [15, 16].

По данным итальянского исследования MILD, проведенного с 2005 по 2018 гг., показатели общей смертности от РЛ при использовании низкодозной компьютерной томографии в качестве скрининга снизились на 39 % по сравнению с контрольной группой. При чем эффективность метода через 5 лет увеличилась и риск смертности от РЛ снизился на 58 %, а общий уровень смертности — на 32 %. Исследование MILD предоставляет дополнительные доказательства того, что длительный скрининг более 5 лет может повысить частоту раннего выявления рака легкого и обеспечить еще большее снижение смертности по сравнению с исследованием NLST [16].

Однако несмотря на положительные результаты исследований, чувствительности низкодозной компьютерной томографии при определенных условиях может быть недостаточно. Например, если центральный рак легкого протекает без сужения и деформации просвета бронхов, то вероятность обнаружить его на ранних стадиях оказывается достаточно низкой, что не является плюсом при использовании данного метода в качестве скрининга [3].

Помимо этого, при данном методе диагностики исследуемые получают избыточную дозу облучения, что может повлечь за собой вредные последствия для организма. При ежегодном исследовании у курильщиков 50–75 лет может увеличиться риск развития злокачественных новообразований легких у мужчин на 1,5 %, а у женщин — на 5 %. Кроме того, при НДКТ часто встречаются ложноположительные результаты, что существенно снижает качество скрининга [1, 17].

Со временем, помимо низкодозной спиральной компьютерной томографии и рентгеновского исследования грудной полости, для скрининга стали использовать также инвазивные методы диагностики [1].

Эндоскопические методы исследования

Стали стремительно развиваться эндоскопические методы: аутофлюоресцентная (AFI) эндоскопия, бронхоскопия в белом свете с высоким разрешением изображения, узкоспектральная эндоскопия (NBI). Одновременно во всем мире идет разработка стандартов при расшифровке изображений, полученных при таких эндоскопических исследованиях [2, 18].

Для пациентов с подозрением на злокачественные образования в легких бронхоскопическое исследование является основным диагностическим инструментом. Для увеличения качества исследования и повышения вероятности постановки верного окончательного диагноза стали совмещать сразу несколько исследований, например, бронхоальвеолярный лаваж, эндобронхальную ультразвуковую биопсию и brush-биопсию. Однако чувствительность этих инвазивных методов колеблется в пределах 34–88 %, несмотря на высокую диагностическую точность [1, 19].

Цитологические методы

Цитологическое исследование мокроты является одним из самых простых и недорогих неинвазивных методов ранней диагностики центрального рака легкого [3, 20]. Специфичность данного метода может достигать 98 %, но при этом исследование обладает низкой чувствительностью, равной 5–15 %. Данный метод более действенно работает при обнаружения центрального РЛ по сравнению с периферическим. Так, при центральном расположении очагов, опухолевые клетки определялись в мокроте у 52–88 % больных, а при периферическом расположении — у 33–61 %.

А.А. Барчук и др. провели исследование, с помощью которого удалось выявить, что метод автоматизированной количественной цитометрии мокроты оказался более чувствительным ($p = 0,003$) по сравнению с классическим цитологическим исследова-

нием мокроты — 36,6 % (95 % CI: 22–53 %) против 13,3% (95 % CI: 4–32 %), с допустимым снижением специфичности — 93,7% (95 % CI: 89–96 %) против 100 % (95 % CI: 96–100 %), при меньшем количестве неинформативного материала — 12,9 % против 37,5 % ($p = 0,0002$) [21–23].

Молекулярные биомаркеры

На данный момент одним из перспективных методов совершенствования диагностики рака легких на ранних стадиях и, соответственно, оптимизации своевременных лечебных мероприятий, является изучение молекулярно-генетических свойств злокачественных новообразований, влияющих на их дифференцировку, рост и возможность метастазировать. Молекулярные биомаркеры — это генные и хромосомные мутации, а также преобразования различных маркеров, которые претерпели качественные или количественные изменения, обнаруженные при образовании и развитии опухоли [24].

В настоящее время в Европе используют некоммерческие методы для скрининга рака легких. Одним из примеров является инновационный тест Epi proLung® BL (Epigenomics AG, Германия). Он основан на определении количества метилированных генов ДНК SHOX2 с помощью ПЦР-диагностики в реальном времени. Метод обладает высокой чувствительностью, которая составляет 69 %, а также очень высокой специфичностью — 98 %. Таким образом, данная тест-система может быть полезна для повышения точности диагностики [1, 25].

Также в качестве биомаркеров предложено использовать микроРНК. Это некодирующие молекулы, которые обнаруживаются в клетках и жидкостной среде организма, а также преобразуются тканеспецифическим образом. Они обладают высокой устойчивостью и чувствительностью к дегидратации РНКазой. Это может способствовать их использованию в качестве перспективных биомаркеров рака

легкого. В ходе различных исследований стало известно, что микроРНК нарушают регуляцию роста, рецидива и метастазирования карцином [1, 26]. MiR-155, miR-143, miR-372, miR-210, miR-21b были в составе одних из первых панелей микроРНК. Они обнаруживались в мокроте больных немелкоклеточным раком легкого. При этом чувствительность метода составила 85,7 %, а специфичность — 100 % [1, 27].

Анализ выдыхаемого воздуха

Еще одной перспективной и быстро развивающейся областью является использование в качестве скрининга анализа выдыхаемого воздуха. Разработка стандартизированных и гибких протоколов отбора проб дыхания, многоцентровые клинические исследования и глубокое понимание биохимических путей, участвующих в развитии и прогрессировании РЛ, позволят ускорить темпы разработки надежной панели маркеров ранней диагностики РЛ данным методом. В 2017 г. был разработан технический стандарт на биомаркеры, обнаруживаемые в выдыхаемом воздухе при раке легких, и было определено несколько важнейших областей для дальнейших исследований [1, 28]. Это стало первым толчком для стандартизации протоколов анализа дыхания. Для негетерогенных, сложных для диагностики заболеваний, таких как злокачественные новообразования легких, введение стандартизации в практику при разработке клинически значимых биомаркеров особенно важно. Эти разработки могут в дальнейшем способствовать внедрению в практику анализа выдыхаемого воздуха в качестве скрининга для выявления злокачественных новообразований легких [1].

Масс-спектрометрия и сенсорные технологии чаще всего используют для диагностики методом анализа летучих органических соединений (ЛОС). Исследования на основе сенсорных матриц предоставляют лишь образец без распознавания соединений, в то время как при масс-

спектрометрии получают перечень молекул, пригодных для применения в качестве биомаркеров. Данные методы исследования имеют большой потенциал при их использовании в определении РЛ на ранних стадиях [29].

Однако у данных методов есть и существенные недостатки. Результаты исследований сильно варьируют в зависимости от многих факторов, а соответственно и снижается точность исследования. Так, температура и влажность окружающей среды имеют важное значение для клинических исследований, особенно если анализ выдыхаемого воздуха производится в регионах, значительно различающихся по климатическим условиям. Thekedar B. et al провели исследование, суть которого заключалось в исследовании летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе после 5-минутного пребывания в различных условиях. В ходе исследования выяснили, что при температуре 3 °С и относительной влажности 47 % концентрации ацетонитрила, этанола, метанола и пропанола оказались ниже, чем при температуре 27 °С с относительной влажностью 19 %. При этом летучие органические соединения с продуктом реакции переноса ионов протонов m/z s 85, 86, 99, 169 оказались менее концентрированы в образцах, собранных в теплом воздухе. Таким образом видно, что при проведении теста по определению биомаркеров рака легкого при разных климатических условиях создаются абсолютно противоречивые результаты [1, 30].

Также немалую роль в изменении концентрации ЛОС в выдыхаемом воздухе имеет диета. Например, при употреблении некоторых продуктов, таких как морепродукты и йогурт, количество летучих органических веществ в выдыхаемом воздухе может возрастать. Продукты также могут влиять на воспалительные процессы, метаболизм организма, окислительно-восстановительные реакции. При выполнении некоторых исследований было необходимо голодать в течение 12 ч или в течение ночи перед началом сбора материала для ис-

следования на содержание ЛОС. При этом даже при соблюдении данных условий, концентрация ЛОС могла варьировать, и в некоторых моментах было необходимо придерживаться диеты несколько дней [1, 31].

Заслуживает внимания работа Phillips M. et al, в которой изучался состав воздуха, который выдыхали исследуемые. В 2003 г. они определяли состав и количество C4-C20 алкенов и монометилированных алкенов в полученном материале, количество которых может быть увеличено благодаря полиморфизму CYP-ферментов у пациентов с РЛ. Исследование проводили с помощью газовой хроматографии и масс-спектропии. Чувствительность составила более 85 %, а специфичность — 80 %. Также был предложен метод анализа ЛОС с помощью 7 металлооксидных хеморезисторных газовых сенсоров с перекрестной чувствительностью. При попадании выдыхаемого воздуха на поверхность чувствительного слоя сенсора происходят процессы окисления/восстановления, в результате чего изменяется проводимость сенсора и возникает импульс, что отображается как пик на графике, площадь которого используется при математических расчетах. Показатели чувствительности, специфичности и точности составили при анализе проб выдыхаемого воздуха 91,2, 100 и 93,4 % соответственно [21, 23].

Заключение

Существующие на данный момент методики скрининга весьма разнообразны и обладают целым набором достоинств и недостатков. Например, если рассматривать в качестве скрининга рентгенографию органов грудной полости, то можно заметить, что метод обладает высокой доступностью, относительно высокой чувствительностью, отсутствует необходимость в предварительной подготовке к исследованию. Однако по данным многих источников, использование данного метода является нецелесообразным, так как при этом не снижается смертность от РЛ [3, 12].

При низкодозной спиральной компьютерной томографии общая смертность от РЛ по данным исследований снижается на 39 %. Причем длительное использование метода в качестве скрининга может способствовать улучшению показателей летальности [2]. Однако получаемое пациентами избыточное облучение при исследовании может спровоцировать отдаленные негативные последствия для организма. Помимо этого, исследование является дорогостоящим, что снижает доступность НДКТ [1, 17].

Цитологическое исследование мокроты является классическим и простым методом исследования. При этом он обладает высокой специфичностью, но чувствительность его составляет всего 5–15 %. Помимо этого, эффективность исследования может варьировать в зависимости от расположения злокачественных новообразований легких [3, 21].

По данным некоторых источников, газовая хроматография и масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха являются одними из самых эффективных методов в диагностике рака легкого. Однако они также не лишены недостатков: требуется высокая квалификация медицинского персонала, высокая стоимость оборудования, требуется много времени для расшифровки результатов анализа [28].

Развитие скрининговых методов исследования может способствовать диагностике рака легкого на ранних стадиях, а соответственно и своевременному лечению, меньшей потере трудоспособности и скорейшему восстановлению функциональности. Классические методы определения злокачественных новообразований легких не соответствуют требованиям скрининга для массовых обследований, так как наблюдается недостаток необходимых компетенций у медработников, недоступность оборудования, нежелание самого населения тратить большие средства и время на исследование [1]. В связи с этим необходима постоянная разработка новых методов диагностики злокачественных новообра-

зований легких на ранних стадиях, их комбинирование с учетом преимуществ и недостатков и усовершенствование в целях снижения смертности от РЛ.

Список литературы / References

1. Родионов ЕО, Тузиков СА, Миллер СВ. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):112-22. [Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV. Methods of early diagnosis of lung cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2020;19(4):112-22. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122.
2. Абдурахманов БА, Авизова ЗК. Смертность от рака легкого из-за задержки лечения: Обзор литературы. Онкология и радиология Казахстана. 2021;(2(60)):36-8. [Abdurakhmanov BA, Avizova ZK. Mortality from lung cancer due to delayed treatment: Literature review. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2021;(2(60)):36-8. (In Russian)]. DOI: 10.52532/2521-6414-2021-2-60-36-38.
3. Струнина АА, Соколов ДВ, Соколов ВВ. Современные подходы к диагностике предопухолевой патологии и раннего рака легкого. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(3-2):27-32. [Strunina AA, Sokolov DV, Sokolov VV. Modern approaches to the diagnosis of precancerous pathology and early lung cancer. N.I. Pirogov Surgery. 2018;(3-2):27-32. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia20183227-32
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30. DOI: 10.3322/caac.21166
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена Минздрава России. 2015. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow. 2015. ISBN 978-5-85502-205-6.] (In Russian)].
6. Гервас П, Иванова А, Васильев Н. Частота мутаций EGFR у больных немелкоклеточным раком легкого: данные скрининга из Западной Сибири. Азиатско-Тихоокеанский журнал по профилактике рака. 2015;16(2):689-92. [Gervas P, Ivanova A, Vasiliev N. The frequency of EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: screening data from Western Siberia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;16(2):689-92. (In Russian)]. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.2.689. PMID: 25684509.
7. Юмов ЕЛ, Миллер СВ, Литвяков НВ. Химиотерапия в комбинированном лечении местно-

- распространенного немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2014;(2):9-13. [Yumov EL, Miller SV, Litvyakov NV. Chemotherapy in the combined treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014;(2):9-13 (In Russian)].
8. Flehinger B, Melamed M, Zaman M, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial SloanKettering study. *Am Rev Respir. Dis.* 1984;130:555-60.
 9. Fontana R, Sanderson D, Woolner L, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer.* 1991;67:1155-64. PMID: 1991274 DOI: 10.1002/1097-0142 (19910215)67:4+<1155::aid-cncr2820671509>3.0.co;2-0
 10. Frost J, Ball W, Jr, Levin M, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir. Dis.* 1984;130:549-54.
 11. Салливан Д. Лучевая диагностика и раннее выявление рака легкого. Национальный институт рака, Бетесда, США. Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, 2006;17(2) (прил. 1). [Sullivan D. Radiation diagnosis and early detection of lung cancer. National Cancer Institute, Bethesda, USA. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center, 2006;17(2) (suppl. 1). (In Russian)].
 12. Gohagan J, Levin D, Prorok P, et al. The Prostate, Lung, Colon. Bulletin of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2006;17(2) (suppl. 1).
 13. Wisnivesky JP, Yung RC-W, Mathur PN. Diagnosis and Treatment of Bronchial Intraepithelial Neoplasia and Early Lung Cancer of the Central Airways. *Chest.* 2013;143(5):263-77. DOI: 10.1378/chest.12-2358
 14. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle D R, Adams A M, Berg C D. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
 15. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *de Med.* 2020;382(6):503-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793. PMID: 31995683.
 16. Pastorino U, Silva M, Sestini S. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1;30(7):1162. DOI: 10.1093/annonc/mdz117. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1672. PMID: 30937431; PMCID: PMC6637372.
 17. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology.* 2004 May;231(2):440-5. DOI: 10.1148/radiol.2312030880.
 18. Соколов ВВ, Телегина ЛВ и др. Роль флуоресцентных методов исследования при комплексной бронхологической диагностике скрытых форм раннего центрального рака легкого. Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика. 2013;3:62-3. [Sokolov VV, Telegina LV, et al. The role of fluorescent research methods in the complex bronchological diagnosis of latent forms of early central lung cancer. Photodynamic Therapy and Photodiagnostics. 2013;3:62-3. (In Russian)].
 19. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for evaluation pulmonary lesion. *Chest.* 2012 Aug;142(2):385-93. DOI: 10.1378/chest.11-1764. PMID: 21980059; PMCID: PMC3425336.
 20. Lee EW. Is Sputum Cytology Using Thin Prep Instead of Autofluorescence Bronchoscopy for Evaluation of Abnormal Lesion in Central Airway in a High-Risk Group Useful. *Chest.* 2010;138(4):247. DOI: 10.1378/chest.9366.
 21. Арсеньев АИ, Новиков СН, Барчук АС. Неинвазивные и инвазивные методы первичной и уточняющей диагностики рака лёгкого. Вопросы онкологии. 2020;66(1):42-9. [Arsenyev AI, Novikov SN, Barchuk AS. Non-invasive and invasive methods of primary and clarifying diagnosis of lung cancer. Problems in Oncology. 2020;66(1):42-9. (In Russian)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-1-42-49.
 22. Барчук АА, Арсеньев АИ, Левченко ЕВ. Скрининг рака лёгкого. Вопросы онкологии. 2009(1):7-14. [Barchuk A.A, Arsenyev A.I, Levchenko E.V. Screening of lung cancer. Problems in Oncology. 2009(1):7-14. (In Russian)].
 23. Барчук АА, Арсеньев АИ, Левченко ЕВ и др. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака лёгкого. Вопросы онкологии. 2011;57(4):448-54. [Barchuk AA, Arsenyev AI, Levchenko EV, et al. Autofluorescence bronchoscopy and spectrometry in the diagnosis of central lung cancer. Problems in oncology. 2011;57(4):448-54. (In Russian)].
 24. Барышников АЮ, Степанова ЕВ, Давыдов МИ. Молекулярные биомаркеры рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2000:51-9. [Baryshnikov AYU, Stepanova EV, Davydov MI. Molecular biomarkers of lung cancer. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center, 2000:51-9. (In Russian)].
 25. Ilse P, Biesterfeld S, Pomjanski N. Analysis of SHOX2 methylation as an aid to cytology in lung cancer diagnosis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2014 Sep-Oct;11(5):251-8.

26. Inamura K, Ishikawa Y. MicroRNA in Lung Cancer: Novel Biomarkers and Potential Tools for Treatment. *J Clin Med*. 2016;5(3):36. DOI: 0.3390/jcm5030036.
27. Kim J.O, Gazala S, Razzak R, Bédard E.L. Non-small cell lung cancer detection using microRNA expression profiling of bronchoalveolar lavage fluid and sputum. *Anticancer Res*. 2015 Apr;35(4):1873-80. PMID: 25862841.
28. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*. 2017 Apr 26;49(4): 1600965. DOI: 10.1183/13993003.00965-2016.
29. Jia Z, Patra A, Kutty VK. Critical Review of Volatile Organic Compound Analysis in Breath and In Vitro Cell Culture for Detection of Lung Cancer. *Metabolites*. 2019 Mar 18;9(3):52. DOI: 10.3390/metabo9030052.
30. Thekedar B, Oeh U, Szymczak W. Influences of mixed expiratory sampling parameters on exhaled volatile organic compound concentrations. *J Breath Res*. 2011 Mar;5(1):016001. DOI: 10.1088/1752-7155/5/1/016001.
31. Wang Y, Hu Y, Wang D. The analysis of volatile organic compounds biomarkers for lung cancer in exhaled breath, tissues and cell lines. *Cancer Biomark*. 2012;11(4):129-37. DOI: 10.3233/CBM-2012-00270.

Вклад авторов

Дробышева Н.И.: поиск и анализ литературы, набор первичного материала, написание текста статьи.

Ямщиков О. Н.: концепция исследования, научное консультирование, редактирование текста статьи, окончательная правка рукописи.

Емельянова Н.В., Поздняков В.В.: анализ литературы, написание части статьи.

Authors' contributions

Drobysheva N.I.: search and analysis of literature, a set of primary material, writing the text of the article. Yamshchikov O.N.: research concept, scientific consulting, editing of the text of the article, final approval of the manuscript.

Emelyanova N.V., Pozdnyakov V.V.: literature analysis, writing part of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Дробышева Нелли Игоревна — ординатор по специальности «Рентгенология» Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина, drobysheva-nelli@mail.ru

Сведения об остальных авторах статьи

Ямщиков Олег Николаевич — д.м.н., главный врач Городской клинической больницы г. Котовска; доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина; Yamschikov.oleg@yandex.ru

Емельянова Наталия Владимировна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Тамбовской областной клинической больницы им. В.Д. Бабенко, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина; travma68@mail.ru

Поздняков Вадим Владимирович — заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе, врач-рентгенолог Тамбовской областной клинической больницы им. В.Д. Бабенко; pozdnyakov_vadim03@mail.ru

Результаты получены с использованием оснащения Центра коллективного пользования научным оборудованием ТГУ им. Г.Р. Державина.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Early Diagnosis of Lung Cancer. Literature Review**O.N. Yamshchikov^{1,3}, N.I. Drobysheva³, N.V. Emelyanova^{2,3}, V.V. Pozdnyakov²**¹ City Clinical Hospital of Kotovsk; Russia, 393190, Tambov region, Kotovsk, Pionerskaya str., 24² V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital; Russia, 392000, Tambov, Moskovskaya str., 29³ G.R. Derzhavin Tambov State University, Medical Institute; Russia, 392000, Tambov, Internatsionalnaya str., 33; drobysheva-nelli@mail.ru**Abstract**

A review of the literature on the early diagnosis of lung cancer, prepared based on the results of the analysis of domestic and foreign literature, which are published in electronic media. The literature was searched in the Elibrary system, including publications describing the current capabilities of laboratory, instrumental, and molecular genetic methods for early diagnosis of lung cancer. The review highlights the results of an international randomized trials of screening for lung cancer.

Key words: *lung cancer, diagnosis, screening, research, literature review***For citation:** Yamshchikov ON, Drobysheva NI, Emelyanova NV, Pozdnyakov VV. Early Diagnosis of Lung Cancer. Literature Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):74-82 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-74-82

Information about the authors:Yamshchikov O.N. <https://orcid.org/0000-0001-6825-7599>Drobysheva N.I. <https://orcid.org/0000-0002-1947-6987>Emelyanova N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3844-2165>Pozdnyakov V.V. <https://orcid.org/0000-0003-0469-7397>

УСПЕШНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ СИСТЕМНО-РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЕ: СООБЩЕНИЕ О ДВУХ НАБЛЮДЕНИЯХ

П.Г. Таразов, Т.И. Кагачева, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко

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

Контакты: Кагачева Татьяна Игоревна, tatiana.kagacheva@mail.ru

Реферат

Представлены наблюдения двух больных нерезектабельной формой внутрипеченочной холангиокарциномы с длительным периодом выживаемости, у которых проводили комбинированную системно-регионарную химиотерапию. Использовали внутриартериальные химиоэмболизацию, химиоинфузию и системную терапию по схемам GEMOX, FOLFIRINOX и GEMCIS, которые не прекращали и после внепеченочного прогрессирования в виде появления метастазов в легкие и кости. Непрерывная симптоматическая, нутритивная поддержка как во время лечения, так и на подготовительном этапе позволила минимизировать токсические проявления и максимально сохранить качество жизни пациентов в течение трех лет десяти месяцев в одном случае и четырех лет по настоящее время в другом. Рассматривается значение факторов, способствовавших длительной выживаемости пациентов с распространенной внутрипеченочной холангиокарциномой.

Ключевые слова: *внутрипеченочная холангиокарцинома, регионарная химиотерапия, системная химиотерапия, артериальная химиоинфузия, химиоэмболизация, клинический случай*

Для цитирования: Таразов П.Г., Кагачева Т.И., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В. Успешная комбинированная системно-регионарная химиотерапия при распространенной внутрипеченочной холангиокарциноме: сообщение о двух наблюдениях. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):83-91.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-83-91

Введение

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) составляет 10–20 % всех первичных злокачественных опухолей печени, уступая лишь гепатоцеллюлярному раку, и является крайне агрессивным: нерезектабельная форма быстро (через 3–12 мес) приводит к летальному исходу. Возможности регионарной и комбинированной химиотерапии в лечении этого заболевания мало изучены.

Мы располагаем двумя наблюдениями, в которых комбинация и последовательное применение системной и регионарной терапии позволило добиться длительной выживаемости больных нерезектабельным ХЦР.

Материал и методы

Наблюдение 1

Пациентка З., 57 лет, диагноз: ХЦР, стадия T₃N₁M₁. В марте 2016 г. по месту жительства по данным МСКТ в правой доле печени (сегменты VII–VIII–IV) было выявлено очаговое образование размерами 10×8×6 см с инвазией в правую и среднюю печеночные вены, правую ветвь воротной вены, нижнюю полую вену. Отмечалась метастатическая лимфаденопатия ворот печени, портокавальной группы и средостения (рис. 1а). Гистологическое заключение биопсии печени: ХЦР. Проведены три цикла системной химиотерапии гем-

цитабином: отмечалось прогрессирующее. Осуществлена масляная химиоэмболизация (МХЭ) собственной печеночной артерии 100 мг доксорубина с 10 мл липиодола, после которой наблюдалась стабилизация роста опухоли; с перерывом в 2 мес выполнены еще две аналогичных процедуры. К сожалению, после третьей МХЭ развился острый инфаркт миокарда, потребовавший экстренного стентирования коронарных артерий. В связи с этим в сентябре 2017 г. пациентке было отказано в дальнейшей системной и регионарной химиотерапии.

В декабре 2017 г. в связи с вновь возобновившимся ростом опухоли обратилась в наш центр и была госпитализирована для дальнейшего лечения. По данным МСКТ, основной опухолевый узел несколько увеличился в размерах, лимфаденопатия не прогрессировала. При диагностической ангиографии в центральных отделах печени единичное опухолевое образование до 13 см в диаметре смешанной васкуляризации, кровоснабжавшееся как из правой, так и левой печеночных артерий; воротная вена проходима на всем протяжении (рис. 16).

Учитывая высокий риск кардиотоксичности при использовании доксорубина, выполнили МХЭ 100 мг оксалиплатина с 10 мл липиодола (2/3 в правую и 1/3 в левую печеночные артерии) с последующим введением кусочков гемостатической губки селективно в опухолевые сосуды (рис. 1в). Далее провели двухчасовую внутриартериальную химиоинфузию из общей печеночной артерии с 50 мг оксалиплатина и 1000 мг гемцитабина (GEMOX). Пациентка перенесла процедуру без осложнений, с минимальным постэмболизационным синдромом. Учитывая сохраняющуюся метаболическую активность в абдоминальных и внутригрудных лимфоузлах, через 1 мес проведен цикл системной химиотерапии по той же схеме.

Такие циклы комбинации МХЭ, химиоинфузии и системной терапии проводили с интервалами в 2,5 мес; достигнута ста-

билизация. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (март 2021 г.) отмечено уменьшение размеров ХЦР, метаболическая активность опухоли и лимфоузлов без существенной динамики, новых метастазов не выявлено (рис. 1г).

Соматический статус пациентки остается удовлетворительным. В послеоперационном периоде каждого цикла регионарной химиотерапии наблюдаются умеренные проявления постэмболизационного цитолиза, которые купируются в течение 3–5 дней. Очередной цикл комбинированной терапии осуществлен в декабре 2021 г. без осложнений.

Таким образом, общий срок наблюдения пациентки от начала лечения составляет 5,5 лет. За период нашего наблюдения (4 года) проведено 14 циклов эндоваскулярного лечения в комбинации с системной химиотерапией без смены схемы.

Наблюдение 2

Пациент М., 57 лет, поступил в мае 2018 г. с диагнозом: ХЦР $\text{T}_3\text{N}_1\text{M}_1$. В ноябре 2017 г. при УЗИ и КТ брюшной полости были выявлены очаговые изменения в печени: правая доля практически замещена кистозно-солидным образованием размерами 13×12×11 см; в левой — множественные узлы от 1 до 4 см. Была выполнена лапароскопическая биопсия, гистологическое заключение: ХЦР. После 4 циклов системной химиотерапии по схеме GEMOX отмечено прогрессирование в виде увеличения образований печени, лимфоузлов ворот печени, средостения, забрюшинного пространства.

Учитывая отсутствие значительного внепеченочного распространения и сохраненные функциональные резервы печени (отсутствие цирроза, печеночной недостаточности, интактность воротной вены и желчных протоков), мы приняли решение о целесообразности регионарной химиотерапии. Выполнена диагностическая ангиография и МХЭ 50 мг оксалиплатина в 7 мл липиодола: 2/3 суспензии введено в правую и 1/3 в левую печеночные артерии (рис. 2 а,б). Из-за большого объема опухоли механическую окклюзию артерий не произ-

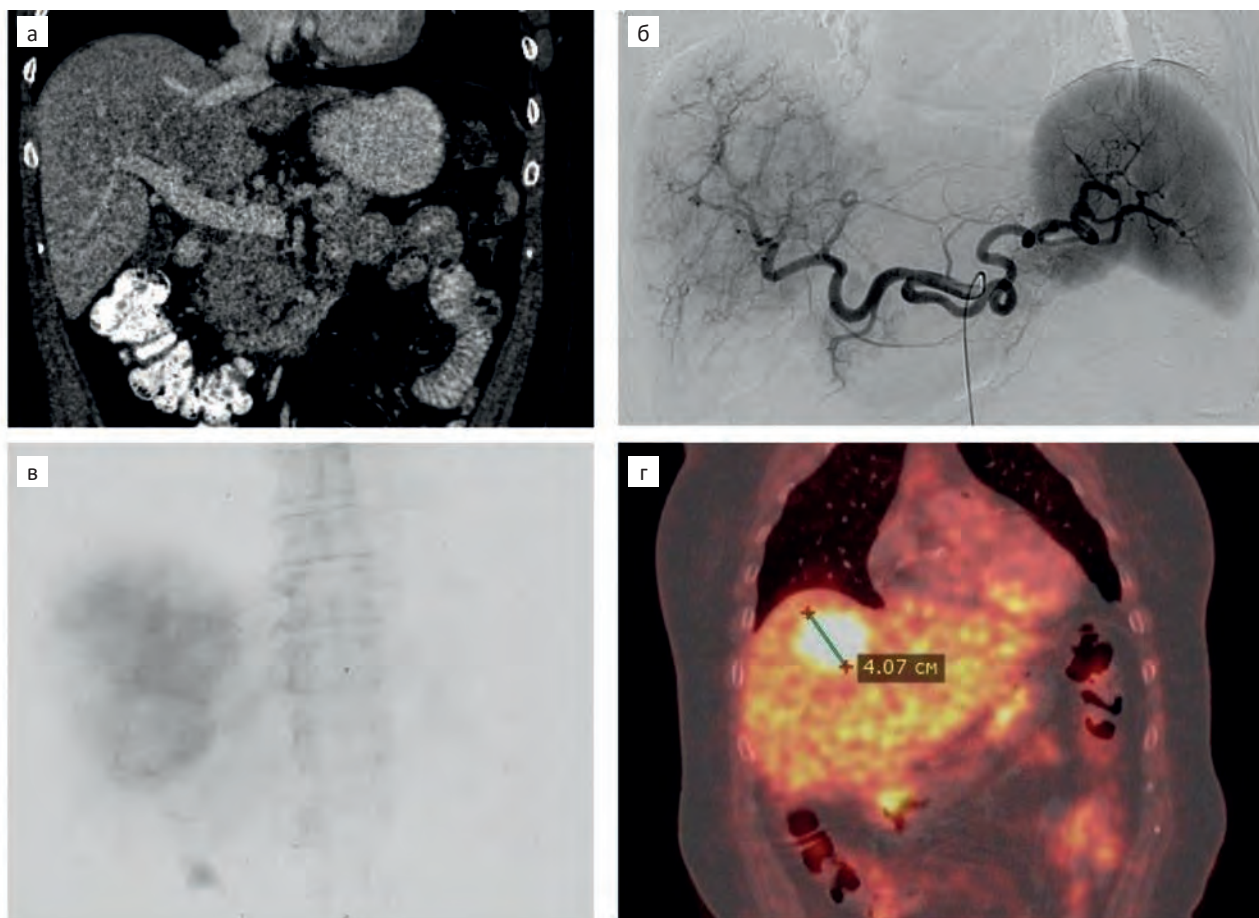


Рис. 1. Рентгенограммы больной З., внутрипеченочная холангиокарцинома.

- а — МСКТ (март 2016 г.): определяется образование SVII–VIII–IV 10×8×6 см с инвазией в правую и среднюю печеночные и правую ветвь воротной вены, лимфаденопатия ворот печени;
 б — целиакография (декабрь 2017 г.): гипervasкулярная опухоль кровоснабжается из правой и левой печеночных артерий;
 в — накопление масляного химиоэмболизата в образовании;
 г — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (март 2021 г.): уменьшение размеров опухоли, метаболическая активность ее и лимфатических узлов без динамики. Новых очагов не выявлено

Fig. 1. Radiographs of patient Z., intrahepatic cholangiocarcinoma.

- а — CT (March 2016) shows the tumor of SVII–VIII–IV 10×8×6 cm with invasion in the right and middle hepatic veins and right portal vein, lymphadenopathy of hepatic hilum;
 б — celiac angiography (December 2017): the hypervascular tumor is supplied from the right and left hepatic arteries;
 в — accumulation of chemotherapeutic drug-in-oil in the tumor;
 г — PET/CT with ^{18}F -FDG (March 2021): decrease in tumor size, metabolic activity of tumor and lymph nodes without dynamics. No new malignant foci were found

водили. Учитывая лимфаденопатию ворот печени, в общую печеночную артерию была проведена химиоинфузия 1400 мг гемцитабина и 100 мг оксалиплатина.

Такой же цикл МХЭ с химиоинфузией был проведен через 4 нед. По данным КТ

отмечен частичный ответ по mRECIST в виде уменьшения размеров очагов на 30 %. В течение последующих 10 мес выполнено еще 3 цикла комбинированной терапии, достигнута стабилизация. Регионарное лечение в перерывах между циклами допол-

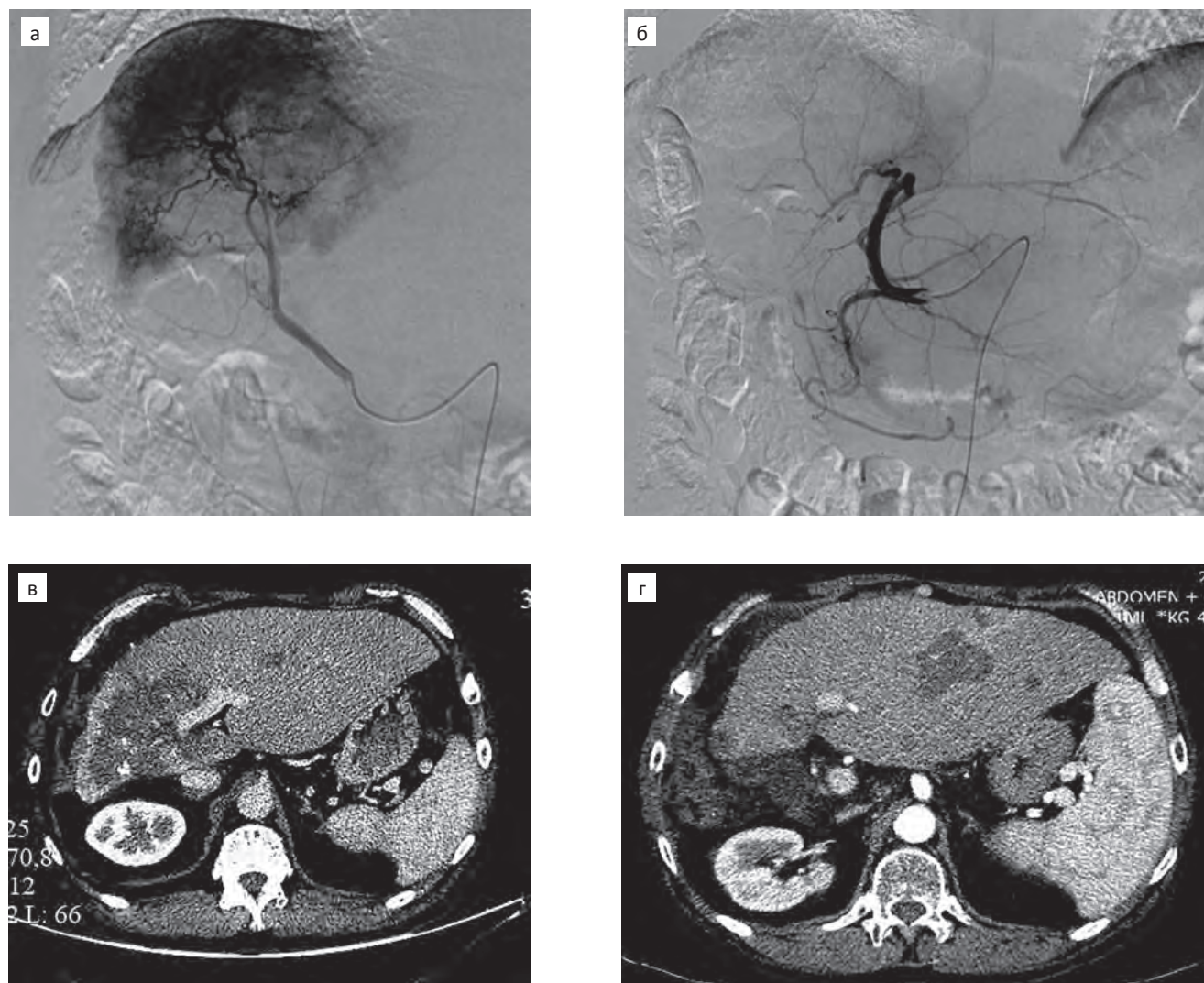


Рис. 2. Ангиограммы (а, б) и МСКТ (в, г) больного М., холангиоцеллюлярный рак.

а — правая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии.

Всю правую долю с распространением на IV сегмент занимает опухолевый конгломерат 11×8 см;

б — левая печеночная артерия отходит от чревного ствола. Патологические узлы в основном гиповаскулярны и отображаются менее четко;

в — 6 мес от начала лечения: сохраняются следы липиодола и некроз основной опухоли в правой доле, достигнутый после первой эмболизации.

Желчные протоки не расширены. Воротная вена проходима;

г — 20 мес от начала лечения. Визуализируются метастазы в левой доле печени при сохранившемся ответе в основной опухоли. Лимфоузлы в воротах печени прежних размеров

Fig. 2. Angiograms (a, б) and CT (в, г) of patient M., cholangiocellular carcinoma.

а — the right hepatic artery from the superior mesenteric artery.

The entire right lobe with extension to segment IV is occupied by tumor conglomerate 11×8 cm;

б — the left hepatic artery from the celiac trunk.

Pathological nouldes are mostly hypovascular and less clearly seen;

в — 6 months from the start of treatment: traces of lipiodol and necrosis of the main tumor in the right lobe, achieved after the first embolization. The bile ducts are not dilated. The portal vein is patent;

г — 20 months from the start of treatment. Metastases in the left lobe of the liver, preserved response in the main tumor. Lymph nodes in liver hilum are of the same size

няли системной химиотерапией по схеме GEMOX.

В мае 2019 г. отмечено увеличение очагов в левой доле печени со сдавлением сегментарных ветвей левой ветви воротной вены, увеличение внутригрудных и абдоминальных лимфоузлов, появление единичных метастазов в легких. Решено продолжить регионарную терапию в виде химиоинфузии без эмболизации по новой схеме: в течение 24 ч в общую печеночную артерию последовательно вводили оксалиплатин, иринотекан, 5-фторурацил в рассчитанных дозах; лейковорин добавляли внутривенно. Четыре цикла артериальной инфузии сочетали с системным введением по такой же схеме (FOLFIRINOX). Пациент находился в ремиссии в течение 8 мес, удовлетворительно переносил лечение, получал гепатопротективную и дезинтоксикационную терапию. Лабораторные показатели оставались в пределах допустимых значений.

В марте 2020 г. при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ вновь отмечено прогрессирование заболевания: увеличение образований в левой доле печени с 4 до 6 см, выраженная метаболическая активность в лимфоузлах ворот печени, средостения, увеличение размеров и числа метастазов в легких, появление плеврального выпота и единичного метастаза в правой лопатке. Эти изменения сопровождались ухудшением общего состояния: появились явления дыхательной недостаточности, выраженная слабость, заметное снижение массы тела. Эндоваскулярное лечение, проводившееся 22 мес, было прекращено.

Повторная чрескожная биопсия с иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием показала пограничный уровень пролиферативной активности опухоли ($\text{Ki} 67 = 20 \%$), TMB, MSI, HER2, BRAF — отрицательный статус с низким уровнем PDL1 экспрессии, в связи с чем проведение иммунотерапии было признано нецелесообразным.

Решено возобновить системную химиотерапию по схеме GEMCIS (гемцитабин

+ цисплатин); проведено 8 циклов. Через 7–10 дней после каждого цикла пациент отмечал улучшение самочувствия, лабораторные показатели приходили к нормальным значениям. Стабильное состояние сохранялось на протяжении 4 мес. Данные КТ показали положительную динамику (рис. 2 в,г) со стороны печени и легких.

К сожалению, наступило очередное прогрессирование опухоли, и он скончался в конце августа 2021 г., через 3 г. 10 мес от начала лечения.

Обсуждение

Основными проблемами в лечении ХЦР являются: трудности ранней диагностики, быстрый рост, высокая биологическая активность процесса, частая резистентность к противоопухолевым препаратам.

К сожалению, нередко диагноз ставится на поздних стадиях заболевания, когда объем внутрипеченочного поражения и/или диссеминация опухолевого процесса не позволяют выполнить резекцию печени. В такой ситуации методы эндоваскулярного лечения — химиоэмболизация, химиоинфузия, радиоэмболизация — являются альтернативой системной или лучевой терапии [1–8].

Б.И. Долгушин и др. [1] сообщили о результатах МХЭ у 33 больных ХЦР. Медиана выживаемости составила 9 мес, при использовании в качестве химиопрепаратов гемцитабина и митомицина С она увеличилась до 12 мес. Три года прожили 3 из 28 оцененных пациентов (12 %), один жив почти 6 лет.

По данным Buettner S. et al, после радиоэмболизации микросферами иттрия-90 продолжительность жизни 115 больных ХЦР составила 8–13 мес (медиана 11 мес), 3 года прожили 5 пациентов [4].

Мета-анализы Boehm L.M. et al [3], Mosconi C. et al [7], Yu Q. et al [8] показали, что медианы выживаемости больных ХЦР при использовании МХЭ, химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами, радиоэмболизации и конформной

лучевой терапии примерно одинаковы и составляют от 12,3 до 14,2 мес, а показатели 3-летней выживаемости — 10–19 %. Первые из перечисленных авторов отметили, что наиболее эффективной оказалась артериальная химиоинфузия с медианой 22,8 мес.

Интерес приведенных наблюдений обусловлен длительной выживаемостью обоих пациентов с распространенным ХЦР и внепеченочным метастатическим поражением лимфоузлов; прогноз у таких больных обычно крайне неблагоприятный.

Мы рассматриваем несколько моментов, которые могли способствовать хорошему исходу лечения в описанных выше клинических случаях:

1. В обоих наблюдениях основной очаг ХЦР был гиперваскулярным. Это послужило основанием для включения в комбинированное лечение эмболизационного компонента. После МХЭ отмечалось отчетливое накопление липиодола в опухоли. В результате при контрольных обследованиях у обоих пациентов наблюдалось значительное уменьшение объема основного узла, практически без его роста в последующий период лечения. Можно предположить, что «выключение» основной части опухоли (debulking) повысило эффективность химиотерапии резидуальных метастазов. Приведенные наблюдения показывают, что не всегда системное прогрессирование является основанием для прекращения регионарной химиотерапии.

2. Мы использовали комбинацию МХЭ с регионарной и системной химиотерапией. Такое сочетание представлялось безусловно целесообразным из-за наличия внепеченочного распространения опухолевого процесса. Дополнение внутриартериального лечения системной химиотерапией рекомендуют многие исследователи. Так, Edeline J. et al [5] применили комбинацию радиоэмболизации и системной химиотерапии: медиана выживаемости 41 больного составила 22 мес. Konstantinidis I. et al [6] показали, что дополнение артериальной инфузии фтодезоксифторидом системной химиотерапией оксалиплатином и гемци-

табином привело к замечательным результатам: средняя продолжительность жизни, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, увеличилась с 18,4 до 30,8 мес, а появившаяся 5-летняя выживаемость составила целых 20 %.

3. Симптоматическая терапия и нутритивная поддержка играют важную роль не только во время проведения системной и регионарной химиотерапии, но и на подготовительном этапе. Оценка функции печени и почек, состояния сердечно-сосудистой системы, гемопоэза позволяет корректно рассчитать дозы химиопрепарата. В наших наблюдениях соматический статус пациентов оставался стабильным, и противоопухолевое лечение они переносили удовлетворительно. Каждый цикл регионарной химиотерапии сопровождался прегидратацией. Это позволяло минимизировать проявления интоксикации, сократить длительность и уменьшить проявления постэмболизационного синдрома.

4. Препараты платины по-прежнему являются стандартом для химиотерапии ХЦР [9, 10], поэтому логичным было выбрать для эндоваскулярного и системного введения включающие их схемы. Мы использовали GEMOX и GEMCIS, которые оказались эффективны в обоих наблюдениях.

5. По данным литературы, при неэффективности или невозможности проведения дальнейшего локорегионарного лечения не следует полностью отказываться от возобновления системной химиотерапии: при сохраненной функции печени она может оказаться эффективной [11]. Мы применили этот подход во втором наблюдении, и схема GEMCIS способствовала стабилизации роста опухоли и продлению жизни пациента.

6. В настоящее время идет активный поиск предикторов ответа на иммунную терапию у пациентов с генерализованным прогрессирующим ХЦР [12]. Во втором наблюдении мы выполнили повторную биопсию новых метастатических узлов левой доли печени с иммуногистохимическим исследованием через 20 мес после начала терапии при прогрессировании заболева-

ния. К сожалению, ингибиторов иммунных контрольных точек в данном анализе выявлено не было.

Следует отметить, что наш алгоритм лечения не противоречит национальным рекомендациям по лечению ХЦР [13]. Приведенные клинические наблюдения показали эффективность сочетания регионарной и системной химиотерапии.

Заключение

Данные клинические наблюдения показали эффективность системно-регионарной химиотерапии в лечении распространенной внутрипеченочной холангиокарциномы. Комбинированный подход позволяет расширить возможности лечения пациентов и добиться улучшения отдаленных результатов.

Список литературы / References

1. Долгушин БИ, Виршке ЭР, Косырев ВЮ и др. Внутриаартериальная химиоэмболизация в лечении неоперабельных больных узловой формой холангиокарциномы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(3):24-30. [Dolgushin BI, Virshke ER, Kosyrev VY, et al. Intra-arterial chemoembolization in the treatment of inoperable patients with nodular cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Hepatology*. 2015;20(3):24-30. (In Russian)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015324-30.
2. Таразов ПГ, Кагачева ТИ. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2021;15(3):55-66. [Tarazov PG, Kagacheva TY. Roentgenoendovascular interventions in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (review). *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2021;15(3):55-66. (In Russian)]. DOI: 10.25512/DIR.2021.15.3.06.
3. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepaticartery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;111(2):213-20. DOI: 10.1002/jso.23781.
4. Buettner S, Braat AJAT, Margonis GA, et al. Yttrium-90 radioembolization in intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter retrospective analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(7):1035-43. E2. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.02.008.
5. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiv B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):51-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3702.
6. Konstantinidis IT, Koerkamp BG, Do RKG, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer*. 2016;122(5):758-65. DOI: 10.1002/cncr.29824.
7. Mosconi C, Solaini L, Vara G, et al. Transarterial chemoembolization and radioembolization for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma — a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Intervent Radiol*. 2021;44(5):728-38. DOI: 10.1007/s00270-021-02800-w
8. Yu Q, Liu C, Pillai A, Ahmed O. Twenty years of radiation therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Internal or external? A systematic review and meta-analysis. *Liver Cancer*. 2021;10(5):433-50. DOI: 10.1159/000516880.
9. Шипилова АН. Лекарственное лечение билиарного рака. В кн.: Холангиоцеллюлярная карцинома. Чжао АВ, ред. ГЭОТАР-Медиа, 2021, С. 277-338. [Shipilova AN. Medical treatment of biliary cancer. In: *Cholangiocellular carcinoma*. Zhao AV, ed. GEOTAR-Media, 2021. P. 277-338 (In Russian)]. DOI: 10.33029/9704-5955-3-CC-2021-1-368.
10. Nooijen LE, Franken LC, Belkous A, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus cisplatin as potential preoperative chemotherapy in locally advanced intrahepatic, perihilar, and mid-cholangiocarcinoma: A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol*. 2021;44(10):526-32. DOI: 10.1097/COC.0000000000000861.
11. Ogasawara S, Ooka Y, Koroki K, et al. Switching to systemic therapy after locoregional treatment failure: Definition and best timing (review). *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):155-62. DOI: 10.3350/cmb.2019.0021n.
12. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. PD-L1, TMB, MSI, and other predictors of response to immune checkpoint inhibitors in biliary tract cancer. *Cancers*. 2021;13(3):558. DOI: 10.3390/cancers13030558.
13. Бредер ВВ, Базин ИС, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021;11(26):452-67. [Breder VV, Bazin IS, Kosyrev VY, Ledin E.V. Practical recommendations on medical treatment of biliary cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*, 2021;11(26):452-67 (In Russian)]. DOI: 10.18027/2224-50-57-2021-11-3s2-26.

Вклад авторов

П.Г. Таразов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Т.И. Кагачева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

А.А. Поликарпов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

А.В. Моисеенко: получение данных для анализа.

Authors' contributions

P.G. Tarazov: design of the study, a review of publications on the subject of the article, writing of the manuscript text.

T.I. Kalacheva: retrieving data for analysis, analyzing the data, writing of the manuscript text.

A.A. Polikarpov: design of the study, a review of publications on the subject of the article, writing the text of the manuscript.

A.V. Moiseenko: retrieving data for analysis.

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 авторе, ответственном за связь с редакцией

Кагачева Татьяна Игоревна — врач по эндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Сведения об остальных авторах статьи

Таразов Павел Гадельгараевич — заведующий отделением ангиографии, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ; SPIN-код 7089-7542

Поликарпов Алексей Александрович — главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, д.м.н., профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, д.м.н., заслуженный врач России. SPIN-код 4641-0720.

Моисеенко Андрей Викторович — врач по эндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Successful Combined Systemic-Regional Chemotherapy for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Report of Two Cases

P.G. Tarazov, T.I. Kagacheva, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
197758, Saint Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya str., 70, Russian Federation; tatiana.kagacheva@mail.ru

Abstract

We present two patients with advanced unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma successfully treated with combined systemic-regional chemotherapy. Intra-arterial treatment included oily chemoembolization and chemoinfusion (GEMOX) with additional systemic chemotherapy (GEMCIS). Chemotherapy did not stop after extrahepatic progression: metastases to the lungs and bones. Continuous symptomatic nutritional support allowed to minimize chemotherapeutic toxicity and to maintain good quality of life. One patient is still alive for more than 4 years, the other died of tumor progression in three years ten months. The importance of factors contributing to the long-term survival of patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma is considered.

Keywords: *intrahepatic cholangiocarcinoma, regional chemotherapy, systemic chemotherapy, arterial chemoinfusion, chemoembolization, clinical case*

For citation: Tarazov PG, Kagacheva TI, Polikarpov AA, Moiseenko AV. Successful Combined Systemic-Regional Chemotherapy for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Report of Two Cases. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):83-91 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-83-91

Information about the authors:

Tarazov P.G. <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Kagacheva T.I. <https://orcid.org/0000-0003-3323-7576>

Polikarpov A.A. <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Moiseenko A.V. <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ХОЛИНОМ В ВЫЯВЛЕНИИ МЕТАСТАЗОВ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.Е. Тулин, А.И. Пронин, А.Н. Поляков

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

Контакты: Тулин Павел Евгеньевич, 480pol@mail.ru

Реферат

Цель: Методом позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), провести анализ клинического случая выявления метастатического поражения медиастинального субкаринального лимфоузла у больного гепатоцеллюлярным раком печени.

Материал и методы: У больного умеренно-дифференцированным гепатоцеллюлярным раком печени после хирургического лечения и таргетной терапии выявлен биохимический рецидив (повышение уровня альфа-фетопротеина). При комплексном обследовании (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) патологические изменения выявлены не были. При проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата в субкаринальном лимфоузле. После выполнения трансбронхиальной биопсии лимфоузла и гистологического исследования было подтверждено метастатическое поражение.

Заключение: ПЭТ/КТ всего тела позволила выявить метастаз гепатоцеллюлярного рака редкой локализации при биохимическом рецидиве — в медиастинальном субкаринальном лимфоузле, при отсутствии иных проявлений заболевания. ПЭТ/КТ всего тела является методом выбора при подозрении на внепеченочную локализацию прогрессирования гепатоцеллюлярного рака.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, гепатоцеллюлярный рак, метастазирование, ^{18}F -холин, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Для цитирования: Тулин П.Е., Пронин А.И., Поляков А.Н. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином в выявлении метастазов гепатоцеллюлярного рака. Клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):92-8.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-92-98

Введение

Первичные злокачественные опухоли печени составляют около 0,7 % всех онкологических заболеваний (в некоторых регионах Южной Африки и Азии этот показатель достигает 50 %). Рак печени находится на пятом месте по распространенности среди мужчин (7,5 % от общего объема онкологических нозологий) и на девятом месте по распространенности среди женщин (3,4 % от общего объема онкологических нозологий). В России заболеваемость первичным раком печени среди мужчин находится на 14-м месте, среди женщин — на 15-м, наиболее часто встречается гепатоцеллю-

лярный рак (ГЦР), на втором месте по частоте — холангиоцеллюлярный рак (внутрипеченочная холангиокарцинома) [1, 2].

ГЦР находится на первом месте по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований печени (75–85 %). В мире, по данным ВОЗ, ГЦР занимает по частоте встречаемости 5-е место у мужчин и 8-е место у женщин среди всех злокачественных новообразований, при этом мужчины страдают ГЦР в 2 раза чаще, а средний возраст больных составляет 50 лет [3]. Смертность в течение первого года с момента выявления заболевания среди мужчин — 75,0 %, среди женщин — 71,4 % [4].

Внепеченочное метастазирование ГЦР осуществляется тремя путями: непосредственная инвазия в брюшину и сальник по прямому контакту, лимфогенный и гематогенный пути. По данным Becker A.K. et al, с наибольшей частотой выявляются метастазы в легких — 55 %, в регионарных и отдаленных лимфатических узлах (ЛУ) — 53 %, в костях — 28 %, надпочечниках — 11 %, по брюшине и в сальнике — 11 % и в головном мозге — 2 % [5, 6]. Описаны также редкие случаи метастазирования ГЦР в пищевод, мягкие ткани дна полости рта, щитовидную железу и уретру [3, 7–9]. Метастазы в отдаленных лимфатических узлах определяются в 12 % наблюдений, из них менее 1 % занимают метастазы в субкаринальных медиастинальных ЛУ [10].

Основным критерием оценки вовлеченности медиастинальных ЛУ в опухолевый процесс является изменение их размеров. По данным Genereux G.P. et al [11], размеры медиастинальных ЛУ в норме не должны превышать 11 мм по короткой оси, по данным De Langen A.J. et al — 10 мм [12] (однако данное исследование включало только пациентов с немелкоклеточным раком легкого). Для субкаринальных ЛУ допускаются нормальные размеры по короткой оси не более 15 мм [13]. Однако поражение ЛУ не всегда сопровождается увеличением их размеров, поэтому чувствительность компьютерной томографии (КТ) по данным разных авторов составляет 57–60 % [12, 13].

При биохимическом рецидиве гепатоцеллюлярного рака (повышение уровня альфа-фетопroteина (АФП)) после радикального лечения одной из целей диагностики является оценка состояния регионарных и отдаленных ЛУ.

В настоящем исследовании определяется возможность позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией, (ПЭТ/КТ) в диагностике метастатического поражения медиастинальных ЛУ при биохимическом рецидиве гепатоцеллюлярного рака.

Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 54 года, страдает гепатитом С, циррозом печени (Child Pugh A) с 2011 г. При плановом обследовании в 2016 г. обнаружено повышение уровня АФП до 5200 МЕ/мл ($N=5$ МЕ/мл). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), в S8-7 печени выявлено объемное образование размерами $28 \times 34 \times 29$ мм. Для дальнейшего обследования и лечения пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. По результатам цитологического исследования получены данные о гепатоцеллюлярном раке. 15.08.2016 г. проведена бисегментэктомия S8-7 печени. Гистологическое заключение: узловая форма умеренно-дифференцированного гепатоцеллюлярного рака правой доли печени. Уровень АФП в послеоперационном периоде 105 МЕ/мл. При динамическом обследовании в 2016 г. выявлен новый опухолевый узел в левой доле печени. Назначена терапия сорафенибом 400 мг дважды в сутки, 18.02.2017 г. выполнена ортотопическая трансплантация печени. При дальнейшем обследовании 19.04.2017 г. выявлено повышение уровня АФП до 282 МЕ/мл. При КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, а также при МРТ органов брюшной полости патологические изменения не выявлены. Пациент направлен на ПЭТ/КТ-исследование.

Клетки умеренно-дифференцированного гепатоцеллюлярного рака обладают биохимическими особенностями, которые характерны для клеток как высокой, так и низкой дифференцировки. При высоко-дифференцированном ГЦР выполняется ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, при низко-дифференцированном ГЦР — ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Исходя из гистологической формы первичной опухоли (умеренно-дифференцированный гепатоцеллюлярный рак) было принято решение о проведении ПЭТ/КТ с двумя РФП — ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином.

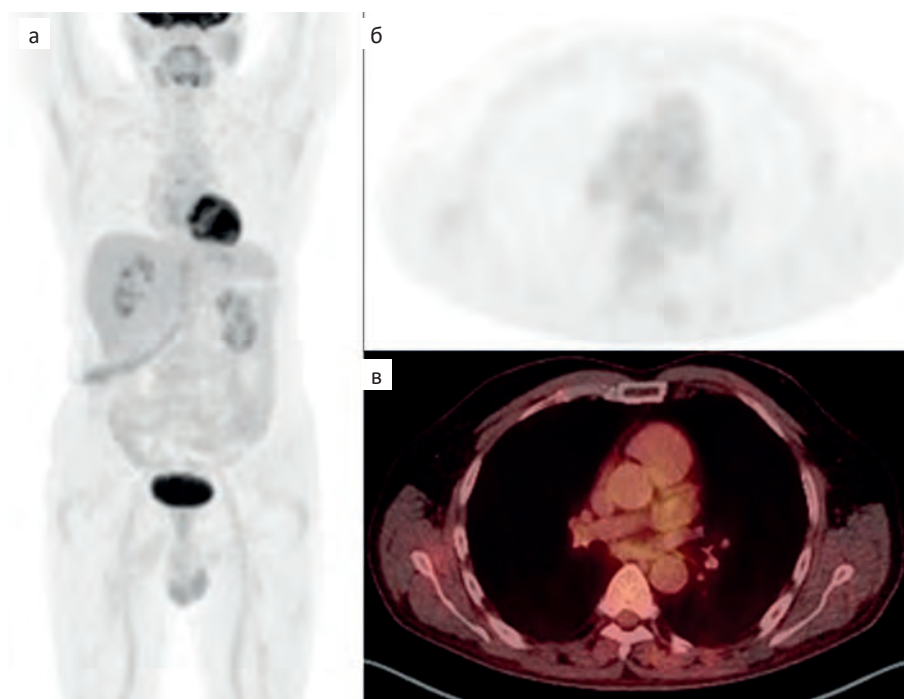


Рис. 1. ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ. На МIP-проекции ПЭТ (а) и аксиальных проекциях ПЭТ (б) и ПЭТ/КТ (в) очаги патологического накопления РФП не выявлены

Fig. 1. Whole body PET/CT with ^{18}F -FDG. No foci of pathological accumulation of radiopharmaceuticals were detected on the MIP-projection PET (a) and axial projections of PET (б) and PET/CT (в)

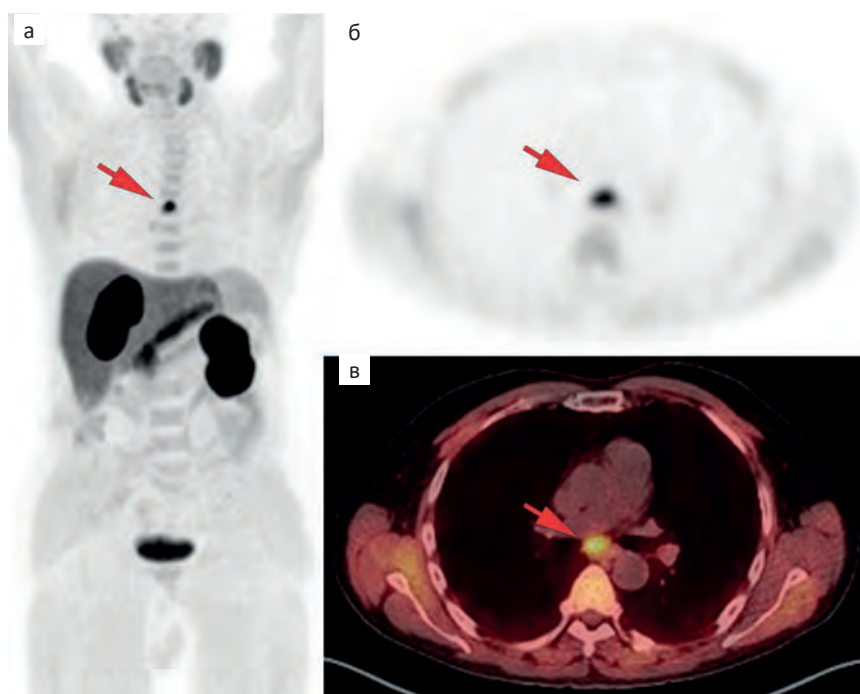


Рис. 2. ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -холином. На МIP-проекции ПЭТ (а) и аксиальных проекциях ПЭТ (б) и ПЭТ/КТ (в) отмечается гиперфиксация ^{18}F -холином в одиночном субкаринальном лимфоузле (красные стрелки) с $\text{SUV}_{\text{max}} = 10,61$. Размеры лимфоузла 13×8 мм. В других исследованных отделах очаги гиперфиксации РФП не выявлены

Fig. 2. Whole body PET/CT with ^{18}F -choline. On MIP-projection PET (a) and axial projections PET (б) and PET / CT (в) hyperfixation with ^{18}F -choline in a single subcarinal lymph node (red arrows) with $\text{SUV}_{\text{max}} = 10.61$ is noted. The dimensions of the lymph node are 13×8 mm. In other investigated departments, the foci of radiopharmaceutical hyperfixation were not revealed

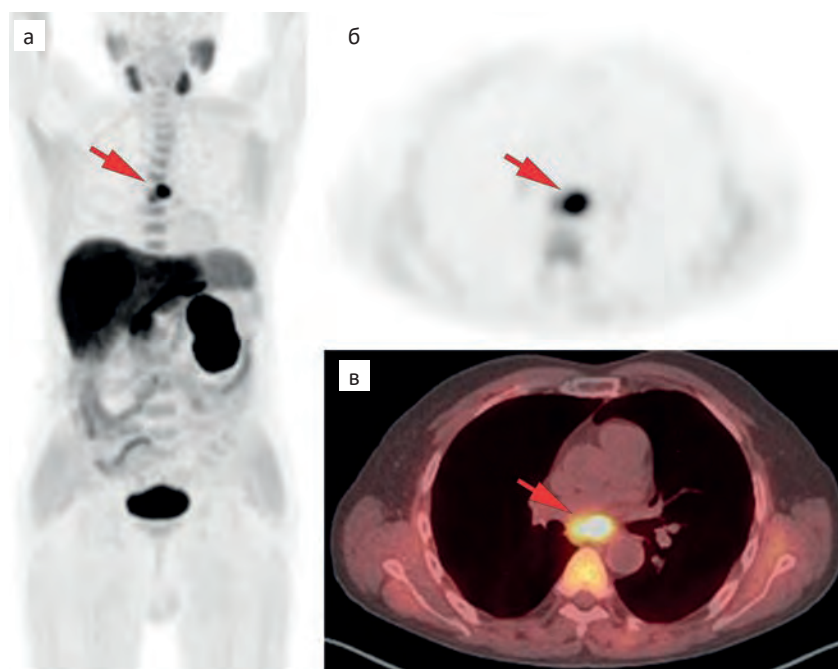


Рис. 3. ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -холином. На МIP-проекции ПЭТ (а) и аксиальных проекциях ПЭТ (б) и ПЭТ/КТ (в) отмечается гиперфиксация ^{18}F -холином в одиночном субкаринальном лимфоузле (красные стрелки) с $\text{SUV}_{\text{max}} = 12,28$. Размеры лимфоузла 32×14 мм. В других исследованных отделах очаги гиперфиксации РФП не выявлены
Fig. 3. Whole body PET/CT with ^{18}F -Choline. On MIP-PET (a) and axial PET (б) and PET/CT (в) hyperfixation with ^{18}F -Choline in a single subcarinal lymph node (red arrows) with $\text{SUV}_{\text{max}} = 12.28$. The dimensions of the lymph node are 32×14 mm. In other investigated departments, the foci of radiopharmaceutical hyperfixation were not revealed

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Исследование выполнено натощак с водной нагрузкой (0,5 л чистой воды). Внутривенно было введено 398 МБк ^{18}F -ФДГ. Через 60 мин было выполнено исследование от основания черепа до середины бедра, с продолжительностью сканирования одной «кровати» 3 мин. На полученных томографических срезах очаги патологического накопления РФП не были выявлены (рис. 1).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином. Подготовка к исследованию была проведена по аналогии с ПЭТ/КТ-исследованием с ^{18}F -ФДГ. Внутривенно было введено 395 МБк ^{18}F -холина. Через 40 мин было выполнено исследование от основания черепа до середины бедра, с продолжительностью сканирования одной «кровати» 3 мин. Выявлено повышенное накопление ^{18}F -холина в одиночном медиастинальном субкаринальном лимфоузле с SUV_{max} (maximal

standardized uptake value) 10,61, размерами до 13×8×16 мм. Другие очаги патологического накопления ^{18}F -холина не были выявлены (рис. 2). При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ повышение накопления РФП в указанном лимфоузле не отмечалось. Очаги повышенного накопления ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина в печени не выявлены.

Исходя из низкой частоты встречаемости метастатического поражения субкаринальных лимфоузлов при ГЦР (<1 %), высокого процента наблюдения физиологического повышения накопления ^{18}F -холина во внутригрудных лимфоузлах (56,3 % по данным Rietbergen D. et al [14]), а также отсутствия других очагов гиперфиксации ^{18}F -холина принято решение о контрольном ПЭТ/КТ-исследовании с ^{18}F -холином через два месяца (рис. 3).

По результатам данного ПЭТ/КТ-исследования отмечается увеличение метаболической активности в субкарин-

нальном лимфоузле до $SUV_{max} = 12,28$ (ранее 10,61) и размеров до 32×14×23 мм (ранее 13×8×16 мм). К моменту исследования уровень АФП был равен 5811,2 МЕ/мл.

Пациенту проведена трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия субкаринального лимфоузла. Материал отправлен на гистологическое исследование, по результатам которого получены данные о наличии комплекса клеток высокодифференцированного гепатоцеллюлярного рака.

В связи с невозможностью выполнения хирургического вмешательства пациенту проведена терапия нексаваром в дозировке 400 мг 2 раза в день. На фоне терапии отмечено снижение уровня АФП до 450 МЕ/мл, однако контрольное ПЭТ/КТ-исследование не проводилось.

Заключение

ПЭТ/КТ всего тела позволила выявить метастаз гепатоцеллюлярного рака редкой локализации при биохимическом рецидиве — в медиастинальном субкаринальном лимфоузле, при отсутствии иных проявлений заболевания. Несмотря на необходимость использования двух ПЭТ-трейсеров при ГЦР умеренной дифференцировки (¹⁸F-холина и ¹⁸F-ФДГ), ПЭТ/КТ всего тела является методом выбора при подозрении на внепеченочную локализацию прогрессирования гепатоцеллюлярного рака.

Список литературы / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53. DOI: 10.1002/ijc.31937.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660.
4. Гусейнов АЗ, Одинцов ВА, Гусейнов ТА. Классификация очаговых образований печени: эволюция взглядов, современное состояние. *Клиническая медицина и фармакология.* 2016;2(4):14-9. [Guseynov AZ, Odintsov VA, Guseynov TA. Classification of focal lesions of liver: the evolution of views, current status. *Clinical Medicine and Pharmacology.* 2016;2(4):14-9. (In Russian)]. DOI: 10.12737/24594.
5. Kim P, Kim I, Lee K. Intraperitoneal seeding from hepatoma. *Abdom Radiol.* 1994;19(4):309-12. DOI:10.1007/bf00198185.
6. Becker A, Tso D, Harris A, Malfair D, Chang S. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma: A Spectrum of Imaging Findings. *Canad Assoc Radiol J.* 2014;65(1):60-6. DOI: 10.1016/j.carj.2013.05.004.
7. Lobo M, Xiong Z, Collins V. A Rare Hepatocellular Carcinoma Metastasis to the Esophagus: A Case Report and Literature Review. *Am J Clin Pathol.* 2018;150(suppl_1):S13-S13. DOI:10.1093/ajcp/aqy090.031.
8. Yin H, Luo R, Xiu Y, Hu Y, Shi H. Thyroid Metastasis from Hepatocellular Carcinoma Visualized by ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med.* 2018;43(12):e455-e457. DOI:10.1097/rlu.0000000000002281.
9. Wong T, Tsu J, Lo A, Lam W. Urethral metastasis from hepatocellular carcinoma: an unexpected diagnosis. *J Clin Urol.* 2020;205141582092323. DOI: 10.1177/2051415820923236.
10. Katyal S, Oliver J, Peterson M, et al. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 2000;216(3):698-703. DOI: 10.1148/radiology.216.3.r00se24698.
11. Genereux G, Howie J. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. *Am J Roentgenol.* 1984;142(6):1095-100. DOI: 10.2214/ajr.142.6.1095.
12. de Langen A, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardio-Thor Surg.* 2006;29(1):26-9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.10.002.
13. Prokop M, Galanski M. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body.* Stuttgart: Thieme. 2003.
14. Rietbergen D, van der Hiel B, Vogel W, Stokkel M. Mediastinal lymph node uptake in patients with prostate carcinoma on ¹⁸F-choline PET/CT. *Nucl Med Commun.* 2011;32(12):1143-47. DOI: 10.1097/mnm.0b013e32834b76fa.

Вклад авторов

П.Е. Тулин: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

А.И. Пронин: разработка дизайна статьи, редактирование.

А.Н. Поляков: редактирование, консультация клинической составляющей исследования.

Authors' contributions

P.E. Tulin: article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article.

A.I. Pronin: article design development, editing.

A.N. Polyakov: editing, consultation of the clinical component of the study.

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. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Тулин Павел Евгеньевич — старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Сведения об остальных авторах статьи

Пронин Артем Игоревич — врач-рентгенолог, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Поляков Александр Николаевич — старший научный сотрудник хирургического отделения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук

CLINICAL CASES

PET/CT with ^{18}F -FDG and ^{18}F -Choline in the Detection of Metastases of Hepatocellular Carcinoma. Clinical Case**P.E. Tulin, A.I. Pronin, A.N. Polyakov**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; 480pol@mail.ru

Abstract

Purpose: Analysis of a clinical case of detection of metastatic lesions of the mediastinal subcarinal lymph node in a patient with hepatocellular liver cancer using positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT).

Material and methods: A patient with moderately differentiated hepatocellular liver cancer after surgical treatment and targeted therapy revealed a biochemical relapse. Complex examination (computed tomography, magnetic resonance imaging) revealed no pathological changes. PET/CT revealed pathological accumulation of ^{18}F -choline in the subcarinal lymph node. After performing transbronchial lymph node biopsy and histological examination metastatic lesion was confirmed.

Conclusion: Whole body PET/CT scan revealed rare metastases of hepatocellular cancer in biochemical recurrence — in the mediastinal subcarinal lymph node, in the absence of other manifestations of the disease. Whole body PET/CT is the method of choice for suspected extrahepatic localization of hepatocellular carcinoma progression.

Key words: PET/CT, hepatocellular carcinoma, metastasis, ^{18}F -choline, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

For citation: Tulin PE, Pronin AI, Polyakov AN. PET/CT with ^{18}F -FDG and ^{18}F -Choline in the Detection of Metastases of Hepatocellular Carcinoma. Clinical Case. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1): 92-8 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-92-98

Information about the authors:

Tulin P.E. <https://orcid.org/0000-0001-7226-5129>

Pronin A.I. <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

Polyakov A.N. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>



К 70-ЛЕТИЮ Б.И. ДОЛГУШИНА

Вся его последующая трудовая деятельность неразрывно связана с Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина, где он прошел путь от первых шагов в профессии — до вершин профессионального мастерства, от начинающего врача — до общепризнанного лидера в вопросах организации и клинического применения методов лучевой диагностики и интервенционно-радиологических методов лечения, от младшего научного сотрудника — до руководителя крупнейшего специализированного многопрофильного института, в котором представлены все современные направления лучевой диагностики, радиологии, радиотерапии и интервенционной радиологии.

Благодаря организаторским способностям, профессиональному таланту и новаторскому подходу к решению возложенных на него задач, Борис Иванович Долгушин успешно осуществил реорганизацию всех структурных подразделений радиологической службы Онкоцентра, объединив их в единую службу, осуществив ее техническое и технологическое перевооружение, подготовив специалистов-практиков и научных работников высокой квалификации, способных с высоким качеством решать самые сложные задачи диагностики и лучевого лечения в онкологии, развивать медицинскую науку в соответствии с требованиями времени. Первым в стране, еще в 1998 г., он полностью перевел огромный отдел лучевой диагностики на беспленочную цифровую технологию, первый в онкологической практике создал специализированное 12-коечное отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения и первое в стране рентгенэндоскопическое отделение, первый начал создавать рабочие места диагностов-онкологов, одинаково профессионально использующих разные лучевые технологии, объединенные по органному и системному принципу, инициировал и принял активное участие в создании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН Центра позитронной эмиссионной томографии.

В настоящее время под руководством Бориса Ивановича трудятся более 300 сотруд-

15 февраля 2022 г. исполняется 70 лет Борису Ивановичу Долгушину — директору Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, лауреату премии Правительства РФ в области науки и техники

Борис Иванович Долгушин родился в Тамбове, в семье врачей. Отец и мать Бориса Ивановича — медики в первом поколении, ставшие основателями самой многочисленной на Тамбовщине врачебной династии, включающей 13 врачей, в том числе трех заслуженных врачей Российской Федерации и двух профессоров. Общий трудовой стаж династии врачей Долгушиных насчитывает более 300 лет.

После окончания в 1975 г. лечебного факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова Б.И. Долгушин обучался в клинической ординатуре, а затем в аспирантуре Онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР по специальности «онкология–рентгенология». В 1980 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Ангиографическая диагностика вторичных опухолей в печени», после чего работал в разных научных должностях в рентгенодиагностическом отделении Центра. В 1989 г. Борис Иванович защитил докторскую диссертацию «Абдоминальная ангиография в комплексной диагностике опухолей у детей».

ников, из них 20 профессоров и докторов наук, более 40 кандидатов наук, половина коллектива — специалисты с высшим медицинским и техническим образованием. В течение дня в НИИКиЭР проходят обследование и лечение более 900 онкологических пациентов, которым, проводится около 1,5 тыс. диагностических исследований и около 300 лечебных радиологических вмешательств.

Борис Иванович Долгушин — профессор кафедры рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, в создании этой кафедры он принимал активное участие. Профессор ведет активную преподавательскую и научную работу, под его руководством защищены 7 докторских и 29 кандидатских диссертаций, многие из его учеников выросли до уровня руководителей профильных служб в ряде специализированных медицинских центров России и СНГ. Борис Иванович — автор более 360 научных работ, 11 монографий, еще 6 написанных под его редакцией, авторских свидетельств и патентов, учебных фильмов. Он разработал и внедрил широкий спектр новаторских, не требующих наркоза интервенционных радиологических методик лечения онкологических больных с заболеваниями печени и желчных протоков, почек и мочеточников, дыхательной, костной и пищеварительной систем, щадящие технологии лечения послеоперационных осложнений торакоабдоминальных хирургических вмешательств, в разы снизившие послеоперационную смертность.

Достижения Б.И. Долгушина в научно-практической и организационной деятельности не остались незамеченными для профессионального сообщества: Борис Иванович — председатель ученого совета НИИКиЭР, член совета НИИ клинической онкологии, объединенного ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, член редколлегий нескольких профессиональных журналов, главный редактор издания «Онкологический журнал: Лучевая диагностика, лучевая терапия», председатель проблемной комиссии «Диагностическая и лечебная интервенционная радиология» Научного совета РАН и МЗ России, член Российского, Европейского

и Североамериканского обществ рентгенологов, президент Национального общества интервенционных онкорadiологов. Вот уже 5 лет проводится научно-образовательный конгресс с иностранным участием «Онкорadiологический конгресс: Лучевая диагностика, лучевая терапия», бессменным председателем организационного совета которого является Борис Иванович.

Важными вехами в жизни Бориса Ивановича стали также присвоение звания профессор по специальности «онкология» (1997), избрание членом-корреспондентом РАМН по специальности «лучевая диагностика» (2007) и академиком РАН по специальности «онкорadiология» (2016).

Государство и профессиональное сообщество высоко оценило заслуги Бориса Ивановича Долгушина перед отечественным здравоохранением и медицинской наукой: он награжден медалью «В память 850-летия Москвы» (1997), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2002), лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (2002), лауреат премии РАН им. Н.Н. Петрова за лучшую научную работу по онкологии (2009), награжден орденом Дружбы (2021).

В 2021 г. открыт новый семиэтажный радиологический корпус в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной радиологии, который создан при активном участии Бориса Ивановича в 2014 г.

Простое перечисление достижений профессора Долгушина никоим образом не исчерпывает представлений о нем, как о враче, ученом, руководителе, личности: Борис Иванович не менее требователен к себе, чем к подчиненным, в то же время он удивительно добрый, теплый, дружелюбный, мягкий в общении, отзывчивый человек, коллега и друг. Борис Иванович вырастил двух сыновей, один из которых идет по стопам отца, в дружной семье Бориса Ивановича подрастает четверо внуков.

Друзья, коллеги и ученики, редакция журнала от души поздравляют Бориса Ивановича Долгушина с юбилеем, желают ему доброго здоровья, долгих лет жизни, дальнейших успехов в активной и плодотворной деятельности на благо населения страны, отечественного здравоохранения и медицинской науки!



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 всех ГСКС^{2,3}.

Широкий спектр показаний

МРТ головного и спинного мозга, окружающих тканей (с 0 лет); МРТ всего тела (с 6 месяцев); МР-ангиография при поражениях и стенозах не коронарных артерий (с 18 лет)⁴.

Все этапы производства осуществляются GE⁵

В РФ зарегистрирован 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 изображениях. 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, мегломину, 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 (томо)графия; 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