

2023 • Том 6 • № 4



ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика
лучевая терапия



НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

VIII Всероссийский научно-образовательный конгресс ОНКОРАДИОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

февраль 2025



Дорогие друзья! Глубокоуважаемые коллеги!

Рада приветствовать Вас на VII Всероссийском конгрессе «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия — 2024» и пригласить на VIII Всероссийский конгресс «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия — 2025»!

Во все времена медицина играла исключительно важную роль в жизни общества, обеспечивая скорейшее восстановление после болезней, травм, способствуя минимизации потерь, в том числе за счет проведения профилактических мероприятий. При чем ожидания менялись в зависимости от текущей ситуации — военные действия, эпидемии, борьба с социально-значимыми неинфекционными заболеваниями, но всегда во главу угла ставились качество и безопасность. Вызовом сегодняшнего дня является, несомненно, угроза инфекционных заболеваний. Неважно, речь идет о пандемии, сезонных эпидемиях, осложнениях, развивающихся при оказании медицинской помощи, в том числе ятрогенных. Говоря об онкологии, невозможно не упомянуть о роли инфекционного начала в запуске неопластических процессов — вирус Эпштейн-Барр и лимфомы, вирус гепатита и гепатоцеллюлярный рак, вирус папилломы человека и рак шейки матки и т.д. Сложно сегодня не думать об индуцируемой иммуносупрессии, о вирусах, пребывающих в латентном состоянии. Что ждать от онколитических вирусов? Лучевая диагностика, как неотъемлемая часть клинической медицины, всегда стремилась соответствовать духу времени. Неоспорим вклад визуализационных технологий в точную диагностику, мониторинг, а сейчас и в терапию — тераностику. Надеюсь, что основная идея конгресса — онкология и инфекционные заболевания, позволит лучше понять тонкости взаимодействия макро- и микромиров во вселенной под названием Человек.

Главный лучевой диагност СЗФО РФ и
Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,
главный редактор журнала «Лучевая диагностика и терапия»
вице-президент Санкт-Петербургского радиологического общества
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

Татьяна Николаевна Трофимова





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.

По результатам итогового распределения журналов перечня ВАК по категориям в 2023 г. журнал получил итоговую категорию K2.

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

2023

Том 6

№ 4

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

Учредитель и издатель

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

Адрес редакции

115478, Москва, Каширское ш., 23,

корпус А, 7 этаж, офис 758

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 М.Г. Лаптева
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

Подписано в печать 11.12.2023.
Свободная цена. Формат 60×88/8.
Печать офсетная. 13 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 лаборатории радиоизотопной диагностики 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

Лаптева Мария Георгиевна — к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

Вайнсон Адольф Адольфович — д.б.н., профессор, 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).

Данзанова Татьяна Юрьевна — д.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва).

Долгушин Михаил Борисович — д.м.н., профессор, руководитель отдела, заведующий отделением рентгенологических и радионуклидных методов диагностики ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва).

Кочергина Наталия Васильевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения 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 МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск).

Липенгольц Алексей Андреевич — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Мищенко Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, главный врач Клиники «ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ» (Москва).

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

Охотников Олег Иванович — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ 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., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Трофимова Оксана Петровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии 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, 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 «РНЦРХТ 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 ФГАОУ ВО РУДН (Москва).

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

Риенмюллер Райнер — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой общей медицинской радиологии Медицинский Университет 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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Скуридин Виктор Сергеевич — д.т.н., профессор, заведующий лабораторией №31 ядерного реактора УНЦИАР НЯТШ, начальник производственного отдела радиофармпрепаратов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (Томск).

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

Таразов Павел Гадельгараевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, заведующий отделением ангиографии ФГБУ «РНЦРХТ им. 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 им. акад. 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, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (Томск).

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

М.М. Сарычева, А.В. Важенин, В.А. Суханов, Е.Я. Мозерова

Результаты лечения пациентов с прогрессирующим первичным высокозлокачественным глиом головного мозга при проведении повторного курса лучевой терапии. Собственный опыт 9

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

А.В. Парнас, А.С. Субботин, А.И. Пронин, П.Е. Тулин, Д.А. Рябчиков, В.С. Ильяков, Н.В. Черепанова, О.В. Мехедова

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторэстрадиолом при впервые выявленном раке молочной железы. Пилотное исследование 18

А.В. Павлова, А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Т.В. Захарова, А.И. Пронин, Т.М. Гелиашвили, Е.А. Николаева

Оценка нефротоксичности с помощью реносцинтиграфии при проведении радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 26

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

А.Ю. Попова, В.Е. Гажонова, С.М. Демидов, Н.В. Казанцева

Радиомические характеристики различных биотипов рака молочной железы стадии T₁ 34

Г.Ф. Аллахвердиева, Т.Ю. Данзанова, А.М. Мудунов, М.Н. Буланов, В.Н. Шолохов, Г.Т. Синюкова, В.Е. Гажонова, Е.А. Зубарева, С.Н. Бердников, П.И. Лепэдату, Е.А. Гудилина, Е.Л. Дронова, А.Ф. Бацев

Ультразвуковая оценка состояния периферических лимфатических узлов (обзор литературы). Ультразвуковая классификация Node-RADS (US) 42

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

И.В. Погребняков, С.М. Абдулкаримова, А.А. Загидуллина, А.Ш. Баймашев, Д.Ю. Францев, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин

Подкапсульная гематома печени как осложнение ретроградного стентирования желчных протоков: клинический случай и обзор литературы 53

П.Г. Таразов

Артериальная химиоинфузия при распространенном гепатоцеллюлярном раке. Обзор литературы 62

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.С. Демченко, Д.Я. Иозефи, М.А. Винидченко, А.Н. Шевченко, Е.М. Франциянц

Возможности улучшения диагностики клинически значимого рака предстательной железы на основе трехмерного моделирования 68

МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

И.М. Лебеденко, Ю.А. Кудашкина, И.А. Гладилина, М.В. Черных

Сравнительные оценки качества планирования облучения рака пищевода на ускорителях электронов Clinac iX и Halcyon 77

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ

Т.А. Биткина, А.В. Басевич, В.М. Родин

Исследование кинетики сорбции и десорбции доксорубина гидрохлорида полимерными микросферами 87

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.М. Белозерских, Е.С. Колобанова, А.Б. Лукьянченко, Н.Ц. Дробот, К.А. Романова, Б.М. Медведева

Редкое проявление нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы: сложности диагностики .. 93

П.Е. Тулин, А.Н. Поляков, А.И. Пронин

ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-FAPi в диагностике рака неизвестной первичной локализации. Клиническое наблюдение 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.

According to the results of the final distribution of the journals of Higher Attestation Commission (HAC) list 2023, the journal is included in the final category K2.

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

2023

Volume 6

No. 4

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

FOUNDED IN 2018

Founder and Publisher

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

Address of Editorial Board

115478, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23,
build A, 7th floor, office 758.
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 M.G. Lapteva
Computer design and make-up V.V. Kolesnichenko

Signed to the print 11.12.2023.
Free price. Format 60×88/8.
Offset printing, 13 sh.
Circulation of 500 copies
Printed in the printing house
POLY PRINT SERVICE.
127015, Moscow,
Butyrskaya str., 86
Order #

Moscow

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).

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Boris Ya. Narkevich — Dr. Sci. Tech., Professor, Scientific Consultant of the Radioisotope Diagnostic Laboratory 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 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).

THE EXECUTIVE SECRETARY

Maria G. Lapteva — PhD Med., Radiologist of the Radiology Department of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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, the 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» of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 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 of 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 of 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).

Tatiana Yu. Danzanova — Dr. Sci. Med., Doctor of the Diagnostic Ultrasound Department of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Diagnostic Ultrasound Department of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

Mikhail B. Dolgushin — Dr. Sci. Med., Head of the Department of X-ray and Radionuclide Diagnostic Methods of Federal State Budgetary Institution “Federal center of brain research and neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency, 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).

Natalia V. Kochergina — Dr. Sci. Med., Professor, Lead Researcher of the Radiology Department 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, Chief Physician of the Clinic of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (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 Diagnostic Radiology and Radiotherapy Department of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (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., Professor, Deputy Director of FSBI Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after acad. A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg).

Oxana P. Trofimova — Dr. Sci. Med., Lead Researcher of the Radiotherapy Department of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

EDITORIAL REVIEW BOARD

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

Vladimir A. Vazhenin — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head 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 NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow).

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

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

Nikolay V. Nudnov — Dr. Sci. Med., Professor, Deputy Director for Scientific Work of the FSBI «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Radiology and Nuclear Medicine Department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia; Professor of Oncology and Radiology Department of RUDN University (Moscow).

Vladimir Yu. Pogrebnyakov — Dr. Sci. Med., Professor, head of the office 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 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 National Research Tomsk Polytechnic University (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

- M.M. Sarycheva, A.V. Vazhenin, V.A. Sukhanov, E.Ya. Mozerova
Results of Treatment of Patients with Progression of Primary Highly Malignant Brain Gliomas During a Repeated Course of Radiation Therapy. Own Experience 9

NUCLEAR MEDICINE

- A.V. Parnas, A.S. Subbotin, A.I. Pronin, P.E. Tulin, D.A. Ryabchikov, V.S. Ilyakov, N.V. Cherepanova, O.V. Mekhedova
PET/CT with ¹⁸F-Fluoroestradiol in First Diagnosed Breast Cancer. A Pilot Study 18
- A.V. Pavlova, A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, T.V. Zakharova, A.I. Pronin, T.M. Gelashvili, E.A. Nikolaeva
Evaluation of Nephrotoxicity by Renal Scintigraphy During Radiotherapy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 26

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

- A.Y. Popova, V.E. Gazhonova, S.M. Demidov, N.V. Kazanceva
Radiomic Characteristics of Different T₁ Breast Cancer Biotypes 34
- G.F. Allahverdieva, T.Yu. Danzanova, A.M. Mudunov, M.N. Bulanov, V.N. Sholohov, G.T. Sinyukova, V.E. Gaghonova, E.A. Zubareva, S.N. Berdnikov, P.I. Lepedatu, E.A. Gudilina, E.L. Dronova, A.F. Batcev
Ultrasound Assessment of the Condition of Peripheral Lymph Nodes (Literature Review). Ultrasound Classification Node-RADS (US) 42

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

- I.V. Pogrebnyakov, S.M. Abdulkarimova, A.A. Zagidullina, A.Sh. Baimashev, D.Yu. Frantsev, E.R. Virshke, B.I. Dolgushin
Subcapsular Hepatic Hematoma after the Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Clinical Case and Literature Review 53
- P.G. Tarazov
Arterial Infusion Chemotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Review of the Literature 62

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

- N.S. Demchenko, D.Ya. Iozefi, M.A. Vinidchenko, A.N. Shevchenko, E.M. Frantsiyants
The Possibility of Improving the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Based on 3D-Modeling According to the Results of MRI 68

MEDICAL PHYSICS

- I.M. Lebedenko, Yu.A. Kudashkina, I.A. Gladilina, M.V. Chernykh
Comparative Evaluation of the Quality of Irradiation Planning for Esophageal Cancer at the Clinical Accelerators Clinac iX and Halcyon 77

EXPERIMENTAL RADIOLOGY

- T.A. Bitkina, A.V. Basevich, V.M. Rodin
Study of the Kinetics of Sorption and Desorption of Doxorubicin Hydrochloride by Polymer Microspheres 87

CLINICAL CASES

- A.M. Belozerskikh, E.S. Kolobanova, A.B. Lukianchenko, N.C. Drobot, K.A. Romanova, B.M. Medvedeva
Rare Manifestation of Neuroendocrine Pancreatic Tumor: Difficulties of Diagnosis 93
- P.E. Tulin, A.N. Polyakov, A.I. Pronin
PET/CT with ⁶⁸Ga-FAPI in the Diagnosis of Cancer of Unknown Primary Localization. Clinical Case 99

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ПЕРВИЧНЫХ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОВТОРНОГО КУРСА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М.М. Сарычева^{1,2}, А.В. Важенин², В.А. Суханов¹, Е.Я. Мозерова^{1,2}

¹ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42.

² Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

Контакты: Сарычева Марина Михайловна, Pimenovamm@mail.ru

Реферат

Цель: Определить наиболее эффективный вариант повторной лучевой терапии у пациентов с продолжительным ростом первичных высокозлокачественных глиом (ВЗГ) головного мозга, с учетом изодозного распределения при проведении первичного курса лучевой терапии.

Материал и методы: В результате ретроспективного анализа были оценены результаты лечения 100 пациентов с подтвержденной прогрессией глиом высокой степени злокачественности, получивших лечение в Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины в 2010–2020 гг. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (56 мужчин и 44 женщин). Средний возраст пациентов обоих полов составил 47,2±11,9 года. По гистологическому варианту преобладали большие глиобластомами (ГБ) (n = 58), у 42 пациентов была диагностирована анапластическая астроцитома (АА). Реоперация проведена у 26 больных. Повторная лучевая терапия в самостоятельном варианте была выполнена 76 пациентам, из них 17 больных получили курс нейтронной терапии в монорежиме, 17 пациентов — в сочетании с дистанционной лучевой терапией; 23 проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на аппарате CyberKnife; в 19 случаях — дистанционная лучевая терапия. В 24 случаях к лучевому лечению был добавлен химиотерапевтический компонент.

Результаты: Среднее время возникновения рецидива — 23 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 35 мес (95 % ДИ 26,2–43,7). Показатели 1-летней ОВ — 85,6 %; 3-летней — 44,1 %, 5-летней — 26,5 %. В зависимости от вида лучевой терапии наиболее высокая выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказалась при проведении СТЛТ и сочетанной фотонно-нейтронной терапией (СФНТ) как в группе больных с рецидивами ГБ — 5 мес и 17 мес, так и с АА — 24 и 40 мес соответственно.

Среди больных, вошедших в наше исследование, у большинства пациентов (42 чел.) были отмечены центральные рецидивы (при которых 95 % или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95 % первоначальной изодозы), у 6 — краевые рецидивы (20 до 80 % рецидивного объема находится внутри поверхности 95 % изодозы), и в двух случаях зафиксирован отдаленный рецидив (менее 20 % рецидивного объема находилось внутри 95 % изодозы). Дистантные рецидивы (краевые и отдаленные) возникли в срок в среднем в 12 мес, в то время как центральные рецидивы диагностировались в среднем через 26 мес после окончания курса лучевого (химиолучевого) лечения.

Заключение: Таким образом, по результатам анализа полученных нами данных, всем пациентам с продолжительным ростом первичных ВЗГ головного мозга методом выбора при проведении повторного курса лучевой терапии является стереотаксическая лучевая терапия или сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии, позволяющий преодолеть имеющуюся радиорезистентность.

Ключевые слова: *глиобластома, рецидив, повторная лучевая терапия, темозоломид*

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Суханов В.А., Мозерова Е.Я. Результаты лечения пациентов с прогрессированием первичных высокозлокачественных глиом головного мозга при проведении повторного курса лучевой терапии. Собственный опыт. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):9-17.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-9-17

Введение

Несмотря на улучшение результатов лечения высококачественных глиальных опухолей (ВЗГ) головного мозга, достигнутых за последнее десятилетие, у большинства больных спустя 12–24 мес после проведенного лечения возникают рецидивы заболевания [1], и одной из серьезных и не до конца решенных проблем на сегодняшний день остается проблема выбора оптимальной тактики лечения при дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса, которое неизбежно у данной категории больных.

Литературные данные, посвященные оценке прогностических факторов, определяющих результаты лечения пациентов данной категории, отмечают, что молодой возраст пациента, небольшой объем опухоли, более длительный интервал между предшествующей лучевой терапией и повторным облучением являются важными предикторами более высоких показателей общей выживаемости (ОВ) [2, 3].

Детализируя прогностические факторы возникновения и результатов лечения пациентов с ВЗГ, особое внимание уделяется влиянию первичного курса лучевой терапии и, в частности, отступу от границ первичной опухоли к планируемому клиническому целевому объему (CTV). Комплексные исследования, такие как RTOG 0825 [4, 5] показали, что этот отступ должен быть не менее 2,0 см. Однако в некоторых случаях из-за того, что органы риска находятся близко к очагу поражения, данная рекомендация не может быть осуществима. Так в рамках исследования McDonald et al [6] предположили гипотетические отступы 2,0 см и 2,5 см и сравнили их с фактическими полями, которые в некоторых случаях были менее 1,0 см при проведении лучевого лечения. Анализ результатов лечения не показал увеличения краевого или отдаленных рецидивов при отступах на CTV менее 2,0 см, что согласуется с исследованием Chang et al [7]. Однако в исследовании Gaspar et al [8] было отмечено два краевых рецидива при отступе на CTV в 1,4 см. И обе прогрессии были зафиксированы в пределах 100 % изодозы. Согласно их заключению, уменьшение или увеличение отступа от первичной опухоли не влияет на развитие рецидива.

В продолжение темы влияния изодозного распределения при проведении первичного курса лучевой терапии на характер возникновения рецидива Kengo et al [9] изучили ре-

зультаты лечения 21 пациента с прогрессированием первичных ГБ головного мозга, с определением взаимосвязи между расположением рецидивирующих опухолей и дозами облучения. Анализ данных показал, что 11 пациентов имели центральный рецидив, а не менее 95 % объема рецидивной опухоли находилось в пределах 95–100 % изодозы. In-field рецидивы отмечены у 5 пациентов (более 80 % объема рецидивной опухоли находилось в пределах 95 % изодозы), в 3 случаях зафиксированы маргинальные рецидивы (от 20 до 80 % опухолевого объема). Отдаленные рецидивы были зафиксированы у 2 пациентов с вовлечением менее 20 % рецидивного объема в пределах 95 % изодозы.

Расширяя рамки исследования, были проанализированы рецидивы с учетом молекулярно-генетических особенностей опухолей. Так, при наличии или отсутствии статуса метилирования промотора O (6)-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) отмечены различные модели рецидивов. Краевые рецидивы чаще возникают у больных с наличием MGMT, а центральные у пациентов с неметилированным статусом MGMT [10]. Еще одним из важных молекулярных биомаркеров с точки зрения поведения опухоли и ответа на терапию у пациентов с ВЗГ головного мозга является мутация IDH. В небольшой когорте пациентов (n = 22) с прогрессированием первичных ГБ головного мозга было показано, что рецидив опухоли реже выходил за рамки 100 % изодозы в группе с мутантной изоцитратдегидрогеназой (mutIDH) в сравнении с пациентами с изоцитратдегидрогеназой дикого типа (wtIDH). Также был отмечен частичный регресс ГБ у больных в группе mutIDH, что косвенно свидетельствовало о лучшем ответе на химиолучевую терапию [11].

Еще одно исследование было посвящено увеличению подводимой суммарной дозы к первичным глиальным опухолям головного мозга [12]. Авторы отметили, что подавляющее большинство рецидивов у пациентов, возникающих после высокодозового (70 или 80 Гр) конформного облучения, локализуется в центре, и только у одного из 36 больных более 50 % объема рецидива было зафиксировано за пределами поля, ранее получавшего высокую дозу. Между тем результаты завершённых исследований свидетельствуют об отсутствии выигрыша в показателях ОВ у больных с первичными ВЗГ,

при подведении данных доз на фоне выраженного увеличения постлучевых осложнений [13].

Таким образом, целью нашего исследования стала оценка результатов лечения при проведении повторного курса лучевой терапии у больных с прогрессирующим первичных ВЗГ головного мозга с учетом изодозного распределения после проведенного курса лучевой (химиолучевой) терапии.

Материал и методы

В данное исследование вошли 100 пациентов с подтвержденным (по данным гистологического заключения после проведенной реоперации, критериев RANO, а также МРТ-перфузии или ПЭТ/КТ с метионином) диагнозом прогрессирующего ВЗГ головного мозга, с проведением стационарного лечения в 2010–2020 гг. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины.

Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (56 мужчин и 44 женщины). Средний возраст пациентов обоих полов составил $47,2 \pm 11,9$ года (в диапазоне от 21 до 74 лет). По гистологическому заключению (согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г.) преобладали больные с ГБ ($n = 58$), у 42 пациентов была диагностирована АА.

Первым этапом первичного лечения всем пациентам до возникновения прогрессии была выполнена максимально безопасная резекция опухоли в объеме субтотального удаления. Далее в срок не позднее 30 дней от хирургического лечения, всем пациентам был проведен курс лучевой (в том числе химиолучевой терапии) на линейных ускорителях ElektaSynergy, VarianUnique, Varian Clinac iX с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, ежедневно в течение 5 дней с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) в 60 Гр на объем СТ_V, включающий в себя GTV-определяемый объем опухоли (зоны накопления контраста при МРТ исследовании в режиме T₁) + зона перифокального отека (определяемая по МРТ в режиме T₂ и Flair) с отступом не менее 2,0 см от границ GTV. Отступ для РТ_V (планируемый объем мишени) составлял 3 мм.

В группе пациентов с ГБ была проведена химиолучевая терапия препаратом темозоломид в стандартных дозах, с последующим проведением 6 циклов адьювантно.

В результате динамического наблюдения у всех больных был диагностирован продолженный рост первичной опухоли головного мозга,

в связи с чем, согласно решению консилиума, включающего в себя нейрохирурга, радиотерапевта и химиотерапевта, каждому больному было назначено специальное индивидуальное лечение. Пациентам с небольшими до 3 см опухолями проводилась стереотаксическая лучевая терапия, при размерах рецидивного очага более 4 см назначался курс дистанционной лучевой терапии, в группе больных с нейтронным облучением размер опухоли варьировал от 2 до 5 см.

Нейтронная терапия в режиме гиперфракционирования проводилась с РОД = 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч до СОД = 2,4 Гр; назначалась как в самостоятельном варианте (17 чел.), так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией (СФНТ) (17 чел.). Вклад нейтронной терапии в сочетанном курсе составлял от 18 до 25 % в суммарную дозу облучения.

Дистанционная лучевая терапия была выполнена 36 больным на линейных ускорителях ElektaSynergy, VarianUnique, Varian Clinac и гамма-аппарате TheratronEquinox с РОД = 2 Гр на визуализируемые рецидивные опухолевые очаги с подведением СОД = 40-50 Гр в зависимости от остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 изоГр.

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на аппарате CyberKnife была назначена 30 пациентам. Из них у 7 человек после завершения курса СТЛТ было проведено адьювантно не менее 4 циклов монокимиотерапии темозоломидом в стандартных режимах и дозах. Планирование осуществлялось по 75–80 % изодозе в режиме гипофракционирования с подведением от 24–30 Гр за 3–5 фракций, а также радиохимиотерапии с РОД = 20 Гр.

Несмотря на то, что пациенты с ГБ и АА были объединены в единую группу — ВЗГ головного мозга, прогноз ответа на проводимую терапию у них отличается. В связи с этим мы разделили их на две подгруппы с учетом гистологического заключения, а также объема проведенного лечения. Детальное распределение пациентов представлено в табл. 1.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM, USA). Основными критериями сравнительной оценки эффективности терапии при лечении пациентов с прогрессией первичных ВЗГ

Таблица 1

Распределение пациентов с учетом варианта лечения
Distribution of patients according to treatment option

Вариант лечения		ГБ		АА	
		Количество больных (n = 58)		Количество больных (n = 42)	
		%	Абс.	%	Абс.
Хирургическое лечение	Реоперация	26	15	26	11
	Без хирургического лечения	73	38	73	31
Лучевая терапия (n = 76)	Дистанционная лучевая терапия	18	10	21	9
	Нейтронная терапия	16	9	19	8
	Сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии	12	7	24	10
	Стереотаксическая лучевая терапия	25	15	19	8
Химиолучевая терапия (n = 24)	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия	17	10	17	7
	Стереотаксическая лучевая терапия + химиотерапия	12	7	—	—

головного мозга были показатели 1- и 3-летней ОВ (время от момента начала лечения до смерти от любой причины), рассчитанные по методу Каплана—Майера. Также с учетом того, что срок наступления прогрессии после проведенного первичного лечения варьировал от 2 до 50 мес (в среднем 17 мес), была проанализирована выживаемость без прогрессирования (ВБП) (время от выявления рецидива до дальнейшего прогрессирования или смерти). На наш взгляд, она также свидетельствует об эффективности проводимого лечения при прогрессии опухолей мозга. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана времени от окончания первичного облучения до начала повторной лучевой терапии составила 23 мес. Медиана ОВ для всех пациентов составила 35 мес (95% ДИ 26,2–43,7). Показатели 1-летней ОВ — 85,6%; 3-летней — 44,1%, 5-летней — 26,5% (см. рис. 1).

Как и ожидалось, наилучшие показатели ОВ и ВБП были у пациентов с прогрессирующим первичных АА головного мозга в сравнении с ГБ — 51 и 34 мес, а также 24 и 15 мес соответственно ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

При анализе роли реоперации у данной категории больных в целом, была отмечена тенденция, но без достоверной статистической разницы, к увеличению показателей ОВ у повторно прооперированных больных: 24 мес в

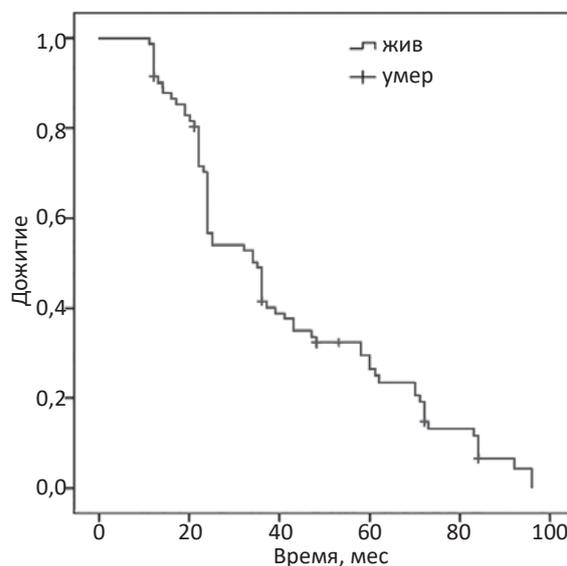


Рис. 1. Показатели ОВ

Fig. 1. Overall survival

сравнении с 43 мес у пациентов без хирургического вмешательства ($p > 0,05$) (см. рис. 3).

При анализе повторного хирургического лечения с учетом первичного гистологического заключения, нами также было отмечено увеличение показателей ВБП у больных, которым была проведена реоперация в обеих исследуемых подгруппах.

Анализируя результаты лечения пациентов группы ГБ с учетом выбранного варианта терапии, мы не получили статистической разницы в виду большого количества подгрупп ($p > 0,05$), но отметили, что наибольшие показатели метод-специфической выживаемости 17 мес были в подгруппе больных с проведением лучевой

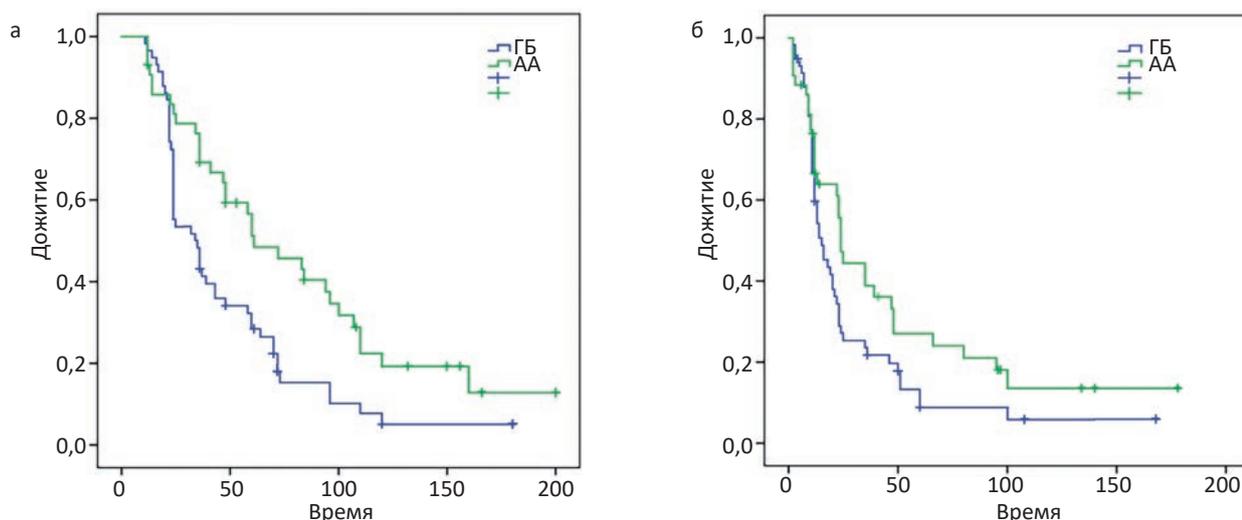


Рис. 2. Показатели ОВ (а) и ВВП (б) с учетом гистологического заключения
 Fig. 2. OS (a) and PFS (b) indicators, taking into account the histological conclusion

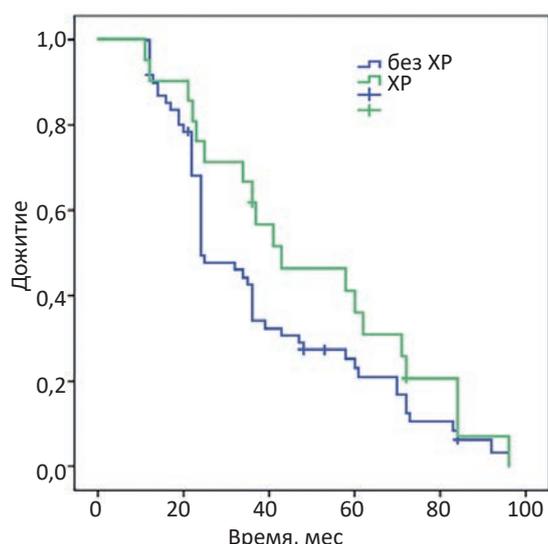


Рис. 3. Показатели ОВ с учетом хирургического лечения
 Fig. 3. OS indicators taking into account surgical treatment

терапии, а именно у пациентов, которые получили курс СФНТ. В подгруппе химиолучевого лечения наиболее эффективным оказалось назначение СТЛТ с последующим проведением монокимиотерапии темозоломидом в

адьювантном режиме — 23 мес. Более подробно данные отражены в табл. 3.

При оценке результаты лечения у больных с рецидивами АА в зависимости от варианта лучевой терапии, нами так же, как и в группе ГБ, была выявлена следующая закономерность: наилучшие показатели ВВП были у больных, которым был проведен повторный курс лучевой терапии с увеличением общей биологической эффективности СФНТ, и при применении СТЛТ, но без статистической значимости ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

При рассмотрении эффективности проведенного лечения в зависимости от лучевых осложнений, нами были отмечены ранние лучевые реакции в виде тошноты и головных болей, не превышающие пороговые значения, в 3–5 % случаев только у больных, которым проведен курс СФНТ. При динамическом наблюдении всем пациентам раз в 3–6 мес выполнялась контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением (КУ) для оценки динамики после проведенного лечения и исключения дальнейшего продолженного роста опухоли и поздних

Таблица 2

Показатели выживаемости в исследуемых группах с учетом хирургического лечения
Survival rates in the study groups, taking into account surgical treatment

Вариант лечения	Гистологическое заключение					
	ГБ			АА		
	1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес	1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес
Без хирургического лечения	94,1	15,8	12	88,9	55,6	22
Реоперация	97,8	22,2	15	100	83,3	24

Таблица 3

Показатели выживаемости в группе больных с рецидивами ГБ в зависимости от варианта лучевого лечения**Survival rates in the group of patients with recurrent GB depending on the type of radiation treatment**

Вариант лечения		1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес
Лучевая терапия (n = 41)	Дистанционная лучевая терапия	94,4	29,3	11
	Нейтронная терапия	94,1	23,7	12
	Стереотаксическая лучевая терапия	77,8	22,2	15
	Сочетанная фотонно-нейтронная лучевая терапия	100	38,6	17
Химиолучевое лечение (n = 17)	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия	88,9	35,0	16
	Стереотаксическая лучевая терапия + химиотерапия	100	55,0	23

Таблица 4

Показатели выживаемости в группе больных с рецидивами АА в зависимости от варианта лучевого лечения**Survival rates in the group of patients with relapses of AA, depending on the type of radiation treatment**

Вариант лечения		1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес
Лучевая терапия (n = 35)	Дистанционная лучевая терапия	84,6	53,8	17
	Нейтронная терапия	37,0	23,0	9
	Стереотаксическая лучевая терапия	100	81,8	24
	Сочетанная фотонно-нейтронная лучевая терапия	100	86,7	40
Химиолучевое лечение (n = 7)	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия	100,0	80	24

лучевых осложнений. В результате проведенных исследований у 5 пациентов после проведения СТЛТ отмечены явления постлучевого некроза. Поздних лучевых осложнений у больных с проведением других вариантов повторной лучевой терапии зафиксировано не было.

Также в рамках нашего исследования для 50 больных с прогрессией ВЗГ головного мозга мы сопоставили первичный план лучевого лечения с данными МРТ с КУ головного мозга, подтверждающими прогрессию. У всех больных вручную был околонтурен рецидивный опухолевый объем и загружен в первичный план лучевой терапии системы Мопасо. Согласно данным литературы [14, 15], характер прогрессирования мы определяли по взаимосвязи между расположением рецидивирующих опухолей и дозами облучения. Объем каждого рецидива, выявленного с помощью МРТ, коррелировал со 100 % назначенной дозы суммы планов лечения с помощью гистограммы доза — объем.

Рецидивы были разделены на несколько категорий:

1) «центральные», при которых 95 % или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95 % изодозы;

2) «в поле», при котором 80 % или более рецидивного объема находилось в пределах 95 % изодозы;

3) «краевой», когда от 20 до 80 % рецидивного объема находится внутри поверхности 95 % изодозы;

4) «отдаленный», при котором менее 20 % рецидивного объема находилось внутри 95 % изодозы.

Сопоставляя срок возникновения рецидива с его расположением относительно изодозного распределения, при проведении первичного курса лучевой терапии нами была отмечена следующая тенденция: дистантные рецидивы (краевые и отдаленные) возникали в среднем в 12 мес, в то время как центральные рецидивы диагностировались в среднем через

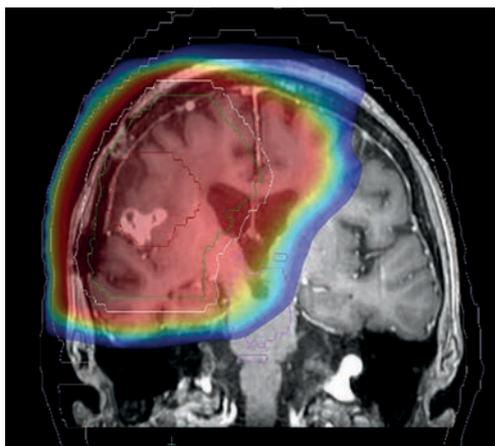


Рис. 4. Центральный рецидив ВЗГ головного мозга после проведённого лечения первичной опухоли головного мозга

Fig. 4. Central recurrence of HGG in the brain after the treatment of the primary brain tumor

20 мес после окончания курса лучевого (химиолучевого) лечения.

Среди больных, вошедших в наше исследование, у большинства пациентов (42 чел), были отмечены центральные рецидивы (рис. 4), у 6 — краевые рецидивы (рис. 5), и в 2 случаях зафиксирован отдаленный рецидив.

На основании полученных результатов мы сделали предположительные выводы: в связи с тем, что большая часть рецидивов локализуется в поле облучения в пределах 95 % изодозы, то очевидно, что повторное стандартное облучение не всегда эффективно, что и объясняет полученные нами и имеющиеся на сегодняшний день данные, отмечающие наилучшие результаты лечения у больных, прошедших повторный курс лучевой терапии с применением современных технологий, обеспечивающих точное подведение высоких доз к ограниченной мишени, таких как стереотаксическая лучевая терапия [16, 17] и применение излучений с большей биологической эффективностью в сравнении с фотонным излучением — протонной и нейтронной [18–20].

Выводы

Таким образом, на основе анализа полученных нами данных можно сделать вывод, что для пациентов с прогрессией первичных глиальных опухолей головного мозга характерно возникновение центральных рецидивов с более длительными сроками, чем при дистантных рецидивах. И, вероятнее всего, для преодоления их радиорезистентности при проведении

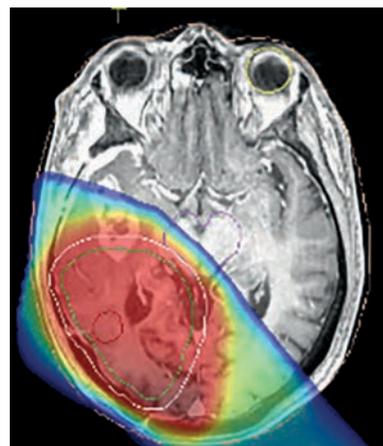


Рис. 5. Краевой рецидив ВЗГ головного мозга после проведённого лечения первичной опухоли головного мозга

Fig. 5. Regional recurrence of the HGG brain after the treatment of the primary brain tumor

повторного курса лучевой терапии, необходимо использование более современных и высокоточных техник лучевой терапии.

Список литературы / References

1. Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, Zarudzki L. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol.* 2010;48(2):81-92. PMID: 20602289.
2. Conde-Moreno AJ, García-Gomez R, Albert-Antequera M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy plus bevacizumab after response to bevacizumab plus irinotecan as a rescue treatment for high-grade gliomas. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015 May-Jun;20(3):231-8. DOI: 10.1016/j.rpor.2015.01.004.
3. Schnell O, Thorsteinsdottir J, Fleischmann DF, et al. Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2016 Dec;130(3):591-9. DOI: 10.1007/s11060-016-2267-x.
4. Piper RJ, Senthil KK, Yan JL, et al. Neuroimaging classification of progression patterns in glioblastoma: a systematic review. *J Neurooncol* (2018) 139:77-88. DOI: 10.1007/s11060-018-2843-3.
5. Jiang H, Yu K, Li M, Cui Y, Ren X, Yang C, Zhao X, Lin S. Classification of Progression Patterns in Glioblastoma: Analysis of Predictive Factors and Clinical Implications. *Front Oncol.* 2020 Nov 3;10:590648. DOI: 10.3389/fonc.2020.590648.
6. McDonald MW, Shu HK, Curran WJ Jr, et al. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jan 1;79(1):130-6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.048.
7. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:144-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
8. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, et al. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications

- for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:55-7. DOI: 10.1016/0360-3016(92)91021-e.
9. Ogura K, Mizowaki T, Arakawa Y, et al. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: a retrospective cohort study in a single institution. *Radiat Oncol.* 2013 Apr 23;8:97. DOI: 10.1186/1748-717X-8-97.
 10. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, et al. Failure patterns and comparison of different target volume boundaries in glioblastoma patients treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radioter Oncol.* 2010 Dec;97(3):377-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.
 11. Stewart J, Sahgal A, Chan AKM, et al. Pattern of Recurrence of Glioblastoma Versus Grade 4 IDH-Mutant Astrocytoma Following Chemoradiation: A Retrospective Matched-Cohort Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2022 Jan-Dec;21:53. DOI: 10.1177/15330338221109650.
 12. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:79-88. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00266-1.
 13. Tsien CI, Brown D, Normolle D, et al. Concurrent temozolomide and dose-escalated intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:273-9. DOI: 10.1158/1078-0432.
 14. Cordova JrA, AlmeidaT, Mara da Silva, et al. Evaluation of high-grade astrocytoma recurrence patterns after radiotherapy in the era of temozolomide: A single institution experience. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018;23(3):154-60. DOI: 10.1016/j.rpor.2018.02.003.
 15. Ogura K, Mizowaki T, Arakawa Y, et al. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: a retrospective cohort study in a single institution. *Radiat Oncol.* 2013 Apr 23;8:97. DOI: 10.1186/1748-717X-8-97.
 16. Krivoshepkin A, Gaytan A, Salim N, et al. Repeat Resection and Intraoperative Radiotherapy for Malignant Gliomas of the Brain: A History and Review of Current Techniques. *World Neurosurg.* 2019;132:356-62. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.037.
 17. De Maria L, Terzi di Bergamo L, Conti A, et al. CyberKnife for Recurrent Malignant Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Mar 29;11:652646. DOI: 10.3389/fonc.2021.652646.
 18. Gulidov I, Gordon K, Semenov A, et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent brain gliomas: clinical outcomes and toxicity. *J BUON.* 2021 May-Jun;26(3):970-6. PMID: 34268961.
 19. Gordon K, Gulidov I, Fathhuddinov T, et al. Fast Neutron Therapy in Cancer Treatment. *Int J Part Ther.* 2022 Aug 5;9(2):59-69. DOI: 10.14338/IJPT-22-00017.
 20. Post CCB, Kramer MCA, Smid EJ, et al. Patterns of re-irradiation for recurrent gliomas and validation of a prognostic score. *Radioter Oncol.* 2019 Jan;130:156-63. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.10.034.

Вклад авторов

Сарычева М.М.: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Важенин А.В.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Суханов В.А.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мозерова Е.Я.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Sarycheva M.M.: concept and design of the study, statistical processing, drafting the manuscript.

Vazhenin A.V.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sukhanov V.A.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mozerova E.Ya.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Сарычева Марина Михайловна — к.м.н., врач-радиотерапевт, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; SPIN-код: 6116-6776; Pimenovamm@mail.ru

Сведения об остальных авторах статьи

Важенин Андрей Владимирович — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; SPIN-код: 1350-9411.

Суханов Василий Алексеевич — врач-рентгенолог ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; SPIN-код: 7139-7166.

Мозерова Екатерина Яковлевна — заведующая отделения радиотерапии №1 ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Results of Treatment of Patients with Progression of Primary Highly Malignant Brain Gliomas During a Repeated Course of Radiation Therapy. Own Experience

M.M. Sarycheva^{1,2}, A.V. Vazhenin², V.A. Sukhanov¹, E.Ya. Mozerova^{1,2}

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blucher Str., Chelyabinsk, 454087, Russia; Pimenovamm@mail.ru.

² South Ural State Medical University; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia.

Abstract

Purpose: To determine the most effective option for repeated radiation therapy in patients with continued growth of primary high-grade brain glioma, taking into account the isodose distribution during the initial course of radiation therapy.

Material and methods: As a result of a retrospective analysis, the results of treatment of 100 patients with confirmed progression of high-grade glioma treated at the Chelyabinsk Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine in the period from 2010 to 2020 were evaluated. The ratio of men and women was approximately equal (56 men and 44 women). The mean age of patients of both sexes was 47.2±11.9 years. According to the histological conclusion, patients with glioblastomas (GB) prevailed (n = 58), 42 patients were diagnosed with anaplastic astrocytoma (AA). Reoperation was performed in 26 patients. Repeated radiation therapy in an independent variant was performed in 76 patients of them: 17 patients received a course of neuronal therapy in mono mode and in 17 patients in combination with external beam radiation therapy; 23 patients underwent stereotactic radiotherapy (SRS) using the CyberKnife device; in 19 cases, remote radiation therapy. In 24 cases, a chemotherapeutic component was added in addition to radiation treatment.

Results: Mean time to relapse was 23 months. The median overall survival (OS) for all patients was 35 months. (DI 26.2–43.7). Indicators of 1-year OS — 85.6 %; 3-year-old — 44.1 %, 5-year-old — 26.5 %. Depending on the type of radiation therapy: the highest progression-free survival (PFS) was found with SPLT and combined photon-neutron therapy (SPNT) as in the group of patients with recurrent EH for 15, 17, and AA 24 and 40 months, respectively.

Among the patients included in our study, the majority of patients (42 people) had central recurrences (in which 95 % or more of the volume of the recurrent tumor was within 100-95 % of the initial isodose), 6 had marginal relapses (20 to 80 % of the recurrent volume is within the surface of 95 % isodose), and in 2 cases a distant recurrence was recorded (less than 20 % of the recurrent volume was within 95 % of the isodose). Distant recurrences (marginal and distant) occurred within an average of 12 months, while central recurrences were diagnosed on average 26 months after the end of the course of radiation (chemoradiation) treatment.

Conclusion: Thus, when analyzing our data, in all patients with continued growth of primary high-grade brain gliomas, the method of choice for a repeated course of radiation therapy is stereotactic radiation therapy or a combined course of photon-neutron therapy, which allows to overcome the existing radioresistance.

Key words: *glioblastoma, relapse, repeated radiation therapy, temozolomide*

For citation: Sarycheva MM, Vazhenin AV, Sukhanov VA, Mozerova EYa. Results of Treatment of Patients with Progression of Primary Highly Malignant Brain Gliomas During a Repeated Course of Radiation Therapy. Own Experience. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):9-17. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-9-17

Information about the authors:

Sarycheva M.M. <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>

Vazhenin A.V. <https://orcid.org/0000-0002-7912-9039>

Sukhanov V.A. <https://orcid.org/0000-0003-4482-0564>

Mozerova E. Ya. <https://orcid.org/0000-0002-6333-0424>

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФТОРЭСТРАДИОЛОМ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Парнас, А.С. Субботин, А.И. Пронин, П.Е. Тулин, Д.А. Рябчиков, В.С. Ильяков, Н.В. Черепанова, О.В. Мехедова

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

Контакты: Парнас Александр Вадимович, a.parnas@ronc.ru

Реферат

Цель: Оценка информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в определении позитивности экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), в опухолевой ткани молочной железы, а также в регионарных лимфоузлах или отдаленных метастатических очагах.

Материал и методы: Ретроспективно проанализированы данные 30 пациенток, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, выполненных на этапе первичной диагностики. В исследование включались пациентки до начала специфического лечения или на фоне неoadъювантной гормонотерапии, с ранее определенной экспрессией РЭ по результатам ИГХ. 14 пациенткам была проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с разницей в 2–7 дней между обоими ПЭТ/КТ.

Результаты: В нашем исследовании среднее значение SUV_{max} в первичном опухолевом очаге составило 4,8, наиболее низкое значение $\text{SUV}_{\text{max}} = 1,61$, а наиболее высокий $\text{SUV}_{\text{max}} = 18,86$. Накопление ^{18}F -ФЭС, расцененное как подозрительное в отношении метастатического поражения в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения, было выявлено у 16 пациенток (56 %), средние значения $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,2$, наиболее низкий уровень $\text{SUV}_{\text{max}} = 0,99$, наивысший $\text{SUV}_{\text{max}} = 11,54$. При последующем проведении гистологического исследования опухолевые изменения в подмышечных лимфоузлах были подтверждены у 16/16 пациенток.

Заключение: ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является диагностическим методом неинвазивной оценки экспрессии РЭ в опухолевых очагах, который может дополнить данные традиционных диагностических методов и имеет значительный клинический потенциал. В нашем исследовании результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС совпадали с данными иммуногистохимического исследования в 100 % случаев.

Ключевые слова: ПЭТ, ПЭТ/КТ, рак молочной железы, ^{18}F -ФЭС, ФЭС, экспрессия рецепторов эстрогена

Для цитирования: Парнас А.В., Субботин А.С., Пронин А.И., Тулин П.Е., Рябчиков Д.А., Ильяков В.С., Черепанова Н.В., Мехедова О.В. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом при впервые выявленном раке молочной железы. Пилотное исследование. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):18-25.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-18-25

Введение

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (IARC) (GLOBOCAN 2020), рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенное в мире онкологическое заболевание и ведущая причина онкологической смертности у женщин. По данным ВОЗ, РМЖ занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости в мире, в Российской Федерации составляет 12,1 % от всех злокачественных новообразований для обоих полов по состоянию на 2021 г. [1, 2].

Наиболее распространенным и прогностически благоприятным типом является люминальный РМЖ. На этапе первичной диагностики экспрессия рецепторов эстрогена (РЭ) определяется в 75 % случаев РМЖ, что влияет на терапевтическую стратегию [3].

Имуногистохимическое исследование (ИГХ) биопсийного или послеоперационного материала является безальтернативным «золотым стандартом», позволяющим оценить уровень экспрессии РЭ, однако у метода существуют некоторые ограничения.

Основным недостатком морфологического исследования является ограниченный объем исследуемой опухолевой ткани, и, соответственно, невозможность оценки каждого опухолевого очага. Учитывая пространственную и временную гетерогенность опухолевой ткани, определение экспрессии РЭ в каждом опухолевом очаге остается невыполнимой задачей при использовании традиционного подхода, основанного на морфологической верификации [4].

Тем не менее, оценка гормональной чувствительности в опухолевой ткани играет

принципиальную роль в выборе оптимальной тактики ведения пациентов.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии, для оценки рецепторного статуса отдаленного поражения рекомендуется проведение повторной биопсии [5].

Однако биопсия является инвазивной диагностической процедурой, сопряженной с риском получения неинформативного материала, и может не отражать в полной мере гетерогенность опухолевой ткани в пределах крупного опухолевого узла. Кроме того, при некоторых локализациях выполнение биопсии технически невозможно или трудоёмко. Следовательно, существует необходимость в надежном неинвазивном методе, позволяющем получить информацию об экспрессии РЭ во всех определяемых опухолевых очагах. Использование ПЭТ/КТ с радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП), тропным к рецепторам эстрогена, может оказаться методом визуализации, дополняющим данные морфологического исследования в контексте определения экспрессии РЭ за пределами недоступных очагов.

ПЭТ/КТ является широко применяемым в клинической практике гибридным методом визуализации, сочетающим в себе анатомическую и функциональную информацию, а использование различных РФЛП позволяет отслеживать различные метаболические пути или экспрессию РЭ [6, 7].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (^{18}F -фтордезоксиглюкозой) является наиболее распространенным РФЛП в диагностике РМЖ. Согласно рекомендациям NCCN, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может применяться, когда результаты стандартных диагностических исследований неоднозначны, в том числе, на этапе первичной диагностики. Рутинное применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не рекомендуется при I, II или операбельной III (T_3 , N_1) клинических стадиях РМЖ [8].

16α - ^{18}F -фтор- 17β -эстрадиол (^{18}F -ФЭС) — это РФЛП, связывающийся с рецепторами эстрогена и позволяющий неинвазивно оценить экспрессию РЭ в органах и тканях по данным ПЭТ/КТ [9]. В опубликованных исследованиях показано, что ^{18}F -ФЭС с высокой специфичностью накапливается в опухолевой ткани с экспрессией РЭ+ [10–12]. Также была доказана корреляция между уровнем фиксации ^{18}F -ФЭС и РЭ+ статусом опухолевой ткани по результатам ИГХ [13–17].

Учитывая первостепенную роль экспрессии РЭ опухолевой тканью в планировании лечения, а также отсутствие данных о влиянии

результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС на планируемую терапевтическую стратегию, в отделении ПЭТ отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено ретроспективное исследование. Основной целью являлась оценка информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в определении РЭ-позитивности в опухолевой ткани молочной железы, а также в регионарных лимфоузлах или отдаленных метастатических очагах.

Материал и методы

Были ретроспективно проанализированы данные 30 пациенток, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, выполненных на этапе первичной диагностики. В исследование включались пациентки до начала специфического лечения или на фоне неoadъювантной гормонотерапии, с ранее определенной экспрессией РЭ по результатам ИГХ. 14 пациенткам было проведено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с разницей в 2–7 дней между обоими ПЭТ/КТ.

У 26 пациенток в исследуемой группе дополнительно оценивался рецепторный статус в подмышечных лимфоузлах после проведенного радикального хирургического лечения. У 4 пациенток, которым ранее также было проведено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, были выявлены отдаленные метастазы в костях, хирургическое лечение не проводилось, верификация опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у них не осуществлялась. Средний возраст пациенток в исследованной группе 64 года (диапазон 35–82 года). Наиболее распространенным подтипом РМЖ был люминальный В- ($\text{Ki}67 \geq 20\%$, HER-2/neu-) — 19 пациенток, 1 пациентка имела статус В+ ($\text{Ki}67 \geq 20\%$, HER2/neu+) и у 10 пациенток по результатам ИГХ определяется А подтип ($\text{Ki}67 \leq 20\%$, HER2/neu-). 40% пациенток ($n = 12$) получали неoadъювантную гормонотерапию, 11 из 12 принимали ингибиторы ароматазы (не менее 21 дня перед проведением исследования), одна пациентка получала тамоксифен.

Сканирование осуществлялось на аппарате Biograph mCT (Siemens, Германия) через 60 мин после внутривенного введения РФЛП, протокол сканирования от темени до середины бедра, верхние конечности подняты вверх, продолжительностью сканирования 3 мин на одну «кровать», без внутривенного болюсного контрастного усиления и сканирования грудной клетки на вдохе. Исследования проводились без необходимости в ограничении приема

пищи и специальной подготовки. Средняя введенная радиоактивность ^{18}F -ФЭС составляла 200 ± 17 МБк, после введения РФЛП пациенткам выполнялась пероральная гидратация в объеме 500 мл питьевой воды. После реконструкции данных ПЭТ и КТ, анализ изображений осуществлялся двумя специалистами (врачом-рентгенологом и врачом-радиологом с опытом описания ПЭТ/КТ-изображений более трех лет), независимо друг от друга, с предоставлением клинической информации, на рабочих станциях Syngo via (Siemens, Германия). Оценка накопления РФЛП в патологических очагах определялась по стандартизованному уровню накопления SUV ($\text{SUV}_{\text{max}}\text{-bw}$). При анализе совмещенных изображений положительным результатом (РЭ+ опухолевой тканью) считалось очаговое патологическое накопление РФЛП (превышающее фоновое накопление РФЛП в окружающих нормальных тканях), а также умеренное накопление ^{18}F -ФЭС в диапазоне значений SUV_{max} 1,5-2,5 при сопутствующих подозрительных изменениях по КТ. Статистическая обработка была стандартной с определением общепринятых значений $M \pm m$.

Результаты

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В нашем исследовании среднее значение SUV_{max} в первичном опухолевом очаге составило 4,8, наиболее низкое значение $\text{SUV}_{\text{max}} = 1,61$, а наиболее высокий $\text{SUV}_{\text{max}} = 18,86$. Накопление ^{18}F -ФЭС, расцененное как подозрительное в отношении метастатического поражения в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения, было выявлено у 16 пациенток (56 %), средние значения $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,2$, наиболее низкий уровень $\text{SUV}_{\text{max}} = 0,99$, наивысший $\text{SUV}_{\text{max}} = 11,54$. При последующем проведении гистологического исследования опухолевые изменения в подмышечных лимфоузлах были подтверждены у 16/16 пациенток. У 13 % ($n = 4$) пациенток с патологическим накоплением ^{18}F -ФЭС в регионарных лимфоузлах морфологическое исследование не проводилось, так как при первичном обследовании были обнаружены отдаленные метастазы (M_1) и от гистологического исследования было решено воздержаться.

У пациентки под номером 27 при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ были обнаружены единичные очаги в легких размерами до 7 мм с низкой гликолитической активностью ^{18}F -ФДГ $\text{SUV}_{\text{max}} = 1,35$, однако по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, проведенной через 2 нед, очаги в лег-

ких не накапливали ^{18}F -ФЭС. При мультидисциплинарном обсуждении с учетом высокой вероятности неопухолевого генеза изменений в легких, было принято решение о проведении хирургического лечения с последующей лучевой терапией. При динамическом наблюдении спустя 6 мес очаги в легких сохранялись без динамики размеров по данным КТ грудной клетки, проведенной по месту жительства.

У пациенток под номерами 8, 19, 24, 26 были выявлены отдаленные метастазы (M_1) в костях с сопутствующими изменениями по КТ. Средний уровень накопления ^{18}F -ФЭС в костных метастазах составил $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,7$, диапазон — от 3,57 до 21,3. У пациентки под номером 8 по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС было заподозрено метастатическое поражение контралатеральных подмышечных лимфоузлов, однако морфологическое подтверждение не проводилось.

Также оценка экспрессии РЭ по данным ИГХ в нашем исследовании не коррелировала со значениями SUV_{max} в первичном опухолевом очаге.

Обсуждение

Рак молочной железы — самая распространенная онкологическая патология в мире и в Российской Федерации, в частности. Определение стадии, гистологического типа и ключевых биомаркеров лежит в основе выбора оптимальной терапевтической стратегии. Однако гистологическая верификация онкологического поражения не всегда доступна в клинической практике, а также сопряжена с риском ложноотрицательного результата из-за гетерогенности в пределах одного опухолевого очага, что подтверждает необходимость в неинвазивном методе оценки опухолевой ткани. Отдаленные метастазы в первые 5 лет после постановки первичного диагноза развиваются примерно у 10 % пациентов [18]. Гетерогенность экспрессии РЭ как в пределах первичного опухолевого очага, так и между первичным очагом и метастазами, может существенно влиять на алгоритм последующего лечения. Несоответствие экспрессии РЭ между первичной опухолью и отдаленным поражением наблюдается у 16–40 % пациентов. К тому же опухолевая экспрессия РЭ может изменяться со временем [19]. У пациенток с изначально РЭ-положительным статусом, при его изменении на РЭ-отрицательный, повышался риск смерти

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

General characteristics of patients included in the study

№ пациен-та	SUV _{max} В первичном опухолевом очаге	Значения РЭ по результатам ИГХ	Наличие ¹⁸ F-ФЭС-позитивных метастазов в регионарных лимфоузлах и SUV _{max} при их наличии	Результаты биопсийного исследования регионарных лимфоузлов, наличие опухолевой ткани: да/нет	Наличие ¹⁸ F-ФЭС-позитивных отделенных метастазов и SUV _{max} при их наличии	Проведение неоадъювантной гормонотерапии
1	2,98	7	1,31	да	нет	тамоксифен
2	4,52	7	11,54	да	подключичный л/у 11,83	нет
3	4,16	8	нет	нет	нет	нет
4	1,8	8	нет	нет	нет	ИА
5	1,61	7	нет	да	нет	нет
6	4,64	8	3,43	да	нет	нет
7	11,84	8	5,05	да	нет	ИА
8	3,33	8	6,22	не проводилось	контрлатеральный подмышечный л/у 2,13, кости 4,55	нет
9	4,83	7	1,29	нет	нет	ИА
10	2,4	8	нет	нет	нет	ИА
11	4,07	8	нет	нет	нет	нет
12	5,56	8	11,12	да	нет	ИА
13	4,05	8	нет	нет	нет	нет
14	2,87	8	нет	нет	нет	нет
15	5,16	8	нет	нет	нет	ИА
16	3,28	7	1,38	да		ИА
17	2,7	8	0,99	да	нет	ИА
18	2,47	8	1,71	Да	нет	нет
19	4,67	8	2,18	не проводилось	кости 8,65	нет
20	4,49	8	нет	нет	нет	нет
21	4,27	7	нет	нет	нет	нет
22	2,5	6	нет	нет	нет	нет
23	2,37	8	нет	нет	нет	нет
24	6,68	8	10,46	не проводилось	л/у корня левого легкого 6,23, кости 21,30	ИА
25	18,86	8	нет	нет	нет	нет
26	3,1	8	5,18	не проводилось	кости 3,57	нет
27	4,02	8	7,48	да	очаг в S9/10 правого легкого без накопления ФЭС	ИА
28	2,1	8	1,49	да	нет	нет
29	16,53	8	13,3	да	нет	ИА
30	2,34	8	нет	нет	нет	ИА

Примечание: ИА — ингибиторы ароматазы

на 48 % [20]. Поэтому необходима неинвазивная методика, позволяющая оценивать уровень экспрессии РЭ в опухолевых очагах, которые недостижимы для морфологической верификации. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может занять эту нишу, дополнить данные других диагностических опций, предоставив данные об экспрессии РЭ во всех опухолевых очагах.

Evangelista et al в мета-анализе [17] представили следующие результаты: в одной когорте пациентов положительный уровень накопления РФЛП расценивался как $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,0$ и был обнаружен у 72 пациентов, в другой уровень фиксации $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 1,5$ был выявлен у 63 пациентов. У 53 и 29 пациентов уровень накопления РФЛП составил $\text{SUV}_{\text{max}} < 2,0$ и $< 1,5$ соответственно, что является отрицательным результатом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. При анализе различных исследований авторы обнаружили, что 36/53 (68 %) и 16/29 (55 %) пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} < 2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} < 1,5$ соответственно, не имели ответа на терапию, таким образом, данные уровни накопления РФЛП расценивались, как истинно-отрицательные. В других изученных публикациях отмечается, что у 35/72 (49 %) и 23/63 (36 %) пациентов с уровнями накопления РФЛП $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$ соответственно наблюдался положительный ответ на гормональную терапию, что считалось истинно-положительным результатом [17].

Sun Young Chae et al провели ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС 47 пациентам с РЭ+ и 33 пациентам с РЭ- (по данным ИГХ). Из 47 пациентов с РЭ+, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС был положительным у 36 человек, процентная корреляция ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС с данными ИГХ составила 76,6 %. У всех 38 пациентов с РЭ- результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС были отрицательными. При количественном анализе исследователи получили медианные значения $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,6$ (2,1–7,9) для группы с РЭ+ статусом и положительными результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС [1].

Seenu et al отмечают, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в комплексе с ИГХ можно расценивать как «золотой стандарт» определения гормонального статуса опухоли. По результатам исследования медианные значения SUV_{max} для РЭ+ опухолей составляли 4,75, а для РЭ-опухолей — 1,41. В заключении авторы сообщают, что значения $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 1,8$ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно рассматривать как истинно-положительные [22].

Согласно мировым данным, РЭ+ статус опухолевой ткани рекомендуется интерпре-

тировать как положительный при уровне накопления РФЛП $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ [17, 21, 22], однако, учитывая различные характеристики используемых ПЭТ-сканер, а также другие факторы, влияющие на получение изображения, и индивидуальные особенности пациентов (например, масса тела, количество циркулирующего в крови гликопротеид-связывающего гормона), в нашем исследовании, учитывая данные зарубежных публикаций, мы не во всех случаях ориентировались на определенный строгий пороговый уровень фиксации ^{18}F -ФЭС, а использовали визуальную оценку и значения $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ при сопутствующих однозначных изменениях по КТ.

Часть авторов выдвигает предположение, что РЭ+, но ^{18}F -ФЭС-негативные опухоли имеют плохой прогностический потенциал при эндокринной терапии рака молочной железы [9, 23, 24]. Эндокринная резистентность может возникать вследствие утраты или снижения количества РЭ, но возможна и при сохранении экспрессии РЭ [25, 26]. Одной из причин развития эндокринной резистентности при сохраненной экспрессии РЭ может быть лиганд-независимая активация рецептора эстрогена через перекрестное взаимодействие с другими рецепторами, такими как EGFR и mTOR [9]. В случае сохранения лиганд-связывающего домена, ^{18}F -ФЭС будет по-прежнему связываться с рецепторами эстрогена в опухолевой ткани [27].

В нашем исследовании у двух пациенток с ранее морфологически верифицированным РЭ+ опухолевым процессом в молочной железе, значения SUV_{max} были $< 2,0$, что, в соответствии с зарубежными данными, может являться прогностически неблагоприятным признаком для последующего гормонального лечения. Одна из этих пациенток получала тамоксифен (более 30 дней перед проведением исследования) — антагонист рецепторов эстрогенов, что в свою очередь является относительным противопоказанием к проведению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.

Mortimer et al сообщают, что снижение накопления ^{18}F -ФЭС при динамическом исследовании проведенном с разницей в 7–10 дней после начала приема тамоксифена на 55 % связано с положительным клиническим эффектом по сравнению с 19 % у пациенток без ответа [28]. В другом исследовании снижение уровня SUV_{max} менее чем на 75 % при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС через 84 дня после начала терапии тамоксифеном или остаточный уровень

фиксации $SUV_{max} > 1,5$ связаны с риском раннего прогрессирования [31].

В нашем исследовании костные метастазы были выявлены у 4 пациенток из 30, по КТ у 2 пациенток визуализировались участки бластической перестройки, в остальных двух случаях были сочетанные литические и смешанные очаги. В костных очагах средние значения SUV_{max} составили 6,7. Учитывая сопутствующие изменения по КТ и данные других диагностических методов, изменения были расценены как опухолевые.

Наше ретроспективное исследование имеет ряд ограничений: небольшая когорта пациентов, ранее проводимое гормональное лечение в отдельных клинических случаях, отсутствие морфологической верификации всех найденных очагов патологического накопления ¹⁸F-ФЭС и долгосрочного динамического наблюдения для подтверждения прогностической значимости. Кроме того, ограничением метода ПЭТ является разрешающая способность с возможным затруднением визуализации опухолевых очагов размерами менее 5 мм.

Заключение

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭС является диагностическим методом неинвазивной оценки экспрессии РЭ в опухолевых очагах, который может дополнить данные традиционных диагностических методов и имеет значительный клинический потенциал. Положительные результаты экспрессии РЭ по данным ИГХ в первичном опухолевом очаге и в метастатически пораженных регионарных лимфоузлах полностью совпадали с очагами повышенного накопления ¹⁸F-ФЭС. Однако учитывая ограниченность и гетерогенность выборки, требуется более детальное изучение, а также проведение статистического анализа на большей группе пациентов.

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338;
- Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality) Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. (In Russian).
- Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, et al. ONCOPOOL — a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46:56-71. 3.
- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017;389:1134-50.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29:1634-57.
- Avril S, Muzic RF, Jr, Plecha D, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for monitoring of treatment response in breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57(suppl 1):34S-39S. DOI: 10.2967/jnumed.115.157875.
- Vikhrova NB, Odzharova AA, Dolgushin MB, Nevzorov DI. ¹⁸F-fluoroestradiol ПЭТ/КТ in differential diagnosis of lung lesions in breast cancer patients: case reports. *Siberian Journal of Oncology.* 2018;17(5):111-8. DOI: 10.21294/1814-4861-2018
- National Comprehensive Cancer Network, et al. Breast Cancer. NCCN Guidelines, version 1.2022
- van Kruchten M, de Vries EGE, Brown M, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):e465-e475. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70292-4. PMID: 24079874.
- Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: Comparison with FDG-PET and *in vitro* receptor assays. *J Nucl Med* 1995;36:1766-74.
- Gemignani ML, Patil S, Seshan VE, et al. Feasibility and predictability of perioperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer. *J Nucl Med.* 2013 Oct;54(10):1697-702. DOI: 10.2967/jnumed.112.113373. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23970364; PMCID: PMC4404505.
- Yang Z, Sun Y, Xu X, et al. The Assessment of Estrogen Receptor Status and Its Intratumoral Heterogeneity in Patients With Breast Cancer by Using ¹⁸F-Fluoroestradiol PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017 Jun;42(6):421-7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001587. PMID: 28221191.
- Boers J, Venema CM, de Vries EFJ, et al. Molecular imaging to identify patients with metastatic breast cancer who benefit from endocrine treatment combined with cyclin-dependent kinase inhibition. *Eur J Cancer.* 2020 Feb;126:11-20. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.024. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891878.
- Nienhuis HH, van Kruchten M, Elias SG, et al. ¹⁸F-Fluoroestradiol Tumor Uptake Is Heterogeneous and Influenced by Site of Metastasis in Breast Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2018 Aug;59(8):1212-8. DOI: 10.2967/jnumed.117.198846. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29602822.
- Kumar M, Salem K, Tevaarwerk AJ, et al. Recent Advances in Imaging Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2020 Feb;61(2):172-6. DOI: 10.2967/jnumed.119.228858. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732674; PMCID: PMC8801958.
- Chae SY, Ahn SH, Kim SB, et al. Diagnostic accuracy and safety of ¹⁶α-[¹⁸F]fluoro-17β-oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):546-55. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846327.
- Evangelista L, Guarneri V, Conte PF. ¹⁸F-Fluoroestradiol Positron Emission Tomography in Breast Cancer Patients: Systematic Review of the Literature & Meta-Analysis. *Curr Radiopharm.* 2016;9(3):244-57. DOI: 10.2174/1874471009666161019144950. PMID: 27774910.
- Lord SJ, Marinovich ML, Patterson JA, et al. Incidence of metastatic breast cancer in an Australian population-based cohort of women with non-metastatic breast cancer at diagnosis. *Med J Aust.* 2012 Jun 18;196(11):688-92. DOI: 10.5694/mja12.10026. PMID: 22708766.

19. Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jul;12(7):381-94. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25895611
20. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2601-8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2482. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22711854.
21. Lee SJ, Kim HJ, Ko BS, et al. Diagnostic accuracy and safety of ¹⁶α-[¹⁸F]fluoro-17β-oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):546-5. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846327
22. Seenu V, Sharma A, Kumar R, et al. Evaluation of estrogen expression of breast cancer using ¹⁸F-FES PET CT-A novel technique. *World J Nucl Med*. 2020 Jul 22;19(3):233-9. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM_71_19. PMID: 33354178; PMCID: PMC7745867.
23. Chae SY, Son HJ, Lee DY, et al. Comparison of diagnostic sensitivity of [¹⁸F]fluoroestradiol and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for breast cancer recurrence in patients with a history of estrogen receptor-positive primary breast cancer. *EJNMMI Res*. 2020;10:54. doi:10.1186/s13550-020-00643-z.
24. Liao GJ, Clark AS, Schubert EK, Mankoff DA. ¹⁸F-Fluoroestradiol PET: Current Status and Potential Future Clinical Applications. *J Nucl Med*. 2016 Aug;57(8):1269-75. DOI: 10.2967/jnumed.116.175596. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307345.
25. Sabnis GJ, Goloubeva O, Chumsri S, et al. Functional activation of the estrogen receptor-α and aromatase by the HDAC inhibitor entinostat sensitizes ER-negative tumors to letrozole. *Cancer Res*. 2011 Mar 1;71(5):1893-903. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2458. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21245100; PMCID: PMC3076193.
26. Wilson BJ, Giguère V. Meta-analysis of human cancer microarrays reveals GATA3 is integral to the estrogen receptor alpha pathway. *Mol Cancer*. 2008 Jun 4;7:49. DOI: 10.1186/1476-4598-7-49. PMID: 18533032; PMCID: PMC2430971.
27. Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. *Clin Breast Cancer*. 2011 Aug;11(4):204-10. DOI: 10.1016/j.clbc.2011.02.002. Epub 2011 May 4. PMID: 21729658.
28. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 1;19(11):2797-803. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2797. PMID: 11387350.
29. van Kruchten M, de Vries EG, Glaudemans AW, et al. Measuring residual estrogen receptor availability during fulvestrant therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):72-81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0697. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25380844.

Вклад авторов

А.В. Парнас: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования.
 А.И. Пронин, А.С. Субботин: обзор литературы, проведение исследования.
 П.Е. Тулин, Черепанова Н.В., Мехедова О.В.: обзор литературы.
 В.С. Ильяков, Рябчиков Д.А.: проведение исследования, статистическая обработка материала.

Authors' contributions

A.V. Parnas: literature review, research design development, research implementation.

A.I. Pronin, A.S. Subbotin: literature review, research.

P.E. Tulin, Cherepanova N.V., Mehedova O.V.: literature review.

V.S. Ilyakov, Ryabchikov D.A.: research, statistical processing of the material.

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.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Парнас Александр Вадимович — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 2 и отделения радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, eLibrary SPIN: 1797-3900; a.parnas@ronc.ru.

Сведения об остальных авторах статьи

Субботин Алексей Сергеевич — м.н.с., врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Пронин Артем Игоревич — к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 2, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; eLibrary SPIN: 2833-8191

Тулин Павел Евгеньевич — к.м.н., с.н.с., врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Рябчиков Денис Анатольевич — д.м.н., заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии № 5 НИИКО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Ильяков Вадим Сергеевич — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; eLibrary SPIN: 5726-0148.

Черепанова Наталья Владимировна — заместитель руководителя блока по качеству циклотронно-радиохимического блока отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Мехедова Ольга Викторовна — руководитель блока, инженер-радиохимик циклотронно-радиохимического блока отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

PET/CT with ^{18}F -Fluoroestradiol in First Diagnosed Breast Cancer. A Pilot Study

A.V. Parnas, A.S. Subbotin, A.I. Pronin, P.E. Tulin, D.A. Ryabchikov, V.S. Ilyakov, N.V. Cherepanova, O.V. Mekhedova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478; a.parnas@ronc.ru

Abstract

Purpose: To evaluate the informativity of PET/CT with ^{18}F -FES in determining estrogen receptor (ER) positivity in breast tumor tissue, as well as in regional lymph nodes or distant metastatic foci.

Material and methods: The data of 30 patients who underwent PET/CT with ^{18}F -FES performed at the stage of primary diagnosis were retrospectively analyzed. The study included patients before the start of specific treatment or on the background of neoadjuvant hormone therapy, with previously determined expression of ER according to the results of IGC. 14 patients underwent ^{18}F -FDG PET/CT with 2–7 days difference between both PET/CT.

Results: In our study, the mean SUV_{max} value in the primary tumor focus was 4.8, the lowest $\text{SUV}_{\text{max}} = 1.61$, and the highest $\text{SUV}_{\text{max}} = 18.86$. ^{18}F -FES accumulation considered suspicious for metastatic lesion in axillary lymph nodes on the affected side was detected in 16 patients (56 %), mean $\text{SUV}_{\text{max}} = 5.2$, lowest $\text{SUV}_{\text{max}} = 0.99$, highest $\text{SUV}_{\text{max}} = 11.54$. On subsequent histological examination, tumor changes in axillary lymph nodes were confirmed in 16/16 patients.

Conclusion: PET/CT with ^{18}F -FES is a diagnostic method for noninvasive evaluation of ER expression in tumor foci, which can complement the data of traditional diagnostic methods and has a significant clinical potential. In our study, the results of PET/CT with ^{18}F -FES coincided with the data of immunohistochemical study in 100 % of cases.

Key words: PET, PET/CT, breast cancer, ^{18}F -FES, ER-expression

For citation: Parnas AV, Subbotin AS, Pronin AI, Tulin PE, Ryabchikov DA, Ilyakov VS, Cherepanova NV, Mekhedova OV. PET/CT with ^{18}F -Fluoroestradiol in First Diagnosed Breast Cancer. A Pilot Study. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):18-25. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-18-25

Information about the authors:

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

A.S. Subbotin <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

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

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

D.A. Ryabchikov <https://orcid.org/0000-0003-2670-2361>

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

N.V. Cherepanova <https://orcid.org/0000-0002-8197-7248>

O.V. Mekhedova <https://orcid.org/0000-0002-8260-3520>

ОЦЕНКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ РЕНОСЦИНТИГРАФИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ С ^{177}Lu -ПСМА-617

А.В. Павлова¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, Т.В. Захарова¹, А.И. Пронин¹, Т.М. Гелиашвили¹, Е.А. Николаева¹

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

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

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@ Rambler.ru

Реферат

Цель: Оценка нефротоксичности с помощью реносцинтиграфии у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), получающих радионуклидную терапию (РНТ) с ^{177}Lu -ПСМА-617.

Материал и методы: В работе проанализированы данные, полученные с помощью динамической реносцинтиграфии с использованием двух радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технемаг и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатех у 32 пациентов с мКРРПЖ, получающих РНТ с ^{177}Lu -ПСМА-617.

Результаты: У всех пациентов, вошедших в данное исследование, как перед началом РНТ, так и после получения нескольких фракций РНТ не отмечалось критически значимых нарушений почечной функции. К последней фракции РНТ категория С1 по шкале KDIGO, соответствующая нормальной функции почек, отмечалась у 34 % пациентов, что на 6 % больше, чем перед началом терапии. При этом у 6 % пациентов стала отмечаться существенно сниженная функция почек (категория С3b), которая не определялась ни у одного из пациентов до начала РНТ ^{177}Lu -ПСМА-617. У 13 % пациентов отмечалось снижение средней степени (категория С3a) и у 47 % пациентов — умеренное снижение (категория С2) функции почек.

Заключение: Несмотря на преобладающие опасения по поводу нефротоксичности, вызванной терапией ^{177}Lu -ПСМА-617, стандартный метод оценки состояния мочевыделительной системы (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная как при помощи формулы на основании уровня креатинина крови, так и при помощи динамической реносцинтиграфии с использованием РФЛП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатех), в данном исследовании оставалась в пределах возрастной нормы. При этом определялась тенденция к увеличению уровня креатина крови после второго курса РНТ, что может свидетельствовать о начальных функциональных изменениях в почках. Также отмечено, что от фракции к фракции происходит постепенное замедление основных временных показателей фильтрационно-эскреторной функции почек (по данным динамической реносцинтиграфии), таких как T_{max} и $T_{1/2}$, что также может свидетельствовать о функциональных изменениях в почках на фоне проводимой терапии.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, ^{177}Lu -ПСМА-617, нефротоксичность, реносцинтиграфия

Для цитирования: Павлова А.В., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Захарова Т.В., Пронин А.И., Гелиашвили Т.М., Николаева Е.А. Оценка нефротоксичности с помощью реносцинтиграфии при проведении радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):26-33.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-26-33

Актуальность

Терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 — вариант ПСМА-таргетной радионуклидной терапии, который является новым и перспективным методом лечения пациентов с мКРРПЖ. Лиганд ПСМА-617 позволяет доставлять терапевтический радионуклид ^{177}Lu к клеткам рака предстательной железы, экспрессирующим простатспецифический мембранный антиген (ПСМА).

Опасения по поводу потенциальной нефротоксичности РНТ ^{177}Lu -ПСМА-617 основаны на физиологическом выведении РФЛП почками и экспрессии фермента ПСМА клетками проксимальных канальцев почек, что может приводить к задержкам РФЛП в почках и к их дополнительному облучению. Однако данные, подтверждающие клинически значимую нефротоксичность, все еще отсутствуют.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространённых видов рака, поражающих мужское население. Для лечения местно-распространённого РПЖ применяется радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, андроген-депривационная терапия и химиотерапия [1, 2]. Для пациентов, у которых базовая терапия или терапия второй линии оказались неэффективными, требуется альтернативное лечение с целью контроля прогрессирования заболевания. Современные схемы химиотерапии и антиандрогенной терапии часто связаны с побочными эффектами [3]. Более того, эти методы лечения временно эффективны, и к ним часто развивается лекарственная устойчивость. Эти проблемы стимулировали разработку альтернативных методов лечения, таких как радионуклидная терапия.

Радионуклидная терапия — активно развивающийся метод лучевой терапии открытыми источниками различных видов рака. Лиганды, меченные радионуклидами, в настоящее время доступны для лечения таких заболеваний как лимфома, рак щитовидной железы, нейроэндокринные опухоли, а также рак предстательной железы [2, 4].

Одним из новых и перспективных препаратов для радионуклидной терапии является лютеций-177-ПСМА-617 (^{177}Lu -ПСМА-617) [5]. Лиганд ПСМА-617 позволяет доставлять радионуклид ^{177}Lu к клеткам рака предстательной железы, экспрессирующим ПСМА, при этом минимизируя повреждение окружающих здоровых тканей и оказывая цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки.

^{177}Lu — это радионуклид реакторного типа, который является бета-излучателем средних энергий (490 кэВ) наряду с низкоэнергетичным гамма-излучением 208 кэВ (10 %) и 113 кэВ (6 %). ^{177}Lu имеет период полураспада 6,73 дня и максимальную длину пробега β -частиц до 1,6 мм [6, 7].

ПСМА представляет собой трансмембранный гликопротеин II класса, состоящий из 750 аминокислот (также известный как фолат-гидролаза I или глутаматкарбоксипептидаза II) как с внутриклеточным, так и внеклеточным доменами. Он играет важную роль в миграции и выживании клеток, а также в их пролиферации [8]. ПСМА экспрессируется на здоровом эпителии предстательной железы (ПЖ) и гипе-

рэкспрессируется на клетках рака ПЖ. В норме ПСМА также экспрессируется в других тканях, таких как почки, тонкая кишка и слюнные железы. Однако экспрессия на клетках рака ПЖ в тысячу раз выше, чем экспрессия клетками здоровых тканей, и, в частности, более высокая экспрессия ПСМА связана с более агрессивным РПЖ, таким как гормонорезистентный рак. ПСМА является многообещающей мишенью как для визуализации, так и для терапии пациентов с раком предстательной железы [9].

Побочные эффекты возникают редко и связаны в основном с облучением здоровых тканей из-за физиологической экспрессии ПСМА их клетками. Опасения относительно потенциальной нефротоксичности РНТ ^{177}Lu -ПСМА-617 базируются на физиологическом выведении РФЛП почками и экспрессии ПСМА клетками проксимальных почечных канальцев и связанной с этим задержки РФЛП в почках во время РНТ. Потенциально длительные задержки радиофармпрепарата в почках могут привести к серьезным осложнениям. Однако, несмотря на высокое накопление препарата в почках, на сегодняшний день имеется мало данных о воздействии ^{177}Lu -ПСМА-617 на состояние мочевого выделительной системы.

В этом исследовании мы изучали нефротоксичность, связанную с лечением ^{177}Lu -ПСМА-617 пациентов с мКРРПЖ.

Все пациенты, включенные в данное исследование, уже получили стандартные методы лечения до начала радионуклидной терапии ПСМА-617 (андрогенную депривацию, химиотерапию (доцетаксел/кабазитаксел), антиандрогены II поколения (абиратерона ацетат/энзалутамид), остеомодифицирующую терапию) согласно утвержденному протоколу клинического исследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. У всех пациентов была зарегистрирована каstrationная резистентность и отдаленные метастазы.

Материал и методы

Нами были проанализированы данные исследований 32 пациентов с мКРРПЖ, которые получили от двух (n=32) до четырех (n=15) курсов РНТ ^{177}Lu -ПСМА-617 (табл. 1).

Поскольку пациенты, включенные в исследование, получали лечение различных схем до начала радионуклидной терапии и прошли разное количество фракций РНТ, а также в связи с малой выборкой, мы анализировали только тенден-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование
Characteristic of patients included in the study

Количество пациентов	32
Возраст на момент 1 курса терапии, лет	69,9 ± 7,2
Уровень ПСА _{общ} перед началом терапии, нг/мл	150,0 ± 248,4
СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин	78,9 ± 15,8
СКФ, рассчитанная при помощи динамической реносцинтиграфии, мл/мин	58,8 ± 21,3

Таблица 2

Расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ
Calculation of glomerular filtration rate by the formula СКД-ЕРІ

Пол	Уровень креатинина крови	Формула
Женщины	Ниже или равен 62 мкмоль/л	СКФ = 144 × (0,993) ^T × (Scr/0,7) ^{-0,328}
	Выше 62 мкмоль/л	СКФ = 144 × (0,993) ^T × (Scr/0,7) ^{-1,210}
Мужчины	Ниже или равен 80 мкмоль/л	СКФ = 141 × (0,993) ^T × (Scr/0,9) ^{-0,412}
	Выше 80 мкмоль/л	СКФ = 141 × (0,993) ^T × (Scr/0,9) ^{-1,210}

Примечание: Scr — креатинин сыворотки крови, мкмоль/л; T — возраст, лет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации

цию изменений основных показателей функции почек.

Функция почек оценивалась двумя различными способами: при помощи подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основании лабораторных данных, таких как уровень креатинина сыворотки крови по формуле СКД-ЕРІ, а также при помощи динамической реносцинтиграфии с использованием РФЛП ^{99m}Tc-технемаг, который выводится преимущественно путем секреции в проксимальных канальцах почек, и ^{99m}Tc-пентатех, являющийся гломерулотропным препаратом.

Реносцинтиграфия проводилась на аппарате GE Discovery NM/CT 670 DR по протоколу динамического исследования: 30 кадров по 2 с (1 фаза) и 20 кадров по 60 с (2 фаза), обработка данных проводилась на рабочей станции Xeleris4.1™.

Расчетную скорость клубочковой фильтрации оценивали с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании уровня креатинина (табл. 2) [10]. Кровь для общего и биохимического анализа пациенты сдавали за неделю перед каждой фракцией РНТ.

Динамическая реносцинтиграфия проводилась на этапе дообследования перед терапией ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 и повторялась перед каждой новой фракцией с целью оценки функциональ-

ного состояния мочевыделительной системы. Для проведения исследования использовались препараты ^{99m}Tc-технемаг и ^{99m}Tc-пентатех, которые позволяют оценить такие основные показатели, как время достижения максимального накопления (T_{max}), период полувыведения препарата (T_{1/2}), коэффициент остаточной активности (ретенция), относительную перфузию и дифференциальную функцию почек. Перед началом радионуклидной терапии исследования с РФЛП ^{99m}Tc-технемаг были проведены 24 пациентам, с использованием ^{99m}Tc-пентатех — 20 пациентам. Динамическая реносцинтиграфия с двумя препаратами была проведена у 12 пациентов. Все исследования были проведены утром на фоне легкого завтрака с умеренной гидратацией.

Нарушение функции почек оценивалось по шкале KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек — Kidney Disease: Improving Global Outcomes, табл. 3) [11].

Радионуклидная терапия проводилась в условиях круглосуточного стационара отделения радионуклидной терапии. Перед введением РФЛП каждый пациент получал подготовку в виде внутривенной гидратации (500 мл 0,9 % NaCl) и охлаждения слюнных желез за 30 мин до начала введения РФЛП. Раствор ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 вводили внутривенно при помощи автоматического инжектора радионуклидов PosiJet®. Диуретики (за исключением пациентов, принимающих антигипертензивные препараты по на-

Таблица 3

Шкала оценки функции почек KDIGO KDIGO Renal Function Score

Стадия	Симптомы	СКФ, мл/мин /1,73 м ²
C1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	>90
C2	Умеренное снижение СКФ	60–89
C3a C3b	Снижение СКФ средней степени	45–59 30–44
4	Снижение СКФ выраженной степени	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

значению лечащего врача) или другие средства для защиты почек не применялись. Повторные фракции проводились со средним временным интервалом 6 недель. Вводимая активность составляла примерно 7,4 ГБк на фракцию.

За функцией почек тщательно следили во время ПСМА-таргетной терапии. Исходной линией считалось состояние почек до начала терапии и оценивалось с помощью динамической реносцинтиграфии и подсчета СКФ на основании уровня креатинина крови.

Результаты

У всех пациентов, вошедших в данное исследование, перед началом радионуклидной терапии не отмечалось значимых нарушений почечной функции.

Уровень креатинина перед началом радионуклидной терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 находился в пределах возрастных норм — 86,6±18,5 мкмоль/л (n = 32). Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формулам и с помощью динамической реносцинтиграфии, также была в пределах референсных значений: средняя исходная СКФ до начала радионуклидной терапии, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, составляла 78,9 ± 15,8 мл/мин (n = 32). СКФ, рассчитанная при помощи динамической реносцинтиграфии с ис-

пользованием РФЛП ^{99m}Tc-пентатех, составляла 58,8 ± 21,3 мл/мин (n=20).

У большинства пациентов (56 %) отмечалось умеренное снижение функции почек, соответствующее категории C2. У 16 % пациентов отмечалось снижение средней степени функции (категория C3a). 28 % пациентов начинали свое лечение с категории C1, что соответствует нормальной функции почек.

К последней полученной фракции радионуклидной терапии на момент анализа материала категория C1 отмечалась у 34 % пациентов, что на 6 % больше, чем перед началом терапии. При этом у 6 % пациентов стала отмечаться существенно сниженная функция почек (категория C3b), которая не определялась ни у одного из пациентов до начала терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617. У 13 % пациентов отмечалось умеренное снижение средней степени (C3a) и у 47 % пациентов — умеренное снижение (C2) функции почек (рис. 1).

После первой фракции РНТ отмечается снижение уровня креатинина до 80,8 ± 22,7 мкмоль/л (n = 32). При этом к 4-й фракции курсу РНТ креатинин в сыворотке крови составлял в среднем 89,3 ± 27,1 мкмоль/л (n = 15).

После первой фракции РНТ отмечается тенденция к повышению скорости клубочковой фильтрации, как рассчитанной по формуле на основании уровня креатинина крови, так и

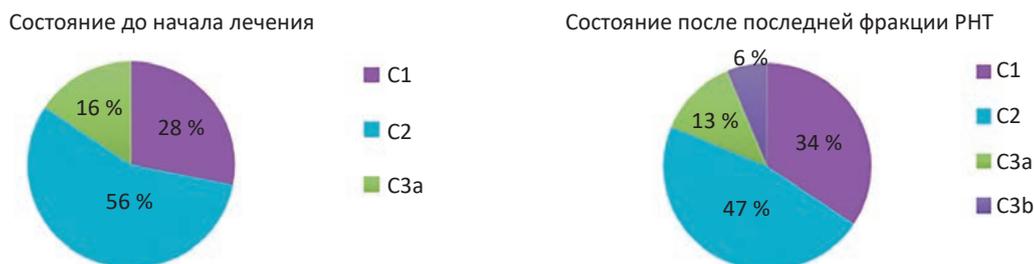


Рис. 1. Динамика изменения функции почек в процессе РНТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617
Fig. 1. Dynamics of changes in kidney function during radionuclide therapy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

по данным динамической реносцинтиграфии (78,9±15,8 и 58,8±21,3 мл/мин соответственно), что коррелирует со снижением уровня креатинина крови (n=32). Перед четвертой фракцией РНТ расчетная СКФ составляла 75,4±17,6 мл/мин (n = 15), а СКФ по данным динамической реносцинтиграфии — 55,0±24,9 мл/мин (n = 10) (табл. 4).

По данным динамической реносцинтиграфии при использовании обоих препаратов, как ^{99m}Tc-технемаг, так и ^{99m}Tc-пентатех, наблюдалась тенденция к постепенному замедлению времени достижения максимальной радиоактивности от фракции к фракции курса РНТ.

При этом тенденции в изменении периода полувыведения препаратов также совпадали. После первой фракции отмечалось замедление показателя T_{1/2}, а после второй — незначительное ускорение, однако после третьей — снова

отмечалась тенденция к замедлению времени полувыведения РФЛП (табл. 5).

Обсуждение

РНТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 является эффективным методом лечения пациентов с мКРРПЖ, но имеются опасения по поводу потенциальных побочных эффектов, одним из которых является нефротоксичность. Однако на сегодняшний день имеется лишь ограниченное количество данных о состоянии мочевыделительной системы во время радионуклидной терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617. В аналогичных нашему исследованию также наблюдалось незначительное снижение функции почек в выборке пациентов с изначально не нарушенной функцией почек [12, 13]. Кроме того, у пациентов с нормальной функцией почек не было выявлено клинически значимой нефротоксичности в различных ретроспективных исследованиях с малым числом

Таблица 4

Изменение показателей креатинина и СКФ в процессе 4 фракций РНТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617
Changes in creatinine and GFR parameters during 4 fractions of radionuclide therapy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

	Перед 1 фракцией РНТ	Перед 2 фракцией РНТ	Перед 3 фракцией РНТ	Перед 4 фракцией РНТ
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	86,6 ± 18,5 (n = 32)	80,8 ± 22,7 (n = 32)	88,8 ± 20,8 (n = 22)	89,3 ± 27 (n = 15)
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин	78,9 ± 15,8 (n = 32)	84,3 ± 117,8 (n = 32)	77,2 ± 16,0 (n = 22)	75,4 ± 17,6 (n = 15)
СКФ, рассчитанная при помощи динамической реносцинтиграфии, мл/мин	58,8 ± 21,3 (n = 20)	63,8 ± 19,0 (n = 20)	60,4 ± 15,8 (n = 13)	55,0 ± 24,9 (n = 10)

Таблица 5

Изменение временных показателей реносцинтиграфии в процессе 4 фракций РНТ ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617
Changes in time parameters of renal scintigraphy during 4 fractions of radionuclide therapy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

	Перед 1 фракцией РНТ	Перед 2 фракцией РНТ	Перед 3 фракцией РНТ	Перед 4 фракцией РНТ
^{99m} Tc-технемаг				
T _{max} , мин	7,0 ± 5,4 (n = 24)	7,2 ± 4,3 (n = 24)	9,1 ± 5,6 (n = 17)	9,6 ± 5,5 (n = 12)
T _{1/2} , мин	13,4 ± 8,5 (n = 24)	16,0 ± 8,9 (n = 24)	15,0 ± 8,7 (n = 17)	17,6 ± 8,9 (n = 12)
^{99m} Tc-пентатех				
T _{max} , мин	6,7 ± 4,3 (n = 20)	7,7 ± 5,5 (n = 20)	7,9 ± 5,7 (n = 13)	8,0 ± 5,8 (n = 10)
T _{1/2} , мин	18,3 ± 22,4 (n = 20)	23,1 ± 11,1 (n = 20)	20,1 ± 6,5 (n = 13)	24,0 ± 9,6 (n = 10)

фракций терапии и ограниченным количеством пациентов [2, 14, 15], а также в крупном немецком многоцентровом исследовании, в которое были включены 145 пациентов [16]. Все эти данные согласуются с результатами австралийского проспективного исследования, проведенного Hofman et al с участием 50 пациентов [17, 18]. Но данные о побочных эффектах в этих выборках были ограничены трехмесячным периодом наблюдения.

В данное исследование были включены пациенты, которые до начала радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 прошли различные схемы лечения РПЖ и получившие разное количество фракций РНТ, что может повлиять на достоверность полученных данных. В связи с этим требуется более тщательное изучение на больших и однородных выборках для более точной оценки влияния РФЛП на функцию почек, чтобы своевременно выявлять их нарушение.

Заключение

Несмотря на преобладающие опасения по поводу нефротоксичности, вызванной терапией, стандартный метод оценки состояния мочевыделительной системы, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная как при помощи формулы на основании уровня креатинина крови, так и при помощи динамической реносцинтиграфии с РФЛП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатех, в данном исследовании оставалась в пределах возрастной нормы. При этом определялась тенденция к увеличению уровня креатинина крови после второй фракции РНТ ^{177}Lu -ПСМА-617, что может свидетельствовать о начальных функциональных изменениях в почках. Также отмечено, что от фракции к фракции происходит постепенное замедление основных временных показателей фильтрационно-эскреторной функции почек, таких как T_{max} и $T_{1/2}$, что также может свидетельствовать о структурных функциональных изменениях в почках на фоне проводимой терапии.

По шкале KDIGO у 72 % пациентов до начала терапии отмечалось нарушение почечной функции: категория С2 наблюдалась у 56 %, С3а — у 16 %. У 28 % пациентов нарушений со стороны мочевыделительной функции не определялось. В процессе РНТ у 6 % пациентов стало определяться нарушение категории С3b, которого ранее не отмечалось, а у 60 % — С2 и С3а. При этом нормальная функция почек стала наблюдаться у 34 % наших пациентов, что может быть

объяснено не только возможным включением компенсаторных механизмов на повреждающее воздействие РФЛ, но и снижением опухолевой интоксикации организма в целом вследствие успешной РНТ.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимой нефротоксичности на фоне проводимой радионуклидной терапии. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано фатальных нарушений, что свидетельствует об относительной безопасности используемых вводимых активностей РФЛП. Однако потенциально сохраняется опасность осложнений, о чем свидетельствует снижение до категории С3b у 6 % больных. Нужно продолжать исследования для того, чтобы выявить показатели, которые могут стать надежными предикторами нефротоксичности.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации: рак предстательной железы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020 [Clinical guidelines: prostate cancer, Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russian)].
2. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, et al. ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:1196-200. DOI: 10.2967/jnumed.117.191023.
3. Пешков МН, Пешкова ГП, Решетов ИВ. Метаболические изменения у пациентов с раком предстательной железы при андроген-депривационной терапии. Сахарный диабет. 2020;23(2):192-200. [Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. Metabolic changes in patients with prostate cancer with androgen-deprivation therapy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):192-200 (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM10343.
4. van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. GEPNETs update: radionuclide therapy in neuroendocrine tumors *Eur J Endocrinol* 2015;172:R1-R8.
5. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-Line Treatment and ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:496-508. DOI: 10.1007/s00259-017-3895-x.
6. Knapp FF, Jr, Mirzadeh S, Beets AL, Du M. Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and interventional cardiology. *J Radioanal Nucl Chem*. 2005;263:503-9. DOI: 10.1007/s10967-005-0083-4.
7. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation dosimetry for ^{177}Lu -PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med*. 2017;58:445-50.
8. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. Elias Chandran, William D. Figg&Ravi Madan. Pages 186-90 | Received 08 Oct 2021, Accepted 27 Jan 2022, Published online: 27 Feb 2022).
9. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM Procedure Guidelines for Radionuclide Therapy with ^{177}Lu -Labelled PSMA-Ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT) *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2536-44. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3.

10. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; Volume 2, Issue 1: 1-126.
12. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with a Single Functioning Kidney. *J Nucl Med.* 2019;60:1579-86. DOI: 10.2967/jnumed.118.223149.
13. Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The Impact of Repeated Cycles of Radioligand Therapy Using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 on Renal Function in Patients with Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1473-9. DOI: 10.1007/s00259-017-3681-9.
14. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy and Outcome in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1663-70. DOI: 10.1007/s00259-017-3751-z.
15. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Safety, Efficacy, and Quality of Life Assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:81-91. DOI: 10.1007/s00259-016-3481-7.
16. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85-90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
17. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 Radionuclide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (LuPSMA Trial): A Single-Centre, Single-Arm, Phase 2 Study. *Lancet Oncol.* 2018;19:825-33. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
18. Violet J, Sandhu S, Iravani A, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020;61:857-65. DOI: 10.2967/jnumed.119.236414.

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.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Крылов Александр Сергеевич — к.м.н., заведующий отделением, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516.

Сведения об остальных авторах статьи

Павлова Анастасия Викторовна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.
Рыжков Алексей Дмитриевич — д.м.н., в.н.с., врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 6472-4859.

Захарова Татьяна Вячеславовна — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Пронин Артём Игоревич — к.м.н., заведующий отделением, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №2, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2833-8191, AuthorID: 901077.

Гелиашвили Тамара Мамуковна — к.м.н., заведующая отделением, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 5217-6844, AuthorID: 1051967.

Николаева Екатерина Андреевна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Evaluation of Nephrotoxicity by Renal Scintigraphy During Radiotherapy ^{177}Lu -PSMA-617

A.V. Pavlova¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2}, T.V. Zakharova¹, A.I. Pronin¹, T.M. Gelashvili¹, E.A. Nikolaeva¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478; krilovas@rambler.ru

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

Abstract

Purpose: Evaluation of nephrotoxicity by renal scintigraphy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving radionuclide therapy ^{177}Lu -PSMA-617.

Material and methods: In this work the data obtained by renal scintigraphy using two radiopharmaceutical drugs $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA were analyzed in 32 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving radionuclide therapy ^{177}Lu -PSMA-617.

Results: In all patients included in this study, both before the start of radionuclide therapy and after receiving several fractions of therapy, there were no critically significant violations of renal function. By the last fraction of radionuclide therapy on the KDIGO scale, category C1, corresponding to normal renal function, was observed in 34 % of patients, which is 6 % more than before the start of therapy. At the same time, 6 % of patients began to have significantly reduced renal function (category C3b), which was not determined in any of the patients before the start of therapy with ^{177}Lu -PSMA-617. In 13 % of patients there was a moderate decrease (category C3a) and in 47 % of patients there was a slight decrease (category C2) in renal function.

Conclusions: Despite the prevailing concerns about nephrotoxicity caused by ^{177}Lu -PSMA-617 therapy, the glomerular filtration rate, calculated both by a formula based on creatinine levels in the blood and when using renal scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, remained within the age norm in this study. At the same time, there was a tendency to increase the level of creatinine in the blood after the second fraction of radionuclide therapy, which may indicate initial functional changes in the kidneys. It was also noted that from fraction to fraction there is a gradual slowdown in the main time indicators of filtration and excretory kidney function (according to dynamic renal scintigraphy), such as T_{max} and $T_{1/2}$, which may also indicate functional changes in the kidneys against the background of therapy.

Key words: radionuclide therapy, ^{177}Lu -PSMA-617, nephrotoxicity, renal scintigraphy

For citation: Pavlova AV, Krylov AS, Ryzhkov AD, Zakharova TV, Pronin AI, Gelashvili TM, Nikolaeva EA. Evaluation of Nephrotoxicity by Renal Scintigraphy During Radiotherapy ^{177}Lu -PSMA-617. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):26-33. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-26-33

Information about the authors:

Pavlova A.V., <http://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

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

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

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

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

Gelashvili T.M., <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

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

РАДИОМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ БИОТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СТАДИИ T₁

А.Ю. Попова¹, В.Е. Гажонова², С.М. Демидов³, Н.В. Казанцева¹

¹ Свердловский областной онкологический диспансер; Россия, 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29.

² Центральная государственная медицинская академия управления делами Президента РФ; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.

³ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Контакты: Алиса Юрьевна Попова, mrs.alisapopova@gmail.com

Реферат

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний, выявляемых у женщин. Диагностика и поиск предикторов злокачественных новообразований с использованием лучевых и молекулярно-генетических методов исследований позволяет своевременно поставить диагноз и назначить лечение, что улучшает прогноз при РМЖ.

Цель: Выявление корреляции между молекулярным подтипом опухоли РМЖ на ранней клинической стадии и паттернами маммографического метода.

Методы: Проспективное одноцентровое исследование 363 пациенток с диагнозом РМЖ, наблюдаемых в течение 2021 г. Проведена рентгеновская маммография в двух проекциях, трепано-биопсия под ультразвуковым контролем для гистологической верификации и иммуногистохимический (ИГХ) анализ для определения молекулярных подтипов.

Результаты: Выявлены статистически значимые различия по возрасту между люминальным А, люминальным ВHER2+ ($p < 0,001$) и трижды негативным ($p = 0,037$) подтипами; между люминальным В, люминальным ВHER2+ ($p = 0,001$) и трижды негативным ($p = 0,046$) подтипами; между люминальным ВHER2+ и нелюминальным HER2+ ($p = 0,002$) подтипами; между нелюминальным HER2+ и трижды негативным ($p = 0,034$) подтипами. При сравнении структуры рентгенологической плотности выявлены статистически значимые различия между люминальным В, люминальным ВHER2+ ($p = 0,010$) и трижды негативным ($p = 0,010$) подтипами; между люминальным А и трижды негативным ($p = 0,010$) подтипами. При сравнении ведущего маммографического симптома ($p < 0,001$), рентгенологических контуров образования ($p < 0,001$), плотности патологических изменений ($p < 0,001$), размера, впервые выявленного патологического процесса ($p < 0,001$) в подгруппах были также найдены статистически значимые различия.

Отмечено разделение на группы по размерам патологических изменений внутри биотипов, где агрессивные фенотипы трижды негативного подтипа ($p = 0,001$), нелюминальный HER2+ ($p = 0,02$) и люминальный В ($p = 0,02$) в отличие от люминального А проявились большей протяженностью максимального линейного размера опухоли. Описан симптом втяжения соска ($p = 0,048$), который не был свойственным для трижды негативного и нелюминального HER2 подтипов.

Выводы: Особенности рентгенологических проявлений РМЖ размерами до 20 мм могут являться предикторами молекулярных подтипов. При выявлении явных расхождений ИГХ подтипа опухоли и рентгенографических проявлений опухоли необходимо до начала лечения выполнить повтор ИГХ анализа операционного материала.

Ключевые слова: рак молочной железы, T₁, маммография, радиомика, биологические подтипы, рентген-гистологическая корреляция

Для цитирования: Попова А.Ю., Гажонова В.Е., Демидов С.М., Казанцева Н.В. Радиомические характеристики различных биотипов рака молочной железы стадии T₁. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):34-41.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-34-41

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения рак молочной железы (РМЖ) находится на первом месте в структуре онкологических заболеваний у женщин [1]. В Российской Федерации он также стабильно занимает лидирующую позицию среди всех онкологических

заболеваний (в 2020 г. — 21,7 % от всех форм рака у женщин). В 2020 г. в мире зарегистрировано 2 261 419 случаев РМЖ, а в РФ — 299 967 [2].

Ранняя диагностика злокачественных новообразований в результате скрининга предопределяет своевременное лечение, улучшает выживаемость и прогноз [3]. Цифровая маммография

при РМЖ является единственным методом скрининга у пациенток старше 40 лет, достоверно снижающим смертность [4]. Для женщин, не достигших маммографического возраста, основным методом обследования является ультразвуковое исследование. Полиморфизм проявлений при РМЖ при маммографии и УЗИ связан с гетерогенностью различных биотипов опухолей молочной железы [5].

Молекулярные подтипы рака молочной железы, основанные на иммуногистохимических маркерах, включают люминальный А и В, люминальный ВHER2, нелюминальный HER2 и базальноподобный [6]. Выявляемые люминальные подтипы составляют большинство инвазивных форм рака молочной железы и хорошо поддаются эндокринной терапии, а HER2-положительные являются кандидатами для таргетного лечения. Треть раз негативный РМЖ может быть более агрессивным, но хорошо отвечающим на химиотерапию [7]. Определение суррогатного типа РМЖ после проведенного инструментального обследования стало рутинной практикой для персонализированного подхода к лечению, уточнения прогноза заболевания и предотвращения чрезмерного лечения [8].

В мире достигнут значительный прогресс в определении биологического подтипа опухоли на основании рентгеновской или ультразвуковой картины [9]. Так, для базальноподобного подтипа характерно узловое образование с акустическим усилением сигнала при УЗИ или плотным узлом при маммографии. Люминальные опухоли часто представлены узловыми образованиями неправильной формы со спикулами, гиперэхогенным ободком при УЗИ, а в HER2-положительных подтипах регистрируются плеоморфные кальцинаты.

Интеграция рентгенологических и молекулярно-генетических методов исследования позволяет улучшить качество диагностики и выявить предикторы молекулярных подтипов [10].

Целью работы явилось выявление корреляции между молекулярным подтипом опухоли при РМЖ ранней клинической стадии и паттернами на маммографических изображениях.

Материал и методы

Перспективно были проанализированы результаты обследования 363 пациенток с диагнозом РМЖ на базе Свердловского областного онкологического диспансера (СООД), наблюдаемых в течение 2021 года. Диагноз РМЖ был установлен согласно клиническим рекоменда-

циям Министерства здравоохранения РФ [11], гистологическая верификация была проведена в СООД.

Критериями включения в исследуемую группу были женщины любого возраста с первичным верифицированным РМЖ, с клинической стадией T₁, с опухолевым узлом не более 20 мм по данным маммографии. У всех пациенток было взято добровольное информированное согласие до проведения исследования. Критериями исключения являлись клиническая распространенность опухолевого процесса выше стадии T₂, размер патологического процесса более 21 мм по данным маммографии, протоковая карцинома *in situ*, отсутствие добровольного информированного согласия.

Всем пациенткам проводилась рентгеновская маммография в двух проекциях на цифровом маммографе Senographe Pristina (протокол описания согласно атласу BIRADS [12]).

По результатам клинического и диагностического обследования всем пациентам была выполнена гистологическая верификация — трепано-биопсия под ультразвуковым контролем на аппарате экспертного класса Logiq E9, автоматической биопсийной системой Magnum (Bard) диаметром иглы 14G, не менее трех столбиков ткани. Гистологический материал был направлен в патогистологическую лабораторию. Гистологический материал фиксировался в 10 %-м нейтральном забуференном формалине не более 24 ч. Окраска гистологических препаратов рутинная, гематоксилин-эозином. Иммуногистохимическое исследование проводилось на автоматическом иммуноштейнере Ventana BenchMark XT, Ventana наборами реагентов и расходных материалов для иммуногистохимических исследований *in vitro* к анализаторам Ventana BenchMark XT: CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (антитела кроличьи моноклональные к рецептору прогестерона), CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (антитела кроличьи моноклональные к маркеру клеточной пролиферации Ki-67), CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (антитела кроличьи моноклональные к рецептору эстрогена), PATHWAY anti-HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (антитела кроличьи моноклональные для определения статуса гена HER-2).

Были проанализированы клинические, лучевые и молекулярно-генетические предикто-

ры подтипов опухолей рака молочной железы, выявленных на ранней клинической стадии.

Исследование было одобрено ЛЭК СООД, протокол № 1 от 15.02.2021 г.

Статистический анализ проводился с помощью программы Japovi 2.3.21.3, распределение количественных признаков определялось с помощью критерия Шапиро—Уилка. В случае, если количественные признаки имеют нормальное распределение, то данные представлялись в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение отличается от нормального, то количественные признаки представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей ($Me (Q_1-Q_3)$). Сравнение качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 , апостериорные сравнения проводились с поправкой на множественность сравнений Бонферрони. Количественные признаки сравнивались с помощью критерия Краскелла—Уоллиса, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия DSCF.

Результаты

Медиана возраста у 363 пациенток с диагнозом РМЖ составила 67 лет (разброс от 58,0–72,0 лет). Минимальный возраст диагноза РМЖ в выборке составил 31 год, максимальный — 86 лет. В зависимости от ИГХ типа опухоли пациентки были разделены на 5 подтипов: лю-

минальный А, люминальный В, люминальный ВHER2neu, нелюминальный HER2neu и трижды негативный.

Структура всей выборки пациентов в зависимости от подтипов распределилась следующим образом: преобладала доля пациентов с люминальным В подтипом — 176 (46,8 %), люминальный А составил 107 (29,5 %), трижды негативный — 33 (9,1 %), люминальный ВHER2neu+ — 27 (7,4 %) и нелюминальный HER2neu+ — 20 (5,5 %) (табл. 1).

При апостериорном сравнении статистически значимые различия ($p < 0,001$) по возрасту отмечались между подтипами:

- люминальным А и люминальным ВHER2+ ($p < 0,001$),
- люминальным А и трижды негативным ($p = 0,037$),
- люминальным В и люминальным ВHER2+ ($p = 0,001$),
- люминальным В и трижды негативным ($p = 0,046$),
- люминальным ВHER2+ нелюминальным HER2+ ($p = 0,002$),
- нелюминальным HER2+ и трижды негативным ($p = 0,034$).

При этом самая возрастная группа была с нелюминальным HER2+ подтипом — $Me = 72,0 [64,5; 73,0]$, а самая молодая подгруппа — с люминальным ВHER2+ подтипом, $Me = 55,0 [47,0; 66,0]$ лет.

Таблица 1

Структура пациентов по возрасту в зависимости от подтипов РМЖ
The structure of patients by age, depending on the subtypes of breast cancer

Биотип опухоли	Характеристики подтипа	Количество случаев, n (%)	Возраст, лет $Me (Q_1-Q_3)$
Люминальный А	Er (+) позитивный HER2/neu (-) негативный Ki-67 низкий (менее 20 %) PgR высокий (более 20 %)	107 (29,5)	67,0 (61,5–72,5)
Люминальный В	Er (+) позитивный HER2/neu (-) негативный Ki-67 высокий (более 20 %) PgR низкий (менее 20 %)	176 (46,8)	69,0 (58,8–73,0)
Люминальный ВHER2+	Er (+) позитивный HER2/neu — гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 любой PgR любой	27 (7,4)	55,0 (47,0–66,0)
Нелюминальный HER2+	Er (-) негативный HER2/neu гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 любой PgR негативный	20 (5,5)	72,0(64,5–73,0)
Трижды негативный	Er (-) негативный HER2/neu (-) негативный Ki-67 любой PgR (-) негативный	33 (9,1)	64,0 (42,0–68,0)

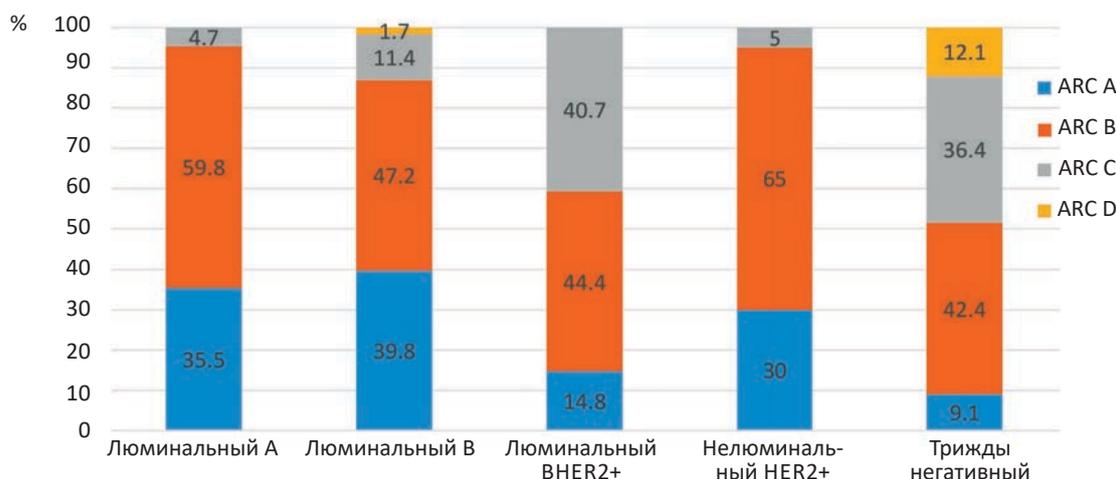


Рис. 1. Структура рентгенологической плотности согласно АСР в зависимости от подтипов РМЖ
 Fig. 1. The structure of radiographic density according to ACR depending on the subtypes of breast cancer

Таблица 2

Ведущий маммографический симптом при сравнении пяти биологических подтипов РМЖ
Leading mammographic symptom when comparing five biological subtypes of breast cancer

Биотип опухоли	МикроСа	Узел	Узел с микроСа	Фокальная асимметрия	Узел отдельно, микроСа отдельно
Люминальный А, n (%)	0 (0,0)	79 (73,8)	22 (20,6)	3 (2,8)	3 (2,8)
Люминальный В, n (%)	0 (0,0)	124 (70,5)	46 (26,1)	3 (1,7)	3(1,7)
Люминальный ВHER2+, n (%)	0 (0,0)	8 (29,6)	14 (51,9)	3 (11,1)	2 (7,4)
Нелюминальный HER2+, n (%)	4 (20,0)	6 (30,0)	5 (25,0)	0 (0,0)	5 (25,0)
Трижды негативный, n (%)	0 (0,0)	22 (66,7)	2 (6,1)	6 (18,2)	3 (9,1)

Биологические подтипы и рентгенологическая плотность молочных желез

При сравнении структуры рентгенологической плотности согласно критериям по АСР внутри подгрупп выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$) (рис. 1).

При попарном сравнении структуры рентгенологической плотности выявлены статистически значимые различия ($p = 0,010$) между подтипами:

- люминальный В и люминальный ВHER2+;
- люминальный А и трижды негативный;
- люминальный В и трижды негативный.

Таким образом, в зависимости от рентгенологической плотности в люминальном ВHER2+ в равных долях распределены В и С, в то время как в люминальном А и люминальном В 1/3 занимает тип А, а на С приходится до 12 %. Трижды негативный фенотип чаще выявлялся на плотном рентгенологическом фоне (С и D), по сравнению с люминальными А и В подтипами.

Ведущий маммографический симптом проявления биологических подтипов РМЖ

При сравнении ведущего маммографического симптома в подгруппах выявлены статистически значимые различия, $p < 0,001$ (табл. 2).

При попарном сравнении ведущего маммографического симптома в подгруппах выявлены статистически значимые различия между подтипами:

- нелюминальным и трижды негативным ($p = 0,01$);
- люминальным А и нелюминальным ($p = 0,01$);
- люминальным В и нелюминальным ($p = 0,01$).

В нелюминальной HER2+ подгруппе ведущего симптома нет, поскольку они распределены равномерно. В люминальном А, люминальном В и трижды негативном подтипах ведущим маммографическим паттерном стала некальцинированная масса (узловое образование).

Сравнение контуров рентгенологических проявлений биологических подтипов РМЖ

При сравнении рентгенологически контуров образования в подгруппах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (табл. 3).

Подтип люминальный А чаще имел спиклообразные контуры, в то время как образования люминального В подтипа были с нечеткими и тяжистыми контурами в равной степени. Люминальный ВHER2+ подтип преимущественно проявлялся нечеткостью контуров узлового

Таблица 3

Характеристика контуров рентгенологических проявлений биологических подтипов РМЖ
Characterization of contours of radiographic manifestations of biological subtypes of breast cancer

Биотип опухоли	Четкие, неровные	Нечеткие	Спикулированные	<i>p</i>
Люминальный А, <i>n</i> (%) (1)	5 (4,7)	38 (35,5)	64 (59,8)	<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁₂ = 0,001 <i>p</i> ₂₄ = 0,01 <i>p</i> ₂₅ = 0,001
Люминальный В, <i>n</i> (%) (2)	4 (2,3)	91 (51,7)	81 (46,0)	
Люминальный ВHER2+, <i>n</i> (%) (3)	3 (11,1)	21 (77,8)	3 (11,1)	
Нелюминальный HER2+, <i>n</i> (%) (4)	0 (0,0)	17 (85,0)	3 (15,0)	
Трижды негативный, <i>n</i> (%) (5)	6 (5,0)	27 (81,8)	0 (0,0)	

Таблица 4

Измерение патологического процесса на маммограмме
Measurement of the pathological process on a mammogram

Биотип опухоли	1–5 мм	6–10 мм	11–15 мм	16–20 мм	<i>p</i>
Люминальный А, <i>n</i> (%) (1)	3 (2,8)	12 (11,2)	48 (44,9)	44 (41,1)	<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁₂ = 0,05 <i>p</i> ₁₄ = 0,02 <i>p</i> ₁₅ = 0,001
Люминальный В, <i>n</i> (%) (2)	0 (0,0)	12 (6,8)	59 (33,5)	105 (59,7)	
Люминальный ВHER2+, <i>n</i> (%) (3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (33,3)	18 (66,7)	
Нелюминальный HER2+, <i>n</i> (%) (4)	0 (0,0)	7 (35,0)	1 (5,0)	12 (60,0)	
Трижды негативный, <i>n</i> (%) (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (18,2)	27 (81,8)	

образования. При нелюминальном HER2+ подтипе чаще определялись нечеткие контуры, в отличие от трижды негативного, которому тяжистые контуры были не свойственны.

Сравнение плотности рентгенологических проявлений биологических подтипов РМЖ

При сравнении плотности патологических изменений в подгруппах выявлены статистически значимые различия *p* < 0,001. Патологических изменений с низкой плотностью (гиподенсных) выявлено не было.

Гиперденсные образования подтипа люминальный А составили 85 случаев или 79,4 %, люминальный В — 143 случаев или 81,3 %, люминальный ВHER2+ — 12 случаев или 44,4 %, нелюминальный HER2+ — 17 случаев или 85,0 %, трижды негативный — 29 случаев или 87,9 %.

Изоденсные образования подтипа люминальный А составили 22 или 20,6 %, люминальный В — 33 или 18,8 %, люминальный ВHER2+ — 15 или 55,6 %, нелюминальный HER2+ — 3 или 15,0 %, трижды негативный — 4 или 21,2 %.

При попарном сравнении статистически значимые различия выявлены между следующими подтипами: люминальный А и люминальный ВHER2+ (*p* = 0,001), люминальный В и люминальный ВHER2+ (*p* = 0,001), люминальный ВHER2+ и нелюминальный (*p* = 0,05), люминальный ВHER2+ и трижды негативный (*p* = 0,001).

Патологические образования при люминальном А и В, нелюминальном и трижды негативном подтипах чаще были гиперденсные, в то время как при люминальном ВHER2+ признаки распределились почти равномерно.

Биологические подтипы и размеры впервые выявленного РМЖ

При сравнении размера впервые выявленного РМЖ в подгруппах выявлены статистически значимые различия *p* < 0,001 (табл. 4).

Очаги до 5 мм отмечались только в подтипе люминальный А, с преобладающим размером 15 мм. В остальных подтипах были описаны более крупные узлы и изменения: при нелюминальном HER2+, трижды негативном и люминальном В — 16–20 мм. При трижды негативном подтипе преобладающими (81,8 %) были изменения размером 16–20 мм (*p* < 0,0001).

Сравнение проявлений симптома втяжения соска на маммограмме при различных подтипах РМЖ

При сравнении наличия или отсутствия симптома втяжения соска на маммограмме в подгруппах выявлены статистически значимые различия *p* = 0,048 (рис. 2). Втяжение соска встречалось только при люминальном А, В и люминальном ВHER2+.

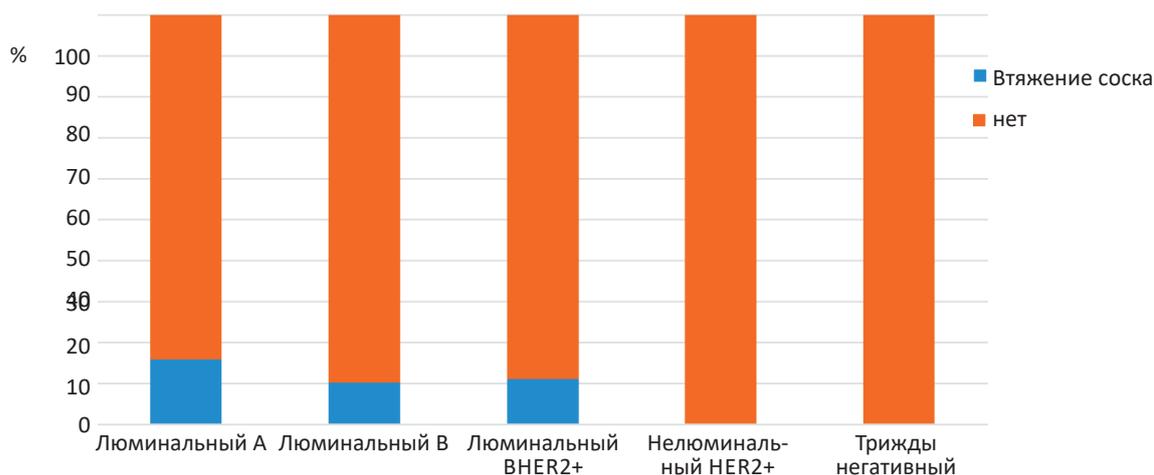


Рис. 2. Проявление симптома втяжения соска на маммограмме

Fig. 2. Manifestation of the symptom of retraction of the nipple on a mammogram

Обсуждение

Выявлены радиомические характеристики биологических подтипов РМЖ на ранней стадии с использованием маммографии. Наиболее значимыми оказались следующие признаки: контуры патологических изменений, размер патологических изменений, структура рентгенологической плотности и ведущий маммографический симптом. При анализе клинических признаков, молекулярно-генетических подтипов РМЖ и паттернов маммографических и изображений были выявлены статистически значимые различия в возрасте пациенток и подтипах РМЖ ($p < 0,001$), структуре рентгенологической плотности ($p = 0,010$), ведущего маммографического симптома ($p < 0,001$), рентгенологических контуров образования ($p < 0,001$), плотности патологических изменений ($p < 0,001$), размера впервые выявленного РМЖ ($p < 0,001$), размера патологических изменений внутри биотипов ($p < 0,001$), наличии симптома втяжения соска ($p = 0,048$).

Наши данные согласуются с проведенным в Китае исследованием [13], где более высокая рентгенологическая плотность у пациенток с нормальным индексом массы тела (ИМТ) также была связана с гиперэкспрессией HER2+. В проведенном нами анализе не учитывался ИМТ, и высокая рентгенологическая плотность чаще была у пациенток с трижды негативным фенотипом, а в нелюминальном HER2+ подтипе преобладал тип плотности В. Аналогичное исследование, проведенное в 2020 г., наоборот, продемонстрировало, что люминальный А, В и нелюминальный HER2+ были связаны с большим количеством фиброглангулярной ткани у женщин, ТН фенотип у пациенток старшего

возраста ассоциировался с низкой рентгенологической плотностью [14]. Возможно, данные расхождения связаны с разницей в возрасте.

В работе, посвященной маммографическим признакам определения раннего рака молочной железы агрессивных биотипов, продемонстрировано наличие скопления микрокальцинатов для нелюминального HER2+ биотипа [15]. В выявленных нами данных нелюминальный HER2+ подтип чаще проявлялся объемным образованием без кальцинатов, что скорее всего связано с нашей оценкой изменений до 20 мм, а данный биотип, являясь агрессивным, чаще выявляется на более поздней стадии.

В работе [16] сравнивались маммографические особенности проявления суррогатных подтипов, где спикულიрованные контуры чаще соответствовали Er PR позитивным опухолям с низким индексом пролиферативной активности ki67 и относились к люминальному А подтипу. В нашем исследовании наличие тяжести на маммографических изображениях также соответствовала в большинстве случаев люминальному подтипу А (59,8 %).

В исследовании Ryu et al [17] при выявлении связи между клинико-патологическими и лучевыми проявлениями трижды негативного и нелюминального HER2+ чаще имели место нечеткие контуры, аналогично с нашим исследованием.

В систематическом обзоре и мета-анализе [18] продемонстрирована надежность маммографического метода для ТН фенотипа, способствующая ускорению принятия решения о лечении в клинической практике.

Преимуществом нашей работы является разделение на группы по размерам патологических изменений внутри биотипов, где агрес-

сивные фенотипы трижды негативный, нелюминальный HER2+, и люминальный VHER2+ в отличие от люминального A, проявились большей протяженностью в мм. Также мы описали симптом втяжения соска, который не был свойственен трижды негативной и нелюминальной HER2 подгруппам. При анализе литературы было выявлено много публикаций, в которых определяется взаимосвязь между биологическими подтипами и лучевыми методами исследований, но данные характеристики представлены не были.

Ограничения исследования

Данное исследование было одноцентровым, что может привести к систематической ошибке выборки.

Заключение

Таким образом, выявленные нами особенности визуализации различий в рентгенологическом проявлении карцином молочной железы разных биологических подтипов до 20 мм могут являться предикторами молекулярных подтипов. Наряду с этим патоморфологическая верификация и ИГХ остаются обязательными исследованиями.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-рентгенологу СООД В.Д. Перфильеву за помощь в отборе пациенток.

Список литературы / References

1. Cancer Today [Интернет]. International agency for research on cancer. Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Дата обращения: 11.05.2023.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow. 2021. 252 p. (In Russian)].
3. Ginsburg O, Yip C, Brooks A, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126(Suppl. 10):2379-93. DOI: 10.1002/cncr.32887.
4. Barba D, León-Sosa A, Lugo P, et al. Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103174. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103174.
5. Pesapane F, Suter MB, Rotili A, et al. Will traditional biopsy be substituted by radiomics and liquid biopsy for breast cancer diagnosis and characterisation? *Med Oncol*. 2020;37(Suppl. 4):29. DOI: 10.1007/s12032-020-01353-1.
6. Vasef MA, Auerbach A. *Diagnostic pathology: Molecular Oncology*. 2th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
7. Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features. *Acad Radiol*. 2019;26(2):196-201. DOI: 10.1016/j.acra.2018.01.023.
8. Говорухина ВГ, Семенов СС, Гележе ПБ и др. Роль маммографии в радиомике рака молочной железы. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):185-99. [Govorukhina VG, Semenov SS, Gelezhe PB, et al. The role of mammography in radiomics of breast cancer. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):185-99. (In Russian)]. DOI: 10.17816/DD70479.
9. Shaikh S, Rasheed A. Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer with Mammography and Ultrasound Findings: Introduction of Sono-Mammometry Score. *Radiol Res Pract*. 2021;9:6691958. DOI: 10.1155/2021/6691958.
10. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106535. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106535.
11. Клинические рекомендации: Рак молочной железы. 2021. [Clinical Guidelines: Breast cancer. 2021. (In Russian)].
12. Acr.org. [Интернет]. Breast Imaging Reporting & Data System (BI-RADS®) Режим доступа: <https://acr.org/birads>. Дата обращения: 11.05.2023.
13. Li E, Guida JL, Tian Y, et al. Associations between mammographic density and tumor characteristics in Chinese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(Suppl. 2):527-36. DOI: 10.1007/s10549-019-05325-6.
14. Tian Y, Guida JL, Koka H, et al. Quantitative Mammographic Density Measurements and Molecular Subtypes in Chinese Women With Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;5(Suppl. 1):pkaa092. DOI: 10.1093/jncics/pkaa092.
15. Nie Z, Wang J, Ji XC. Microcalcification-associated breast cancer: HER2-enriched molecular subtype is associated with mammographic features. *Br J Radiol*. Forthcoming 2021. P. 29:20170942. DOI: 10.1259/bjr.20170942.
16. Sturesdotter L, Sandsveden M, Johnson K, et al. Mammographic tumour appearance is related to clinicopathological factors and surrogate molecular breast cancer subtype. *Sci Rep*. 2020;10(Suppl. 1):20814. DOI: 10.1038/s41598-020-77053-7.
17. Ryu MJ, Kim YS, Lee SE. Association Between Imaging Features Using the BI-RADS and Tumor Subtype in Patients with Invasive Breast Cancer. *Curr Med Imaging*. 2022;18(Suppl. 6):648-57. DOI: 10.2174/1573405617666210520155157.
18. Davey MG, Davey MS, Boland MR, et al. Radiomic differentiation of breast cancer molecular subtypes using pre-operative breast imaging — A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2021;144:109996. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109996.

Вклад авторов

Попова А.Ю.: анализ литературы по теме статьи, составление черновика рукописи, сбор и обработка материалов. Казанцева Н.В.: описание патологических характеристик. Попова А.Ю., Демидов С.М.: анализ полученных данных. Гажонова В.Е.: концепция и дизайн исследования.

Authors' contributions

Popova A.Y.: analysis of literature on the topic of the article, drafting of the manuscript, collection and processing of materials.

Kazantseva N.V.: description of pathological characteristics

Popova A.Y., Demidov S.M.: analysis of the received data.

Gazhonova V.E.: study concept and design.

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

Попова Алиса Юрьевна — заведующая отделением лучевой диагностики Свердловского областного онкологического диспансера, mrs.alisapopova@gmail.com.

Сведения об остальных авторах статьи

Гажонова Вероника Евгеньевна — д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Центральной государственной медицинской академии УД Президента РФ, vx969@yandex.ru.

Демидов Сергей Михайлович — д.м.н., заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «УГМУ», профессор, professordemidov@yandex.ru.

Казанцева Наталья Владимировна — заведующая патологоанатомическим отделением Свердловского областного онкологического диспансера, nvkazantseva@mail.ru.

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):34-41

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Radiomic Characteristics of Different T₁ Breast Cancer Biotypes

A.Y. Popova¹, V.E. Gazhonova², S.M. Demidov³, N.V. Kazanceva¹

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Center; 29, Soboleva str., Yekaterinburg, 620036, Russia; mrs.alisapopova@gmail.com;

² Central State Medical Academy Management Department of the President of Russian Federation, 19a, bld. 1A, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia;

³ Urals State Medical University; 63, Repin str., Yekaterinburg, 20028, Russia.

Abstract

Background: Breast cancer (BC) occupies a leading position among my oncological diseases detected in women. Identification and search for predictors of malignant neoplasms using radiation and molecular genetic methods of research allows timely diagnosis and treatment, which improves the prognosis for breast cancer.

Purpose: To identify a correlation between the molecular subtype of a breast cancer tumor at an early clinical stage and the patterns of the mammographic method.

Methods: A prospective, single-center study of 363 patients diagnosed with breast cancer followed up during 2021. X-ray mammography in two projections, ultrasound-guided trephine biopsy for histological verification, and immunohistochemical (IHC) analysis to determine molecular subtypes were performed.

Results: There were statistically significant differences in age between subtypes luminal A, luminal BHER2+ ($p < 0.001$) and triple negative ($p = 0.037$), luminal B, luminal BHER2+ ($p = 0.001$) and triple negative ($p = 0.046$), luminal BHER2+ and nonluminal HER2+ ($p = 0.002$), between nonluminal HER2+ and triple negative subtype ($p = 0.034$). When comparing the structure of radiological density, statistically significant differences were revealed between the subgroups luminal B, luminal BHER2+ ($p = 0.010$) and triple negative ($p = 0.010$), between luminal A and triple negative subtypes ($p = 0.010$). When comparing the leading mammographic symptom ($p < 0.001$), radiological contours of the formation ($p < 0.001$), the density of pathological changes ($p < 0.001$), the size, the newly detected pathological process ($p < 0.001$) statistically significant differences were also found in the subgroups.

A division into groups according to the size of pathological changes within the biotypes was noted, where the aggressive phenotypes of the triple negative subtype ($p = 0.001$), non-luminal HER2+ ($p = 0.02$) and luminal B ($p = 0.02$), in contrast to luminal A, were manifested by a greater extent. the maximum linear size of the tumor. A symptom of nipple retraction ($p = 0.048$) was described, which was not characteristic of triple negative and non-luminal HER2 cancer.

Conclusions: Visualization features of differences in the radiological manifestation of breast cancer of different biological subtypes up to 20 mm can be predictors of molecular subtypes. Pathological verification and IHC study remain a mandatory study, but it may be necessary to conduct an X-ray histological correlation before starting treatment and, if obvious discrepancies are detected, repeat the IHC analysis from the surgical material.

Key words: T₁, breast cancer, mammography, radiomics, biological subtypes; X-ray histological correlation

For citation: Popova AY, Gazhonova VE, Demidov SM, Kazanceva NV. Radiomic Characteristics of Different T₁ Breast Cancer Biotypes. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):34-41. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-34-41

Information about the authors:

Popova A.Y., <http://orcid.org/0009-0005-4753-2463>

Gazhonova V.E., <https://orcid.org/0000-0003-4742-9157>

Kazanceva N.V., <http://orcid.org/0000-0001-6212-0495>

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ NODE-RADS (US)

Г.Ф. Аллахвердиева¹, Т.Ю. Данзанова^{2,3}, А.М. Мудунов¹, М.Н. Буланов^{4,5}, В.Н. Шолохов², Г.Т. Синюкова², В.Е. Гажонова⁶, Е.А. Зубарева³, С.Н. Бердников², П.И. Лепэдату², Е.А. Гудилина², Е.Л. Дронова², А.Ф. Бацев¹

¹ Клинический онкологический госпиталь «Лапино-2» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, Московская область, Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111.

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.

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

⁴ Областная клиническая больница; Россия, 600023, Владимир, Судогодское шоссе, 41.

⁵ Институт медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого; Россия, 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41.

⁶ Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с.1А.

Контакты: Аллахвердиева Гонча Фаридовна, goncha06@rambler.ru

Реферат

В статье представлено согласованное мнение специалистов, занимающихся ультразвуковым исследованием, компьютерной и магнитно-резонансной томографией периферических, брюшных и забрюшинных лимфатических узлов, а также онкологов — авторов клинических рекомендаций Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, сформированное на основе анализа современных литературных источников, посвященных проблеме оценки состояния лимфатических узлов. Цель публикации состоит в том, чтобы привести к единым стандартам ультразвуковые термины при описании лимфатических узлов, внедрить в практику ультразвукового исследования систему Node-RADS, улучшить взаимопонимание между диагностами и клиническими врачами в интерпретации результатов ультразвукового исследования в оценке состояния лимфатических узлов, оптимизировать работу врачей ультразвуковой диагностики первичного звена.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, лимфатические узлы, классификация Node-RADS

Для цитирования: Аллахвердиева Г.Ф., Данзанова Т.Ю., Мудунов А.М., Буланов М.Н., Шолохов В.Н., Синюкова Г.Т., Гажонова В.Е., Зубарева Е.А., Бердников С.Н., Лепэдату П.И., Гудилина Е.А., Дронова Е.Л., Бацев А.Ф. Ультразвуковая оценка состояния периферических лимфатических узлов (обзор литературы). Ультразвуковая классификация NODE-RADS (US). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):42-52.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-42-52

Введение

Оценка степени риска злокачественных изменений в лимфатических узлах (ЛУ) при метастатическом поражении и лимфопролиферативных заболеваниях имеет важное клиническое и прогностическое значение, определяет объем хирургического вмешательства и тактику лечения.

Цель публикации состоит в том, чтобы привести к единым стандартам ультразвуковые термины при описании ЛУ, внедрить в практику УЗИ систему Node-RADS, улучшить взаимопонимание между диагностами и клиническими врачами в интерпретации результатов УЗИ в оценке состояния ЛУ, оптимизировать работу врачей ультразву-

ковой диагностики первичного звена. Отсутствие стандартизированной номенклатуры для описания изображения ЛУ затрудняет сравнение результатов различных ультразвуковых исследований из разных медицинских учреждений.

В феврале 2021 г. была опубликована классификация Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS), предложенная группой авторов как согласованное мнение, предназначенная для стандартизированной оценки ЛУ при раке на основе концепции RADS [1]. Как правило, системы RADS включают шкалу типа Лайкерта для оценки вероятности наличия основного заболевания. BI-RADS хорошо зарекомендовал себя для отчетов о выяв-

лении рака молочной железы с помощью рентгеновской маммографии (МГ). Классификация, или шкала, BI-RADS предложена в конце 1990-х гг. Американским обществом радиологов для стандартизации оценки результатов рентгеновской маммографии по степени риска наличия злокачественных новообразований молочной железы. В дальнейшем данная классификация была распространена на оценку результатов МРТ и УЗИ. Первая редакция BI-RADS появилась в 1992 г. и была посвящена только маммографии. В 2003 г. вышла 4-я редакция BI-RADS-МГ, 1-я редакция BIRADS-УЗИ и 1-я редакция BIRADS-MPT [2].

Поскольку рентгенологические, ультразвуковые и МРТ-характеристики выявленных различных патологических процессов в молочной железе отличались качественно и количественно, то прямой перенос рентгенологических характеристик на ультразвуковые и магнитно-резонансные изображения невозможен. Возникла необходимость разработать и установить характеристики для каждого диагностического метода. Однако, во всех методах сохраняется общий принцип разделения изображений на категории 6+1. На сегодняшний день система BI-RADS успешно используется для трактовки полученных данных при проведении УЗИ молочных желез [3].

Классификация Node-RADS позволяет устранить отсутствие консенсуса в оценке поражения лимфатических узлов раком и удовлетворить растущий спрос на структурированные отчеты о вероятности вовлечения ЛУ в опухолевый процесс. Такая система позволит улучшить понимание клиницистами ультразвуковых критериев и избежать повторных и дополнительных исследований с привлечением методов, несущих лучевую нагрузку, а также ускорить диагностический алгоритм.

Особенно важна пятибалльная система оценки риска метастатического поражения ЛУ на уровне первичного амбулаторного звена, где не всегда присутствует онкологическая настороженность специалистов, знание клинического течения и принципов метастазирования того или иного онкологического заболевания. Оценка патологических изменений в ЛУ по цифровой пятибалльной шкале позволит отфильтровать пациентов на уровне первичного звена для последующей более углубленной диагностики в специализированных учреждениях и уменьшить нагрузку на онкологические диспансеры.

Классификация Node-RADS для РКТ и МРТ

Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS) классифицирует степень подозрения метастатического, специфического поражения ЛУ

при солидных опухолях и лимфопролиферативных заболеваниях на основе полученных результатов визуализации методом РКТ и МРТ.

Простые определения для двух предложенных категорий оценки «размер» и «конфигурация» объединены в категории оценки от 1 («очень низкая вероятность») до 5 («очень высокая вероятность»). Эта система подсчета подходит для оценки вероятного поражения ЛУ на РКТ и МРТ. Ее можно применять в любой анатомической области, а также в регионарных и нерегионарных ЛУ в зависимости от локализации первичной опухоли. Для этого рентгенолог руководствуется трехуровневой блок-схемой. Уровни 1 и 2 относятся к двум основным критериям визуализации: «размеру» и «конфигурации». Уровень 3 предоставляет результирующую оценку Node-RADS. Категории, определения и признаки соответствующих критериев также приведены на блок-схеме (рис. 1).

По классификации Node-RADS предложено три категории ЛУ: нормальные, увеличенные и массивные. Нормальные ЛУ: диаметр по короткой оси составляет менее 10 мм. Исключениями являются паховые ЛУ — диаметр по короткой оси составляет менее 15 мм; лицевые, околоушные, ретроаурикулярные, затылочные, заглоточные, передние яремные, ретрокруральные, сердечно-диафрагмальные, брыжеечные, запираемые и мезоректальные ЛУ — диаметр по короткой оси составляет более 5 мм. Увеличенные ЛУ: больше чем нормальные, но не массивные: увеличение размера по сравнению с предыдущей категорией — не менее 2 мм по короткой оси. Массивные ЛУ: с наибольшим диаметром не менее 30 мм в любом измерении. (соответствует N₂ TNM) Согласно классификации Node-RADS, созданной для оценки по РКТ и МРТ, конфигурация ЛУ характеризуется сочетанием формы, контуров и структуры ЛУ.

Признаками доброкачественности считаются ЛУ любой формы с сохранением жировых ворот, или бобовидная и продолговатая форма с утратой жировой ворот, с гладкими ровными контурами, однородной структуры. Наличие неровных контуров, округлой формы, а также гетерогенной структуры с участками некроза являются признаками недоброкачественности ЛУ, получающими от 1 до 3 баллов при оценке в системе Node-RADS.

При наличии специфических изменений в структуре таких как кистозные изменения (при ассоциированном с вирусом папилломы человека (ВПЧ) плоскоклеточном раке, раке щитовидной железы и несеминомной герминогенной опухоли), кальцификация (при раке щитовидной железы), муцинозная структура (муцинозная аденокарцинома), присваивают 3 балла при оценке

Node-RADS 1.0: Стандартизированная оценка лимфатических узлов при раке

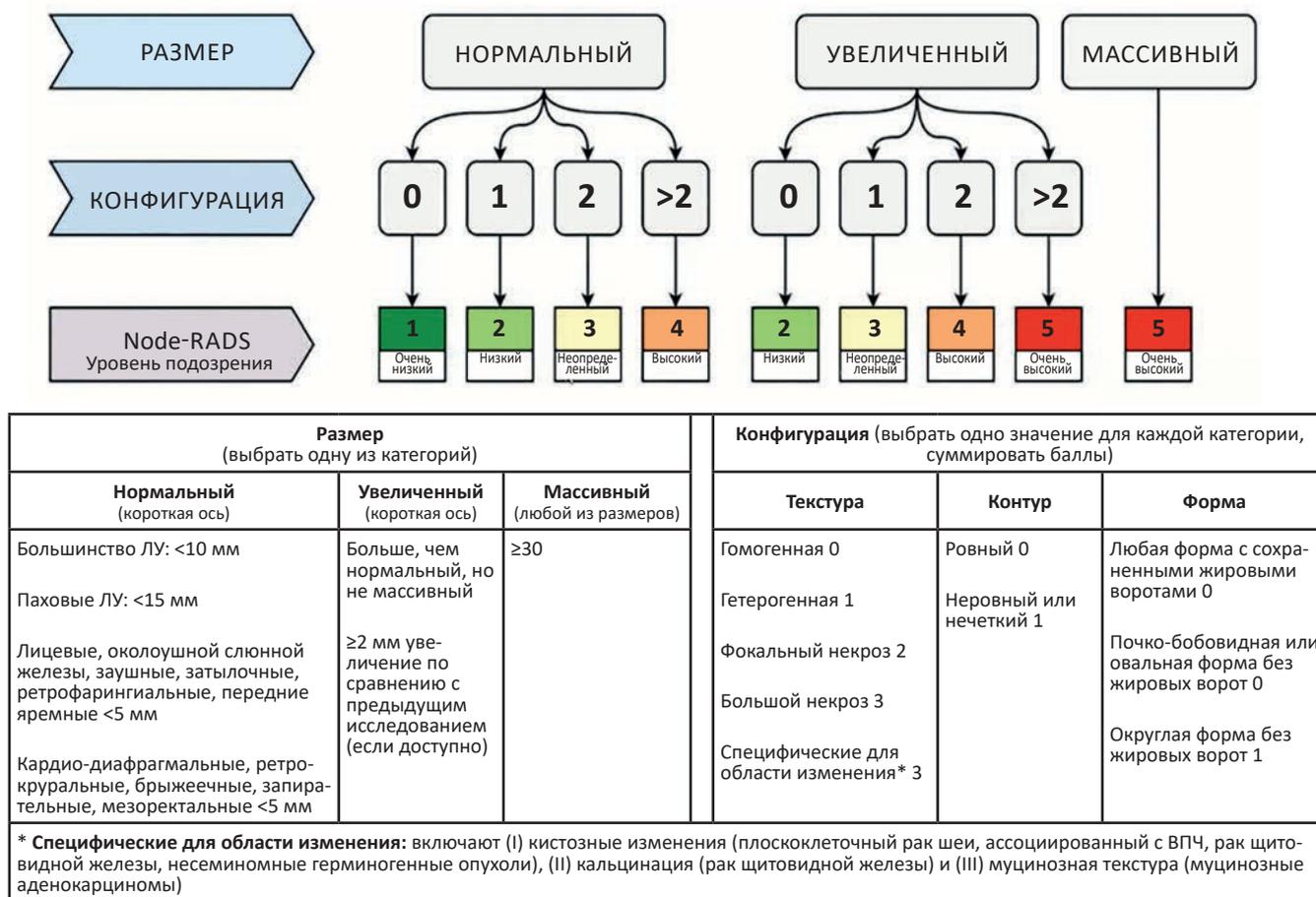


Рис. 1. Блок-схема Node-RADS с кратким описанием критериев оценки лимфатических узлов (перевод таблицы Андрея Мещерякова)

Fig. 1. Node-RADS flowchart with summary of lymph node scoring criteria (translated by Andrey Meshcheryakov)

степени риска злокачественности, то есть такие изменения являются значимыми признаками злокачественности.

Авторы публикации [1] исключили из этой системы позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), чтобы не усложнять классификацию, также был исключен метод УЗИ из-за несовпадения критериев с РКТ и МРТ. Однако авторы полагают, что как и в существующих RADS, сферу применения системы можно расширить при наличии дополнительных данных. Являясь по сути первыми в разработке классификации Node-RADS, авторы видят будущие направления в необходимости периодической ее модификации с учетом результатов новых независимых проспективных исследований, которые могут включать в себя дополнительные функции визуализации [1].

Ультразвуковые критерии оценки состояния периферических лимфатических узлов

Ультразвуковой метод в оценке состояния ЛУ, в особенности, периферических регионарных зон

в сочетании с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) остается одним из ведущих методов исследования. На сегодняшний день необходимость в структурированных протоколах, стандартизации описания ЛУ остается актуальной.

Для внедрения ультразвуковой классификации Node-RADS необходимо с одной стороны адаптировать ультразвуковые критерии к системе RADS, с другой — использовать систему RADS структурирования ультразвуковых критериев оценки. Успех применения системы BI-RADS и TI-RADS в ультразвуковой диагностике является оптимистичным примером применения стандартизированных протоколов в диагностическом алгоритме при опухолях молочных и щитовидной желез.

В данной публикации мы предлагаем обзор существующих ультразвуковых критериев оценки метастатически измененных и неизмененных лимфатических узлов, выбор наиболее важных критериев для создания ультразвуковой классификации Node-RADS.

Паховые лимфатические узлы

В октябре 2020 г. вышла публикация консенсусного мнения группы международного анализа опухолей вульвы (VITA), где были подробно представлены ультразвуковые изображения паховых лимфатических узлов при наличии или отсутствии патологических изменений, а также термины для ультразвукового описания критериев тех или иных признаков [4]. Проведена 11-этапная оценка состояния ЛУ в В-режиме и с применением доплеровских методик для определения степени васкуляризации и типов кровотока в структуре ЛУ. Это наиболее полная современная ультразвуковая классификация критериев для оценки изображений ЛУ на сегодняшний день.

На основе этой оценки было выделено четыре типа изображения паховых лимфатических узлов: неизменные, реактивные, постреактивные и метастатические ЛУ. Каждый тип изображения объединил в себе наиболее характерные для этой группы ЛУ критерии, которые были установлены в ходе 11-этапной оценки. Авторы исследования указывают, что данные критерии и классификация могут быть применены для всех других периферических, а также внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ.

Классификация группы международного анализа опухолей вульвы VITA предполагает привести описание ЛУ к единой терминологии, чтобы повысить воспроизводимость ультразвукового метода, уменьшить операторозависимость и привести к стандартизации ультразвуковых протоколов. Однако данная публикация является переводной, и термины, использованные для описания структуры и конфигурации ЛУ, отличаются в зависимости от того переводчика, который переводил текст. Таким образом, используя термины классификации VITA при переводе на русский язык, необходимо также достигнуть консенсуса и устранить разночтения в русскоязычной терминологии.

Итак, как было сказано выше, по классификации VITA выделяют 4 типа изображения ЛУ: неизменные, реактивные, постреактивные и метастатические. Каждый тип ЛУ объединяет наиболее часто встречающиеся патогномоничные признаки:

1 тип. Неизменные (нормальные) ЛУ/ Non-metastatic (non-infiltrated) lymph nodes Normal lymph node. Для неизменных ЛУ наиболее характерными признаками и их сочетанием являются небольшой размер, продолговатая форма с сохранением гиперэхогенного мозгового слоя, окруженного гомогенным гипозоногенным корковым слоем, который прерывается гиперэхо-

генными воротами, переходящими в прилежащую перинодальную жировую ткань. Наиболее частый вариант васкуляризации — воротный кровоток.

2 тип. Реактивные ЛУ / Reactive lymph node. Реактивные ЛУ имеют продолговатую форму с сохранением гиперэхогенного мозгового вещества и ворот, с равномерным концентрическим диффузным утолщением коркового слоя. При цветовом или энергетическом доплеровском картировании кровотока в реактивных ЛУ усилен при сохранении центрального распределения сосудов от ворот к периферии (воротный кровоток).

3 тип. Постреактивные ЛУ/ Postreactive lymph node. Постреактивные ЛУ характеризуются наличием симптома жировых ворот, то есть широких ворот с прикорневым оттоком, увеличенным центральным гиперэхогенным мозговым веществом и тонкой корой. С возрастом корковое вещество часто истончается, а мозговое становится шире. Вследствие жирового замещения и заживления после воспаления, в постреактивном ЛУ можно наблюдать умеренно гипозоногенную зону, соответствующую чисто жировой ткани. Этот гипозоногенный центр всегда отделен от гипозоногенной коры гиперэхогенной линией (фиброваскулярной тканью), что приводит к появлению симптома «бутерброда». Этот вид не всегда является следствием жировой инволюции; это может быть нормальный вариант ЛУ в паховой и подмышечной областях, но никогда в области головы и шеи.

4 тип. Метастатические ЛУ/ Metastatic (infiltrated) lymph nodes. Метастатические ЛУ характеризуются измененной формой и утолщением коркового слоя, которое может быть эксцентричным при частичной опухолевой инфильтрации. Также может отмечаться смещение ворот и мозгового слоя к периферии. Эхогенность коркового слоя неоднородная или крайне гипозоногенная в сравнении с окружающими тканями. Нарушение целостности капсулы ЛУ, слияние ЛУ между собой с образованием конгломератов и наличие трансапсулярного кровотока являются патогномоничными признаками для метастатических ЛУ.

Таким образом, ЛУ, относящиеся к типу «неизменные» в классификации VITA, могли бы быть отнесены в Node-RADS к категории 1, реактивные и постреактивные ЛУ — к категории 2, ЛУ с патогномоничными признаками метастатического поражения, специфического поражения при лимфо-пролиферативном заболевании или сочетающие в себе несколько признаков наиболее характерных

для метастазов — к категории 4 и 5. ЛУ, по изображению которых невозможно их однозначно отнести к одной из 4 групп классификации VITA и которые сочетают в себе признаки доброкачественности и злокачественности, возможно объединить в категорию 3 — «сомнительные». Однако в классификации VITA при установке одного из четырех типов изображения остается неясным, к какой группе относить ЛУ, сочетающие в себе признаки из разных типов. Это то, с чем сталкиваются специалисты УЗИ в каждодневной работе. Один и тот же ЛУ может сочетать в себе признаки реактивных изменений и метастатического поражения. Остаются открытыми вопросы, как отразить в протоколе ультразвукового исследования степень онкологической обеспокоенности, а также как перечисление ультразвуковых признаков сделать понятным для клиницистов, как обозначить стратификацию риска злокачественных изменений в ЛУ, есть ли необходимость в рутинном УЗИ оценивать все критерии, предложенные VITA, целесообразно ли объединять ультразвуковые признаки ЛУ различных периферических областей (шейно-надключичные, подмышечные, пахово-бедренные).

Fragomeni et al в 2023 г. опубликовали результаты своего исследования Morphonode, целью которого было создание надежной мультимодальной модели на основе машинного обучения для распознавания метастатических и неметастатических паховых ЛУ у пациентов с раком вульвы [5]. Использование нейросетей и искусственного интеллекта для оценки патологических состояний уже успешно применялись в диагностике гинекологического рака, оценке подмышечных ЛУ у пациентов с раком молочной железы, шейных ЛУ при раке щитовидной железы с применением УЗИ, а также РКТ, МРТ и ПЭТ/КТ [6–12].

В исследовании Morphonode были включены женщины с гистологическим диагнозом инвазивного рака вульвы (первичная опухоль или рецидив), которые были кандидатами на паховую лимфодиссекцию. Все ультразвуковые параметры паховых ЛУ проспективно собирались в заранее заданной электронной форме в соответствии с действующей номенклатурой международного консенсуса по терминам и определениям, опубликованной группой VITA. Среди ультразвуковых признаков метастатического поражения толщина коры ЛУ более 3,5 мм и длина короткой оси свыше 7,4 мм продемонстрировали высокие статистические показатели (площадь под ROC-кривой (AUC)) состав их 79,3, 95 и 79,1, 95 % соответственно, а отрицательная прогностическая ценность (NPV) —

85,0, 95 %, при доверительном интервале (ДИ) 78,6–90,7 для них обоих.

Параметры толщины мозгового вещества и размер длинной оси были исключены, так как не влияли на классификацию. Короткая ось и толщина кортикального слоя были значимыми предикторами прогноза и предикторами риска метастазов в ЛУ; следовательно, их приоритет был необходимым. Отсутствие признаков мозгового вещества, наличие перинодального гиперэхогенного кольца, нарушение целостности капсулы также были хорошими прогностическими факторами и значимыми предикторами риска, поэтому их приоритет был очень высоким. Остальные шесть ультразвуковых параметров (эхогенность, очаговые внутриузловые включения, локализация сосудистого кровотока, утолщение коркового слоя, структура сосудистого кровотока, искажение корково-медуллярной границы) имели высокий приоритет и являлись достаточно хорошими предикторами прогноза и хорошими предикторами риска метастатического поражения.

Группирование ЛУ, форма и интенсивность кровотока имели низкую приоритетность для прогноза [5].

Подмышечные лимфатические узлы

Наиболее частой причиной метастатического поражения подмышечных ЛУ является рак молочной железы. По данным Radiopeadia, выделены следующие ультразвуковые признаки метастатического поражения подмышечных ЛУ, каждый из которых является достоверно значимым [13]:

1. Кортикальное утолщение (более 3 мм) с очаговыми выпуклостями или без них (особенно асимметричное, неравномерное или неоднородное). Это важный признак, который стал основополагающим, он описан в исследовании Bedi et al в 2008 г., затем и другими исследователями [14–16]:
 - I тип — гиперэхогенный ЛУ, кора не видна;
 - II тип — тонкий гипоехогенный корковый слой (менее 3 мм);
 - III тип — гипоехогенная кора толщиной более 3 мм, диффузное, но симметричное, корковое утолщение;
 - IV тип — генерализованная дольчатая гипоехогенная кора;
 - V тип — очаговая гипоехогенная корковая долька;
 - VI тип — полностью гипоехогенный узел с замещением ворот [14, 17].
2. Полная или частичная утрата или разрушение центральных жировых ворот (положительная

- прогностическая ценность (PPV — 58–97 %) [14, 18].
3. Полная или частичная замена ЛУ нечеткой или неравномерной массой.
 4. Округлая форма или неровные края.
 5. Соотношение размеров длинной и короткой оси менее 2.
 6. Наличие аномального периферического кровотока (признаки 3–6 относятся к умеренно подозрительными [14, 19]).
 7. Микрокальцификации в ЛУ, схожие с первичной опухолью.
 8. ЛУ с нечеткими или игольчатыми краями и перинодальная инфильтрация, экстраодальное распространение (прогноз плохой) [14, 20].

Лимфатические узлы шеи

ЛУ шеи — это наиболее сложная группа, так как в шейно-надключичную область метастазируют опухоли различной локализации головы и шеи. Также на шее встречаются метастазы рака щитовидной и околоушных желез, специфические проявления при лимфопролиферативных заболеваниях, туберкулезе, а также отдаленные метастазы опухолей желудка, почек, яичников и др. Однако до 90 % всех опухолей данной локализации имеют плоскоклеточное строение.

Ahuja et al на основе собственных исследований, а также на результатах других исследований выделил наиболее значимые ультразвуковые признаки метастатического поражения шейных ЛУ, которые используются и в настоящее время большинством специалистов [21]. К наиболее часто встречаемым признакам метастатических изменений в ЛУ шеи относятся:

- соотношение размеров короткой и длинной осей менее 0,5 [22–25];
- четкая граница, (нечеткие границы больше характерны для доброкачественных изменений, но могут указывать также на внекапсулярное распространение опухоли) [21, 26, 27];
- пониженная эхогенность относительной мышечной ткани (гиперэхогенные ЛУ характерны для метастазов щитовидной железы) [22, 28–31];
- кистозный некроз (также характерен при туберкулезе) [32–35];
- кальцификация (при опухолях щитовидной железы) [34, 36];
- периферическая васкуляризация [37–41];
- вспомогательные признаки, встречаемость которых возможна не только при метастатическом поражении: размер ЛУ (не может быть использован как критерий для того, чтобы отличить реактивные ЛУ от метастатических),

круглая форма (нельзя использовать как единственный параметр), наличие или отсутствие экзогенных ворот не может использоваться в качестве единственного критерия при оценке шейных ЛУ, матирование или слияние ЛУ (может встречаться помимо метастазов при туберкулезе, постлучевом отеке)[21].

Для лимфом наиболее важными признаками специфического поражения ЛУ являются: псевдокистозный вид, кистозный некроз, кальцификация, смешанная васкуляризация (наличие воротного и периферического кровотока) [21]. Метастазы меланомы могут локализоваться в самых различных периферических областях в зависимости от локализации первичного очага. К наиболее значимым ультразвуковым признакам метастазов меланомы в региональные ЛУ являются шарообразная форма, потеря центрального гиперэхогенного сигнала и усиление периферического кровотока [42, 43]. Как показало исследование, проведенное Аллахвердян Г.С. и соавт., к прямым УЗ-признакам относятся: наличие округлых гипоэхогенных включений в структуре ЛУ; локальная деформация внутреннего контура краевого синуса; наличие аваскулярных зон в структуре ЛУ на фоне усиленного кровотока [44].

Разработка классификации RADS для шейных лимфатических узлов

Первой попыткой создания структурированной ультразвуковой пятибалльной системы классификации CLN-RADS (Cervical Lymph Node Imaging Reporting and Data System) для ЛУ шеи стало пилотное исследование Ryu et al в 2016 г. [45]. Были выявлены достоверно значимые признаки метастатического поражения ЛУ шеи в серошкально режиме и с применением эластографии. К ультразвуковым признакам злокачественных изменений относились округлая форма — 71,6 % против 40,7 %, $p < 0,001$; отсутствие гиперэхогенных ворот — 81,7 % против 28,6 %, $p < 0,001$; наличие кальцификации — 19,3 % против 3,8 %, $p < 0,001$; периферический или смешанный сосудистый рисунок — 78 % против 26,4 %, $p < 0,001$; наличие жесткого компонента в структуре ЛУ с применением эластографии и эластометрии по шкале RTE (Real-Time Tissue Elastography) — 64,2 % против 24,7 %; $p < 0,001$ по сравнению с четырехбалльной системой оценки (от 10 до 90 %) жесткого компонента.

Другие признаки, такие, как граница, гиперэхогенность ворот, грубый некроз, сосудистый рисунок, не имели достоверно значимых различий доброкачественных и злокачественных изменений. Однако использование сложного программ-

ного обеспечения для проведения эластографии и эластометрии, требующее определенного навыка врачей УЗИ, в рутинном исследовании нецелесообразно как в случае с метастазами рака молочной железы, так и при плоскоклеточном раке головы и шеи, поскольку не отвечает практическим требованиям, которые ожидаются от применения пятибалльной шкалы оценки с использованием системы Node-RADS.

Ультразвуковая оценка Node-RADS(US)

В предложенной ультразвуковой классификации Node-RADS мы попытались объединить наиболее важные критерии из обеих предшествующих публикаций, сохраняя общие принципы присуждения баллов от 1 до 5 в оценке степени риска злокачественности ЛУ.

В табл. 1 выделены наиболее часто встречаемые ультразвуковые признаки ЛУ при различных локализациях метастазов, лимфоме, меланоме и доброкачественных изменениях. Для неизменных ЛУ шейной, подмышечной и паховой областей наиболее характерными признаками и их сочетанием являются небольшой размер, продолговатая форма, сохранение гиперэхогенного

мозгового слоя, окруженного гомогенным гипоэхогенным корковым слоем, который прерывается гиперэхогенными воротами, переходящими в прилежащую перинодальную жировую ткань. Наиболее частый вариант васкуляризации — воротный кровоток [46–49].

Метастатически измененные ЛУ имеют много общих признаков злокачественности независимо от принадлежности к той или иной периферической области. Не забывая об отдельных специфических особенностях, имеет смысл объединить все периферические ЛУ в единую классификацию для их оценки. Для ЛУ 1, 2 и 3 типов классификации VITA отношение размеров длинной оси (L) к короткой (S) не менее 2 — признак доброкачественности, а для типа 4 L/S менее 2 — признак злокачественности [4, 50]. Несмотря на то, что многие авторы в своих исследованиях выделяют критерий соотношения длинной и короткой оси S/L как значимый, исследование Morphonode считает критерий длинной оси неинформативным [5]. Так как критерий S/L отсутствует в существующей классификации Node-RADS, и вычисление соотношения усложняет классификацию, мы решили использовать только критерий формы и толщины

Таблица 1

Характерные ультразвуковые признаки ЛУ в зависимости от заболевания Characteristic ultrasound signs of lymph nodes depending on the disease

	Шейно-надключичные мтс	Подмышечные мтс	Паховобедренные мтс (VITA + Morphonode)	Лимфома	Меланома	Доброкачественные изменения
Толщина кортикального слоя	++++	++++	++++			++++
Утрата жировых ворот	++	++++	++		++++	
Округлая форма	+++	+++	++		++++	
Продолговатая форма		++				++++
Неровный игольчатый край	++++	++++	++++			
Микрокальцинаты	++++	++++				
Кистозный некроз	+++			++++		
Кортикальное утолщение более 3 мм		++++	++			
Воротный кровоток				+++		++++
Периферическая (аномальная) васкуляризация	+++	+++	+++	+++	++++	
Перинодальное гиперэхогенное кольцо			+++			
Отсутствии мозгового вещества			+++			
Гиперэхогенное мозговое вещество						++++
Нарушение целостности капсулы	++++		+++			
Общая эхогенность (псевдокистозный некроз)	++++		+++	++++	++++	
Гипоэхогенный корковый слой						++++

коркового слоя [22–25, 50, 51]. В результате была получена следующая классификация

Node-RADS(US) 1 — «доброкачественные» неизмененные ЛУ небольшого размера продолговатой бобовидной формы с тонким равномерным корковым слоем, наличие гиперэхогенных жировых ворот и мозгового слоя. Видимый кровоток отсутствует или минимальный, тип васкуляризации — воротный.

Для подмышечных ЛУ кора не видна или тонкий гипоэхогенный корковый слой (менее 3 мм).

Тактика: скрининговое обследование согласно возрасту.

Node-RADS(US) 2 — «доброкачественные» — реактивные и постреактивные ЛУ, бобовидной формы с сохранением равномерного или дольчатого коркового слоя однородной гомогенной или гетерогенной структуры (симптом «песка»), возможно концентрическое утолщение коры, частичное замещение мозгового слоя и исчезновение гиперэхогенных жировых ворот. Видимый кровоток определяется любой интенсивности, тип васкуляризации — воротный. Для подмышечных ЛУ характерна гипоэхогенная структура коркового слоя с толщиной более 3 мм в виде диффузного, но симметричного коркового утолщения. Изменения сопровождаются анамнезом перенесенных воспалительных изменений, вирусной инфекции.

Тактика: контрольное обследование через 2–4 нед или после окончания противовоспалительного лечения.

Node-RADS(US) 3 — «сомнительные» ЛУ: увеличены в размере от предыдущего исследования, не менее 2 мм по короткой оси (но могут быть не увеличены), продолговатой или округлой формы, гетерогенность структуры без специфических включений (кистозные изменения, кальцификации, микрокистозная и муцинозная структура), очаговое или эксцентрическое утолщение коры, появление единичных транскапсулярных сосудов. Для подмышечных ЛУ характерна генерализованная дольчатая гипоэхогенная кора более 3 мм.

Тактика: ТАБ под контролем УЗИ, биопсия или динамический контроль — зависит от влияния полученных результатов морфологического исследования на дальнейшую стратегию диагностических или лечебных мероприятий.

Node-RADS(US) 4 — ЛУ любого размера или не менее 3 см, округлая или шиповидная форма, гетерогенная структура, наличие кистозных включений, утрата жировых ворот и гиперэхогенного мозгового слоя, комбинированный тип кровотока.

Для подмышечных ЛУ характерен очаговый гипоэхогенный корковый слой.

Тактика: ТАБ под контролем УЗИ, биопсия с получением морфологической верификации диагноза.

Node-RADS(US) 5 — ЛУ любого размера или не менее 3 см в любом измерении, округлая или шиповидная форма, утрата жировых ворот и гиперэхогенного мозгового слоя, гетерогенная структура за счет специфических включений (кистозные изменения, кальцификации, микрокистозная и муцинозная структура), нарушение целостности капсулы, слияние в конгломерат, транскапсулярный тип кровотока, выраженная васкуляризация. Для подмышечных ЛУ: полностью гипоэхогенный узел с замещением ворот

Тактика: Морфологическая верификация диагноза.

Node-RADS(US) 6 — Метастатическое или специфическое поражение ЛУ при лимфопролиферативном заболевании, доказано цитологически и/или морфологически.

Выводы

Предложенная ультразвуковая классификация Node-RADS(US) является первым пилотным вариантом, который может быть применен в практической работе, позволит улучшить взаимопонимание между специалистами ультразвуковой диагностики первичного звена и специализированных онкологических учреждений, а также между диагностами и клиницистами, даст возможность клиницистам четко разработать тактику лечения, основываясь на диагностическом исследовании. Данная классификация в дальнейшем, возможно, потребует внесения новых данных, связанных с новыми результатами исследований, но уже сейчас на данном этапе позволит улучшить взаимопонимание между диагностами и клиническими врачами в интерпретации результатов УЗИ в оценке состояния лимфатических узлов.

Список литературы / References

1. Elsholtz FHJ, Asbach P, Haas M, et al. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. *Eur Radiol.* 2021 Aug;31(8):6116–24. DOI: 10.1007/s00330-020-07572-4.
2. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083600.
3. Ryu KH, Lee KH, Ryu J, et al. Cervical Lymph Node Imaging Reporting and Data System for Ultrasound of Cervical Lymphadenopathy: A Pilot Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Jun;206(6):1286–91. DOI: 10.2214/AJR.15.15381.

4. Fischerova D, Garganese G, Reina H, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of lymph nodes: consensus opinion from the Vulvar International Tumor Analysis (VITA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jun;57(6):861-79. DOI: 10.1002/uog.23617.
5. Fragomeni SM, Moro F, Palluzzi F, et al. Evaluating the Risk of Inguinal Lymph Node Metastases before Surgery Using the Morphonode Predictive Model: A Prospective Diagnostic Study in Vulvar Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 9;15(4):1121. DOI: 10.3390/cancers15041121.
6. Moro F, Albanese M, Boldrini L, et al. Developing and validating ultrasound-based radiomics models for predicting high-risk endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Aug;60(2):256-68. DOI: 10.1002/uog.24805.
7. Christiansen F, Epstein EL, Smedberg E, et al. Ultrasound image analysis using deep neural networks for discriminating between benign and malignant ovarian tumors: comparison with expert subjective assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):155-63. DOI: 10.1002/uog.23530.
8. Chiappa V, Interlenghi M, Salvatore C, et al. Using rADi-oMlcs and machine learning with ultrasonography for the differential diagnosis of myometrial tumors (the ADMIRAL pilot study). *Radiomics and differential diagnosis of myometrial tumors.* *Gynecol Oncol.* 2021 Jun;161(3):838-44. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.004.
9. Zheng X, Yao Z, Huang Y, et al. Deep learning radiomics can predict axillary lymph node status in early-stage breast cancer. *Nat Commun.* 2020 Mar 6;11(1):1236. DOI: 10.1038/s41467-020-15027-z.
10. Tahmasebi A, Qu E, Sevrukov A, et al. Assessment of Axillary Lymph Nodes for Metastasis on Ultrasound Using Artificial Intelligence. *Ultrason Imaging.* 2021 Nov;43(6):329-36. DOI: 10.1177/01617346211035315.
11. Song BI. A machine learning-based radiomics model for the prediction of axillary lymph-node metastasis in breast cancer. *Breast Cancer.* 2021 May;28(3):664-71. DOI: 10.1007/s12282-020-01202-z.
12. Lee JH, Ha EJ, Kim D, et al. Application of deep learning to the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer with CT: external validation and clinical utility for resident training. *Eur Radiol.* 2020 Jun;30(6):3066-72. DOI: 10.1007/s00330-019-06652-4.
13. Axillary lymph nodes Radiopeadia, Last revised by Gerard Carbo on 12 Aug 2021. — <https://radiopaedia.org/articles/axillary-lymph-nodes-1>
14. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):646-52. DOI: 10.2214/AJR.07.2460.
15. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, et al. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Nov;195(5):1261-7. DOI: 10.2214/AJR.10.4414.
16. Chung HL, Le-Petross HT, Leung JWT. Imaging Updates to Breast Cancer Lymph Node Management. *Radiographics.* 2021 Sep-Oct;41(5):1283-99. DOI: 10.1148/rg.2021210053.
17. Ковалева ЕВ, Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. Злокачественные опухоли. 2018;8(4):37-44. [Kovaleva EV, Danzanova TYu, Sinyukova GT, et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary- multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. *Malignant Tumours.* 2018;8(4):37-44. (In Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44.
18. Cho N, Moon WK, Han W, et al. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1731-7. DOI: 10.2214/AJR.09.3122.
19. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology.* 2000 May;215(2):568-73. DOI: 10.1148/radiology.215.2.r00ap20568.
20. Nottegar A, Veronese N, Senthil M, et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jul;42(7):919-25. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.259.
21. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging.* 2008 Mar 25;8(1):48-56. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0006.
22. Ahuja A, Ying M, King W, et al. A practical approach to ultrasound of cervical lymph nodes. *J Laryngol Otol.* 1997 Mar;111(3):245-56. DOI: 10.1017/s0022215100137004.
23. Tohnosu N, Onoda S, Isono K. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph node metastases in esophageal cancer with special reference to the relationship between the short to long axis ratio (S/L) and the cancer content. *J Clin Ultrasound.* 1989 Feb;17(2):101-6. DOI: 10.1002/jcu.1870170206.
24. Ying M, Ahuja A, Brook F, et al. Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med.* 1996 Jun;15(6):431-6. DOI: 10.7863/jum.1996.15.6.431.
25. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, et al. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology.* 1992 Apr;183(1):215-20. DOI: 10.1148/radiology.183.1.1549675.
26. Shozushima M, Suzuki M, Nakasima T, et al. Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Dentomaxillofac Radiol.* 1990 Nov;19(4):165-70. DOI: 10.1259/dmfr.19.4.2097226.
27. Johnson JT. A surgeon looks at cervical lymph nodes. *Radiology.* 1990 Jun;175(3):607-10. DOI: 10.1148/radiology.175.3.2188292.
28. Ying M, Ahuja AT, Evans R, et al. Cervical lymphadenopathy: sonographic differentiation between tuberculous nodes and nodal metastases from non-head and neck carcinomas. *J Clin Ultrasound.* 1998 Oct;26(8):383-9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0096(199810)26:8<383::aid-jcu2>3.0.co;2-e.
29. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology.* 1990 Nov;177(2):379-84. DOI: 10.1148/radiology.177.2.2217772.
30. Ahuja AT, Chow L, Chick W, et al. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clin Radiol.* 1995 Apr;50(4):229-31. DOI: 10.1016/s0009-9260(05)83475-0.
31. Som PM, Brandwein M, Lidov M, et al. The varied presentations of papillary thyroid carcinoma cervical nodal disease: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 Jun;15(6):1123-8. PMID: 8073982; PMCID: PMC8333449.
32. Ahuja A, Ying M. Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Oct;38(5):451-9. DOI: 10.1054/bjom.2000.0446.
33. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, et al. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1993;250(1):11-7. DOI: 10.1007/BF00176941.

34. King AD, Tse GM, Ahuja AT, et al. Necrosis in metastatic neck nodes: diagnostic accuracy of CT, MR imaging, and US. *Radiology*. 2004 Mar;230(3):720-6. DOI: 10.1148/radiol.2303030157.
35. Ahuja A, Ying M, Evans R, et al. The application of ultrasound criteria for malignancy in differentiating tuberculous cervical adenitis from metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol*. 1995 Jun;50(6):391-5. DOI: 10.1016/s0009-9260(05)83136-8.
36. Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, Hermans JJ, et al. Fixed Size of Enlarged Calcified Lymph Nodes in Esophageal Adenocarcinoma despite Complete Remission. *Case Rep Gastroenterol*. 2009 Jul 3;3(2):182-6. DOI: 10.1159/000226253.
37. Ariji Y, Kimura Y, Hayashi N, et al. Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Feb;19(2):303-7. PMID: 9504483; PMCID: PMC8338188.
38. Na DG, Lim HK, Byun HS, et al. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 May;168(5):1311-6. DOI: 10.2214/ajr.168.5.9129432.
39. Wu CH, Chang YL, Hsu WC, et al. Usefulness of Doppler spectral analysis and power Doppler sonography in the differentiation of cervical lymphadenopathies. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Aug;171(2):503-9. DOI: 10.2214/ajr.171.2.9694484.
40. Steinkamp HJ, Mäurer J, Cornehl M, et al. Recurrent cervical lymphadenopathy: differential diagnosis with color-duplex sonography. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994;251(7):404-9. DOI: 10.1007/BF00181966.
41. Ahuja AT, Ying M, Ho SS, et al. Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. *Clin Radiol*. 2001 Mar;56(3):197-201. DOI: 10.1053/crad.2000.0574.
42. Voit CA, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, et al. Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):4994-5000. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.0033.
43. Voit CA, Gooskens SL, Siegel P, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2280-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.05.027.
44. Аллахвердян ГС, Бердников СН, Маркина ИГ и др. Дифференциальная диагностика изменений в регионарных лимфатических узлах у больных меланомой кожи при ультразвуковом исследовании. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2021(3):71-88. [Allakhverdyan GS, Berdnikov SN, Markina IG, et al. Ultrasound in differential diagnosis of lymph node lesions in patients with cutaneous melanoma Ultrasound and functional diagnostics. 2021(3):71-88 (In Russian)]. doi 10.24835/1607-0771-2021-3-71-88.
45. Ryu KH, Lee KH, Ryu J, et al. Cervical Lymph Node Imaging Reporting and Data System for Ultrasound of Cervical Lymphadenopathy: A Pilot Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jun;206(6):1286-91. DOI: 10.2214/AJR.15.15381.
46. Pattanayak S, Chatterjee S, Ravikumar R, et al. Ultrasound evaluation of cervical lymphadenopathy: Can it reduce the need of histopathology/cytopathology? *Med J Armed Forces India*. 2018 Jul;74(3):227-34. DOI: 10.1016/j.mjafi.2017.04.005.
47. Rettenbacher T. Sonography of peripheral lymph nodes part 2: Doppler criteria and typical findings of distinct entities. *Ultraschall Med*. 2014 Feb;35(1):10-27; quiz 28-32. DOI: 10.1055/s-0033-1355593.
48. Vassallo P, Edel G, Roos N, et al. In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation. *Invest Radiol*. 1993 Aug;28(8):698-705. DOI: 10.1097/00004424-199308000-00009.
49. Chang JM, Leung JWT, Moy L, et al. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):500-15. DOI: 10.1148/radiol.2020192534.
50. Garganese G, Fragomeni SM, Pasciuto T, et al. Ultrasound morphometric and cytologic preoperative assessment of inguinal lymph-node status in women with vulvar cancer: MorphoNode study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar;55(3):401-10. DOI: 10.1002/uog.20378.
51. Khanna R, Sharma AD, Khanna S, et al. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. *World J Surg Oncol*. 2011 Feb 28;9:29. DOI: 10.1186/1477-7819-9-29.

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

Аллахвердиева Гонча Фаридовна — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического онкологического госпиталя «Лапино-2» группы компаний «Мать и дитя», Московская область.

Сведения об остальных авторах статьи

Данзанова Татьяна Юрьевна — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры ультразвуковой диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. Мудунов Али Мурадович — д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи, клинический онкологический госпиталь «Лапино-2» группы компаний «Мать и дитя», Московская область.

Буланов Михаил Николаевич — доктор мед. наук., профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики Областной клинической больницы, г. Владимир. Главный внештатный специалист по ультразвуковой диагностике министерства здравоохранения Владимирской области. Профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования НГУ им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород.

Шолохов Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва. Синюкова Галина Тимофеевна — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва.

Гажонова Вероника Евгеньевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Москва, заведующая кабинетом УЗ-ангиографии, врач ультразвуковой диагностики.

Зубарева Елена Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Бердников Сергей Николаевич — к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва.

Лепедату Павел Иванович — к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва.

Гудилина Елена Анатольевна — к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва.

Дронова Екатерина Леонидовна — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва.

Бацев Ахмед Фуаедович — к.м.н., онколог, онкохирург отделения опухолей головы и шеи, Клинический онкологический госпиталь «Лапино-2» группы компаний «Мать и дитя», Московская область.

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):42-52

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Ultrasound Assessment of the Condition of Peripheral Lymph Nodes (Literature Review).

Ultrasound Classification Node-RADS (US)

G.F. Allahverdieva¹, T.Yu. Danzanova^{2,3}, A.M. Mudunov¹, M.N. Bulanov^{4,5}, V.N. Sholohov², G.T. Sinyukova¹, V.E. Gaghonova⁶, E.A. Zubareva³, S.N. Berdnikov², P.I. Lepedatu², E.A. Gudilina², E.L. Dronova², A.F. Batcev¹

¹ Clinical Oncology Hospital “Lapino-2” of the Mother and Child Group of Companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dst., Moscow Region, Russia; goncha06@rambler.ru

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478.

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russia 117997.

⁴ Regional Clinical Hospital; 41 Sudogodskoye Shosse, Vladimir, Russia 600023

⁵ Institute of Medical Education of the Yaroslav-the-Wise Novgorod State University; 41, B. St. Petersburgskaya, Veliky Novgorod, Russia 173003.

⁶ Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19a, Marshala Timoshenko str., Moscow, Russia, 121359.

Abstract

The article is the consensus opinion of specialists involved in ultrasound examination, computed and magnetic resonance imaging of peripheral, abdominal and retroperitoneal lymph nodes, oncologists, authors of clinical recommendations of the Russian Society of Head and Neck Tumor Specialists based on an analysis of modern literary sources devoted to the problem of assessing the condition lymph nodes. The purpose of the publication is to bring ultrasound terms to uniform standards when describing lymph nodes, to introduce the Node-RADS system into the practice of ultrasound examination, to improve mutual understanding between diagnosticians and clinicians in the interpretation of ultrasound results in assessing the condition of lymph nodes, optimize the work of primary care ultrasound diagnostic doctors.

Key words: *ultrasound examination, lymph nodes, Node-RADS classification*

For citation: Allahverdieva GF, Danzanova TYu, Mudunov AM, Bulanov MN, Sholohov VN, Sinyukova GT, Gaghonova VE, Zubareva EA, Berdnikov SN, Lepedatu PI, Gudilina EA, Dronova EL, Batcev AF. Ultrasound Assessment of the Condition of Peripheral Lymph Nodes (Literature Review). Ultrasound Classification Node-RADS (US). Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):42-52. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-42-52

Information about the authors:

Allahverdieva G.F., <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

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

Mudunov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Bulanov M.N., <https://orcid.org/0000-0001-8295-768X>

Sholokhov V.N.: <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>

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

Gaghonova V.E. <https://orcid.org/0000-0003-4742-9157>

Zubareva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0193-0563>

Berdnikov S.N., <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>

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

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

Batcev A.F. <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

ПОДКАПСУЛЬНАЯ ГЕМАТОМА ПЕЧЕНИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ РЕТРОГРАДНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.В. Погребняков¹, С.М. Абдулкаримова¹, А.А. Загидуллина^{1,2}, А.Ш. Баймашев¹, Д.Ю. Францев¹, Э.Р. Виршке¹, Б.И. Долгушин¹

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

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

Контакты: Загидуллина Альбина Азатовна, zagidullina1albina2@gmail.com

Реферат

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) — малоинвазивная процедура, выполняемая с целью диагностики и лечения пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

Нами представлен клинический случай лечения пациентки 66 лет, поступившей в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения с клинико-рентгенологической картиной механической желтухи. С учетом дистальной локализации уровня блока пациентке была проведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) + ЭРХПГ с последующим ретроградным стентированием желчных протоков пластиковым стентом. Процедура осложнилась формированием подкапсульной гематомы правой доли печени. Подкапсульная гематома печени — редкое и потенциально летальное осложнение. Однако при ранней диагностике оно может быть успешно купировано как хирургическим путем, так и с помощью интервенционных радиологических методов в сочетании с консервативной терапией. Применение различных видов интервенционно-радиологических технологий способствовало стабилизации состояния пациентки, что позволило в дальнейшем подготовить пациентку к специфическому противоопухолевому лечению.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, подкапсульная гематома, селективная эмболизация печеночных артерий, желчный свищ, чрескожная чреспеченочная холангиостомия

Для цитирования: Погребняков И.В., Абдулкаримова С.М., Загидуллина А.А., Баймашев А.Ш., Францев Д.Ю., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. Подкапсульная гематома печени как осложнение ретроградного стентирования желчных протоков: клинический случай и обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):53-61.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-53-61

Введение

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с последующей папиллосфинктеротомией (ЭПСТ) и ретроградным стентированием желчных протоков — малоинвазивная процедура, выполняемая с целью диагностики и лечения при заболеваниях желчевыводящих путей и поджелудочной железы. При выполнении ЭРХПГ+ЭПСТ+ретроградное стентирование опытными специалистами различные осложнения наблюдаются в 2,5 % до 8 % случаев, а летальность составляет от 0,5 % до 1 % [1, 2]. Особое место среди них занимает подкапсульная гематома печени — редкое осложнение, которое может возникнуть после выполнения эндоскопического вмешательства. Во всем мире зарегистрировано несколько подобных случаев.

Клинический случай

Пациентка 66 лет, поступила в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в связи с механической желтухой, осложнившей основное заболевание — первично-множественное злокачественное образование (ПМЗО): 1) рак головки поджелудочной железы, 2) рак прямой кишки.

Из анамнеза известно, что ранее больная получила комбинированное лечение по поводу рака прямой кишки в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. В сентябре 2022 года пациентка впервые отметила появление желтушности склер и кожных покровов, наличие ахоличного стула и темного цвета мочи, кроме того, у пациентки появилась тяжесть в эпигастральной области и правом подребе-

рье. При этом в биохимическом анализе крови отмечено повышение общего билирубина до 110 мкмоль/л, преимущественно за счет прямого (91 мкмоль/л). По данным компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) с внутривенным контрастированием в головке поджелудочной железы было обнаружено образование размерами 3,0×3,2×3,8 см, отмечались признаки билиарной гипертензии (рис. 1).

В связи с клинической и лабораторно-инструментальной картиной механической желтухи онкологическим консилиумом на первом этапе пациентке было рекомендовано в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России выполнить декомпрессию желчных протоков. В настоящее время методом выбора билиарной декомпрессии при дистальном уровне блока являются эндоскопическое назобилиарное дренирование или ретроградное стентирование желчных протоков под сочетанным видеоскопическим и рентгеноскопическим контролем [3], что и было проведено (рис. 2).

На 4-е сут после ЭРХПГ у пациентки появились боли в эпигастральной области, которые не купировались приёмом нестероидных противовоспалительных средств. Была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) — выявлен умеренно выраженный поверхностный очаговый гастрит и небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. На момент осмотра данных за миграцию стента и нарушение эвакуации желчи не отмечено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) в проекции 7–8 сегментов правой доли печени определялось массивное образование размерами 10,0×6,0 см, неоднородной структуры с жидкостными участками и газом — подозрение на подпеченочный абсцесс. По данным КТ ОБП с внутривенным контрастированием, было выявлено подкапсульное объемное образование, локализующееся вдоль правой доли печени, размерами до 11,6×4,7×13,4 см, преимущественно жидкостной структуры с наличием геморрагических

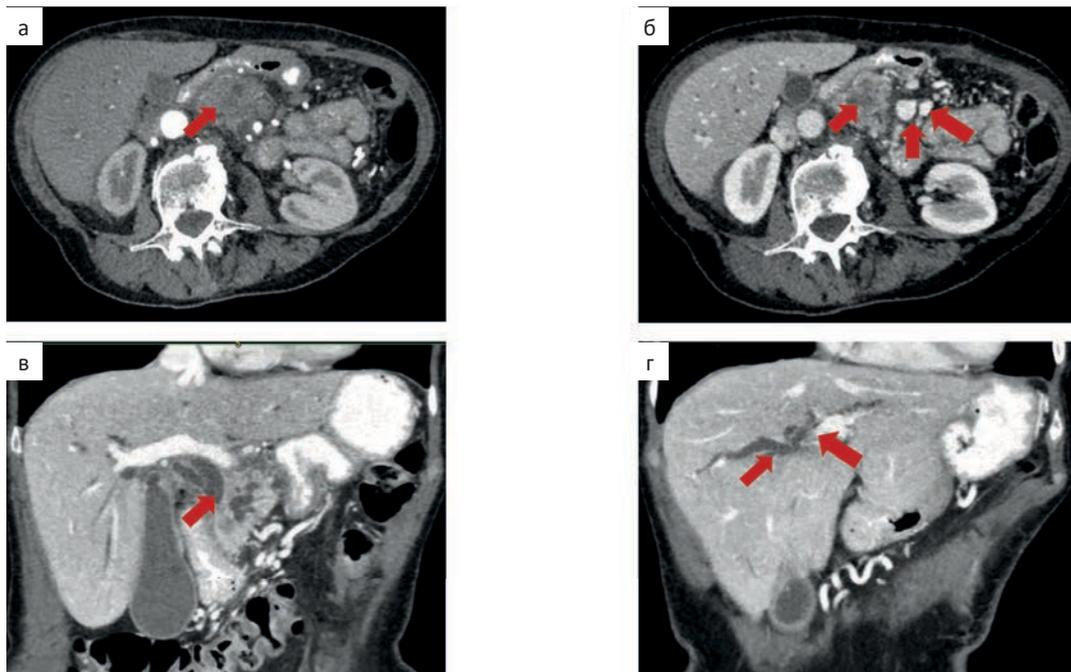


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. а — артериальная фаза, аксиальная проекция. В головке поджелудочной железы определяется гиповаскулярное узловое образование без четких контуров размерами до 3,5×4,0 см; б — венозная фаза, аксиальная проекция. Отмечено неравномерное накопление контрастного препарата ранее описанным узловым образованием в головке поджелудочной железы. Ствол верхней брыжеечной вены интактен (красные стрелки); в — венозная фаза, корональная проекция. Стрелкой указана зона конfluence желчных протоков. Отмечена дилатация желчных протоков на уровне долевых до 1,0 см; г — венозная фаза, корональная проекция. Расширение желчных протоков на уровне сегментарных до 0,8 см

Fig. 1. Abdominal computed tomography. а — arterial phase, the axial view. There is a hypovascularized nodular formation without clear contours up to 3.5 × 4.0 cm in size in the head of the pancreas; б — venous phase, the axial view. An irregular accumulation of the contrast was noted by the previously described nodular formation in the head of the pancreas. The trunk of the superior mesenteric vein is intact (an arrows); в — venous phase, the coronal view. The arrows indicate the bile duct confluence zone. Dilatation of the bile ducts was noted at the level of the lobar ones up to 1.0 cm; г — venous phase, the coronal view. There is expansion of the bile ducts at the segmental level up to 0.8 cm

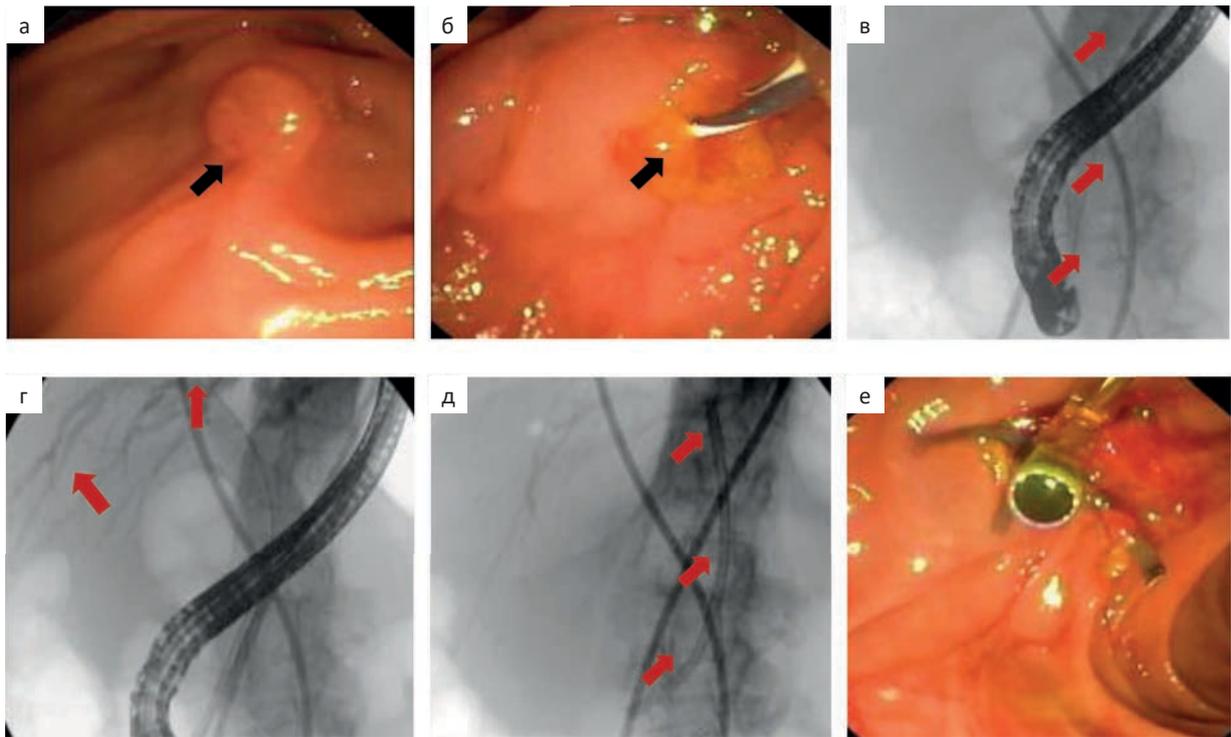


Рис. 2. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография с последующим стентированием желчных протоков (ЭРХПГ). а — визуализация зоны большого дуоденального сосочка; б — эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с канюляцией; в — катетеризация общего печеночного протока; г — ретроградная холангиопанкреатикография: визуализируются расширенные желчные протоки правой и левой долей печени. Рабочий проводник установлен в протоках правой доли печени. Дистальный конец проводника не визуализируется; д — обзорный снимок после имплантации пластикового стента; е — активное поступление желчи в просвет кишки после стентирования желчных протоков

Fig. 2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography followed by bile duct stenting (ERCP). a — visualization of the area of the major duodenal papilla; б — endoscopic papillosphincterotomy (EPST) with cannulation; в — catheterization of the common hepatic duct; г — retrograde cholangiopancreatography: dilated bile ducts of the right and left lobes of the liver are visualized. The working conductor is installed in the ducts of the right lobe of the liver. The distal end of the guidewire is not visualized; д — overview image after implantation of a plastic stent; e — Active flow of bile into the intestinal lumen after stenting of the bile ducts

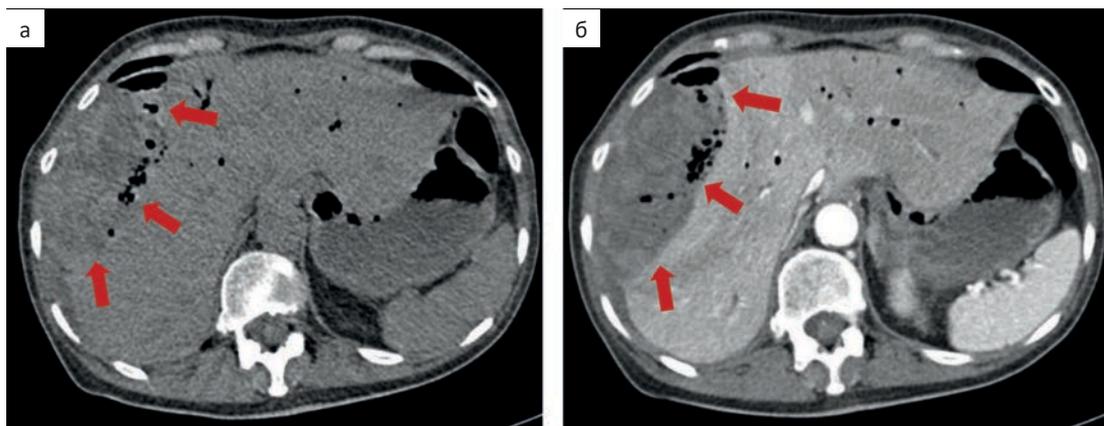


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Аксиальная проекция, нативная (а) и артериальная (б) фазы контрастирования. В проекции правой доли печени подкапсульно определяется образование с четкими и ровными контурами жидкой структуры с наличием геморрагических включений и пузырьков газа без признаков накопления контрастного вещества (стрелки).

Выявленное жидкостное скопление деформирует правый контур печени и компримирует ее

Fig. 3. Abdominal CT. Axial projection, native (a) and arterial (б) contrasting phases. In the projection of the right hepatic lobe, a subcapsular formation with clear and even contours has a liquid structure with the presence of hemorrhagic inclusions and gas bubbles without signs of accumulation of a contrast agent (arrows). The identified fluid accumulation deforms the right contour of the liver and compresses it

включений и пузырьков газа. Отмечено расширение желчных протоков с наличием в них газа (аэрохолия) (рис. 3).

При диагностической пункции выявленно-го образования получено густое содержимое с примесью крови и желчи. Выполнено чрескожное пункционное дренирование околопеченочного пространства в зоне сформировавшейся гематомы правой доли печени. Пациентка была повторно осмотрена и обсуждена на консилиуме — было принято решение о проведении интенсивной консервативной терапии и динамическом наблюдении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Гемодинамических нарушений за период наблю-

дения выявлено не было: гемоглобин 95 г/л, лейкоциты $3,86 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $92 \times 10^9/\text{л}$.

Однако в связи с эпизодом гипотензии и снижением гемоглобина в течение первых суток до 70 г/л было принято решение о выполнении диагностической ангиографии гепатопанкреатодуоденальной зоны и плоскодетекторной КТ-ангиографии, при которой была визуализирована зона экстравазации контрастного вещества из 6-й сегментарной ветви правой печеночной артерии (рис. 4 а-в).

Далее пациентке была выполнена селективная эмболизация сегментарной ветви правой печеночной артерии с имплантацией в афферентный сосуд 2 микроспиралей размерами $3 \times 0,3$ см

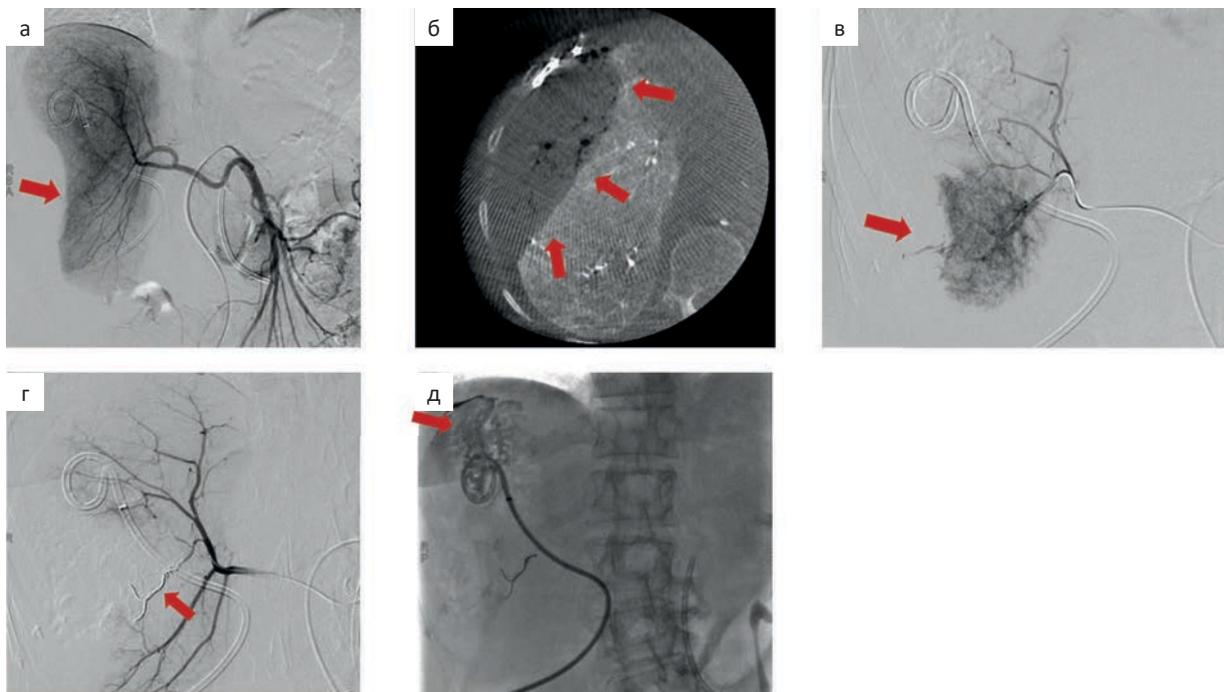


Рис. 4. а — Прямая ангиография сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны — вариант анатомии: правая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии. Подозрение на экстравазацию контрастного вещества в проекции 6-го сегмента печени (стрелка); б — плоскодетекторная компьютерная томография. В проекции правой доли печени подкапсульно сохраняется образование с четкими и ровными контурами жидкостной структуры с наличием геморрагических включений и пузырьков газа без признаков накопления контрастного вещества; в — прямая гепатикография. Выполнена селективная катетеризация ветви 6-й сегментарной артерии — выявлены признаки экстарвазации контрастного вещества; г — прямая гепатикография. Состояние после имплантации микроспиралей в сегментарную ветвь правой печеночной артерии — без признаков продолжающегося кровотечения; д — фистулография ранее установленного дренажа в околопеченочное пространство. Контрастное вещество растекается вдоль капсулы печени, поступления в правый латеральный канал и свободную брюшную полость не отмечено

Fig. 4. а — angiography of the vessels of the hepatopancreatoduodenal zone revealed a variant of anatomy: the right hepatic artery departs from the superior mesenteric artery. Suspicion of extravasation of the contrast agent in the projection of the 6th segment of the liver (an arrow); б — cone beam CT. In the projection of the right hepatic lobe a formation with clear and even contours of a liquid structure with the presence of hemorrhagic inclusions and gas bubbles without signs of accumulation of a contrast agent, remains subcapsular location; в — hepaticography. Selective catheterization of the 6th segmental artery branch was performed — signs of contrast medium extravasation were revealed; г — hepaticography. Condition after implantation of microcoils in the segmental branch of the right hepatic artery — without signs of ongoing bleeding; д — fistulography of previously established drainage into the perihepatic space. The contrast agent flows along the liver capsule

до полной остановки кровотока. При контрольной гепатикографии признаков продолжающегося кровотечения не выявлено (рис. 4г).

При повторном обсуждении в связи с отсутствием признаков продолжающегося кровотечения было принято решение о динамическом наблюдении и консервативной терапии в условиях ОРИТ. Гемодинамика за период наблюдения оставалась стабильной.

Однако через 6 ч после эндоваскулярного вмешательства отмечено одномоментное поступление до 200 мл геморрагического отделяемого по дренажу в околопеченочном пространстве. При контрольной КТ ОБП с внутривенным контрастированием отмечено появление свободной жидкости в брюшной полости и в малом тазу. В связи с чем выполнена диагностическая пункция брюшной полости под УЗ-контролем — получено геморрагическое содержимое.

Пациентка обсуждена на консилиуме и было принято решение о проведении экстренного хирургического вмешательства, что и было выполнено в объеме: лапаротомии, удалении подкапсульной гематомы печени, эвакуации свертков крови из околопеченочного пространства, санации и дренирования брюшной полости (рис. 5).

Послеоперационный период осложнился развитием сепсиса на фоне холангита и инфицированием жидкостной полости вдоль капсулы печени в зоне, ранее определяемой подкапсульной гематомы, правосторонним гидротораксом,

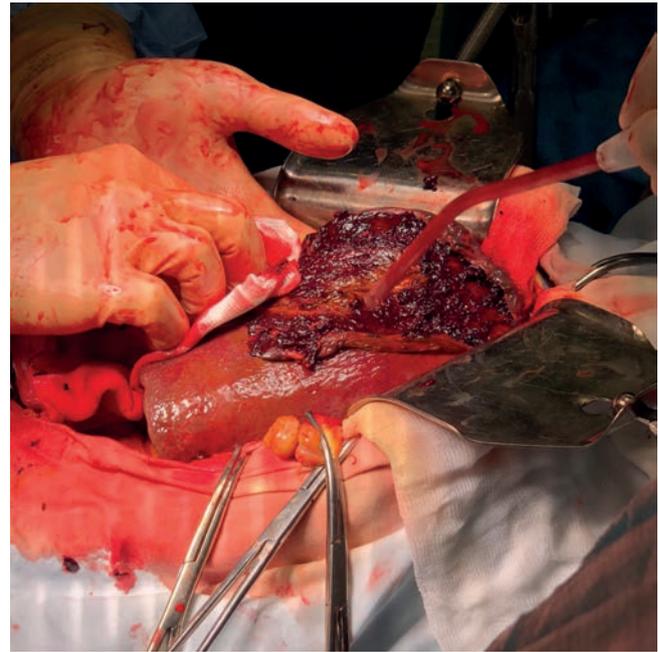


Рис. 5. Фото из операционной. Лапаротомия, вид послеоперационной раны после эвакуации гематомы. Признаков продолжающегося кровотечения не выявлено

Fig. 5. Photo from the operating room. Laparotomy, view of the postoperative wound after hematoma evacuation. There were no signs of ongoing bleeding

тромбоцитопенией, синдромом полиорганной недостаточности (печеночной, сосудистой), требующей введения вазотоников. При динамическом наблюдении в течение последующих 8 сут

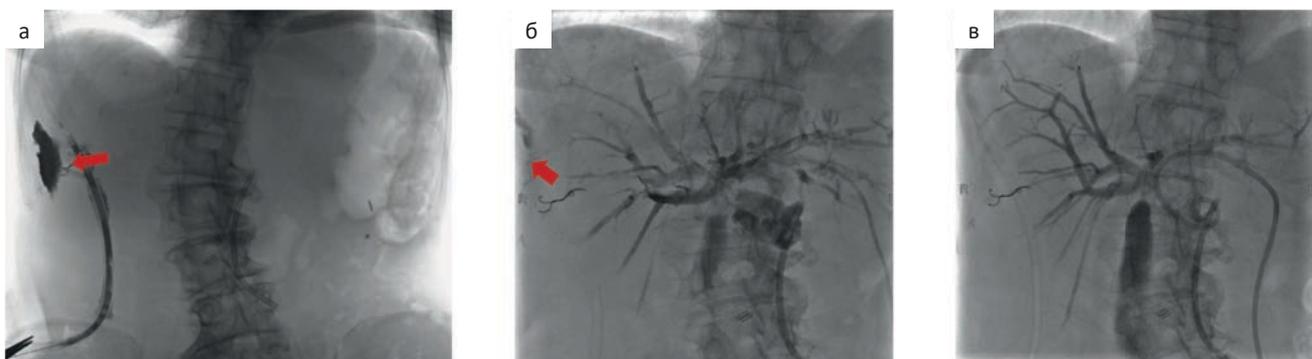


Рис. 6. Антеградное дренирование желчных протоков.

- а — фистулография послеоперационного дренажа. В правом латеральном канале в области ранее выявленной подкапсульной гематомы сохраняется затек контрастного препарата размерами до 5,0×3,0 см;
 б — прямая холангиопанкреатография — при тугом контрастировании отмечено поступление контрастного вещества за пределы желчных протоков за счет свищевых ходов в зону ранее выявленной гематомы;
 в — произведена чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС): установка холангиостомического дренажа левосторонним доступом с последующим наружным желчеотведением

Fig. 6. Antegrade drainage of the bile ducts. a — fistulography of postoperative drainage. In the right lateral canal in the area of the previously identified subcapsular hematoma a contrast agent streak remains up to 5.0×3.0 cm in size; b — direct cholangiopancreatography — with tight contrasting, the flow of a contrast agent outside the bile ducts due to a fistulous tract into the area of a previously identified hematoma was noted; в — percutaneous transhepatic cholangiostomy (PTCS): installation of cholangiostomic drainage with left-sided access, followed by external bile duct

на фоне проводимого медикаментозного лечения и дренирования правой плевральной полости по данным КТ ОБП отмечена положительная динамика в виде уменьшения жидкостной полости вдоль капсулы печени, свободной жидкости в брюшной и правой плевральной полостях. Была продолжена консервативная терапия с положительной динамикой, и пациентка была выписана из стационара на 21 сут после выполнения экстренного оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии. Однако через месяц в связи клиникой холангита, билиарной гипертензией и поступлением до 300 мл желчи по страховочному послеоперационному дренажу из правого латерального канала пациентка была вновь госпитализирована в отделение.

По данным контрольной МРТ ОБП отмечено прогрессирование заболевания в виде появления узловых образований в печени, а также нарастание желчной гипертензии за счет расширения желчных протоков на уровне долевых и общего печеночного протоков.

Онкологическим консилиумом было принято решение о проведении чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС) левосторонним доступом с последующим удалением пластикового стента.

После выполнения ЧЧХС и антибактериальной терапии клиника холангита была полностью купирована, отмечено резкое сокращение желчного отделяемого по послеоперационному дренажу, в связи с чем последний был удален. Через 2 нед пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии для проведения специфического противоопухолевого лечения.

Обсуждение

Подкапсульная гематома — редкое осложнение, которое может завершиться летальным исходом, в связи с чем его ранняя диагностика играет немаловажную роль. Однако механизм развития подобного осложнения до сих пор остаётся дискутабельным. Так, в изученных нами источниках специальной литературы выдвигается предположение, что перфорация эндоскопическим проводником периферических внутрипеченочных желчных протоков с одновременным повреждением мелких паренхиматозных сосудов может объяснить этот феномен. Гематома возникает в результате случайной перфорации или разрыва внутрипеченочного артериального сосуда малого калибра. При одномоментном повреждении артерии и желчного протока создаются условия для инфицирования

гематомы. Этим же можно объяснить наличие воздуха внутри гематомы [4, 5].

Повреждения двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желчных протоков во время проведения РХПГ, согласно классификации Starfer et al, делятся на четыре типа: тип I — повреждение медиальной или латеральной стенки ДПК, тип II — периапулярные повреждения ДПК, тип III — дистальные повреждения желчных протоков, чаще всего инструментами, тип IV — наличие воздуха ретроперитонеально, не требующего хирургического лечения [6].

В литературе описаны различные клинические симптомы, отмечающиеся при указанном осложнении: боль в животе (91 %), анемия (39,1 %), гипотензия (39,1 %), лихорадка (21,7 %) и перитонизм (13 %). Zarra et al в своем обзоре отметили, что лабораторные исследования не показали специфических изменений определенных показателей, за исключением снижения уровня гемоглобина [7]. УЗИ и КТ являются золотым стандартом диагностики и динамического наблюдения подкапсульных гематом [8, 9].

Cotton et al в мультивариантном анализе 462 осложнений после ЭРХПГ, отметили, что тяжелые или летальные последствия были ассоциированы с тяжелыми (ОШ 2,38) и инвалидизирующими (ОШ 7,65) системными заболеваниями, ожирением (ОШ 5,18), желчнокаменной болезнью (ОШ 4,08), гипертензией в протоках поджелудочной железы (ОШ 3,57) и сложными (3 степени) оперативными вмешательствами (ОШ 2,86) [10]. В нашей ситуации пациентка получила комбинированное лечение по поводу ПМЗО, которое включало хирургическое вмешательство и системную химиотерапию. Однако через 2 мес после закрытия трансверзостомы, у пациентки появилась клиника механической желтухи, для купирования которой ей было выполнено эндоскопическое вмешательство.

Неспецифические симптомы с поздним клиническим проявлением после ретроградного эндоскопического стентирования могут являться причиной поздней диагностики осложнений и несвоевременного начала их лечения (в диапазоне от 2 до 144 ч) [7]. В нашем случае у пациентки появились жалобы на боли в правом подреберье на 4-е сут после проведенного вмешательства, после чего были выполнены ЭГДС и УЗИ ОБП. Для уточнения природы обнаруженного при УЗИ массивного образования в проекции 7–8 сегментов печени было принято решение о проведении срочной КТ, которая подтвердила наличие подкапсульной гематомы.

В изученной нами литературе авторы предлагают различные методы лечения, основанные на оценке гемодинамики и клинической картины.

У стабильных пациентов с ограниченной периферической гематомой возможно консервативное лечение с профилактической антибиотикотерапией. Кроме того, ряд авторов указывают на важность контроля уровня гемоглобина и выполнения КТ брюшной полости [11, 12], что и было проведено в нашем случае.

При гемодинамической нестабильности, по мнению некоторых авторов, следует применять рентгеноэндоваскулярные или хирургические методы лечения [7, 12]. Хирургическое лечение заключается в лапароскопии/томии, эвакуации и дренировании гематомы, гемостазе, если это возможно, и последующем наблюдении с помощью КТ-контроля для оценки динамики процесса. Достойной альтернативой хирургическому лечению, согласно данным литературы, является селективная или суперселективная эмболизация пораженных сосудов или чрескожное дренирование гематомы [2, 12, 13]. В литературном обзоре, представленном Zizzo et al, 47,6 % пациентов лечились консервативно, 23,8 % пациентов получили лечение в виде чрескожного дренирования, 23,8 % пациентов была проведена эмболизация и только в 19 % случаев потребовалось хирургическое вмешательство [12]. В нашем случае после регистрации клинической картины продолжающегося кровотечения на следующий день после поступления в ОРИТ, была выполнена КТ-ангиография и проведена эмболизация кровоточащего сосуда и дренирование околопеченочного пространства. Однако в связи с наличием отрицательной динамики в виде появления свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу было выполнено оперативное удаление подкапсульной гематомы.

Следует отметить, что хотя подкапсульная гематома печени — редкое осложнение, по мнению большинства авторов, частота этого осложнения может быть недооценена, поскольку у большинства пациентов симптомы могут отсутствовать, а инструментальный мониторинг после ЭРХПГ проводится не часто [13, 14]. Пациентка из представленного нами клинического случая, несмотря на тяжелое течение послеоперационного периода в виде подкапсульной гематомы и гидроторакса, успешно достигла стабильных показателей и была выписана из стационара.

Существуют различные стратегии борьбы с билиарными свищами, которые чаще всего возникают после гепатопанкреатодуоденальных ре-

зекций [15, 16]. Стандартным лечением является адекватное чрескожное дренирование с установленным в брюшную полость катетером [15–17]. В дополнение к чрескожному интраабдоминальному дренированию ЧЧХС может улучшить заживление билиарной фистулы за счет отведения желчи из места её подтекания [17]. В нашем случае пациентке была проведена ЧЧХС, которая обеспечила адекватное желчеотведение с закрытием билиарного свища.

Заключение

Подкапсульная гематома печени — редкое и потенциально летальное осложнение после выполнения ЭРХПГ+ЭПСТ+ретроградного стентирования желчных протоков, которое при ранней диагностике, может быть купировано консервативно. Диагностика должна включать общий анализ крови, УЗИ и КТ органов брюшной полости. Кроме того, следует осуществлять динамический контроль с целью своевременного определения отрицательной динамики в виде увеличения размеров подкапсульной гематомы и присоединения инфекционных осложнений. В представленном случае с целью купирования развившихся осложнений после эндоскопического вмешательства, наряду с хирургическими, были применены различные интервенционные радиологические технологии, которые позволили купировать клинические проявления столь тяжелого осложнения.

Список литературы / References

1. Hart R, Classen M. Complications of diagnostic gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*. 1990 Sep;22(5):229-33. DOI: 10.1055/s-2007-1010734.
2. Fei BY, Li CH. Subcapsular hepatic haematoma after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an unusual case. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 7;19(9):1502-4. DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1502.
3. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015.
4. Petit-Laurent F, Scalone O, Penigaud M, et al. Hématome sous-capsulaire hépatique après cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique: description d'un cas clinique et revue de littérature [Subcapsular hepatic hematoma after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: case report and literature review]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Aug-Sep;31(8-9 Pt 1):750-2. (In French). DOI: 10.1016/s0399-8320(07)91937-5.
5. Orellana F, Irrarrazaval J, Galindo J, et al. Subcapsular hepatic hematoma post ERCP: a rare or an underdiagnosed complication? *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 2 UCTN:E108-9. DOI: 10.1055/s-0031-1291493.
6. Stapfer M, Selby RR, Stain SC, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg*. 2000 Aug;232(2):191-8. DOI: 10.1097/0000658-200008000-00007.

7. Zappa MA, Aiolfi A, Antonini I, et al. Subcapsular hepatic haematoma of the right lobe following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(17):4411-4415. DOI: 10.3748/wjg.v22.i17.4411.
8. Priego P, Rodríguez G, Mena A, et al. Hematoma subcapsular hepático tras CPRE [Subcapsular liver hematoma after ERCP]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 Jan;99(1):53-4. Spanish. DOI: 10.4321/s1130-01082007000100014.
9. Nari GA, Preciado Vargas J, Rosendo Ballesteros N. Una rara complicación de la CPRE: el hematoma subcapsular hepático [A rare complication of ERCP: sub-capsular liver haematoma]. *Cir Esp.* 2009 Apr;85(4):261-2. (In Spanish). DOI: 10.1016/j.ciresp.2008.04.002.
10. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jul;70(1):80-8. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.039.
11. Del Pozo D, Moral I, Poves E, et al. Subcapsular hepatic hematoma following ERCP: case report and review. *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E164-5. DOI: 10.1055/s-0030-1256267.
12. Zizzo M, Lanaia A, Barbieri I, et al. Subcapsular Hepatic Hematoma After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Case Report and Review of Literature. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(26):e1041. DOI: 10.1097/MD.0000000000001041.
13. Klímová K, Suárez CP, Asanza CG, et al. Subcapsular Hepatic Hematoma after ERCP: A Case Report and Revision of Literature. *Case Reports in Clinical Medicine.* 2018;3:161-6. DOI: 10.4236/crcm.2014.33039.
14. Horn TL, Peña LR. Subcapsular hepatic hematoma after ERCP: case report and review. *Gastrointest Endosc.* 2004 Apr;59(4):594-6. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)00013-6.
15. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications. *J Gastrointest Surg.* 2003 Feb;7(2):209-19. DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00193-2.
16. Fuks D, Piessen G, Huet E, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg.* 2009 Jun;197(6):702-9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.03.004.
17. Henry AC, Smits FJ, van Lienden K, et al. Biliopancreatic and biliary leak after pancreatoduodenectomy treated by percutaneous transhepatic biliary drainage. *HPB (Oxford).* 2022 Apr;24(4):489-97. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.08.941.

Вклад авторов

Загидуллина А.А., Погребняков И.В., Баймашев А.Ш.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация полученных данных.

Погребняков И.В., Абдулкаримова С.М., Францев Д.Ю., Виршке Э.Р.: разработка дизайна статьи, анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь. Долгушин Б.И.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь, редактирование.

Authors' contributions

Zagidullina A.A., Pogrebnyakov I.V., Baimashev A.Sh.: review of publications, writing the text of the article, analysis and interpretation of the obtained data.

Pogrebnyakov I.V., Abdulkarimova S.M., Frantsev D.Yu. Virshke E.R.: article design development, analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance. Dolgushin B.I.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance, editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Загидуллина Альбина Азатовна — ординатор, ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; eLibrary SPIN: 6569-7261.

Сведения об остальных авторах статьи

Погребняков Игорь Владимирович — к.м.н., заведующий отделением, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Абдулкаримова Сила Молдыевна — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Баймашев Артур Шамильевич — ординатор, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Францев Дмитрий Юрьевич — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Виршке Эдуард Рейнгольдович — д.м.н., заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Долгушин Борис Иванович — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела интервенционной радиологии, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Subcapsular Hepatic Hematoma after the Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Clinical Case and Literature Review

I.V. Pogrebnyakov¹, S.M. Abdulkarimova¹, A.A. Zagidullina^{1,2}, A.Sh. Baimashev¹, D.Yu. Frantsev¹, E.R. Virshke¹, B.I. Dolgushin¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 115478; zagidullina1albina2@gmail.com.

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

Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a minimally invasive procedure to diagnose and treat the biliary tract and pancreas' diseases.

We would like to present a clinical case of a 66-year-old patient, who underwent ERCP due to obstructive jaundice complicated by the subcapsular hematoma, 11.6×4.7×13.4 cm in size according to the computed tomography (CT), and by the left-sided hydrothorax after the hematoma was removed. The patient was successfully treated and discharged on the 15th day after drainage of the pleural cavity.

Subcapsular hematoma is a potentially lethal and rare complication that can be treated with a conservative therapy, if diagnosed at an early stage.

Key words: *subcapsular hematoma, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, percutaneous biliary drainage*

For citation: Pogrebnyakov IV, Abdulkarimova SM, Zagidullina AA, Baimashev ASh, Frantsev DYU, Virshke ER, Dolgushin BI. Subcapsular Hepatic Hematoma after the Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Clinical Case and Literature Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):53-61. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-53-61

Information about the authors:

Pogrebnyakov I.V., <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>
Abdulkarimova S.M., <https://orcid.org/0000-0003-0625-0986>
Zagidullina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>
Baimashev A.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-0299-7794>
Frantsev D.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>
Virshke E.R., <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>
Dolgushin B.I., <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

П.Г. Таразов

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

Контакты: Павел Гадельгараевич Таразов, tarazovp@mail.ru

Реферат

Представлен анализ источников литературы по внутриартериальной химиоинфузии при распространенном гепатоцеллюлярном раке. Сделано заключение, что этот метод лечения безопасен и эффективен при новообразованиях большого объема, а также осложненных опухолевым тромбозом воротной вены, когда другие технологии интервенционной радиологии (химиоэмболизация, радиоэмболизация) противопоказаны или малоэффективны. Полученные результаты послужили основанием для включения артериальной химиоинфузии в Южно-Азиатские практические рекомендации по лечению распространенного ГЦР. В рекомендациях США и Европейских стран, включая Россию, упоминания о ней отсутствуют. Учитывая тот факт, что химиоинфузия является относительно недорогой и технически несложной методикой, представляется актуальным исследование ее применимости, в том числе как этапа комбинированного лечения, у неазиатских, в том числе отечественных пациентов с распространенным ГЦР.

Ключевые слова: артериальная химиоинфузия, гепатоцеллюлярный рак, стадия BCLC «С», тромбоз воротной вены, интервенционная радиология

Для цитирования: Таразов П.Г. Артериальная химиоинфузия при распространенном гепатоцеллюлярном раке. Обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):62-67.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-62-67

Рентгеноэндоваскулярные вмешательства являются основным методом лечения нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Как правило, они показаны при промежуточной стадии заболевания «В» по классификации BCLC: это отражено в множестве клинических рекомендаций, включая отечественные [1–3].

Наиболее известными методами внутрисосудистого воздействия являются «обычная» химиоэмболизация смесью химиопрепарата с масляным контрастным веществом липиодом и последующей окклюзией питающих артерий гемостатической губкой (conventional transarterial chemoembolization, cTACE) и химиоэмболизация микросферами, насыщенными цитостатиком (drug-eluting beads, DEB-TACE). Эффект этих методов основан на факте двойного кровоснабжения нормальной ткани печени (70 % из воротной вены и 30 % из печеночной артерии) и практически изолированном артериальном питании опухолей. Селективное введение химиопрепарата с последующим перекрытием артериального кровотока вызывает некроз опухолевой ткани без значительного ишемического повреждения нормальной паренхимы. При стадии «В» по BCLC средняя

продолжительность жизни больных составляет от 20 до 30 мес, а 5-летняя выживаемость около 30 %.

К сожалению, учитывая вышеизложенное, эти методы не могут применяться при тромбозе воротной вены из-за риска некроза печени, а также при распространенном ГЦР, занимающем более 50 % объема печени, вследствие тяжелых осложнений, связанных с массивным некрозом большой опухоли [4, 5].

Менее доступным является метод радиоэмболизации или селективной внутриартериальной радиотерапии (selective internal radiation therapy, SIRT), который предполагает введение радиоактивных стеклянных или резиновых микрочастиц (как правило, бета-излучающего радионуклида иттрия-90) в артерии, питающие злокачественную опухоль [6, 7]. Этот коммерчески дорогой и требующий сложной логистики метод может применяться при ГЦР большого объема или осложненного тромбозом воротной вены, но используется крайне редко из-за весьма скромных результатов выживаемости [8–10].

При противопоказаниях к использованию указанных рентгеноэндоваскулярных

вмешательств пациентам назначают таргетную терапию препаратами сорафениб, ленватиниб, бевацизумаб [3]. К сожалению, результаты терапии при распространенном ГРЦ близки к разочаровывающим: при очень высокой стоимости препаратов ответ на лечение возникает лишь в 15–0 %, выживаемость составляет 5–9 мес [11, 12].

Показанием к таргетной терапии многие авторы считают резистентность к лечению посредством химиоэмболизации даже при стадии ГЦР BCLC «B» [13, 14]. Однако продолжительность жизни больных весьма низка: при циррозе печени Child B она составляет 5,3 мес, при Child A — 8,9 мес. Если имеется опухолевый тромбоз воротной вены, то этот показатель снижается до 3,7 мес [15].

В последнее время появляются публикации об использовании в качестве альтернативного лечения больных распространенным ГЦР химиоинфузии в печеночную артерию (ХИПА, hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC). Первые попытки такой терапии были предприняты более 50 лет назад, но сопровождались неудовлетворительными результатами и были оставлены. С появлением новых химиотерапевтических препаратов, совершенствования ангиографических аппаратов и инструментов, накопления врачами опыта выполнения ангиографических процедур и ведения больных в процессе терапии возможности ХИПА подверглись тщательному клиническому исследованию.

Практически все публикации по этой теме принадлежат исследователям из стран Азии: Японии, Китая, Южной Кореи.

Распространенный ГЦР большого объема

По данным обзора литературы Song et al [16], из 12 публикаций 2003–2012 гг. в 4 ХИПА была признана эффективной с продолжительностью жизни больных от 14 до 32 мес. Большинство новых исследований показало весьма многообещающие результаты.

Kim et al [17] использовали ХИПА через установленный артериальный порт у 180 больных. Высокодозный режим включал введение 5-фторурацила 500 мг/м² за 5 ч в дни 1–3 плюс цисплатин 60 мг/м² за 1–2 ч в день 2; низкодозный — уменьшение доз препаратов в 2 раза. Частота объективного ответа составила 15 %, а медиана общей выживаемости — 7,6 мес. Исследователи сделали вывод, что метод эф-

фективен при узловой гиперваскулярной форме ГЦР. Скромные результаты общей выживаемости они объяснили большим числом пациентов с инфильтративной формой и васкуляризацией по типу «кольца» (с бессосудистым центром), при которых ХИПА была малоэффективной.

По данным японского национального обзора первичного рака печени [18], где сравниваются результаты лечения больных распространенным ГЦР, использование ХИПА с 5-фторурацилом и цисплатином у 476 пациентов позволило добиться медианы выживаемости 14,0 мес по сравнению с 5,2 мес в контрольной группе без активного лечения.

Zaizen et al [19] стратифицировали по 83 больных, получавших терапию в виде ХИПА или сорафениба: медиана продолжительности в первой группе составила 15,6 против 11,0 мес. Вывод авторов: ХИПА эффективней, чем сорафениб, способствует улучшению показателей выживаемости у пациентов с распространенным ГЦР.

Многие авторы отмечают невысокую частоту ответа на лечение (15–20 %), но заметное увеличение выживаемости. Имеются сравнительные исследования ХИПА с другими, упомянутыми выше, методами терапии. Chen et al [20] из 600 больных стратифицировали 62 пары и сравнили эффективность ХИПА и химиоэмболизации. Инфузия состояла из введения оксалиплатина 100 мг/м² за 4 ч и ралитрексада 3 мг/м² за 1 ч; периодичность 1р/3 нед. Химиоэмболизацию выполняли с 50 мг эпирубицина в 5–20 мл липиодола и гемостатической губкой 1р/4–6 нед. В результате периоды без прогрессирования составили 6,7 против 4,0 мес, а показатели средней продолжительности жизни — 15 против 9 мес.

Li et al [21] также стратифицировали по 67 больных распространенным ГЦР, получавших лечение в виде ХИПА по схеме FOLFOX или масляную химиоэмболизацию. Частота объективного ответа составила 43 и 13 %, время без прогрессирования — 6,4 и 2,8 мес, а показатель продолжительности жизни — 13,9 и 6,0 мес; все различия оказались статистически достоверны. В следующем, многоцентровом исследовании результатов лечения ГЦР стадии BCLC «C», сравнение ХИПА по той же схеме с химиоэмболизацией, а также ХИПА с терапией сорафенибом (у более тяжелых больных) показало, что медиана средней

продолжительности жизни составила 27,8 мес по сравнению с 6,6 мес при химиоэмболизации, и 19,6 мес по сравнению с 7,5 мес для сорафениба; различия достоверны [22].

Li et al [23] сообщили, что ХИПА по схеме FOLFOX оказалась более эффективной, чем химиоэмболизация без окклюзирования печеночной артерии: ответ на лечение составил 46 % против 18 %, а медиана выживаемости — 23 против 16 мес. Эти данные весьма впечатлили одного из основоположников радиоэмболизации с ^{90}Y Salem [24]: он предположил, что более высокая эффективность ХИПА по сравнению с другими, более селективными эндоваскулярными методами может объясняться тем, что при этой методике химиопрепарат одновременно поступает во все отделы печени, а следовательно, во все опухолевые узлы, включая опухолевый тромб, при этом длительность инфузии иногда составляет до 27 ч.

ГЦР с опухолевым тромбозом воротной вены

Это самая тяжелая и прогностически неблагоприятная группа больных, однако в литературе имеются данные о применении ХИПА как альтернативы малоэффективных методов симптоматической, системной или таргетной терапии.

Ando et al [25] проводили ХИПА через установленный порт у 48 больных с опухолевым тромбозом ветвей воротной вены первого ($n = 34$) или второго порядка ($n = 14$). Внутривенно вводили 7 мг/м² цисплатина и 170 мг/м² 5-фторурацила в течение 5 сут, затем 2 дня перерыв, затем повторение цикла. Полный или частичный ответ на лечение наблюдали у 48 % больных. Показатели 1-2-3-5-летней кумулятивной выживаемости составили 45-31-25-11 %. Медиана средней продолжительности жизни у ответивших на лечение оказалась весьма высокой (31,6 мес), у не ответивших — 5,4 мес.

Ikeda et al [26] у 25 больных ГЦР, осложненным тромбозом ствола или долевых ветвей воротной вены, вводили внутривенно 65 мг/м² цисплатина один раз в 4–6 нед, максимально до 6 (медиана 3) циклов или до явного прогрессирования/токсичности. Частота объективных ответов составила 28 %, а общая средняя продолжительность жизни — 7,6 мес; показатели 1-2-3-летней выживаемости 40-36-20 %. Авторы охарактеризовали метод

как средней эффективности с умеренной токсичностью.

Liu et al [27] провели систематический обзор 6 исследований, включавших 417 больных ГЦР с опухолевым тромбозом воротной вены. Такие показатели, как ответ на лечение, период без прогрессирования, общая продолжительность жизни при ХИПА оказались достоверно выше, чем при терапии сорафенибом.

Hu et al [28] сравнили эффективность ХИПА и масляной химиоэмболизации. ХИПА осуществляли по следующей схеме: оксалиплатин 35–40 мг/м² за 2 ч, 5-фторурацил 600–800 мг/м² за 22 ч, повторение в течение 3 сут, 1 р/4 нед, до 6 циклов. Химиоэмболизацию выполняли суперселективно с 40–60 мг эпирубина с липидолом и гемостатической губкой. Довольно сложная схема ХИПА принесла хороший результат: ответ на лечение наблюдался у 59 % против 23 %, период без прогрессирования — 9,6 против 1,5 мес, общая продолжительность жизни — 20,8 против 4,0 мес.

Kosaka et al [29] у 51 больного ХИПА 5-фторурацилом и цисплатином комбинировали с конформной лучевой терапией 30–45 Гр в зависимости от нарушения функции печени. Частота ответа на лечение со стороны опухоли составила 14 %, опухолевого тромба — 51 %. Тяжелых осложнений не было, медиана средней продолжительности жизни 12,1 мес. Авторы посчитали метод безопасным и хорошо переносимым.

Некоторые авторы с тем или иным успехом использовали комбинацию ХИПА и иммунотерапии. Eun et al [30] у 52 больных выполняли ХИПА 5-фторурацилом 750 мг/м² и цисплатином 25 мг/м² в течение 4 сут, у части больных добавляли подкожно 3 млн ед. интерферона- α ; циклы повторяли через 3-4 нед. Объективный ответ наблюдали у 57 %. Медиана продолжительности жизни у ответивших на лечение составила 14 мес, 6-12-24-месячная выживаемость 89-83-25 %. Исследователи отметили высокую частоту ответа на лечение и отсутствие эффекта от добавления интерферона.

Гораздо лучшие результаты получили Kasai et al [31], использовав у 59 пациентов комбинацию ХИПА 5-фторурацилом (250 мг за 5 ч в течение 5 дней, затем 2 дня перерыв) с подкожным введением 50–100 мг интерферона- α -2b 1р/4 нед. Ответили на лечение 67 % больных. Кумулятивная общая выживаемость в течение 1, 2 и 3 лет составила 74-53-44 %, а медиана

продолжительности жизни — целых 29,9 мес. Авторы признали метод высокоэффективным, но требующим изучения в проспективных рандомизированных исследованиях.

Такую же схему использовали Wu et al [32] у 55 больных, однако получили более скромные результаты: медиана общей продолжительности жизни составила 14,7 мес, 1-летняя выживаемость 48 %. Эти показатели были значительно лучше, чем в контрольной группе поддерживающей терапии: 4,5 мес и 0 %. Исследователи заключили, что ХИПА увеличивает показатели выживаемости, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

Wu et al [33] сравнили эффективность ХИПА (доксорубин 50 мг/м² за 10 мин и цисплатин 65 мг/м² за 3 ч, 1 р/мес) с иммунотерапией и комбинацией этих двух методов у 130 пациентов ГЦР с сосудистой инвазией. Объективный ответ основной опухоли на лечение составил 23 %, 26 %, 50 %, опухолевого тромба — 40 %, 50 % и 90 %, последние показатели оказались статистически значимыми. Показатели 1-летней выживаемости были 45 %, 31 % и 68 % ($p = 0,1$).

По данным Fu et al [34], ХИПА по схеме FOLFOX может использоваться в качестве индукционного метода перед таргетной терапией: медиана средней продолжительности жизни 89 больных возросла с 13,8 мес в контрольной группе из 53 человек до 26,3 мес.

Полученные результаты послужили основанием для включения ХИПА наряду с радиоэмболизацией и таргетной терапией в Южно-Азиатские практические рекомендации по лечению распространенного ГЦР [35, 36]. Метод ХИПА представляется более эффективным и менее дорогостоящим по сравнению с указанными. В рекомендациях США и Европейских стран, включая Россию, упоминания о ХИПА как методе лечения распространенного ГЦР отсутствуют.

Перспективными представляются комбинации ХИПА с другими упомянутыми выше методами системной и локорегионарной терапии [29–34]. Интересной комбинацией может оказаться сочетание химиоэмболизации с ХИПА: первая вызовет некроз основных опухолевых узлов, вторая — окажет воздействие на оставшиеся жизнеспособные клетки, метастазы и опухолевый тромб [37]. Подобную комбинацию мы давно успешно применяем при

холангиокарциноме, метастазах печени, раке поджелудочной железы [38].

Заключение

Обзор современной литературы свидетельствует о том, что ХИПА показывает хорошие результаты у азиатских больных ГЦР большого объема и/или осложненного опухолевым тромбозом воротной вены. Учитывая тот факт, что ХИПА является относительно недорогой и технически несложной методикой, представляется актуальным ее исследование у неазиатских, в том числе отечественных пациентов с распространенным ГЦР.

Список литературы / References

1. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognostic prediction and treatment recommendation: The 2022 update J Hepatol. 2022;76(3):681-93. DOI: 101016/j.jhep202111018.
2. Бредер ВВ, Лактионов КП. Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии BCLC B — официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов злокачественные опухоли. 2016;(4):29-35 [Breder VV, Laktionov KP. Hepatocellular carcinoma of intermediate stage BCLC B — official recommendations as a strategy of basic treatment and point of counting out in evaluation of efficacy of new approaches. Malignant Tumors. 2016;(4):29-35. DOI: 1018027/2224-5057-2016-451-29-35 (in Russian)].
3. Бредер ВВ, Балахнин ПВ, Виршке ЭР и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком: практические рекомендации RUSSCO #3S2, 202025 Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):450-69 [Breder VV, Balachnin PV, Virshke ER, et al. Practical recommendations for medical treatment of patients with hepatocellular carcinoma: Practical recommendations RUSSCO #3S2. 202025 Malignant Tumors. . 2020;10 (3s2-1):450-69. DOI: 1018027/2224-5057-2020-10-3S2-25 (in Russian)].
4. Cerrito L, Annicchiarico BE, Iezzi R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: Beyond the known frontiers (review). World J Gastroenterol. 2019;25(31):4360-82. DOI: 103748/wjgv25i314360.
5. Krieg S, Essing T, Krieg A, et al. Recent trends and in-hospital mortality of transarterial chemoembolization (TACE) in Germany: A systematic analysis of hospital discharge data between. 2010 and. 2019. Cancers. 2022;14(9):2088. DOI: 103390/cancers14092088.
6. Таразов ПГ, Поликарпов АА, Иванова АА Артериальная радиоэмболизация злокачественных опухолей печени стеклянными микросферами иттрия-90: первый опыт/ Диагностическая и интервенционная радиология. 2014;8(4):59-66 [Tarazov PG, Polikarpov AA, Ivanova AA. Arterial radioembolization of liver malignancies by glass microspheres of yttrium-90: First experience Diagnostic and Interventional Radiology. 2014;8(4):59-66. DOI: 1025512/DIR201408406 (In Russian)].
7. Каприн АД, Иванов СА, Кучеров ВВ и др. Радиоэмболизация печени: исторические очерки и первые отечественные результаты Онкология (журнал им. П.А. Герцена). 2021;10(5):5-12. [Kaprin AD, Ivanov SA, Kucherov

- VV, et al. Radioembolization of the liver: Historical notes and first domestic results. *Onkology (PA Gertzen Journal)*. 2021;10(5):5-12. DOI: 1017116/onkolog2021100515 (In Russian)].
8. Alsultan AA, Braat AJAT, Smits MLJ, et al. Current status and future direction of hepatic radioembolization (review)/ *Clin Oncol*. 2021;33(2):106-16. DOI: 101016/jclon202012003.
 9. Frantz S, Matsuoka L, Vaheesan K, et al. Multicenter evaluation of survival and toxicities of hepatocellular carcinoma following radioembolization: Analysis of the RESIN registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32(6):845-52. DOI: 101016/jjvir202103535.
 10. Kwee SA, Wong LL, Sato MM, et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma with major vascular invasion: A nationwide propensity score-matched analysis with target trial emulation *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32(9):1258-66 E6. DOI: 101016/jjvir20210701.
 11. Ahmed S, Gordon L, Dueck D-A, et al. Current status of systemic therapy in hepatocellular cancer (review). *Dig Liver Dis*. 2021;53(4):397-402.
 12. Yacoub JH, Mauro D, Moon A, et al. Therapies of hepatocellular carcinoma: Overview, clinical indications, and comparative outcome evaluation Part two: Noncurative intention. *Abdom Radiol*. 2021;46(8):3540-8. DOI: 101007/s00261-021-03074-z.
 13. Kang H, Lee HW Current role of systemic therapy in transarterial chemotherapy refractory hepatocellular carcinoma patients (review). *Int J Gastrointest Interv*. 2021;10(4):183-8. DOI: 1018528/ijgii210046.
 14. Kudo M. New treatment paradigm with systemic therapy in intermediate-stage hepatocellular carcinoma (review). *Int J Clin Oncol*. 2022;27(7):1110-9. DOI: 101007/s10147-022-02166-0.
 15. Lee S, Kang JH, Kim DY, et al. Prognostic factors of sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients with failure of transcatheter embolization. *Hepatology Int*. 2017;11(3):291-9. DOI: 101007/s12072-017-9792-3.
 16. Song MJ Hepatic artery infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3843-9. DOI: 103748/wjgv21i133843.
 17. Kim B, Won JH, Kim J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: Radiologic and clinical factors predictive of survival. *Am J Roentgenol*. 2021;216(6):1566-72. DOI: 102214/AJR2023213.
 18. Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1904-7. DOI: 101038/bjc2013542.
 19. Zaizen Y, Nakano N, Fukumori K, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for intrahepatic advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancers*. 2021;13(21):5282. DOI: 103390/cancers13215282.
 20. Chen S, Yuan B, Yu W, et al. Comparison of arterial infusion chemotherapy and chemoembolization for locally advanced hepatocellular carcinoma: A multicenter retrospective study. *J Gastrointest, Surg*. 2022;26(11):2292-300. DOI: 101007/s11605-022-05421-x.
 21. Li S, Lyu N, Han X, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus transarterial chemoembolization as initial treatment for locally advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score-matching analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32(9):1267-76. DOI: 101016/jjvir202106008.
 22. Li S, Mei J, Wang Q, et al. Transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX for advanced hepatocellular carcinoma: A multi-center propensity score matched analysis of real-world practice. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(5):631-45. DOI: 1021037/hbsn20200314.
 23. Li Q-J, He M-K, Chen H-W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):150-60. DOI: 101200/JCO2100608.
 24. Salem R Hepatic arterial infusion chemotherapy for large hepatocellular carcinoma: Ready for prime time? (Editorial). *J Clin Oncol*. 2022;40(2):118-9. DOI: 101200/JCO2102392.
 25. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Analysis of 48 cases. *Cancer*. 2002;95(3):588-95. DOI: 101002/cncr10694.
 26. Ikeda M, Okusaka T, Furuse J, et al. A multi-institutional phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(2):463-70. DOI: 101007/s00280-013-2222-x.
 27. Liu M, Shi J, Mou T, et al. Systematic review of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(8):1277-87. DOI: 101111/jgh15010.
 28. Hu J, Bao Q, Cao G, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using oxaliplatin plus 5-fluorouracil versus transarterial chemoembolization/embolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(7):996-1005. DOI: 101007/s00270-019-02406-3.
 29. Kosaka Y, Kimura T, Kawaoka T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with radiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the main trunk or bilobar of the portal vein. *Liver Cancer*. 2021;10(2):151-60. DOI: 101159/000513706.
 30. Eun JR, Lee HJ, Moon HJ, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using high-dose 5-fluorouracil and cisplatin with or without interferon-alpha for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(12):1477-86. DOI: 103109/00365520903367262.
 31. Kasai K, Ushio A, Kasai Y, et al. Therapeutic efficacy of combination therapy with intra-arterial 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon α -2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*. 2012;118(13):3302-10. DOI: 101002/cncr26648.
 32. Wu J, Huang W-J, Wang H-Y, et al. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with subcutaneous injection of pegylated interferon alpha-2b in treating unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Med Oncol*. 2015;32(3):65. DOI: 101007/s12032-015-0491-4.
 33. Wu J-C, Hong T-C, Wu H-T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy and immune checkpoint inhibitors, alone or in combination, in advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A single-centre experience in Taiwan. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14(2):849-62. DOI: 1021037/jgo-22-858.
 34. Fu Y, Peng W, Zhang W, et al. Induction therapy with hepatic arterial infusion chemotherapy enhances the efficacy of lenvatinib and pd1 inhibitors in treating hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*. 2023;58(4):413-24. DOI: 101007/s00535-023-01976-x.
 35. Chen L-T, Martinelli E, Cheng A-L, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: A TOS-ESMO initiative endorsed by

- CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO. Ann Oncol. 2020;31(3):334-51. DOI: 101016/jannonc201912001.
36. Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition). Liver Cancer. 2020;9(6):682-720. DOI: 101159/000509424.
37. Ge N, Wang H, He C, et al. Optimal interventional treatment for liver cancer: HAIC, TACE or iTACE? (review). J Intervent Med. 2023;6(2):59-63. DOI: 101016/jjimed202303001.
38. Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство в 3-х томах. Под ред. БИ Долгушина. М.: 2022. 783 с. ISBN 978-5-88429-265-9.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе

Таразов Павел Гадельгараевич — г.н.с., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):62-67

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Arterial Infusion Chemotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Review of the Literature

P.G. Tarazov

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

Abstract

This review summarizes the literature data about hepatic artery infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. This method is safe and effective in tumors of very large volume and also in cases of portal vein tumor thrombosis when other interventional technologies (chemoembolization, radioembolization) are contraindicated or ineffective. Good results are the reasons for inclusion hepatic artery infusion chemotherapy in South-Asia clinical recommendations for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma, but this method fails to attend in USA and European guidelines. Arterial infusion chemotherapy looks like non-expensive and technically simple procedure. It's use in American and European patients including Russia is topical.

Key words: *hepatic artery infusion chemotherapy, hepatocellular carcinoma, stage BCLC "C", portal vein thrombosis, interventional radiology*

For citation: Tarazov P.G. Arterial Infusion Chemotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Review of the Literature. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):62-67. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-62-67

Information about the author:

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

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ТРЕХМЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Н.С. Демченко, Д.Я. Иозефи, М.А. Винидченко, А.Н. Шевченко, Е.М. Франциянц

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России; Россия, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63.

Контакты: Демченко Николай Сергеевич, demchenko_ns@mail.ru

Реферат

Введение: В онкоурологии важно не только выявить рак предстательной железы (РПЖ), необходимо обнаружить опухоль с потенциальной возможностью смертельного исхода. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) до проведения биопсии предстательной железы необходима, чтобы улучшить выявление клинически значимого РПЖ.

Цель: Провести оценку целесообразности применения прицельной биопсии предстательной железы на основе разработанного оригинального подхода путем использования трехмерных моделей, построенных на основе данных мпМРТ.

Материал и методы: С 2017 по 2021 гг. в НМИЦ онкологии 126 пациентам была проведена системная трансректальная биопсия предстательной железы, дополненная МРТ-прицельной биопсией. В качестве контрольной группы в исследование включены 115 пациентов с традиционной трансректальной биопсией, выполненной в НМИЦ онкологии в 2017–2020 гг. Перед биопсией всем пациентам выполнялась мпМРТ. Полученные данные МРТ основной группы обрабатывались на рабочей станции, после чего строились модели предстательной железы предполагаемого опухолевого процесса по разработанной нами методике.

Результаты: После проведения трансректальной прицельной биопсии предстательной железы на основе 3D-моделей гистологические результаты сопоставлялись с данными мпМРТ, выполненной всем пациентам до биопсии. Среди 126 пациентов основной группы изменения при мпМРТ по системе PI-RADS v2.1 распределились следующим образом: у 48 пациентов оценка по шкале PI-RADS составляла 3 балла, у 32 — 4 балла, у 46 — 5 баллов. Среди 115 пациентов контрольной группы изменения при мпМРТ по системе PI-RADS 2.1 распределились следующим образом: у 44 пациентов оценка по шкале PI-RADS составляла 3 балла, у 26 — 4 балла, у 45 — 5 баллов. Среди пациентов с 3 баллами по шкале PI-RADS, которым была выполнена прицельная биопсия, РПЖ был диагностирован у 7 пациентов (14,5 %), у 19 пациентов (59,4 %) с 4 баллами по PI-RADS и у 38 пациентов (82,6 %) со значением PI-RADS 5. У 4 пациентов (8,3 %) с 3 баллами по PI-RADS был выявлен клинически значимый РПЖ. Среди пациентов с PI-RADS 4 — клинически значимый РПЖ найден у 11 (34,4 %). У пациентов с PI-RADS 5 клинически значимый РПЖ выявлен у 33, что составило 71,7 %. При традиционной методике биопсий из 115 инвазивных процедур РПЖ выявлен у 41 больного (35,6 %), клинически значимый РПЖ выявлен у 22, что составило 19,1 %. Среди 44 пациентов контрольной группы с 3 баллами по шкале PI-RADS, которым была выполнена традиционная биопсия, РПЖ был диагностирован у 6 пациентов (13,6 %), у 12 пациентов (59,4 %) с 4 баллами по PI-RADS и у 23 пациентов (51,1 %) со значением PI-RADS 5. У 2 пациентов (4,5 %) с 3 баллами по PI-RADS был выявлен клинически значимый РПЖ. Среди пациентов с PI-RADS 4 — клинически значимый РПЖ найден у 5 (19,2 %). У пациентов контрольной группы с PI-RADS 5 клинически значимый РПЖ выявлен у 15, что составило 33,3 %.

Выводы: Трансректальная биопсия предстательной железы с использованием 3D моделирования на основе мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с маркировкой очагов по PI-RADS v2.1 позволяет эффективно идентифицировать участки с высокой вероятностью наличия клинически значимого рака. Применение 3D моделей на основе мультипараметрической МРТ позволяет обоснованно спланировать схему таргетной биопсии и улучшить диагностику клинически значимого рака простаты.

Ключевые слова: клинически значимый рак предстательной железы, мультипараметрическая МРТ, 3D-модель, прицельная биопсия

Для цитирования: Демченко Н.С., Иозефи Д.Я., Винидченко М.А., Шевченко А.Н., Франциянц Е.М. Возможности улучшения диагностики клинически значимого рака предстательной железы на основе трехмерного моделирования. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):68-76.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-68-76

Введение

В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 1414 тыс. новых случаев рака предстательной железы [1]. Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время находится на высоком месте в общей структуре онкологической заболеваемости (6,9 %) после опухолей молочной железы (11,8 %), кожи (кроме меланомы) (10,9 %), трахеи, бронхов, легких (9,8 %), ободочной кишки (7,2 %). В структуре смертности в Российской Федерации РПЖ занимает 3-е место (8,6 %) после рака трахеи, бронхов, легкого (25,2 %), желудка (10,0 %). Заболеваемость РПЖ неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,9 % от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого — 16,5 % [2]. Изучение естественной истории РПЖ привело к выводу, что в первые 15 лет после постановки диагноза течение заболевания относительно вялотекущее, а значительный рост смертности от РПЖ наблюдается после 15 лет [3].

Поэтому в современной онкоурологии важно не только выявить РПЖ, но и обнаружить опухоль с потенциальной возможностью смертельного исхода или осложнений, снижающих качество жизни. Клинически значимый РПЖ включает следующие критерии: опухолевый очаг более 0,5 мл (более чем в 3 биоптатах, индекс Глисона (ИГ) 3+3 занимает более 50 % высоты столбика), сумма баллов Глисон ≥ 7 , экстрапростатическая инвазия; инфильтрация семенных пузырьков [3]. Точная диагностика клинически значимого РПЖ стала приоритетом здравоохранения. Предотвращение неблагоприятных исходов лечения, в том числе раннего рецидивирования заключается не только в рациональной тактике обследования пациентов, но и в глубоком понимании патофизиологии наиболее агрессивных форм рака. Так, у больных локализованным РПЖ и с ранним рецидивированием опухоли, вероятно, через гипоксия зависимый фактор активируется неоангиогенез [4].

Технология, которая легла в основу данного исследования, позволяет повысить вероятность своевременной морфологической верификации клинически значимого РПЖ, что при широком внедрении может позитивно сказаться на реализации программ онкологической помощи. До настоящего времени достаточно широко МРТ использовалась для стадирования обнаруженного РПЖ [5]. Мультипараметрическая МРТ

(мпМРТ) перед биопсией предстательной железы необходима, чтобы улучшить выявление клинически значимого РПЖ, снизить частоту гипердиагностики клинически незначимого РПЖ [6]. Биопсия предстательной железы является завершающим этапом диагностики РПЖ и не имеет альтернативы среди всех современных неинвазивных способов. В случае клинического подозрения на наличие РПЖ стандартом является системная трансректальная биопсия под ультразвуковым контролем (ТРУЗИ-биопсия), во время которой берут 12 основных образцов [7]. На сегодняшний день онкоурологи склоняются к необходимости выполнения таргетной биопсии в сочетании с системной биопсией [8].

Цель исследования — провести оценку целесообразности применения таргетной биопсии предстательной железы на основе разработанной оригинальной комбинированной технологии.

Материал и методы

Работа выполнена на базе НМИЦ онкологии. С 2017 по 2021 гг. у 126 пациентов была проведена системная трансректальная биопсия предстательной железы, дополненная прицельной биопсией, полученной по данным МРТ [9]. В качестве контрольной группы в исследование включены 115 пациентов с традиционной трансректальной биопсией, выполненной в 2017–2020 гг., информированное согласие у всех включенных в исследование пациентов получено.

В исследование включены пациенты с уровнем общего простат-специфического антигена (ПСА) в плазме крови 1–20 нг/мл и симптомами нижних мочевых путей. Критериями включения были наличие показаний к мпМРТ предстательной железы и трансректальной биопсии, критериями исключения — противопоказания к динамическому контрастному усилению, неинформативные изображения МРТ. Средний возраст пациентов основной группы составил 68,6 лет, в контрольной группе — 65,7 лет.

ПСА измеряли до пальцевого ректального исследования (ПРИ) и трансректальной ультрасонографии (ТРУЗИ). Перед биопсией всем пациентом выполнялась мпМРТ. Использовался томограф GE Signa HDxt 1.5 T с многоканальной 8-элементной поверхностной абдоминально-тазовой приемной катушкой и рабочей станции Advantage. мпМРТ предстательной железы включала в себя получение T_2 -взвешенных изображений (ВИ) (TR4200, TE 102, матрица 384×384, толщина среза 3 мм, интервал между срезами 0 мм, поле обзора 200 мм),

диффузионно-взвешенных изображений (значения фактора b 50, 1400 с/мм²) с оценкой карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), трехмерной импульсной последовательности 3D-Cube ВИ (TR4200, TE 102, матрица 384×384, толщина среза 3 мм, интервал между срезами 0 мм, поле обзора 200 мм) и серии динамических T₁-GRE с использованием внутривенного гадолиний-содержащего контрастного агента и временным разрешением < 9 с. Характеристика и стратификация выявленных очаговых изменений структуры простаты оценивалась согласно системе отчетности PI-RADS v2.0.

Полученные данные МРТ основной группы обрабатывались на рабочей станции GEAW 4.7 VolumeShare7, после чего строились трехмерные

модели предстательной железы предполагаемого опухолевого процесса по разработанной нами методике [10]. В программах reformat и readyview послойно выделяют предстательную железу, уретру, семенные пузырьки и участки, подозрительные на наличие клинически значимого рака, каждый из которых оконтуривают в отдельную фигуру и сохраняют как модель в формате STL. Полученные модели в реальном объеме далее объединяют на персональном компьютере в программе Meshlab в единую модель (рис. 1, 2). В окончательной 3D-модели предстательную железу маркируют прозрачной, мочеиспускательный канал и семенные пузырьки — белым цветом, очаги возможной малигнизации в зависимости от баллов по PI-RADS v2.0 маркируют

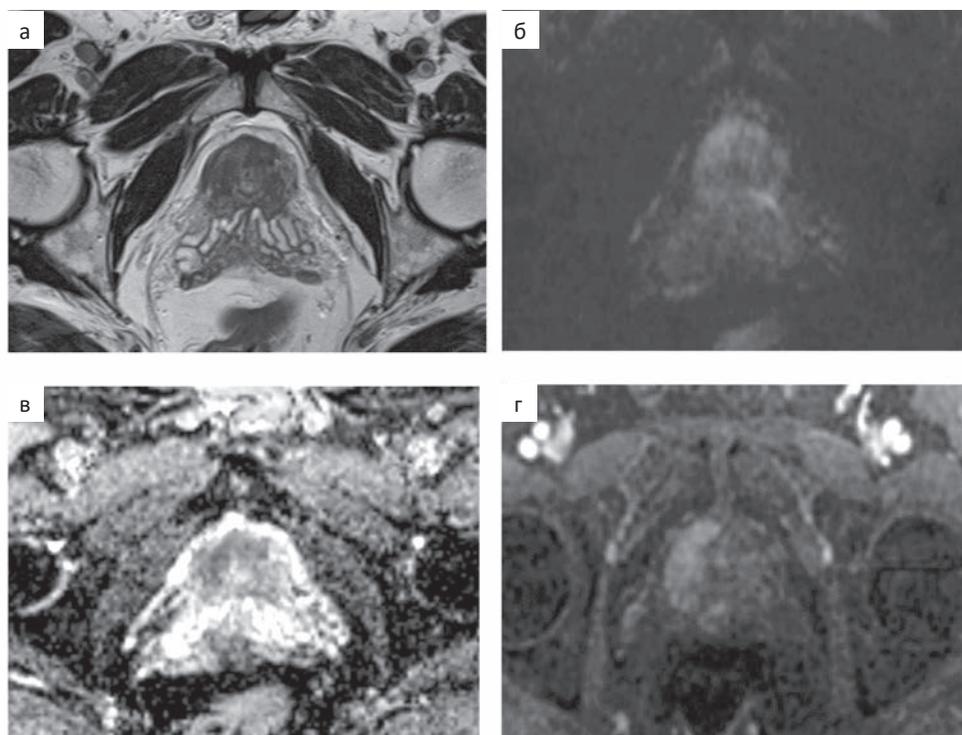


Рис. 1. Визуализация РПЖ при мпМРТ в T₂ (а), DWI (б), ADC (в) и DCE (г)

Fig. 1. Visualization of prostate cancer with mpMRI in T₂ (a), DWI (б), ADC (в) and DCE (г)



Рис. 2. 3D-Cube серия для построения модели ПЖ в реальном объеме:

а — сагиттальная плоскость; б — корональная плоскость; в — аксиальная плоскость

Fig. 2. 3D-Cube series for constructing a model of the pancreas in real volume:

а — sagittal plane; б — coronal plane; в — axial plane

следующим образом: 3 балла — зеленого цвета, 4 балла — желтого и 5 баллов — красного цвета (рис. 3, 4). Данную модель сохраняют и используют как наглядное трехмерное изображение объема, размера и локализации опухолевого поражения предстательной железы, отражают расстояние от любого отдела — уретры, капсулы, верхушки, основания, переднего отдела предстательной железы до предполагаемого объемного образования. Пациенты контрольной группы

обследовались идентичным образом за исключением трехмерной импульсной последовательности 3D-Cube.

Всем пациентам проводилась системная 12-точечная биопсия ПЖ под УЗИ-контролем, у пациентов основной группы дополнительно проводилась прицельная биопсия на основе модели, сформированной по данным МРТ [9]. На основе визуального анализа пространственной 3D-модели производилось не менее 2 дополни-

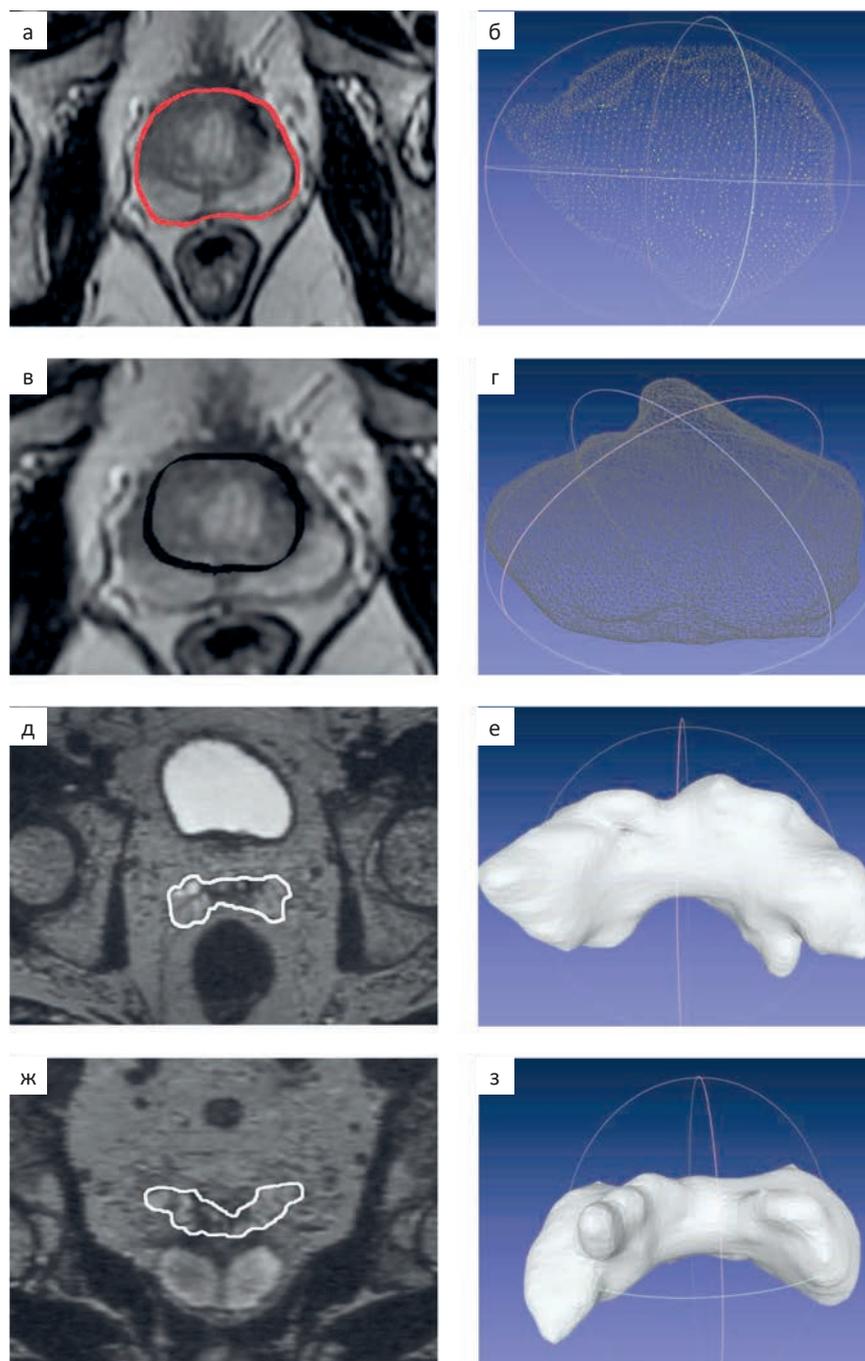


Рис. 3. Получение отдельных моделей предстательной железы, семенных пузырьков, уретры и очага предполагаемого опухолевого процесса

Fig. 3. Obtaining separate models of the prostate gland, seminal vesicles, urethra, and the site of the suspected tumor process

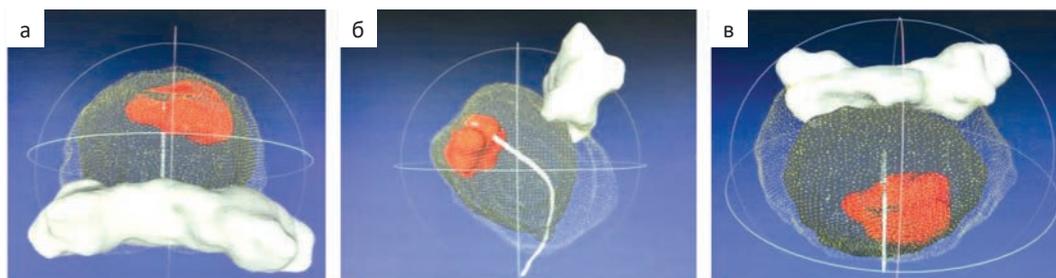


Рис. 4. Окончательные 3D-модели. Предстательная железа маркирована прозрачной, мочеиспускательный канал и семенные пузырьки выделены белым цветом, очаги возможной малигнизации по PI-RADS v2.1 маркированы: 5 баллов — красного цвета

Fig. 4. The final 3D models. The prostate gland is marked transparent, the urethra and seminal vesicles are highlighted in white, foci of possible malignancy in the index according to PI-RADS v2.1 are marked: 5 points — red

тельных вколов в каждый участок предстательной железы, градуированный по шкале PI-RADS ≥ 3 . Инвазивный этап процедуры занимал 15–25 мин, биопсия выполнялась под местной анестезией.

Результаты

После проведения трансректальной прицельной биопсии предстательной железы на основе 3D-моделей гистологические результаты сопоставлялись с данными мпМРТ, выполненной всем пациентам до биопсии. Среди 126 пациентов основной группы изменения при мпМРТ по системе PI-RADS v2.1 распределились следующим образом: у 48 пациентов оценка по шкале PI-RADS составляла 3 балла, у 32 — 4 балла, у 46 — 5 баллов (табл. 1). Среди 115 пациентов контрольной группы изменения при мпМРТ по системе PI-RADS 2.1 распределились следующим образом: у 44 пациентов оценка по шкале PI-RADS составляла 3 балла, у 26 — 4 балла, у 45 — 5 баллов (табл. 2).

Таблица 1

Сравнение полученных результатов биопсии по шкале Глисон и результатов мультипараметрической МРТ с оценкой по PI-RADS в основной группе

Comparison the results of the biopsy on a Scale Gleason and results of multiparametric MRI PI-RADS assessment in the main group

PI-RADS v2.1	Сумма баллов по шкале Глисон				Итого
	6	7	8	9	
3 (n = 48)	3	4	—	—	7
4 (n = 32)	8	4	6	1	19
5 (n = 46)	5	16	12	5	38
Итого	16	24	18	6	64/126

Гистологическую оценку полученного материала выполняли в соответствии с рекомендациями Международного комитета патогистологов, специализирующихся в области урогенитальной патологии (ISUP). По данным консенсуса от 2018 г., результаты с категорией 1 по ISUP соответствовали клинически значимому РПЖ при количестве положительных биоптатов не более 3 и длине опухолевого столбика до 50 %; клинически значимыми были расценены все опухоли с категорией 2 и выше по ISUP, либо с категорией 1 по ISUP, но с количеством положительных биоптатов 4 и более, либо длиной опухолевого столбика более 50 % в одном из биоптатов [10].

Среди пациентов с 3 баллами по шкале PI-RADS, которым была выполнена прицельная биопсия, клинически значимый РПЖ был диагностирован у 7 пациентов (14,5 %), у 19 пациентов (59,4 %) с 4 баллами по PI-RADS и у 38 пациентов (82,6 %) со значением PI-RADS 5. У 4 пациентов (8,3 %) с 3 баллами по PI-RADS был выявлен клинически значимый РПЖ. Среди

Таблица 2

Сравнение полученных результатов биопсии по шкале Глисон и результатов мультипараметрической МРТ с оценкой по PI-RADS в контрольной группе

Comparison the results of the biopsy on a Scale Gleason and results of multiparametric MRI PI-RADS assessment in the control group

PI-RADS v2.1	Сумма баллов по шкале Глисон				Итого
	6	7	8	9	
3 (n = 44)	3	3	—	—	6
4 (n = 26)	7	2	3	—	12
5 (n = 45)	5	8	6	3	23
Итого	8	11	9	2	41/115

пациентов с PI-RADS 4 РПЖ найден у 11 (34,4 %). У пациентов с PI-RADS 5 клинически значимый РПЖ выявлен у 33, что составило 71,7 % (табл. 3). При традиционной методике биопсии из 115 инвазивных процедур РПЖ выявлен у 41 больного (35,6 %), клинически значимый РПЖ выявлен у 22, что составило 19,1 %. Среди 44 пациентов контрольной группы с 3 баллами по шкале PI-RADS, которым была выполнена традиционная биопсия, РПЖ был диагностирован у 6 пациентов (13,6 %), у 12 пациентов (59,4 %) с 4 баллами по PI-RADS и у 23 пациентов (51,1 %) со значением PI-RADS 5. У 2 пациентов (4,5 %) с 3 баллами по PI-RADS был выявлен клинически значимый РПЖ. Среди пациентов с PI-RADS 4 — клинически значимый РПЖ найден у 5 (19,2 %). У пациентов контрольной группы с PI-RADS 5 клинически значимый РПЖ выявлен у 15, что составило 33,3 % (табл. 4).

Проведен анализ силы связи между проведением биопсии по традиционной методике и прицельной биопсии предстательной железы на основе 3D-моделей. Выявлено, что критерий Фишера $\varphi^*_{эмп} = 2,373$ для общей выявляемости РПЖ (табл. 5). Полученное эмпирическое значение φ^* находится в зоне значимости. Вычисленный критерий Фишера $\varphi^*_{эмп} = 3,295$ для выявления клинически значимого РПЖ (табл. 6) также находится в зоне значимости, $p < 0,01$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что мпМРТ, дополненную 3D-Cube, целесообразно использовать перед проведением биопсии с целью оценки очаговых изменений предстательной железы по системе PI-RADS для выбора точки и траектории биопсии, что позволяет рационально и обоснованно спланировать прицельную биопсию предстательной железы.

Таблица 3

Сравнение выявленного клинически значимого и не значимого РПЖ и результатов мультипараметрической МРТ с оценкой по PI-RADS в основной группе

Comparison of clinically significant, non-significant RP and multiparametric MRI results with PI-RADS assessment in the main group

PI-RADS v2.1	РПЖ	Клинически значимый РПЖ
3 (n = 48)	7 (14,5 %)	4 (8,3 %)
4 (n = 32)	19 (59,4 %)	11 (34,4 %)
5 (n = 46)	38 (82,6 %)	33 (71,7 %)
Итого	64 (50,7 %)	48 (38,1 %)

Это позволяет увеличить процент выявления именно клинически значимого рака. Расширение мультипараметрического протокола с использованием последовательности 3D-Cube позволяет строить трехмерные модели, на основе которых уролог может спланировать трансректальную биопсию предстательной железы и сделать прицельные вколы в места предполагаемого клинически значимого рака, отмеченного на 3D модели.

Обсуждение

На основе анализа траектории выявления пациентов с подозрением на РПЖ и эмпирической оценки как обоснованности каждого этапа диагностики, так и ее окончательного результата, была определена небольшая группа пациентов. Этой группе характерны: исходная оценка по PI-RADS на уровне 3 баллов, отсутствие верифицированного рака при 12-точечной биопсии, медленное повышение уровня PSA, обращение к онкоурологу через 2–5 лет после первичной оценки, выявление опухоли с экстракапсулярным распространением и обнаружение метастазов в кости.

Каждая успешно выполненная и точно интерпретированная диагностическая процедура сокращает вероятность неоптимального выбора тактики лечения и наблюдения. Данные от неуспешных традиционных биопсий при локализации рака в передних отделах предстательной железы, частота выявления РПЖ лишь у 20–40 % пациентов после проведения первичной биопсии приводит к необходимости выполнения повторных биопсий. Сложившееся положение требует внедрения новых технологий.

Таблица 4

Сравнение выявленного клинически значимого и не значимого РПЖ и результатов мультипараметрической МРТ с оценкой по PI-RADS в контрольной группе

Comparison of clinically significant, non-significant RP and multiparametric MRI results with PI-RADS assessment in the control group

PI-RADS v2.1	РПЖ	Клинически значимый РПЖ
3 (n = 44)	6 (13,6 %)	2 (4,5 %)
4 (n = 26)	12 (46,1 %)	5 (19,2 %)
5 (n = 45)	23 (51,1 %)	15 (33,3 %)
Итого	41 (35,6 %)	22 (19,1 %)

Таблица 5

Определение силы связи выявления РПЖ по новой методике прицельной биопсии против традиционной 12-точечной биопсии

Determination of the strength of association between the detection of prostate cancer using a new technique with target biopsy versus traditional 12-point biopsy

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от включения прицельной биопсии в диагностический план		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий χ^2	4,375	0,037
Критерий χ^2 с поправкой Йейтса	3,849	0,050
Критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие	4,393	0,037
Точный критерий Фишера (двусторонний)	2,373	$p < 0,01$
Минимальное значение ожидаемого явления — 51,06		
Критерии оценки силы связи между фактором включения прицельной биопсии в диагностический план и исходом диагностики		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ / Критерий V Крамера / Критерий К Чупрова**	0,135	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,134	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,189	слабая

Примечание: * — интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker; ** — для четырехпольной таблицы все три критерия (ϕ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

Таблица 6

Определение силы связи выявления клинически значимого РПЖ по новой методике прицельной биопсии против традиционной 12-точечной биопсии

Determination of the strength of association between the detection of clinically significant prostate cancer using a new technique with target biopsy versus traditional 12-point biopsy

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от включения прицельной биопсии в диагностический план		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий χ^2	10,493	0,002
Критерий χ^2 с поправкой Йейтса	9,593	0,002
Критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие	10,708	0,002
Точный критерий Фишера (двусторонний)	3,295	$p < 0,01$
Минимальное значение ожидаемого явления — 33,40		
Критерии оценки силы связи между фактором включения прицельной биопсии в диагностический план и исходом диагностики		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ / Критерий V Крамера / Критерий К Чупрова**	0,209	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,204	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,289	средняя

Примечание: * — интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker; ** — для четырехпольной таблицы все три критерия (ϕ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

Методика сочетания трехмерного МР-моделирования опухоли с возможностью дополнительной прицельной биопсии позволяет прецизионно позиционировать биопсийную иглу на выявленный подозрительный участок, а при широком внедрении может сократить временные

затраты, повысить точность, чувствительность и специфичность диагностики.

Необходимо всестороннее исследование полного спектра мультидисциплинарных проблем, касающихся улучшения точности первичной и повторной биопсии ПЖ у пациентов

с полученными ранее отрицательными морфологическими данными, в том числе при использовании промежуточной картирующей биопсии и прицельной трансперинеальной биопсии под МРТ/ТРУЗИ-навигацией.

Заключение

Трансректальная биопсия предстательной железы в сочетании с прицельной биопсией, проведенной на основе построения 3D-моделей по результатам мпМРТ с маркировкой очагов по PI-RADS, позволяет эффективно идентифицировать клинически значимый РПЖ. Выполнение трансректальной биопсии предстательной железы на основе 3D-моделирования представляет рациональный и уточненный диагностический подход к обоснованию таргетной биопсии клинически значимого рака предстательной железы.

Список литературы / References

- Gandaglia G, Leni R, Bray F, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021 Dec;4(6):877-92. DOI: 10.1016/j.euo.2021.09.006. Epub 2021 Oct 26.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow. 2021. 252 p. (In Russian)].
- Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 2019;74(1):135-45. DOI: 10.1111/his.13712.
- Кит ОИ, Бова ФС, Максимов АЮ. Особенности гипоксия-зависимого механизма регуляции неоангиогенеза и апоптоза у больных локализованным раком предстательной железы и с ранним рецидивированием. *Онкоурология* 2018;14(3):37-42. [Kit OI, Bova FS, Maksimov AYU. Hypoxia-dependant mechanisms of regulating neoangiogenesis and apoptosis in patients with early recurrent localized prostate cancer. *Cancer Urology*. 2018;14(3):37-42. (In Russian)].
- Loffroy R, Chevallier O, Moulin M, et al. Current role of multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5:754-64. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.10.08.
- Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Рак предстательной железы. 2018. 71 с. [Clinical Guideline. Ministry of Health of the Russian Federation. Prostate Cancer. 2018. 71 p. (In Russian)].
- King CR, McNeal JE, Gill H, et al. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:386-91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.014.
- Prostate Cancer. Recommendations European Society of Urology, 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.
- Кит ОИ, Франциянц ЕМ, Дмитриди СН, Демченко НС, Иозефи ДЯ. Патент на изобретение от 12.03.2019 г.

RU2681754 C1 http://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_server?DB=RUPAT&DocNumber=2695763&TypeFile=html.

- Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004;291:2713-9. DOI: 10.1001/jama.291.22.2713.

Вклад авторов

Демченко Н.С. — разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи, разработка технологии, послужившей основой для исследования, получение данных для анализа.

Иозефи Д.Я. — разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, координация исследования.

Винидченко М.А. — статистический анализ полученных данных; написание текста рукописи.

Шевченко А.Н. — редактирование, практическая реализация биопсий.

Франциянц Е.М. — редактирование.

Authors' contributions

Demchenko N.S. — development of research design; review of publications on the topic of the article, development of the technology that served as the basis for the study, obtaining data for analysis.

Josefi D.Ya. — development of research design; review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, coordination of research.

Vinidchenko M.A. — statistical analysis of the data obtained; writing the text of the manuscript.

Shevchenko A.N. — editing, practical implementation of biopsies.

Franzyants E.M. — editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Демченко Николай Сергеевич — врач рентгенолог отделения МРТ; SPIN-код РИНЦ: 5962-8568.

Сведения об остальных авторах статьи

Иозефи Дмитрий Ярославич — заведующий отделением МРТ, iozeffi@gmail.com.

Винидченко Михаил Александрович — к.м.н., врач рентгенолог отделения, vinidchenko@mail.ru.

Шевченко Алексей Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий отделения онкоурологии, onko-sekretar@mail.ru.

Франциянц Елена Михайловна — заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей, д.б.н., профессор, super.gormon@ya.ru.

The Possibility of Improving the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Based on 3D-Modeling According to the Results of MRI

N.S. Demchenko, D.Ya. Iozefi, M.A. Vinidchenko, A.N. Shevchenko, E.M. Frantsiyants

National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health;
63, st. 14th Line, Rostov-on-Don, Russia 344037; demchenko_ns@mail.ru

Abstract

Introduction: In oncology it is important not only to detect prostate cancer, it is necessary to detect a tumor with a potential for death. Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) before prostate biopsy is necessary to improve the detection of clinically significant prostate cancer.

Purpose: To assess the feasibility of using targeted prostate biopsy based on the developed original approach of cognitive biopsy, involving the use of three-dimensional models based on MRI data.

Material and methods: From 2017 to 2021, a systemic transrectal biopsy of the prostate gland was performed in 126 patients at the NMRC of Oncology, supplemented by a cognitive MRI targeted biopsy. As a control group, the study included 115 patients with traditional transrectal biopsy performed at the NMRC Oncology in 2017-2020. Before the biopsy, all patients underwent MRI. The obtained MRI data of the main group processed at the workstation, after which models of the prostate gland, the alleged tumor process, were built according to the methodology developed by us.

Results: After performing a transrectal prostate biopsy on the basis of 3D models, histological results were compared with the MRI data performed on all patients before the biopsy. Among 126 patients of the main group, the changes in MRI using the PI-RADS v2.1 system distributed as follows: in 48 patients, the PI-RADS score was 3 points, in 32 — 4 points, in 46 — 5 points. Among 115 patients of the control group, the changes in MRI using the PI-RADS 2.1 system distributed as follows: in 44 patients, the PI-RADS score was 3 points, in 26 — 4 points, in 45 — 5 points. Among patients with 3 points on the PI-RADS scale who underwent biopsy using the cognitive FUSION method, prostate cancer was diagnosed in 7 patients (14.5 %), in 19 patients (59.4 %) with 4 points on PI-RADS and in 38 patients (82.6 %) with a value of PI-RADS 5. Clinically significant prostate cancer was detected in 4 patients (8.3 %) with 3 PI-RADS scores. Among patients with PI-RADS 4 — clinically significant prostate cancer found in 11 (34.4 %). In patients with PI-RADS 5, clinically significant prostate cancer detected in 33, which was 71.7 %. With the traditional biopsy technique, out of 115 invasive procedures, prostate cancer was detected in 41 patients (35.6 %), clinically significant prostate cancer was detected in 22, which was 19.1 %. Among 44 patients of the control group with 3 points on the PI-RADS scale who underwent a traditional biopsy, prostate cancer was diagnosed in 6 patients (13.6 %), in 12 patients (59.4 %) with 4 points on PI-RADS and in 23 patients (51.1 %) with a PI-RADS value of 5. Clinically significant prostate cancer detected in 2 patients (4.5 %) with 3 PI-RADS scores. Among patients with PI-RADS 4 — clinically significant prostate cancer was found in 5 (19.2 %). In patients of the control group with PI-RADS 5, clinically significant prostate cancer detected in 15 cases, which was 33.3 %.

Conclusions: Transrectal prostate biopsy using 3D modeling based on multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) with the marking of foci according to PI-RADS v2.1 makes it possible to effectively identify areas with a high probability of clinically significant cancer. The use of 3D models based on multiparametric MRI makes it possible to reasonably plan a targeted biopsy scheme and improve the diagnosis of clinically significant prostate cancer.

Key words: *clinically significant prostate cancer, multiparameter MRI, 3D model, targeted biopsy*

For citation: Demchenko NS, Iozefi DYa, Vinidchenko MA, Shevchenko AN, Frantsiyants EM. The Possibility of Improving the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Based on 3D-Modeling According to the Results of MRI. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):68-76. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-68-76

Information about the authors:

Demchenko N.S. <https://orcid.org/0000-0002-8278-9054>

Iozefi D.Ya. <https://orcid.org/0000-0001-5519-1113>

Vinidchenko M.A. <https://orcid.org/0000-0002-1550-4274>

Shevchenko A.N. <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>

Frantsiyants E.M. <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА НА УСКОРИТЕЛЯХ ЭЛЕКТРОНОВ CLINAC iX И HALCYON

И.М. Лебеденко^{1,2}, Ю.А. Кудашкина^{1,2}, И.А. Гладилина^{1,3}, М.В. Черных¹

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.

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

Контакты: Лебеденко Ирина Матвеевна, imlebedenko@mail.ru

Реферат

Цель: Сопоставить качество планирования облучения больных раком пищевода на ускорителях электронов Clinac iX (Varian) с внешним гантри и тоннельного типа Halcyon (Varian) с встроенным гантри, сопоставить количественные показатели планов облучения для алгоритмов систем планирования (СП) различных версий.

Материал и методы: Проведена лучевая терапия 90 пациентам раком пищевода. Сопоставлены количественные характеристики планов облучения 35 пациентов раком только средней трети пищевода. Для этого использованы индексы гомогенности и конформности дозы в пределах мишени, гистограммы доза—объем и дозовые нагрузки на критические органы для технологий 3D CRT, IMRT, RapidArc. Сравнение проведено для двух моделей ускорителей Clinac iX (Varian) и Halcyon (Varian). Сопоставлены результаты расчетов планов облучения с использованием различных версий и алгоритмов расчета СП.

Результаты: Сопоставление количественных характеристик планов облучения позволило обозначить технологию IMRT как предпочтительную при лечении рака пищевода на ускорителях обоих типов, с внешним и с встроенным гантри. При этом влияние алгоритмов расчета и версий СП на показатели индексов гомогенности, конформности и дозовые нагрузки на критические органы не выражено, а результаты расчетов сопоставимы в пределах погрешности.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак пищевода, линейные ускорители электронов, планирование облучения, количественная оценка

Для цитирования: Лебеденко И.М., Кудашкина Ю.А., Гладилина И.А., Черных М.В. Сравнительные оценки качества планирования облучения рака пищевода на ускорителях электронов Clinac iX и Halcyon. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):77-86.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-77-86

Введение

Одним из факторов, существенно влияющих на результат лучевой терапии (ЛТ) онкологических больных, является выбор терапевтической установки. Современные ускорители могут отличаться конструктивно, располагать различными наборами качества пучков тормозного излучения, скоростными режимами реализации одних и тех же технологий облучения. Кроме того, ускорители одного и того же производителя могут отличаться версиями систем планирования (СП). Совокупность указанных факторов при планировании и реализации планов облучения влияет на характер дозового распределения в мишени и в критических органах.

Общие сведения о раке пищевода

Рак пищевода (РП) представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 604 тыс. новых случаев РП и более 544 тыс. случаев смерти от этого заболевания [1]. В Российской Федерации в 2021 г. впервые было диагностировано 7779 новых случаев РП. Среднегодовой темп прироста составил 7,92 %, а кумулятивный риск развития этого заболевания — 0,38 % [2, 3]. Заболеваемость РП демонстрирует широкие географические различия с 60-кратной разницей между регионами с высокой и низкой заболеваемостью [4]. Район с самой высокой заболеваемостью, называемый «поясом рака

пищевода», простирается от северного Ирана через Среднюю Азию до Северного Китая. Другие страны с высокой заболеваемостью РП включают Южную и Восточную Африку и Северную Францию [5]. В Российской Федерации максимальная заболеваемость наблюдается в Якутии, Туве (до 10 на 100 тыс. в год), а наиболее низкие — на Северном Кавказе (4 на 100 тыс. в год) [2, 3].

Плоскоклеточный РП является наиболее распространенным гистологическим типом в Восточной Европе, Азии и России, а аденокарцинома пищевода доминирует в Северной Америке и Западной Европе. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома пищевода различаются по своей этиологии, патологии, локализации опухоли, терапии и прогнозу. В отличие от аденокарциномы, плоскоклеточный РП чаще диагностируется в шейном и грудном отделах пищевода, аденокарцинома — в абдоминальном отделе пищевода и пищеводно-желудочном переходе. Плоскоклеточный РП имеет склонность к раннему лимфогенному метастазированию и связан с неблагоприятным прогнозом заболевания [6].

Различают следующие анатомические отделы пищевода. Шейный отдел распространяется от глотки до яремной вырезки грудины — 15–20 см от резцов; верхне-грудной отдел — от яремной вырезки грудины до нижнего края дуги непарной вены — границы 20–25 см от резцов; средне-грудной отдел — от нижнего края дуги непарной вены до нижнего края нижней легочной вены — границы 25–30 см от резцов; нижне-грудной отдел — от нижнего края нижней легочной вены до пищеводного отверстия диафрагмы — границы 35–40 см от резцов и абдо-

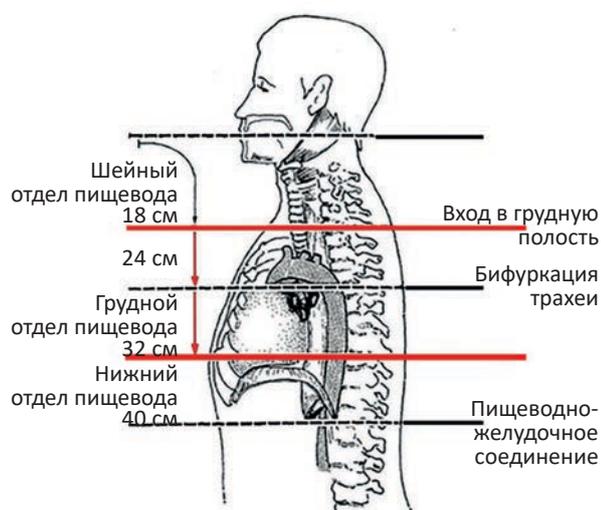


Рис. 1. Строение и отделы пищевода

Fig. 1. Structure and divisions of the esophagus

минальный отдел — от пищеводного отверстия диафрагмы до пищеводно-желудочного перехода — границы 40–45 см от резцов (рис. 1) [7, 8]. Эндоскопические границы являются условными и могут варьировать в зависимости от конституциональных особенностей пациента. Локализация опухоли устанавливается относительно эпицентра роста опухоли, однако при планировании лечения учитывается верхняя и нижняя границы опухоли. Опухоли чаще локализуются в средне-грудном отделе пищевода и составляют 60 % от всех злокачественных новообразований пищевода. Лучевая терапия (ЛТ) — один из важнейших компонентов в комплексном лечении рака пищевода. ЛТ рака пищевода осложнена близостью к нему критических органов, что требует тщательного их оконтуривания, а также педантичной перепроверки гистогранных доз—объем (ГДО) на предмет соответствия ограничениям с целью минимизации возможных осложнений [9, 10].

Материал и методы

Оконтуривание мишени

В табл. 1 приведены стандарты оконтуривания облучаемых объемов GTV, CTV, PTV [10, 11] на этапе подготовки больных к расчету дозового распределения. Определяемый объем мишени (GTV) включает первичную опухоль с вовлеченными л/у и регистрируется по данным компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Клинический объем мишени (CTV) определяет макроскопический объем опухоли и некоторую микроскопическую область в 3–5 см выше и ниже зоны поражения и 0,5–1 см по окружности пищевода. На вовлеченные л/у добавляется 0,5–1,0 см. Объем CTV, заходящий на нормальные структуры, может быть уменьшен вручную в соответствии с анатомическими границами критических органов, но не менее, чем на 0,5 см. И, наоборот, объем CTV может быть увеличен, если есть данные, подтверждающие местную распространенность процесса. Позвонки включаются в облучаемый объем CTV в случае их поражения. При условии облучения планируемого объема PTV под контролем визуализации к CTV добавляется 0,5 см, при отсутствии 1–1,5 см. Предписания дозы в мишени и ограничения дозы на критических органах включает следующие позиции [10, 12, 13]:

Таблица 1

Стандарты оконтуривания облучаемых объемов GTV, CTV, PTV [10, 11]
Irradiated volume contouring standards GTV, CTV, PTV [10, 11]

Объем	Описание объемов
GTV	Включает первичную опухоль, определяемую по данным КТ, ПЭТ и УЗ-эндоскопии, и вовлеченные лимфоузлы
CTV	Включает первичную опухоль плюс 3–5 см в продольном направлении (выше и ниже) и по 0,5–1 см по окружности; на вовлеченные лимфоузлы — по 0,5–1 см во всех направлениях. CTV, заходящий на нормальные структуры, может быть уменьшен вручную в соответствии с анатомическими границами критических органов (но не менее 0,5 см) и, наоборот, увеличен, если есть данные, подтверждающие местную распространённость процесса. Из CTV исключаются тела позвонков. Включаются, только если имеется вовлечение их в процесс
PTV	Включает при условии ежедневной IGRT зону 0,5 см к CTV, без IGRT включает зону 1–1,5 см

Таблица 2

Наиболее часто используемые режимы фракционирования дозы при раке пищевода
The most commonly used dose fractionation regimens for esophageal cancer

Отдел пищевода	Радикальное лечение
Верхний отдел пищевода (выше карины)	СД = 50,4 Гр (при опухолях шейного отдела пищевода — до 60–66 Гр) при РД = 2 Гр
Дистальный отдел пищевода (ниже карины)	СД = 50,4 Гр при РД = 2 Гр

- объем PTV должен быть покрыт минимум 95 % изодозой;
- максимальная доза на спинной мозг должна быть менее 45 Гр;
- доза, приходящаяся на 20 % от общего объема почек, не должна превышать 33 % от общей дозы ($V_{20} < 33 \%$);
- средняя доза на оба легких должна быть менее 20 Гр. Доза, приходящаяся на 20 % от общего объема легких, не должна превышать 30 % от общей дозы ($V_{20} \leq 30 \%$);
- доза, приходящаяся на 30 % от общего объема сердца, не должна превышать 45 % от общей дозы ($V_{30} \leq 45 \%$). Средняя доза должна быть менее 26 Гр. Доза, приходящаяся на 25 % от общего объема сердца, не должна превышать 10 % от общей дозы ($V_{25} \leq 10 \%$);
- средняя доза на пищевод на всем протяжении должна быть менее 34 Гр;
- доза, приходящаяся на 70 % от общего объема пищевода, должна быть менее 20 % от общей дозы ($V_{70} < 20 \%$);
- доза, приходящаяся на 50 % от общего объема пищевода, должна быть менее 40 % от общей дозы ($V_{50} < 40 \%$).

Наиболее часто используемые режимы фракционирования при облучении пищевода приведены в табл. 2.

Характеристики ускорителей и СП

Планы облучения больных подготовлены на СП Eclipse версий 8.6 и 16.2 и реализованы на ускорителях Clinac iX и Halcyon. Облучение осуществлялось с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ на ускорителе Halcyon (технологии IMRT и Rapid Arc) и 6 и 18 МэВ на ускорителе Clinac iX (IMRT, 3D CRT и Rapid Arc). Технологии, реализуемые на ускорителях, приведены в табл. 3. Общим для версий СП Eclipse 8.6 и 16.2 является использование модуля «умной» сегментации и возможность загрузки изображений и восстановления 3D модели из 2D снимков. В версии 16.2 расширен расчет фиксированных мониторинговых единиц, что позволяет вводить predetermined значения мониторинговых единиц для каждого поля. Возможность утверждения структур во избежание их случайного изменения, после того как они были оконтурены и подтверждены, увеличивает точность планирования.

Таблица 3

Технологии ЛТ, применяемые на ускорителях Clinac iX и Halcyon

Technologies used on Clinac iX and Halcyon accelerators

Ускоритель	Реализуемые технологии ЛТ
Halcyon (Varian)	RapidArc, IMRT, IGRT
Clinac iX (Varian)	IMRT, RapidArc, 3D-CRT, IGRT

Алгоритмы расчета дозы AAA (Anisotropic Analytical Algorithm), и Acuros XB являются отдельно лицензированными функциями в СП Eclipse. Модель источника фотонов, используемая в алгоритмах, настраивается в конфигурации пучка излучения. Это позволяет более точно рассчитывать дозу облучения для каждого пациента. Во время планирования облучения в СП Eclipse разрешение сетки расчета дозы может быть выбрано в диапазоне от 1 до 5 мм для AAA и от 1 до 3 мм для Acuros. Это также позволяет повысить точность расчет дозы и улучшить результаты лечения пациентов. Для обоих алгоритмов при планировании дистанционного облучения полностью поддерживается использование средств формирования пучка, таких, как блоки, физические клинья, динамические клинья, компенсаторы, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) с динамическим многолепестковым коллиматором (МЛК). Кроме того, алгоритмы при расчете дозы учитывают устройства фиксации пациента, болюсы. AAA и Acuros обрабатывают все пиксели вне тела, в том числе в контурных структурах, как воздух, за исключением болюсов и устройств фиксации пациента. В алгоритмах AAA и Acuros в СП Eclipse для расчета дозы можно настроить следующие параметры: расчетную сетку, коррекцию неоднородности, нормализацию поля и угловое разрешение при расчетах по технологии RapidArc. Однако такой режим, как автоматическое определение материала высокой плотности, доступен только для алгоритма Acuros и не работает в AAA [14–18].

Характеристика клинического материала

В отделении радиотерапии проведено лечение 90 больным местнораспространенным неоперабельным раком пищевода. Медиана возраста составила 65 лет. Возрастной диапазон —

Таблица 4

Распределение пациентов по локализации опухоли и ускорителям Halcyon и Clinac iX

Distribution of patients by tumor location and accelerators Halcyon and Clinac iX

Ускори- тель	Отделы			Всего
	Шейный	Верхне- и средне- грудной	Нижне- и средне- грудной	
Clinac iX	6	50	11	67
Halcyon	12	21	3	36

от 51 до 89 лет. Среди больных преобладали мужчины. Соотношение мужчин и женщин составило 3:2. У всех пациентов диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG и соответствовало 1–2 баллам. Больным проводилась лучевая терапия на линейных ускорителях электронов. Больные были распределены на 2 группы. Первая группа состояла из 67 пациентов и проходила лечение на традиционных ускорителях с внешним гантри с 2018 по 2022 гг. Вторая группа включала 23 пациента, которые проходили лечение на ускорителях туннельного типа с 2022 по 2023 гг. В табл. 4 сведены данные о локализации опухоли и распределении пациентов на ускорителях. Сопоставлены количественные характеристики планов облучения 35 пациентов раком только средней трети пищевода.

Лучевая терапия выполнялась в классическом режиме фракционирования РД 2 Гр, СД 50,4 Гр, 5 раз в неделю. При локализации опухоли в шейном отделе пищевода СД увеличивали до 60–66 Гр. Одновременно с лучевой терапией проводили еженедельную химиотерапию. Применяли следующие режимы химиотерапии: паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин АUC2, паклитаксел 50 мг/м² + цисплатин 25 мг/м², паклитаксел 50 мг/м²+ карбоплатин АUC5.

Расчет индексов гомогенности и конформности

Расчет индексов гомогенности и конформности осуществлялся по гистограммам доза—объем. С целью сопоставления различных количественных характеристик для анализируемой группы рассчитано более 100 планов облучения. Индекс гомогенности HI — понятие, характеризующее равномерность распределения дозы внутри объема $V_{\text{П}}$. Согласно докладу МКРЕ 83 [11] для ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT),

3D конформной ЛТ (3D CRT) и ЛТ с модуляцией интенсивности в ротационном режиме (Rapid Arc на ускорителях компании Varian), величина HI определяется следующим образом:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (1)$$

Доза вблизи минимума $D_{near-min}$ или $D_{98\%}$ представляет собой дозу, близкую к минимальной, которую получает 98 % объема мишени. Доза вблизи максимума $D_{near-max}$ или $D_{2\%}$ по определению есть доза, близкая к максимальной, которую получает 2 % объема мишени. Медианная доза $D_{50\%}$ определяется как доза, которую получает 50 % объема мишени. Величина $D_{50\%}$ вводится как нормировочная. Если $HI = 0$, то распределение дозы в объеме полностью однородно. Индекс конформности CI показывает степень, в которой область высокой дозы совпадает с объемом мишени V_P . В соответствии с рекомендациями доклада МКРЕ 83, CI определяется как:

$$CI = \frac{V_{95\%}}{V_P} \quad (2)$$

где $V_{95\%}$ — объем, покрытый 95 % изодозой. В идеальной ситуации, когда объем облучения полностью совпадает с объемом мишени, $CI = 1$ [11]. В работе также использовано понятие дифференциальной дозы. Дифференциальная или модальная доза D_{dif} — это доза, значение которой наиболее часто встречается в данном объеме критического органа.

Результаты

Сопоставление количественных показателей планов облучения больных на ускорителе Clinac iX по технологиям IMRT и 3DCRT

В исследуемую группу были отобраны 20 пациентов с опухолями средней трети пищево-

да, которые проходили лечение по технологии IMRT и 12 пациентов, леченных по технологии 3D CRT, только на ускорителе Clinac iX. Для обеих групп оценены индексы HI и CI . Выборку сведений о пациентах объединяет одинаковое расположение опухоли и средний облучаемый объем до 500 см³. На рис. 2, 3 представлены графики рассчитанных по гистограммам доза-объем индексов гомогенности и конформности, отражающих равномерность распределения дозы и дозовое покрытие опухоли для CTV, при двух технологиях облучения. Оценены дозовые нагрузки на прилегающие критические органы. Значения индекса HI для технологий 3D-CRT и IMRT для обеих групп 20 и 12 пациентов укладывается в толерантные значения $HI \leq 0,12$. Значения индекса CI для CTV для 3DCRT и IMRT для тех же групп пациентов максимально приближены к 1, то есть к идеальному значению.

Таким образом, для планов облучения средней трети пищевода у 20 пациентов, проходивших лечение на ускорителе Clinac iX по технологии IMRT, среднее значение индекса гомогенности для CTV составило $HI = 0,12 \pm 0,04$, значение индекса конформности составило $CI = 0,94 \pm 0,03$. Среднее значение индекса HI для планов облучения средней трети пищевода у 12 пациентов по технологии 3D-CRT составило $HI = 0,13 \pm 0,03$, значение индекса конформности составило $CI = 0,95 \pm 0,02$. Из представленных графиков видно, что все значения индексов близки к идеальным.

Для оценки дозовой нагрузки на органы риска группы больных по гистограммам доза-объем рассчитывались значения модальной, то есть, наиболее часто встречающейся, дозы D_{dif} , близкой к максимальной $D_{2\%}$, и среднего значения дозы D_{mean} (табл. 5). При анализе

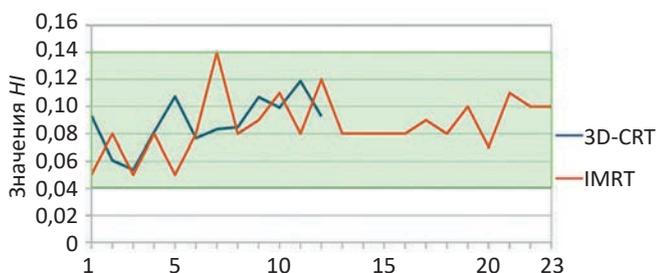


Рис. 2. Значения индекса HI для CTV при технологиях облучения 3D-CRT, IMRT. Версия 8.6

Fig. 2. HI index values for CTV for irradiation technologies 3D-CRT, IMRT. V 8.6

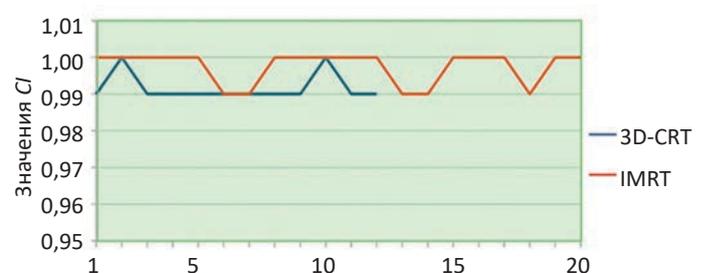


Рис. 3. Значения индекса CI для CTV при технологиях облучения 3D-CRT, IMRT. Версия 8.6

Fig. 3. CI index values for CTV for 3D-CRT, IMRT irradiation technologies. V 8.6

Таблица 5

Рассчитанные средние значения доз D_{dif} , $D_2\%$ и D_{mean} для критических органов и средние квадратические отклонения для группы (20+12) пациентов

Calculated mean doses D_{dif} , $D_2\%$ and D_{mean} for critical organs and standard deviations for a group (20+12) of patients

Технологии	Сердце			Спинальный мозг			Легкие		
Дозы	D_{Dif} , Гр	$D_2\%$, Гр	D_{mean} , Гр	D_{Dif} , Гр	$D_2\%$, Гр	D_{mean} , Гр	D_{Dif} , Гр	$D_2\%$, Гр	D_{mean} , Гр
IMRT	6,19 ±6,06	42,97±6,71	13,14±4,36	0,49±0,95	29,14±7,26	9,79±4,56	6,11±6,12	36,58±4,47	12,95±2,44
3DCRT	9,36±12,23	45,66±2,26	17,39±5,56	7,69±17,45	38,41±7,79	19,83±10,27	1,59±0,93	43,12±3,69	13,62±2,25

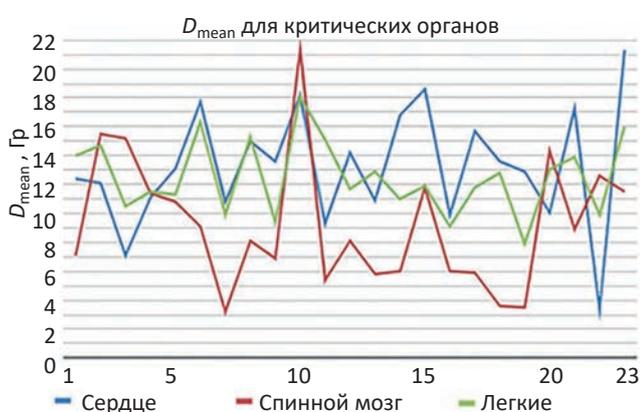


Рис. 4. Значения средней дозы на органы риска
Fig. 4. Values of the average dose to organs at risk

планов и сопоставлении значений дозовой нагрузки на критические органы для обеих технологий облучения показано соответствие доз допускам и протоколам лечения. Тем не менее, средние значения доз D_{mean} и максимальные $D_2\%$ существенно меньше для технологии IMRT, которой мы и будем отдавать предпочтение в дальнейшем.

Сопоставление количественных показателей планов облучения больных по технологии IMRT для двух алгоритмов расчета СП

Проанализированы количественные показатели планов облучения для 20 пациентов по технологии IMRT раком средней трети пищевода общим объемом до 500 см³. Планы облучения рассчитаны в системе планирования Eclipse 8.6 и 16.2 версий.

Версия 8.6. Графики значений индексов гомогенности и конформности для CTV представлены на рис. 2–3. Из графиков видно, что для 99 % случаев планов значения индекса гомо-

генности HI для CTV попадают в толерантный интервал от 0,04 до 0,12. Значения индекса конформности CI для CTV для 100 % случаев попадают в необходимый интервал от 0,99 до 1,0. На рис. 4 приведены значения средних доз на критические органы: сердце, легкие, спинной мозг.

Версия 16.2. Планы облучения 20 пациентов, пролеченных по технологии IMRT на ускорителе Clinac iX, и рассчитанные в СП версии Eclipse 8.6 по алгоритму AAA, были перенесены и пересчитаны также для ускорителя Clinac iX в СП версии Eclipse 16.2 по алгоритмам AAA и Acuros. Группа из 23 пациентов сократилась до 20 вследствие невозможности реализации планов в более новой системе из-за технических характеристик ускорителя (энергия, размер поля, разворот стола и др.). На рис. 5–6 приведены графики индексов гомогенности и конформности для двух алгоритмов расчета. Можно отметить частоту (в 45 % случаев) совпадений значений индексов HI , рассчитанных на один и тот же ускоритель Clinac iX с использованием алгоритмов Acuros и AAA обеих версий, и высокую частоту (в 80 % случаев) совпадений значений индексов конформности CI . Важно учитывать то, что каждый из этих алгоритмов имеет свои особенности, и при правильном выборе алгоритма и учете параметров конкретного случая лечения возможно достижение наилучших результатов. Средние значения индексов HI и CI , отображены в табл. 6.

Оценены и сопоставлены дозовые нагрузки на критические органы при использовании алгоритмов Eclipse 8.6 и 16.2 при расчете планов облучения на Clinac iX, которые отличаются в пределах 2,2 % для сердца, 0,59 % — для спинного мозга, 0,23 % — для легких и 3,9 % — для пищевода, что подтверждает состоятельность каждого алгоритма.

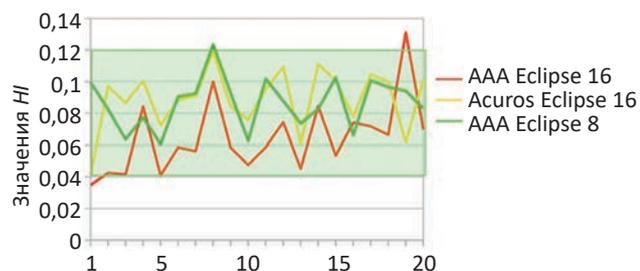


Рис. 5. Значения индексов гомогенности HI для CTV при расчете планов облучения различными алгоритмами (ускоритель Clinac iX)

Fig. 5 Values of homogeneity indices HI for CTV when calculating irradiation plans by different algorithms (Clinac iX)

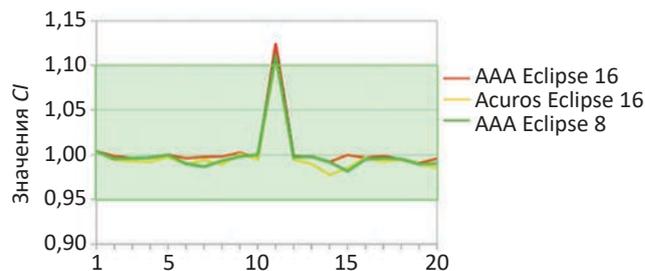


Рис. 6. Значения индексов конформности CI для CTV при расчете планов различными алгоритмами (ускоритель Clinac iX)

Fig. 6. Values of conformity indices CI for CTV when calculating plans by different algorithms (Clinac iX)

Таблица 6

Значения индексов HI и CI для CTV при расчете планов по различным алгоритмам

Values of HI and CI indices for CTV when calculating plans using various algorithms

Алгоритм / Ускоритель / Версия СП	HI	CI
AAA, Clinac iX, Eclipse 8.6	$0,12 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,03$
AAA, Clinac iX, Eclipse 16.2	$0,13 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,04$
Acuros, Clinac iX, Eclipse 16.2	$0,14 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,04$

Сопоставление количественных показателей планирования облучения с использованием алгоритма AAA на двух разных ускорителях

Сопоставлены количественные показатели планирования облучения тех же 20 пациентов с использованием одного алгоритма AAA на ускорителе с внешним гантри и тоннельного типа. На рис. 7, 8 приведены значения индексов гомогенности HI и конформности CI для CTV при расчете планов по алгоритму AAA на ускорителях Clinac iX и Halcyon. При анализе индексов гомогенности и конформности для CTV, рас-

считанных по планам для алгоритма AAA для двух ускорителей, можно отметить отсутствие абсолютного совпадения значений указанных параметров. Это можно объяснить различными геометриями и конфигурациями ускорителей. Тем не менее, сохраняется тенденция поведения количественных характеристик и диапазоны их размещения на графиках. Отметим также, что средние значения индексов HI и CI составляют для AAA Eclipse 8.6 Clinac iX $HI = 0,12 \pm 0,04$, $CI = 0,94 \pm 0,03$ и для AAA Eclipse 16.2 Halcyon $HI = 0,11 \pm 0,04$, $CI = 0,94 \pm 0,04$ (табл. 7).

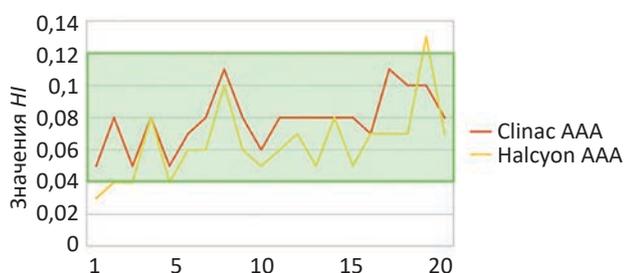


Рис. 7. Значения индекса гомогенности HI для CTV при расчете планов по алгоритму AAA на двух разных ускорителях Clinac iX и Halcyon

Fig. 7. Values of the homogeneity index HI for CTV when calculating plans using the AAA algorithm on two different accelerators Clinac iX and Halcyon

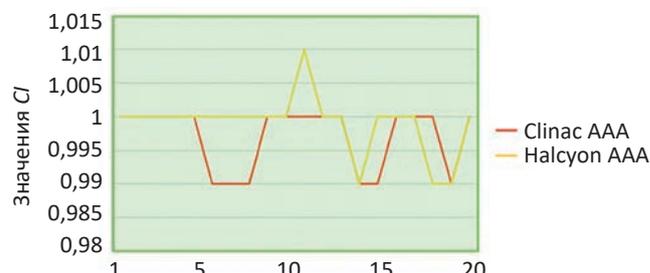


Рис. 8. Значения индекса конформности CI для CTV при расчете планов по алгоритму AAA на двух разных ускорителях Clinac iX и Halcyon

Fig. 8. Values of the conformity index CI for CTV when calculating plans according to the AAA algorithm on two different accelerators Clinac iX and Halcyon

Таблица 7

Средние значения индексов HI , CI для CTV при расчете планов по алгоритму AAA на разные типы ускорителей

Average values of HI , CI indices for CTV when calculating plans according to the AAA algorithm for different types of accelerators

Алгоритм / Ускоритель / Версия СП	HI	CI
AAA, Clinac iX, Eclipse 8.6	0,12±0,04	0,94±0,03
AAA, Halcyon, Eclipse 16.2	0,11±0,04	0,96±0,04

Выводы

1. При сопоставлении значений дозовой нагрузки на критические органы для технологий облучения 3DCRT и IMRT показано, что средние значения доз D_{mean} и максимальные D_2 % существенно меньше для технологии IMRT. При этом значения индексов гомогенности HI и конформности CI для CTV сопоставимы и принимают значения для технологии IMRT $HI = 0,12 \pm 0,04$, $CI = 0,94 \pm 0,03$. Для технологии 3D-CRT $HI = 0,13 \pm 0,03$, $CI = 0,95 \pm 0,02$. На основании вышесказанного выбираем для облучения рака средней трети пищевода технологию IMRT.

2. Сопоставлены количественные показатели планов облучения для CTV больных по технологии IMRT по разным версиям и алгоритмам расчета для одного и того же ускорителя Clinac iX. Можно отметить немалую частоту (в 45 % случаев пациентов) совпадений значений индексов HI , рассчитанных с использованием алгоритмов Асигос и AAA обеих версий. Также отметим высокую частоту (в 80 % случаев) совпадений значений индексов конформности CI .

3. Сопоставлены дозовые нагрузки на критические органы при использовании алгоритмов Eclipse 8.6 и 16.2 при расчете планов облучения на Clinac iX, которые раз между собой в пределах 2,2 % для сердца, 0,59 % — для спинного мозга, 0,23 % — для легких и 3,9 % — для пищевода, что подтверждает состоятельность каждого алгоритма расчета.

4. При анализе индексов гомогенности и конформности для CTV, рассчитанных по планам с использованием только алгоритма AAA для обоих ускорителей, можно отметить отсутствие абсолютного совпадения значений указанных параметров. Тем не менее, сохраняется тенденция поведения количественных характеристик и диапазоны их размещения на графиках. Кроме этого, средние значения индексов HI и CI принима-

ют сопоставимые значения для AAA Eclipse 8.6 Clinac iX $HI = 0,12 \pm 0,04$, $CI = 0,94 \pm 0,03$ и для AAA Eclipse 16.2 Halcyon $HI = 0,11 \pm 0,04$, $CI = 0,94 \pm 0,04$.

Таким образом, сопоставление количественных характеристик планов облучения позволило обозначить технологию IMRT как предпочтительную при лечении рака пищевода на ускорителях обоих типов с внешним и с встроенным гантри. При этом влияние алгоритмов расчета и версий СП на показатели индексов гомогенности, конформности и дозовые нагрузки на критические органы не выражено, а результаты расчетов сопоставимы в пределах погрешности.

Список литературы / References

- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Apr;21(4):393-422. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0019.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow. 2021. 252 p. (In Russian)].
- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of oncological care to the population of Russia in 2018. Moscow, 2019 (In Russian)].
- Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. Int J Epidemiol. 2001;30:1415-25. DOI: 10.1093/ije/30.6.1415.
- Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2003; 76:1367-69. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)01202-5.
- Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? Semin Radiat Oncol. 2007;17:38-44. DOI: 10.1016/j.semradonc.2006.09.007.
- Полушкина НН. Диагностический справочник гастроэнтеролога. М.: АСТ. 2007; 670 с. [Polushkina NN.

- Diagnostic Reference Book of a Gastroenterologist. M.: AST. 2007; 670 pp. (In Russian)].
8. Трякин АА, Бесова НС, Волков НМ, и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. 2018; 262 с. [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. 2018; 262 p. (In Russian)]. DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-260-272.
 9. Lee NY, Riaz N, Lu JJ. Target volume delineation for conformal and intensity-modulated radiation therapy. Medical Radiology/Radiation Oncology. 2016; 541. DOI: 10.1007/978-3-319-05726-2.
 10. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Jul 15;92(4):911-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.030.
 11. ICRU Report No. 83. Journal of the ICRU. 2010;10(1):40-2.
 12. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S3-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
 13. Митин Т, Деньгина Н, Панкратов А, Черных М. Краткие методические рекомендации по лучевой терапии рака пищевода. RUSSCO. М. 2016;20 с. [Mitin T, Dengina N, Pankratov A, Chernykh M. Brief Guidelines for Radiation Therapy of Esophageal Cancer. М. 2016; 20 p. (In Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-222-233.
 14. Jeraj R, Keall P. The effect of statistical uncertainty on inverse treatment planning based on Monte Carlo dose calculation. Phys Med Biol. 2000 Dec;45(12):3601-13. DOI: 10.1088/0031-9155/45/12/307.
 15. Ahnesjö A, Aspradakis MM. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. Phys Med Biol. 1999;44:99-155. DOI: 10.1088/0031-9155/44/11/201.
 16. Liu HH, Mackie TR, McCullough EC. Calculating dose distributions and wedge factors for photon treatment fields with dynamic wedges based on convolution/superposition method. Med Phys. 1998;25:56-63. DOI: 10.1118/1.598173.
 17. Mackie TR, Olivera GH, Reckwerdt PJ, Shepard DM. Convolution/superposition photon dose algorithm in General Practice of Radiation Oncology Physics in the 21st Century. AAPM. 2000;39-56.
 18. Mackie TR, Reckwerdt PJ, Olivera GH, et al. The convolution algorithm in IMRT in "3-D Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy" Advanced Medical. 2001:179-90. On line ISSN:1361-6560.

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.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Ирина Матвеевна Лебеденко — д.б.н., с.н.с. службы медико-физического сопровождения отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры Медицинская физика НИЯУ МИФИ, SPIN-код 4088-5974, Author ID: 365 939.

Сведения об остальных авторах статьи

Ирина Анатольевна Гладилина — д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова»; SPIN-код: 1477-9565, AuthorID: 902224, 0152@mail.ru.

Марина Васильевна Черных — к.м.н., заведующая отделением радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; SPIN-код: 4152-3432; dr.chernich@mail.ru.

Юлия Александровна Кудашкина — медицинский физик службы медико-физического сопровождения Отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Comparative Evaluation of the Quality of Irradiation Planning for Esophageal Cancer at the Clinical Accelerators Clinac iX and Halcyon

I.M. Lebedenko^{1,2}, Yu.A. Kudashkina^{1,2}, I.A. Gladilina^{1,3}, M.V. Chernykh¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University;
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia.

Abstract

Purpose: To compare the quality of irradiation planning for patients with esophageal cancer using Clinac iX (Varian) electron accelerators with external gantry and Halcyon (Varian). Compare quantitative indicators of irradiation plans for different algorithms and versions.

Material and methods: A comparative assessment of the quality of irradiation planning for 90 patients with cancer of the esophagus was carried out using the indices of dose homogeneity and conformity within the target according to the data of dose-volume histograms and dose loads on critical organs. The comparison was carried out for two models of accelerators Clinac iX (Varian) with an external gantry and tunnel type Halcyon (Varian). The results of calculations of irradiation plans using different versions and algorithms for calculating planning systems are compared.

Results: A comparison of the quantitative characteristics of the exposure plans made it possible to designate the IMRT technology as the preferred one in the treatment of esophageal cancer using accelerators of both types, with external and built-in gantry. At the same time, the influence of calculation algorithms and versions of the SP on the indices of homogeneity, conformity and dose loads on critical organs is not expressed, and the calculation results are comparable within the error.

Key words: radiotherapy, esophageal cancer, linear electron accelerators, radiation planning, quantification

For citation: Lebedenko IM, Kudashkina YuA, Gladilina IA, Chernykh MV. Comparative Evaluation of the Quality of Irradiation Planning for Esophageal Cancer at the Clinical Accelerators Clinac iX and Halcyon. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):77-86. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-77-86

Information about the authors:

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

Gladilina I.A. <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>

Chernykh M.V. <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ СОРБЦИИ И ДЕСОРБЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИДА ПОЛИМЕРНЫМИ МИКРОСФЕРАМИ

Т.А. Биткина^{1,2}, А.В. Басевич¹, В.М. Родин³

¹ Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Минздрава России; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А.

² ООО «Фарма Ген», 194064, Россия, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4А.

³ ООО «Сфера-Спектр», 195027, Россия, Санкт-Петербург, наб. Реки Фонтанки, 28А.

Контакты: Биткина Татьяна Александровна, tatiana.bitkina@pharminnotech.com

Реферат

Введение: Одним из перспективных направлений терапии больных злокачественными новообразованиями является химиоэмболизация микросферами, заключающаяся в локальном перекрытии кровотока сферическими частицами и высвобождении ими цитостатического препарата с целью угнетения опухоли. Однако на фармацевтическом рынке преобладают импортные микросферы для проведения эмболизации, вследствие чего для них характерна высокая стоимость. В связи с этим изучение свойств отечественных эмболизатов является востребованной темой для научных исследований.

Цель: Исследовать *in vitro* кинетику сорбции и высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами отечественного производства.

Материал и методы: Для исследования кинетики сорбции и высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами использовали метод спектрофотометрии. Внешний вид микросфер исследовали методом микроскопии.

Результаты и обсуждение: Проведенное исследование позволило установить зависимость скорости насыщения полимерных микросфер «Сфера-Спектр» доксорубицина гидрохлоридом от их размера: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее они сорбируют лекарственное средство. Показано отсутствие зависимости скорости высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами от их размерного диапазона.

Заключение: Установлены профили кинетики сорбции и высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами.

Ключевые слова: эмболизация, доксорубицина гидрохлорид, химиоэмболизация микросферами, полимерные микросферы «Сфера-Спектр», сорбция, десорбция, трансартериальная химиоэмболизация

Для цитирования: Биткина Т.А., Басевич А.В., Родин В.М. Исследование кинетики сорбции и десорбции доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):87-92.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-87-92

Введение

Трансартериальная химиоэмболизация с использованием микросфер относится к малоинвазивным рентгенохирургическим методам лечения пациентов с новообразованиями. Микросферы оказывают эмболический эффект и одновременно с этим обеспечивают точную доставку лекарственного вещества к опухоли, локализуя высвобождение препарата в ее тканях, тем самым снижая системное воздействие цитостатических препаратов на организм [1, 2]. Данный метод используется в терапии при опухолях различной локализации: печени, почек, поджелудочной железы, молочных желез и др. [3].

Эффективность использования полимерных микросфер в области химиоэмболиза-

ции напрямую зависит от их свойств, в связи с чем к ним предъявляется ряд требований. Микросферы должны: быть нетоксичными, гидрофильными и, при долговременной эмболизации, устойчивыми к воздействию внешней биологической среды; быть эластичными для обеспечения прохождения через катетер; принимать прогнозируемые размеры в физиологических жидкостях для минимизации риска неконтролируемого закупоривания кровеносных каналов; эффективно сорбировать противоопухолевые средства и контролируемо высвобождать их в месте окклюзии [4].

В связи с этим исследование функциональных свойств микросфер является важной составляющей для обеспечения эффективности их использования.

Материал и методы

Реагенты и реактивы: Натрия хлорид-Солофарм раствор для инфузий 0,9 % (ООО «Гротекс», Россия (ЛП-002485)).

Объекты исследования:

- полимерные микросферы «Сфера-Спектр» типоразмеров: 210–24, 300–360, 450–480, 540–630 мкм (размер в 0,9 % растворе натрия хлорида), представляющие собой сополимер винилового спирта и акрилата натрия [5];
- доксорубина гидрохлорид в дозировке 50 мг (Доксорубин-ЛЭНС, АО «ВЕРОФАРМ», Россия (Р N000005/01)).

Приборы и оборудование: исследование кинетики сорбции и высвобождения доксорубина гидрохлорида полимерными микросферами осуществляли на приборе СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия). Внешний вид микросфер исследовали при помощи микроскопа Levenhuk (Levenhuk Inc., США) с цифровой камерой.

Для изучения кинетики сорбции сухие микросферы насыщали раствором доксорубина гидрохлорида в соотношении 1:2. Для этого 25 мг микросфер насыщали 50 мг доксорубина гидрохлорида, предварительно растворенного в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Пробы анализировали методом спектрофотометрии при длине волны 481 нм. Анализ продолжали до сорбции полимерными микросферами не менее 98 % доксорубина гидрохлорида.

В ходе исследования процесса высвобождения доксорубина гидрохлорида полимерными микросферами в качестве среды десорбции использовали 0,9 % раствор натрия хлорида (500 мл). Колбу термостатировали при температуре 37 ± 1 °С при постоянном перемешивании на шейкере OS-20 (BioSan SIA, Латвия) со скоростью 50 об/мин. Ежедневно 400 мл надсадочной жидкости заменяли для предотвращения достижения равновесной концентрации доксорубина гидрохлорида в растворе. Исследование проводили в течение 30 дней.

Результаты и обсуждение

Одним из основных функциональных свойств полимерных микросфер, предназначенных для трансартериальной химиоэмболизации, является возможность насыщения частиц лекарственным средством.

Известно два способа нагрузки микросфер препаратом: сорбция посредством ионного обмена за счет наличия у микросфер противоположно заряженных функциональных групп и поглощение микросферами препарата за счет набухания полимера без образования химических ковалентных связей. Для первого способа характерно продолжительное высвобождение лекарственного вещества (более месяца). Во втором случае полимер высвобождает большую часть препарата в течение суток [4, 6].

В результате исследования функциональных свойств отечественных микросфер были получены кривые сорбции (рис. 1), согласно которым доксорубина гидрохлоридом быстрее насыщаются микросферы размерного ряда 210–240 мкм (95 % за 1,5 ч), медленнее всего сорбируют лекарственное средство микросферы с диаметром 540–630 мкм (95 % за 4,2 ч).

Насыщение микросфер доксорубина гидрохлоридом хорошо прослеживалось визуально — микросферы окрашивались в насыщенный красный цвет, а надсадочная жидкость становилась практически бесцветной. Установлено, что при нагрузке микросфер данным цитостатиком микросферы уменьшаются в диаметре примерно на 20 % по сравнению с их диаметром в 0,9 % растворе NaCl (рис. 2).

Анализируя полученные результаты, можно сделать выводы о зависимости скорости насыщения полимерных микросфер доксорубина гидрохлоридом от их размера, а именно: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее они сорбируют лекарственное средство. Это связано с тем, что суммарная площадь поверхности совокупности микросфер увеличивается с уменьшением их диаметра.

Было интересно сравнить полученные результаты изучения кинетики сорбции исследуемыми микросферами с аналогичными процессами для широко используемых в области рентгенохирургии микросфер Hepasphere/Quadrasphere, выпускаемых фирмой Merit Medical, South Jordan, UT, которые представляют собой сферические частицы из схожего по структуре полимера.

Показано, что время насыщения микросфер Hepasphere/Quadrasphere при схожих условиях проведения испытаний сопоставимо с кинетикой сорбции доксорубина гидрохлорида исследуемыми микросферами (табл. 1).

Еще одной ключевой характеристикой полимерных микросфер является способность

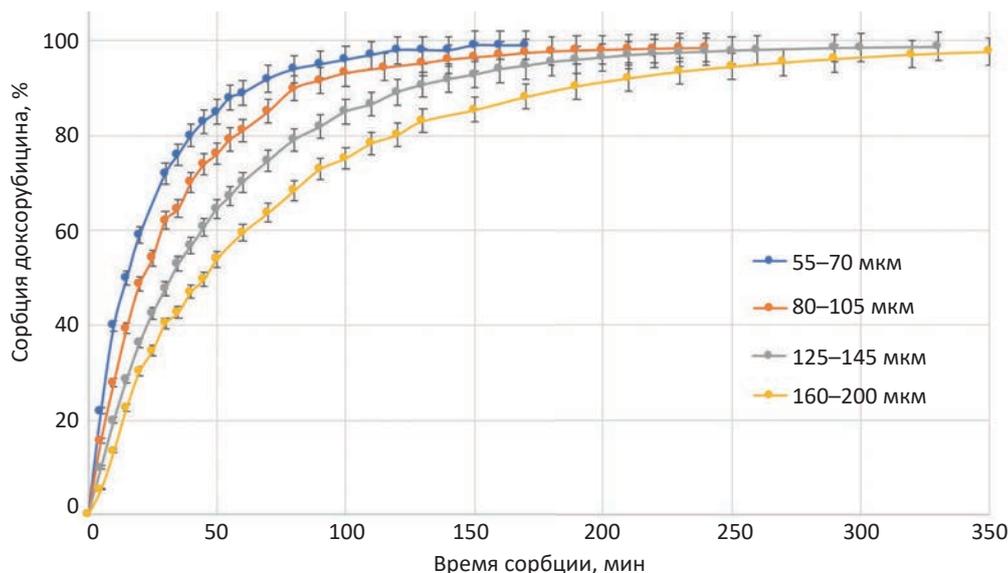


Рис. 1. Кривые сорбции доксорубина гидрохлорида микросферами различного диаметра [7]

Fig. 1. Sorption curves of doxorubicin hydrochloridemicrospheres of various diameters [7]



Рис. 2. Микросферы, насыщенные доксорубина гидрохлоридом: А — 210–240 мкм, Б — 300–360 мкм, В — 450–480 мкм, Г — 540–630 мкм

Fig. 2. Microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride: А — 210–240 μm, Б — 300–360 μm, В — 450–480 μm, Г — 540–630 μm

Таблица 1

Сравнение кинетики сорбции отечественных микросфер и микросфер Нерасphere/Quadrasperhe
Comparison of sorption kinetics of Russian microspheres and Нерасphere/Quadrasperhe microspheres

Размер микросфер (в 0,9 % растворе натрия хлорида), мкм	Время насыщения микросфер доксорубина гидрохлоридом, мин	Соотношение при насыщении: микросферы / доксорубина гидрохлорид, мг	% сорбции за указанное время насыщения
Кинетика сорбции доксорубина гидрохлорида микросферами «Сфера-Спектр» [7]			
210–240	60	25 / 50 25 / 50	89,0
300–360			81,1
450–480			70,2
540–630			59,5
Кинетика сорбции доксорубина гидрохлорида микросферами Нерасphere/Quadrasperhe [6, 8]			
120–240	60	25 / 50 25 / 50	98,1
200–400			83,1

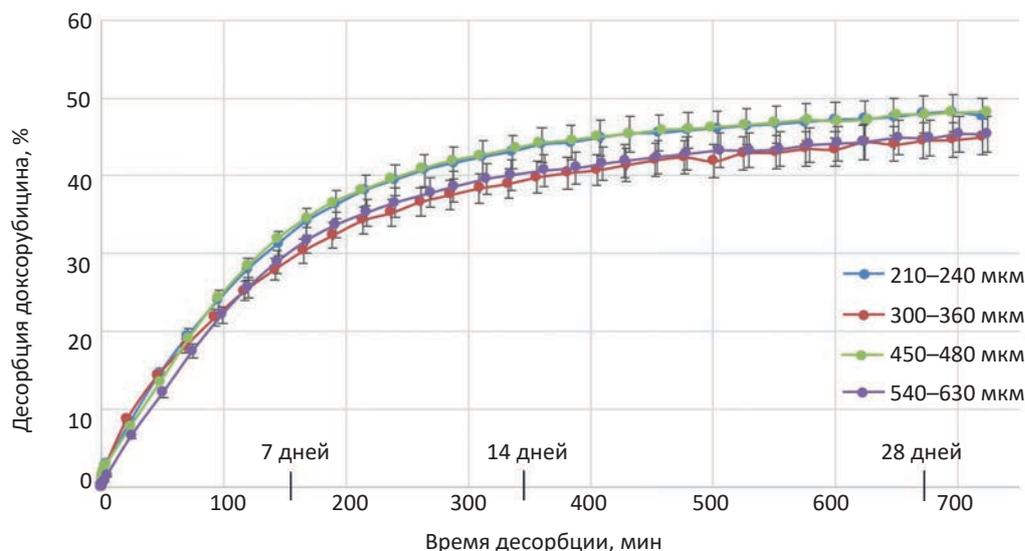


Рис. 3. Кривые десорбции доксорубина гидрохлорида микросферами различного диаметра [7]

Fig. 3. Desorption curves of doxorubicin hydrochloride by microspheres of different diameters [7]

контролируемо высвобождать лекарственное средство. Знание динамики высвобождения препарата из микросфер позволяет подобрать индивидуальную схему лечения для конкретного пациента.

В ходе исследования процессов десорбции доксорубина гидрохлорида отечественными полимерными микросферами установлено, что в первые семь дней микросферы высвобождают около 30 % доксорубина гидрохлорида, что соответствует 15 мг лекарственного средства, затем процесс десорбции замедляется (рис. 3).

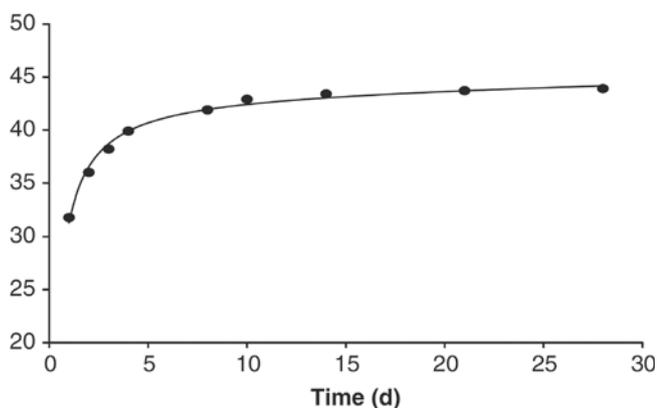


Рис. 4. Кривая десорбции доксорубина гидрохлорида микросферами Hepasphere/Quadrasphere 200–400 мкм [6]

Fig. 4. Desorption curve of doxorubicin hydrochloride with Hepasphere/Quadrasphere 200–400 μm microspheres [6]

За 30 дней в растворитель переходит около 45 % лекарственного средства. Анализируя кривые десорбции (рис. 3), можно сделать вывод об отсутствии зависимости скорости высвобождения доксорубина гидрохлорида из полимерных микросфер от их размерного диапазона.

При схожих условиях проведения десорбции микросферы Hepasphere/Quadrasphere размерного ряда 200–400 мкм (размер в 0,9 % растворе натрия хлорида) высвобождают около 44 % доксорубина гидрохлорида за 28 дней (рис. 4) [6], что сопоставимо с изучаемыми в нашей работе микросферами.

Таким образом, исследуемые полимерные микросферы по позициям накопления в них и высвобождения лекарственных агентов можно рассматривать в качестве продукта для импортозамещения иностранных средств для эмболизации.

Заклучение

1. Установлена зависимость скорости насыщения полимерных микросфер «Сфера-Спектр» доксорубина гидрохлоридом от их размера: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее они сорбируют лекарственное средство.

2. Изучена динамика высвобождения доксорубина гидрохлорида полимерными микросферами. Установлено отсутствие зависимости скорости высвобождения доксорубина гидрохлорида из полимерных

микрофер от их размера в диапазоне от 210 до 630 мкм.

3. Показано, что кинетика сорбции и десорбции полимерных микрофер «Сфера-Спектр» сопоставима с импортными аналогами.

Список литературы / References

1. Трещалина ЕМ, Якунина МН, Фадеев АЮ и др. Моделирование трансартериальной химиоэмболизации на крысах с перевиваемым гепатоцеллюлярным раком печени. Российский онкологический журнал. 2016;21(5):259-63. [Treshalina EM, Yakunina MN, Fadeev AY, et al. Results of transarterial chemoembolization on rats with grafted hepatocellular cancer of liver. Russian Journal of Oncology. 2016;21(5):259-63. (In Russian)]. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-259-263.
2. Горбатьих АВ, Латкин ОЕ, Прохорихин АА и др. Современный взгляд на лечение онкологических заболеваний эндоваскулярными методами. Трансляционная медицина. 2022;9(4):33-40. [Gorbatykh AV, Latkin OE, Prokhorikhin AA, et al. Modern view on the treatment of oncological diseases by endovascular methods. Translational Medicine. 2022;9(4):33-40. (In Russian)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40.
3. Коломиец КВ, Ганцгорн ЕВ, Сафроненко АВ и др. Клинический случай локорегионарного применения доxorубина при нерезектабельной внутривенной холангиоцеллюлярной карциноме. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023;86(3):40-3. [Kolomiets KV, Gantsgorn EV, Safronenko AV, et al. Clinical case of loco-regional use of doxorubicin in unresectable intrahepatic cholangiocellular carcinoma. Experimental and Clinical Pharmacology. 2023;86(3):40-3. (In Russian)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-3-40-43.
4. Ковержанова ЕВ, Усачев СВ, Коков ЛС, Москаленко ВА. Экспериментальная оценка динамики накопления и выделения лекарственных средств гидрогелевыми эмболами «ЭМБОКС» в неорганические и белковые растворы в условиях стаза и сохраненного потока жидкости. Диагностическая и интервенционная радиология. 2023;17(S2.1):37-47. [Koverzanova EV, Usachev SV, Kokov LS, Moskalenko VA. Experimental assessment of the dynamics of accumulation and release of drugs by hydrogel emboli «EMBOX» into inorganic and protein solutions under conditions of stasis and preserved fluid flow. Diagnostic and Interventional Radiology. 2023;17(S2.1):37-47. (In Russian)]. DOI: 10.25512/DIR.2023.17.2(1).04.
5. Родин ВМ, Биткина ТА, Рудаков ВВ. Полимерные микроферы «Сфера-Спектр» для внутрисосудистых вмешательств в рентгенохирургии. Диагностическая и интервенционная радиология. 2023;17(S2.1):29-36. [Rodin VM, Bitkina TA, Rudakov VV. Polymeric micro-

spheres «Sfera-Spektr» for intravascular interventions in X-ray surgery. Diagnostic and Interventional Radiology. 2023;17(S2.1):29-36. (In Russian)]. DOI: 10.25512/DIR.2023.17.2(1).03.

6. Liu DM, Kos S, Buczkowski A, et al. Optimization of Doxorubicin Loading for Superabsorbent Polymer Microspheres: in vitro Analysis. Cardiovascular and Interventional Radiology. 2012;35(2):391-8. DOI: 10.1007/s00270-011-0168-0.
7. Биткина ТА. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микрофер с доxorубина гидрохлоридом и коеновой кислоты. Дис. канд. фарм. наук. СПб., 2022. 170 с. [Bitkina TA. Development of the composition and technology of a combined drug based on microspheres with doxorubicin hydrochloride and comenic acid. Author's abstract. Saint Petersburg, 2022. 170 p. (In Russian)].
8. Kos S, Wasan E, Weir G, et al. Elution Characteristics of Doxorubicin-loaded Microspheres Differ by Drug-loading Method and Microsphere Size. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2011;22(3):361-8. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.11.032.

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

Биткина Татьяна Александровна — к. фарм. н., начальник отдела обеспечения качества ООО «Фарма Ген», ассистент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Минздрава России; SPIN-код: 8166-2779.

Сведения об остальных авторах статьи

Басевич Анна Викторовна — к. фарм. н., доцент, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Минздрава России; anna.basevich@pharminnotech.com.

Родин Виктор Михайлович — к.х.н., главный технолог ООО «Сфера-Спектр»; rodin_viktor@mail.ru.

Study of the Kinetics of Sorption and Desorption of Doxorubicin Hydrochloride by Polymer Microspheres

T.A. Bitkina^{1,2}, A.V. Basevich¹, V.M. Rodin³

¹ St. Petersburg Chemical Pharmaceutical University; 197022, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, Russia; tatiana.bitkina@pharminnotech.com.

² Pharma Gene LLC, 194064, 4A, Tikhoretsky av., Saint-Petersburg, Russia.

³ Sfera-Spektr LLC, 28A, Fontanka river emb., Saint-Petersburg, 191028, Russia.

Abstract

Introduction: One of the promising directions in the treatment of patients with malignant neoplasms is chemoembolization with microspheres, which consists in the local blocking of the blood flow by spherical particles and the release of a cytostatic drug by them in order to suppress the tumor. However, the pharmaceutical market is dominated by imported microspheres for embolotherapy, as a result of which they are characterized by a high cost. In this regard, the study of the properties of domestic embolisates is a popular topic for scientific research.

Purpose: To study *in vitro* the kinetics of sorption and release of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres of domestic production.

Material and methods: Spectrophotometry was used to study the sorption kinetics and release of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres. The appearance of the microspheres was examined by microscopy.

Results and discussion: The study made it possible to establish the dependence of the rate of saturation of polymer microspheres «Sfera-Spektr» with doxorubicin hydrochloride on their size: the smaller the diameter of the microspheres, the faster they absorb the drug. The absence of dependence of the release rate of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres on their size range was shown.

Conclusion: The profiles of the sorption kinetics and the dynamics of the release of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres have been established.

Key words: embolization, doxorubicin hydrochloride, chemoembolization with microspheres, polymeric microspheres «Sfera-Spektr», sorption, desorption, transarterial chemoembolization

For citation: Bitkina TA, Basevich AV, Rodin VM. Study of the kinetics of sorption and desorption of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):87-92. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-87-92

Information about the authors:

Bitkina T.A., <http://orcid.org/0000-0002-6253-0213>

Basevich A.V., <http://orcid.org/0000-0002-6864-6794>

Rodin V.M., <http://orcid.org/0000-0001-9399-0979>

РЕДКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

А.М. Белозерских, Е.С. Колобанова, А.Б. Лукьянченко, Н.Ц. Дробот, К.А. Романова, Б.М. Медведева

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

Контакты: Белозерских Анастасия Михайловна, nastiabelozerka@mail.ru

Реферат

Представлено редкое наблюдение нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, описаны ее клинические, КТ/МРТ и морфологические проявления. Указаны отдельные причины сложности ее дифференциальной диагностики с другими опухолевыми и опухолевидными кистозными новообразованиями в этом органе.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, новообразования поджелудочной железы, диагностика, клинический случай

Для цитирования: Белозерских А.М., Колобанова Е.С., Лукьянченко А.Б., Дробот Н.Ц., Романова К.А., Медведева Б.М. Редкое проявление нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы: сложности диагностики. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):93-98.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-93-98

Введение

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) относятся к новообразованиям эндокринной системы и происходят из клеток-предшественников эпителия протоков ПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой [1–4]. Среди всех прочих новообразований ПЖ, НЭО встречаются примерно в 1–2 % случаев и наблюдаются в равной степени у мужчин и женщин в возрасте 30–60 лет [5]. По степени злокачественности НЭО ПЖ варьируют от медленно растущих опухолей до высоко агрессивных форм, а по клиническому течению подразделяются на функционирующие и нефункционирующие [6]. В подавляющем большинстве наблюдений НЭО развиваются спорадически, но могут ассоциироваться и с наследственными синдромами, например, МЭН-1, МЭН-2 или синдромом Хиппель–Линдау [7–8].

Общеизвестно, что по данным лучевых методов диагностики НЭО ПЖ отображаются обычно в виде солидного, хорошо васкуляризованного узлового образования, но в редких случаях (приблизительно в 10 %) могут иметь и кистозную структуру [9]. Кистозные варианты опухоли часто содержат тонкостенную капсулу и единичные септы [10].

Согласно американским и европейским ассоциациям по изучению рака ПЖ, кистозные НЭО ПЖ имеют более низкую степень злокаче-

ственности и низкий индекс пролиферации Ki-67 по сравнению с солидными НЭО [10].

Нередко корректное распознавание данных новообразований бывает затруднено вследствие их схожести с другими доброкачественными и злокачественными процессами не только в ПЖ, но и в брюшной полости [9, 11].

Одно из таких наблюдений мы предоставляем вашему вниманию.

Клинический случай

Пациент А., 26 лет в течение месяца отмечал слабость, умеренный дискомфорт и боли в эпигастриальной области. При обращении к врачу и обследовании по месту жительства методом МРТ с внутривенным контрастированием в эпигастриальной области было выявлено крупное кистозное образование, которое могло соответствовать неорганической забрюшинной опухоли (рис. 1). Для уточнения диагноза и определения тактики лечения пациент был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

При обращении в поликлинику названного центра характер упомянутых выше жалоб пациента не изменился. В анамнезе — без каких-либо особенностей.

Общий и биохимический анализ крови: без явных отклонений от нормы, за исключением повышенного фибриногена до 568 мг/дл

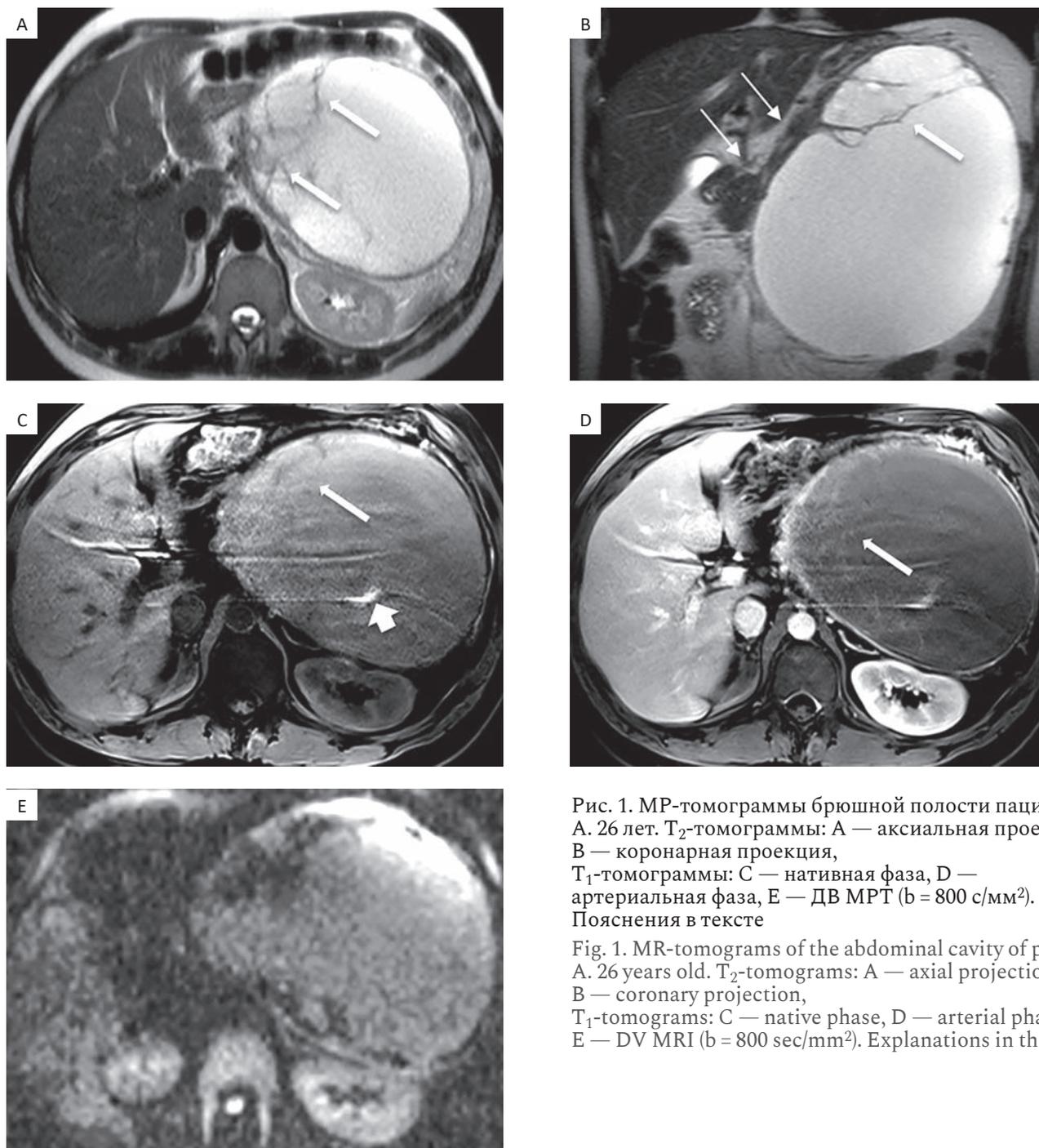


Рис. 1. МР-томограммы брюшной полости пациента А. 26 лет. Т₂-томограммы: А — аксиальная проекция, В — коронарная проекция, Т₁-томограммы: С — нативная фаза, D — артериальная фаза, E — ДВ МРТ ($b = 800 \text{ с/мм}^2$). Пояснения в тексте

Fig. 1. MR-tomograms of the abdominal cavity of patient A. 26 years old. T₂-tomograms: A — axial projection, B — coronary projection, T₁-tomograms: C — native phase, D — arterial phase, E — DV MRI ($b = 800 \text{ sec/mm}^2$). Explanations in the text

(при норме 200–400 мг/дл). Биохимические маркеры: серотонин — 147 нг/мл (при норме 50–220 нг/мл), хромогранин А — 53 мкг/л (при норме 0–100 мкг/л).

При пересмотре представленных результатов МРТ-исследования было выявлено следующее: в эпимезогастральной области — крупное кистозное инкапсулированное новообразование размерами до 20×14×23 см, с достаточно четкими и ровными контурами, с неоднородной кистозной структурой за счет наличия немногочисленных тонких септ (рис. 1 А, В, С — толстые стрелки) и

мелкого участка, по-видимому, геморрагического характера (рис. 1С — головка стрелки). По переднему контуру новообразования определялись деформированные хвост и тело ПЖ (рис. 1В — тонкие стрелки) и деформированный желудок, отмечено отеснение левой почки кзади и книзу. Головка ПЖ была не изменена, но несколько смещена вправо. При внутривенном контрастировании отмечалось минимальное усиление капсулы и внутренних перегородок (рис. 1D — стрелка). Заметных признаков ограничения диффузии свободных молекул воды в выявлен-

ном новообразовании не отмечено (рис. 1Е). В других органах абдоминальной области патологических изменений не выявлено. Заключение: МРТ-картина выявленного новообразования в абдоминальной области может соответствовать неорганической забрюшинной опухоли или опухоли хвоста ПЖ.

В связи с неопределенностью диагноза был проведен ряд других диагностических процедур, результаты которых представлены ниже.

Эзофагогастродуоденоскопия: задняя стенка верхней трети тела желудка за счет сдавления извне была деформирована в виде дефекта полушаровидной формы, эластической консистенции. Заключение: Сдавление извне стенки верхней трети тела желудка.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием: в левой половине полости живота (формально — в области хвоста и тела поджелудочной железы) определялось крупное инкапсулированное жидкостное новообразование (размерами около 22×15×21 см), с четкими и

ровными контурами, несколько неоднородной структурой за счет немногочисленных тонких внутренних перегородок. После внутривенного контрастирования отмечалось умеренное усиление капсулы и внутренних септ данного новообразования, граница между которым и ПЖ представлялась нечеткой, что позволяло заподозрить наличие тесной взаимосвязи между ними. Новообразование оттесняло желудок впереди, а левую почку — кзади, но разделительные жировые прослойки между ними представлялись сохраненными. Селезеночные сосуды были распластаны по задне-верхнему контуру новообразования, при этом высказаться однозначно о степени их взаимоотношений оказалось затруднительным. Головка ПЖ выглядела неизменной, панкреатический проток в ней был не расширен. Убедительных признаков метастатического поражения органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не обнаружено. Заключение: КТ-картина может соответствовать крупной кистозной опухоли хвоста поджелудочной железы (рис. 2).

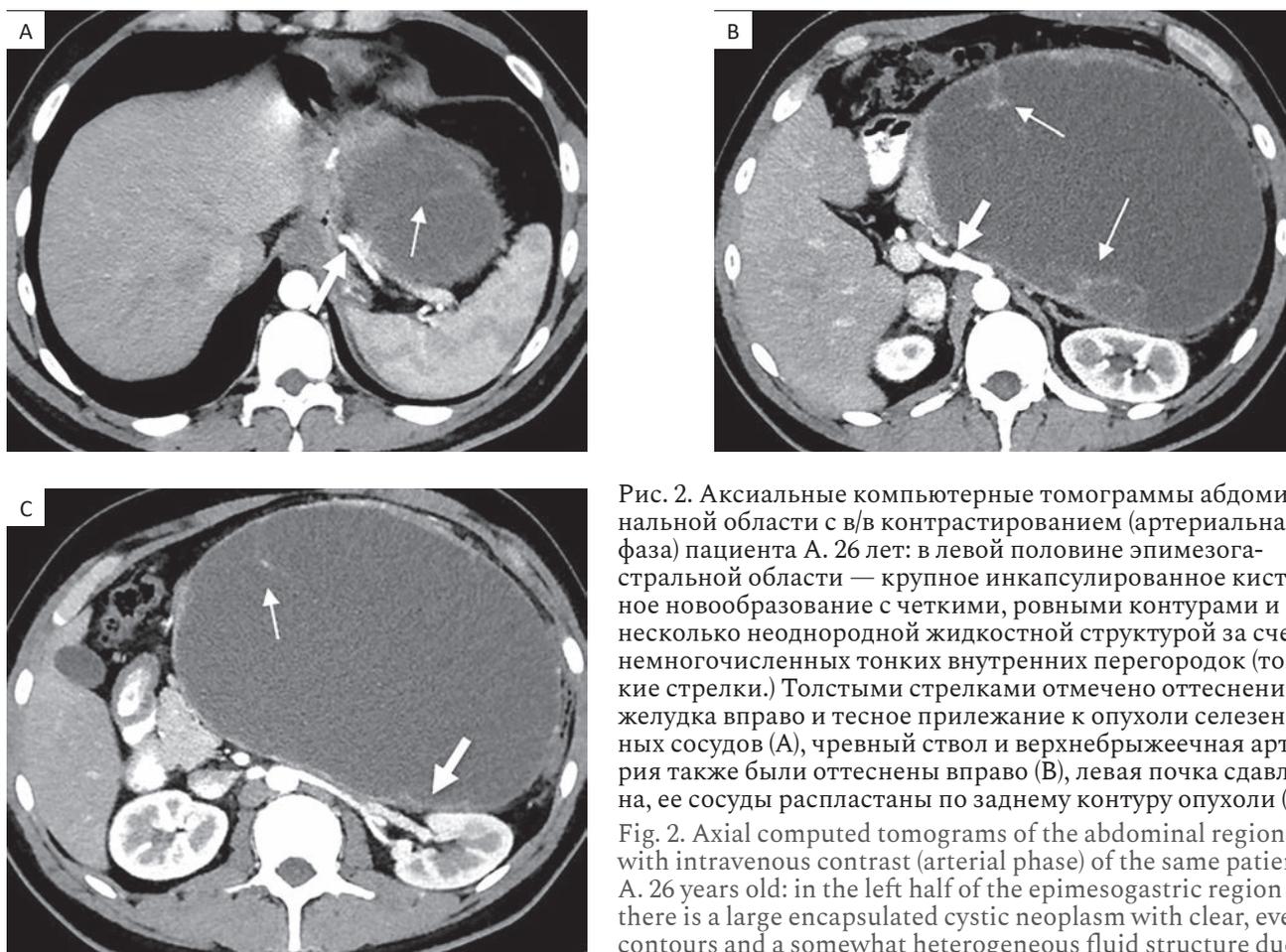


Рис. 2. Аксиальные компьютерные томограммы абдоминальной области с в/в контрастированием (артериальная фаза) пациента А. 26 лет: в левой половине эпимезогастральной области — крупное инкапсулированное кистозное новообразование с четкими, ровными контурами и несколько неоднородной жидкостной структурой за счет немногочисленных тонких внутренних перегородок (тонкие стрелки.) Толстыми стрелками отмечено оттеснение желудка вправо и тесное прилегание к опухоли селезеночных сосудов (А), чревный ствол и верхнебрыжеечная артерия также были оттеснены вправо (В), левая почка сдавлена, ее сосуды распластаны по заднему контуру опухоли (С)

Fig. 2. Axial computed tomograms of the abdominal region with intravenous contrast (arterial phase) of the same patient A. 26 years old: in the left half of the epimesogastric region there is a large encapsulated cystic neoplasm with clear, even contours and a somewhat heterogeneous fluid structure due to a few thin internal partitions (thin arrows.) Thick arrows

mark the displacement of the stomach to the right and close adherence to the tumor of the splenic vessels (A), the abdominal trunk and the upper mesenteric artery were also pushed to the right (B), the left kidney is compressed, its vessels are spread out along the posterior contour of the tumor (C)

Выполнение core-биопсии под УЗ-навигацией представлялось нецелесообразным из-за отсутствия солидного компонента новообразования и высокого риска диссеминации опухолевого процесса. Поэтому на мультидисциплинарном консилиуме на основании всех полученных данных принято решение о выполнении оперативного вмешательства.

При лапаротомии в области хвоста ПЖ определялось крупное кистозное образование размером до 25 см. Головка и перешеек ПЖ были не изменены. Селезеночные сосуды были распластаны по верхней поверхности данного образования, сохранить их не представилось возможным. Поэтому было решено выполнить дистальную резекцию ПЖ со спленэктомией. При вскрытии кистозного образования было аспирировано около 3 литров жидкости коричневого цвета. Желудок мобилизован по большой кривизне с пересечением желудочно-селезеночных сосудов. Мобилизованы хвост и тело поджелудочной железы. ПЖ пересечена в средней трети с помощью endo-GIA. Комплекс ПЖ и селезенка удалены en-bloc.

При морфологическом исследовании удаленного органокомплекса: макроскопически он был представлен дистальным фрагментом ПЖ с кистозным новообразованием (с шероховатыми стенками, заполненным тесно-красным содержимым) и селезенкой.

Микроскопически: кистозное новообразование в ПЖ имело строение нейроэндокринной опухоли. Для уточнения было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к Syn., ChromA, CK 18, CK 19, Ki67, CD 56. Отмечена экспрессия синаптофизина, хромогранина А, CD 56, CK 18, CK 19, индекс пролиферации равен 11 %. Заключение: нейроэндокринная опухоль ПЖ — NET G2.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент выписан на 9-е сут в удовлетворительном состоянии под наблюдением хирурга по месту жительства с необходимостью контрольного обследования через 3 мес. В течение последующих 2 лет пациент регулярно обследовался на базе НМИЦ им. Н.Н. Блохина. По данным контрольных КТ-исследований — без признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Обсуждение

Кистозный вариант НЭО ПЖ наблюдается редко (2–8 % от всех НЭО). Представленное наблюдение можно считать уникальным, поскольку в современной литературе нам удалось найти лишь несколько обзорных статей с описаниями единичных подобных наблюдений крупных кистозных НЭО ПЖ. В частности, Халидов и соавт. описали случай гигантской кистозной нейроэндокринной опухоли ПЖ у женщины 59 лет, размеры опухоли были 25×20×15 см [12]. Thorlacius et al представили схожее наблюдение подобной опухоли, но меньших размеров (5×4 см) у мужчины 78 лет [13].

До сих пор не вполне ясно, является ли кистозный вариант НЭО ПЖ первичной нейроэндокринной опухолью или результатом вторичных изменений. В мировой литературе представлены несколько предположений, так, по мнению Kamisawa et al, в медленно растущих НЭО развивается фиброзная капсула, которая ограничивает кровоснабжение и приводит к инфаркту, некрозу и, в конечном итоге, образует кистозный компонент [14]. Iacono et al и Takeshita et al высказывают мнение о внутреннем кровоизлиянии в сосудистой опухоли, в результате чего образуется крупная киста [15, 16]. По данным Vuetov et al, при анализе 133 случаев НЭО ПЖ установлено, что наличие кистозного компонента в опухоли коррелирует с ее крупными размерами [17].

Корректная предоперационная диагностика кистозных вариантов НЭО ПЖ с помощью РКТ и МРТ осложнена значительным разнообразием спектра опухолевых и опухолевидных кистозных новообразований как в этом органе, так и внеорганных, которые могут иметь весьма схожие проявления, в частности: муцинозная кистозная опухоль (муцинозная цистаденома), серозная цистаденома, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (IPMN), врожденные кисты и приобретенные (поствоспалительные) псевдокисты, некоторые забрюшинные внеорганные опухоли и даже эхинококкоз [18, 19], что требует самого внимательного анализа особенностей их отображения при обязательном учете анамнеза пациентов и клинических проявлений заболевания.

Таким образом, данное наблюдение, на наш взгляд, обуславливает целесообразность включения нейроэндокринных опухолей в дифференциально-диагностический ряд с другими кистозными образованиями поджелудочной железы.

Список литературы / References

- Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):143. DOI: 10.3390/ijms18010143.
- Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):65-79. DOI: 10.1007/s12022-013-9295-2.
- Scheiman JM. Cystic lesion of the pancreas. *Gastroenterology*. 2005;128:463-69. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.010.
- Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:423-38. DOI: 10.5858/133.3.423.
- Boninsegna L, Partelli S, D'Innocenzio MM, et al. Pancreatic cystic endocrine tumors: a different morphological entity associated with a less aggressive behavior. *Neuroendocrinology*. 2010;92:246-51. DOI: 10.1159/000318771.
- Гуревич ЛЕ. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология. 2005;6(4):193-200. [Gurevich LE. Diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Practical Oncology*. 2005;6(4):193-200. (In Russian)].
- Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B. Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumours in autopsy material. *Virchows Arch. Pathol Anat Histol*. 1975;365:275-88. DOI: 10.1007/BF00471177.
- McCall CM, Shi C, Cornish TC, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol*. 2013 Nov; 37(11):1671-7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000089.
- Goh BK, Ooi LL, Tan YM, et al. Clinico-pathological features of cystic pancreatic endocrine neoplasms and a comparison with their solid counterparts. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(5):553-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.02.017.
- Singhi AD, Chu LC, Tatsas AD, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1666-73. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826a0048.
- Raman SP, Hruban RH, Cameron JL, et al. Pancreatic imaging mimics: part 2, pancreatic neuroendocrine tumors and their mimics. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(2):309-18. DOI: 10.2214/AJR.12.8627.
- Халидов ОХ, Карпов ИВ, Гудков АН и др. Гигантская нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Клиническое наблюдение успешного использования лапароскопических технологий. *Московский хирургический журнал*. 2019;(1):35-9. [Khalidov OH, Karpov IV, Gudkov AN, et al. Giant neuroendocrine tumor of the pancreas. Clinical observation of the successful use of laparoscopic technologies. *Moscow Surgical Journal*. 2019;(1):35-9. DOI: 10.17238/issn 2072-3180.2019.1.35-39 (In Russian)].
- Thorlacius H, Kalaitzakis E, Johansson GW et al. Cystic neuroendocrine tumor in the pancreas detected by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:510. DOI: 10.1186/1756-0500-7-510.
- Kamisawa T, Fukayama M, Koike M, Tabata I, Okamoto A. A case of malignant cystic endocrine tumor of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(1):86-9.
- Iacono C, Serio G, Fugazzola C, et al. Cystic islet cell tumors of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1992;11(3):199-208. DOI: 10.1007/BF02924187.
- Takeshita K, Furui S, Makita K, et al. Cystic islet cell tumors: radiologic findings in three cases. *Abdom Imaging*. 1994;19(3):225-8. DOI: 10.1007/BF00203512.
- Buetow PC, Parrino TV, Buck JL, et al. Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(5):1175-9. DOI: 10.2214/ajr.165.5.7572498.
- Лукьянченко АБ, Романова КА. Современная тактика распознавания новообразований поджелудочной железы. М., 2018, С. 62-72. [Lukyanchenko AB, Romanova KA. *Modern Tactics of Recognition of Pancreatic Neoplasm*. Moscow, 2018. P: 62-72. ISBN 978-5-6041947-0-6. (In Russian)].
- Лукьянченко АБ, Валиев РК, Романова КА и др. Первичный изолированный эхинококкоз поджелудочной железы, имитирующий злокачественную опухоль. Медицинская визуализация. 2020;24(4):51-63. [Lukyanchenko AB, Valiev RK, Romanova KA, et al. Primary isolated echinococcosis of the pancreas, simulating a malignant tumor. *Medical Imaging*. 2020;24(4):51-63. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-4-51-63 (In Russian)].

Вклад авторов

Белозерских А.М.: написание текста статьи.
 Колобанова Е.С.: подготовка и обработка иллюстративного материала.
 Лукьянченко А.Б.: научное редактирование статьи.
 Дробот Н.С.: утверждение концепции и дизайна статьи.
 Романова К.А.: обзор публикаций по теме статьи.
 Медведева Б.М.: участвовала в окончательном утверждении финальной версии статьи.

Authors' contributions

Belozerskikh A.M.: writing the text of the article.
 Kolobanova E.S.: preparation and processing of illustrative material.
 Lukyanchenko A.B.: scientific editing of the article.
 Drobot N.C.: statement about the search and design of articles.
 Romanova K.A.: review of publications on the topic of the article.
 Medvedeva B.M.: participated in the final approval of the final version of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Белозерских Анастасия Михайловна — аспирант первого года по специальности «лучевая диагностика», врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; nastiabelozerka@mail.ru

Сведения об остальных авторах статьи

Колобанова Евгения Сергеевна — врач-рентгенолог, н.с. рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, evgesha.16.kolobanova@gmail.com.

Лукьянченко Александр Борисович — д.м.н., профессор, врач-рентгенолог, н.к. рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, lukalex@mail.ru.

Дробот Наталья Цырен-Дондоковна — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с. рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, natsym@yandex.ru.

Романова Ксения Александровна — к.м.н., врач-рентгенолог, н.с. рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, luxenia@gmail.com.

Медведева Бэла Михайловна — д.м.н., врач-рентгенолог, в.н.с. рентгенодиагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, m-diagnostica@yandex.ru.

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):93-98

CLINICAL CASES

Rare Manifestation of Neuroendocrine Pancreatic Tumor: Difficulties of Diagnosis

A.M. Belozerskikh, E.S. Kolobanova, A.B. Lukianchenko, N.C. Drobot, K.A. Romanova, B.M. Medvedeva

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

Abstract

A rare case of neuroendocrine pancreatic tumor is presented. The clinical, CT/MRI and morphological manifestations of the tumor are described. Some differential diagnosis' problems among a spectrum of pancreatic tumor and tumor-like cystic lesions are being discussed.

Key words: *neuroendocrine tumor, pancreatic cystic lesions, diagnostics, clinical case*

For citation: Belozerskikh AM, Kolobanova ES, Lukianchenko AB, Drobot NC, Romanova KA, Medvedeva BM. Rare Manifestation of Neuroendocrine Pancreatic Tumor: Difficulties of Diagnosis. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):93-98. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-93-98

Information about the authors:

Belozerskikh A.M., <https://orcid.org/0009-0005-2532-1956>

Kolobanova E.S., <https://orcid.org/0000-0002-1563-0983>

Lukianchenko A.B., <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>

Drobot N.C., <https://orcid.org/0000-0001-6566-8085>

Romanova K.A., <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>

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

ПЭТ/КТ С ^{68}Ga -FAPИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА НЕИЗВЕСТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.Е. Тулин, А.Н. Поляков, А.И. Пронин

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: Провести анализ клинического случая выявления методом ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPИ первичного очага у пациентки с метастатическим поражением печени из неизвестной первичной локализации (НПО).

Материал и методы: У больной с метастазами в печени из НПО проведен комплекс диагностических методов (КТ, МРТ, ЭГДС, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ), по результатам которого первичный очаг не был достоверно выявлен. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPИ позволила выявить первичный очаг, который локализовался в левой молочной железе и не накапливал ^{18}F -ФДГ. По данным маммографии, образование в левой молочной железе расценено как доброкачественные изменения (BI-RADS-2). По результатам гистологического исследования узел в левой молочной железе соответствовал инвазивному протоковому раку.

Заключение: ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPИ потенциально может превзойти ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении первичной опухоли при метастазах из НПО.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, позитронная эмиссионная томография, ^{68}Ga -FAPИ, ^{18}F -ФДГ, метастазы в печени, неизвестная первичная локализация

Для цитирования: Тулин П.Е., Поляков А.Н., Пронин А.И. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPИ в диагностике рака неизвестной первичной локализации. Клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):99-104.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-99-104

Введение

Метастазы опухолей неизвестной первичной локализации (НПО) — понятие, представляющее собой случаи онкологического заболевания, проявляющегося наличием гистологически подтвержденных метастатических опухолей, в то время как первичный очаг не может быть идентифицирован после даже комплексного обследования [1]. Среди всех злокачественных новообразований доля НПО составляет 1–5 %, опухоли НПО занимают 7 место по частоте встречаемости и 4 место в структуре смертности [2–5]. Диагностический алгоритм у больных с метастатическим поражением из НПО состоит из предварительной оценки общего состояния, оценки распространенности опухолевого поражения, получения материала для морфологического исследования и поиска первичного очага [6]. Пациентам с предполагаемой опухолью из НПО рекомендуется выполнение следующих методов лучевой диагностики:

— компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием [7, 8];

— маммография (у женщин с поражением аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей) [7];

— ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки у мужчин (при повышении бета-субъединицы хорионического гонадотропина или альфа-фетопротеина) [8];

— позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в режиме «все тело» [7, 9].

Несмотря на то, что успешное выявление первичной опухоли повышает 5-летнюю выживаемость пациентов с 44 до 100 %, диагностическая эффективность комплексной диагностики по данным ряда исследований не превышает 73 %, что требует улучшения диагностических алгоритмов и включения новых методик, в том числе расширения спектра используемых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), применяемых при ПЭТ/КТ [9–12].

ПЭТ/КТ является гибридным методом молекулярной визуализации злокачественных опухолей. Был проведен ряд исследований, посвященных оценке диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при поиске первичной

опухоли у пациентов с метастазами из НПО. Мета-анализ Kwee et al показал, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составляет 33–87,5 % [13]. Более поздние данные Woo et al, основанные на анализе 38 исследований, включающих 2795 пациентов, показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ успешно выявляет первичную опухоль не более чем у 22 % пациентов, а дополнительные метастазы — у 14 % пациентов [1]. При этом смена тактики лечения, по данным приведенного исследования, требуется в 35 % случаев после применения ПЭТ/КТ.

В ретроспективном анализе Han et al предположили, что ПЭТ/КТ может быть использована как инструмент визуализации первой линии для пациентов с метастазами из НПО, когда КТ и МРТ не позволяют идентифицировать первичное поражение. Кроме того, результаты ПЭТ/КТ в режиме одного исследования позволяют стадировать процесс, планировать лечение, оценить прогноз. Позитивная оценка авторами роли ПЭТ/КТ основана на способности метода к выявлению метастазов, но не на эффективности в визуализации первичной опухоли [14].

Вследствие гистологической гетерогенности группы пациентов с метастазами из НПО, корректная оценка диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не может быть проведена. Кроме того, несмотря на успешное выявление первичной опухоли в большинстве случаев, существует ограничение применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при некоторых типах опухолей (например, высококодифференцированный гепатоцеллюлярный рак, перстневидноклеточный рак желудка и толстой кишки, рак предстательной железы, нейроэндокринные опухоли). Высокая аффинность ^{18}F -ФДГ к неопухолевым изменениям (воспалительные изменения в небных миндалинах и шейных лимфоузлах, воспалительные изменения в легких, изменения в толстой кишке при гипергликемии и прочие), затрудняют не только визуализацию первичной опухоли и метастазов, но и дифференциальную диагностику опухолевых и неопухолевых поражений [15].

В настоящее время нарастающий интерес представляют исследования диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi (^{68}Ga -fibroblast activation protein inhibitor). ^{68}Ga -FAPi обладает тропностью к трансмембранной молекуле FAP (fibroblast activation protein), расположенной в мембране опухоль-ассоциированных фибробластов. Данные фибробласты являются основным окружением опухолевых клеток большинства стромальных опухолей и обладают широким набором функций, способных как

сдерживать опухолевый рост, так и усиливать опухолевую активность. Таким образом, накопление ^{68}Ga -FAPi в опухоли не зависит напрямую от гистогенеза, а связано с формированием фибробластами белка FAP.

Ряд исследований показал, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi обладает преимуществами перед ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике опухолей головы и шеи (плоскоклеточный рак), рака желудка и колоректального рака, первичных злокачественных опухолей печени (гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома), а также при раке молочной железы, поджелудочной железы и метастазах из НПО [16–21].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с метастазами из НПО, включающее проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -FAPi.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 63 лет. Из анамнеза известно, что течение полугода отмечает нарастающие боли в правом подреберье. При обследовании по месту жительства по данным КТ органов брюшной полости с контрастным усилением в обеих долях печени выявлены единичные образования наибольшими размерами до 35×25 мм. На основании полученных данных установлен предварительный диагноз «гепатоцеллюлярный рак». Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для консультации, обследования и определения тактики лечения. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, в обеих долях печени определяются единичные очаги наибольшими размерами до 30×27 мм, вероятно, метастатической природы. Уровень опухолевых маркеров (РЭА, СА 19-9, АФП) в пределах нормы. При тонкоигольной биопсии узла в S6/5 печени под УЗ-навигацией с последующим цитологическим исследованием получены данные о высококодифференцированной аденокарциноме, процесс следует дифференцировать между первичным раком печени (гепатохолангиокарциномой) и метастазом рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Проведение core-биопсии сопряжено с высоким риском осложнений, так как узел располагался между желчным пузырем, правой ветвью воротной вены, нижней полой веной и одной из коротких печеночных вен. Других узлов, доступных для биопсии под контролем УЗИ или КТ, выявлено не было.

Учитывая высокие риски осложнений при проведении core-биопсии было принято решение провести дообследование: выполнение

эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), тотальной колоноскопии, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. По данным ЭГДС и колоноскопии, патологических изменений в исследованных отделах не было выявлено. ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -ФДГ выполнено натощак с водной нагрузкой (0,5 л чистой воды). Внутривенно введено 400 МБк ^{18}F -ФДГ. Через 60 мин после введения РФЛП было выполнено исследование от темени до стоп, с продолжительностью сканирования одной «кровати» 3 мин. На серии КТ и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм выявлены единичные образования в обеих долях печени без гиперфиксации ^{18}F -ФДГ — с SUV_{max} (maximal standardized uptake value) 2,58, при «фоновом» накоплении РФЛП в неизменной паренхиме печени с SUV_{max} 2,51. Другие очаги патологического накопления РФЛП не были выявлены. В верхневнутреннем квадранте левой молочной железы выявлено узловое образование с повышением накопления рентгеноконтрастного вещества в артериальную фазу, до 8 мм, без накопления ^{18}F -ФДГ (рис. 1).

Образование в левой молочной железе по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ расценено, как неспецифические изменения, запланировано про-

ведение маммографии. По данным маммографии на границе внутренних квадрантов левой молочной железы выявлено образование малой плотности, с чёткими контурами, расцененное как доброкачественные изменения (BI-RADS 2). С учетом низкой информативности полученных результатов комплексной диагностики рекомендовано проведение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi. Лапароскопию было решено оставить в качестве резервной диагностической опции ввиду инвазивности метода и низкой вероятности получить достаточное количество материала вследствие особенностей расположения основного узла и небольших размеров других очагов.

ПЭТ/КТ-исследование с ^{68}Ga -FAPi выполнено натощак с водной нагрузкой (0,5 л чистой воды). Внутривенно введено 200 МБк ^{68}Ga -FAPi. Через 60 мин после введения РФЛП было выполнено исследование от темени до стоп, с продолжительностью сканирования одной «кровати» 3 мин. На серии КТ и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм (от основания черепа до середины бедра) выявлены очаги патологического накопления ^{68}Ga -FAPi в образованиях S6/5 и S2/3 печени с SUV_{max} 7,01 и в образовании в верхневнутреннем квадранте левой молочной железы с SUV_{max} 4,39 (рис. 2).

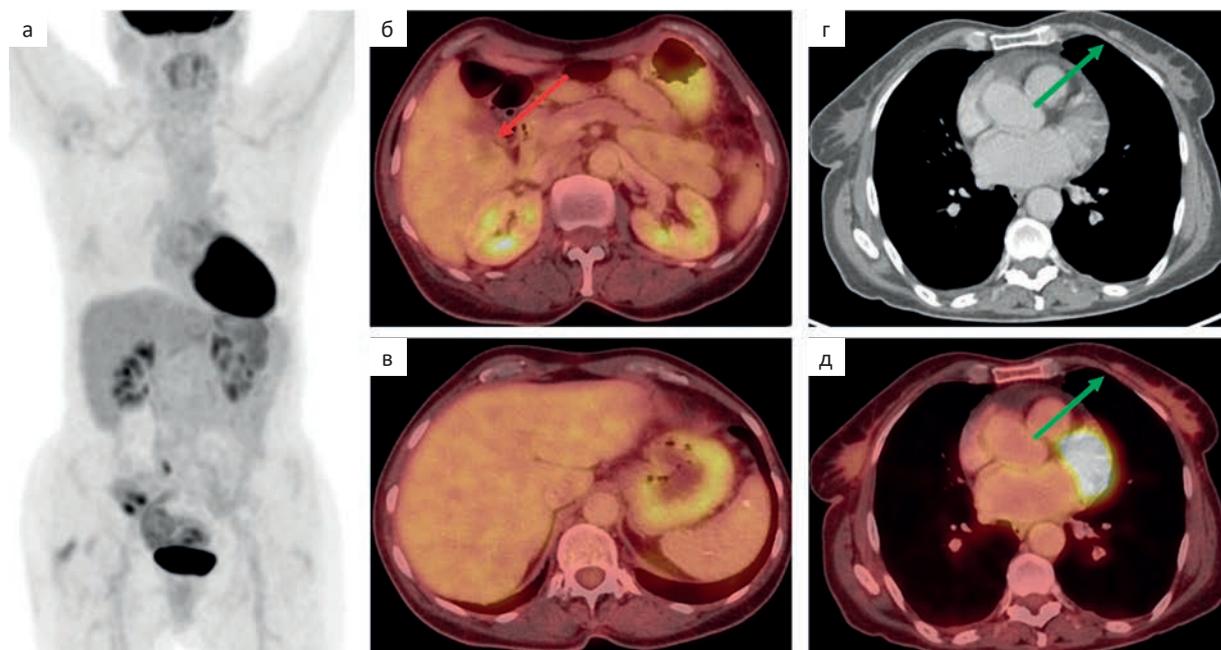


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела. По данным ПЭТ/КТ в S6/5 печени определяется образование с неинтенсивным накоплением ^{18}F -ФДГ по периферии (б — красная стрелка). В верхневнутреннем квадранте левой молочной железы определяется гиперваскулярный очаг 8 мм, без накопления РФЛП (г, д — зеленые стрелки). В других исследованных отделах очаги патологического накопления РФЛП не были выявлены (а, в)

Fig. 1. Whole body PET/CT with ^{18}F -FDG. The formation with a non-intensive accumulation of ^{18}F -FDG along the periphery determines in S6/5 of the liver (б — red arrow). In the upper inner quadrant of the left breast, a hypervascular focus without accumulation of ^{18}F -FDG is determined (г, д — green arrows). Foci of pathological accumulation of ^{18}F -FDG were not detected in other sites (а, в)

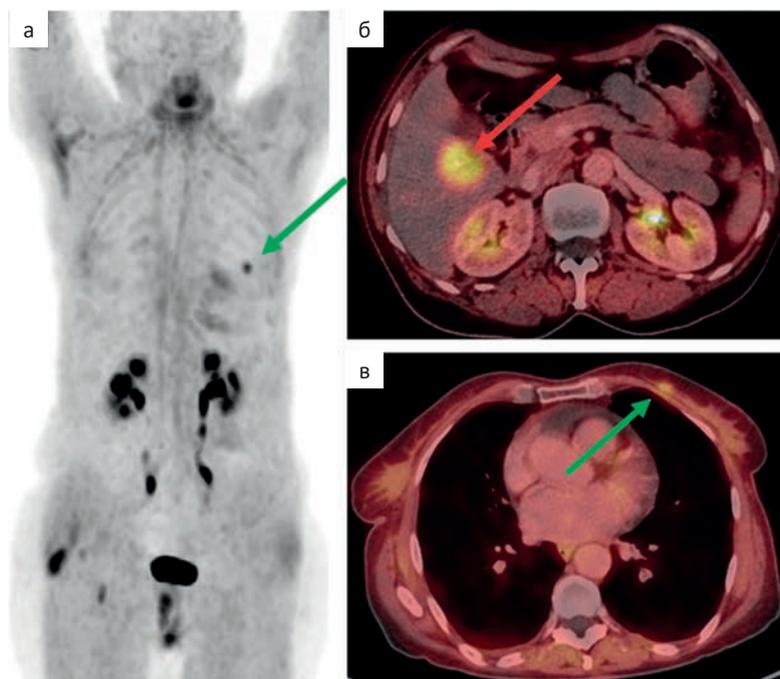


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi всего тела. По данным ПЭТ/КТ отмечается гиперфиксация ^{68}Ga -FAPi в узловом образовании S6/5 печени (б — красная стрелка) и в узловом образовании в верхневнутреннем квадранте левой молочной железы (а, в — зеленые стрелки). В других исследованных отделах очаги патологического накопления РФЛП не были выявлены

Fig. 2. Whole body PET/CT with ^{68}Ga -FAPi. ^{68}Ga -FAPi hyperaccumulation is noted in the nodular formation S6/5 of the liver (б — red arrow) and in the nodular formation in the upper inner quadrant of the left breast (а, в — green arrows). In other sites, foci of pathological accumulation of ^{68}Ga -FAPi were not detected

После мультидисциплинарного консилиума принято решение о проведении биопсии образования левой молочной железы. Под контролем УЗ-навигации выполнена core-биопсия узла левой молочной железы (узел до 13 мм). По результатам гистологического исследования узел в левой молочной железе соответствует инвазивному протоковому раку G2. Результат иммуногистохимического исследования: ER (PS-5, IS-3, 8 баллов), PR (PS-2, IS-2, 4 балла), Her/2neu — негативная реакция, Ki67 — 30 %. С учетом клинкорентгенологических данных был выставлен диагноз «Рак левой молочной железы. Метастазы в печени».

Пациентке была назначена гормонотерапия 1-й линии ингибиторами ароматазы (анастрозол 1 мг). При контрольном обследовании (МРТ органов брюшной полости) через 1,5 мес от начала терапии отмечено уменьшение размеров очагов в печени в рамках стабилизации (уменьшение размеров с 30×27 мм до 26×21 мм). Новых очагов не выявлено, более мелкие очаги без динамики, визуализируются только при DWI. Первичный очаг оценен с помощью УЗИ — размер также уменьшился в рамках стабилизации (с 13 мм до 11 мм). Продолжена гормональная терапия.

Обсуждение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, диагностическая эффективность которой зависит от гликолитической активности опухоли, играет важную роль в диагностике рака молочной железы, включая стадию, рестадирование, оценку эффектив-

ности лечения, прогноз течения заболевания. Однако ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает низкой чувствительностью в визуализации опухолей менее 10 мм, низкодифференцированных и некоторых высокодифференцированных опухолей (и их метастазов) [22]. Поэтому диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака молочной железы и при метастазах из НПО не всегда является достаточной для уверенной постановки диагноза. Также метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может оказаться малоэффективным и при первичном раке печени [20].

Строма большинства опухолей содержит в структуре клетки соединительной ткани, представленные в основном опухоль-ассоциированными фибробластами. Выполняют важные функции в инициации, прогрессировании, метастазировании и, с другой стороны, в ограничении роста опухоли. Белок активации фибробластов (FAP), который представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа из семейства белков дипептидилпептидазы IV типа, гиперэкспрессируется в опухоль-ассоциированных фибробластах большинства эпителиальных карцином, включая рак молочной железы. Таким образом, меченный ^{68}Ga ингибитор FAP (FAPi) позволяет визуализировать строму различных опухолей, накапливаясь в фибробластах, составляющих наибольшую массу клеточного микроокружения опухоли [23].

В нашем исследовании показано, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi позволила выявить первичный очаг при метастазах из НПО в печени. На основании выполненных ранее методов обследования

предполагались следующие диагнозы: смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак печени или метастазы из НПО (в первую очередь подозревались метастазы рака тонкой кишки, учитывая данные цитологического исследования очага в печени и отсутствие опухолевой патологии при эндоскопическом исследовании верхних и нижних отделов ЖКТ). Выполненная ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ не смогла прояснить диагноз, более того, определяемые узлы в молочной железе и печени не накапливали ¹⁸F-ФДГ. Напротив, ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-FAPI показала гиперфиксацию РФЛП как в первичном очаге — раке молочной железы, так и в наиболее крупном метастазе в печени. Осуществлена биопсия выявленного первичного очага, рак молочной железы был морфологически подтвержден, удалось также осуществить иммуногистохимическое исследование для назначения корректной терапии. Кроме того, это позволило избежать более инвазивной процедуры в виде лапароскопии, диагностическая ценность которой вызывала сомнения ввиду особенностей расположения основного узла и небольших размеров дополнительных образований.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-FAPI потенциально может превзойти ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в выявлении первичной опухоли при метастазах из НПО. Необходимо более широкое изучение возможностей ⁶⁸Ga-FAPI не только при метастазах из НПО, но и при других онкопатологиях для определения диагностической ниши данного РФЛП.

Список литературы / References

1. Woo S, Becker AS, Do RK, et al. Impact of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography on management of cancer of unknown primary: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021;159:60-77. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.031.
2. Rassy E, Pavlidis N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary. *Cancer Epidemiology*. 2019;61:139-41. DOI: 10.1016/j.canep.2019.06.006.
3. Ding Y, Jiang J, Xu J, et al. Site-specific therapy in cancers of unknown primary site: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2022;7(2):100407. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100407.
4. Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin—diagnosis and treatment. *Nature reviews Clinical Oncol*. 2011;8(12):701-10. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.158.
5. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol*. 2010;21:303-7. DOI: 10.1093/annonc/mdq278.
6. Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21:228-31. DOI: 10.1093/annonc/mdq193.
7. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;34(3):228-46. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.013.
8. Новик АВ, Gladkov ОА, Имянитов ЕН и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2. 2022;353-65. [Novik AV, Gladkov AA, Imyanitov EN, et al. Practical recommendations for the drug treatment of tumors of undetected primary localization. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO №3s2*. 2022;353-65. (In Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-353-365.
9. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009;19:731-44. DOI: 10.1007/s00330-008-1194-4.
10. Riaz S, Nawaz MK, Faruqi ZS, et al. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of carcinoma of unknown primary. *Mol Imaging and Radionuclide Therapy*. 2016;25(1):11. DOI: 10.4274/mirt.05706.
11. Haas I, Hoffmann T.K, Engers R, et al. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Archives of Otorhinolaryngol*. 2002;259:325-33. DOI: 10.1007/s00405-002-0470-1.
12. Davis KS, Byrd JK, Mehta V, et al. Occult primary head and neck squamous cell carcinoma: utility of discovering primary lesions. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2014;151(2):272-8. DOI: 10.1177/0194599814533494.
13. Kwee T.C, Basu S, Cheng G, et al. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:635-44. DOI: 10.1007/s00259-009-1295-6.
14. Han A, Xue J, Hu M, et al. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(5):470-5. DOI: 10.1016/j.canep.2012.03.002.
15. Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update. *Nagoya J Med Sci*. 2017;79(4):527-43. DOI: 10.18999/nagjms.79.4.527.
16. Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1820-32. DOI: 10.1007/s00259-020-04769-z.
17. Liu Q, Shi S, Liu S, et al. The added value of [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in pancreatic cancer: a comparison to [¹⁸F] F-FDG. *Eur Radiol*. 2023;33:5007-16. DOI: 10.1007/s00330-023-09445-y.
18. Shu Q, Deng M, Hu M, et al. The additional role of [⁶⁸Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with unknown primary lesion with a negative or equivocal [¹⁸F] FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:1442-52. DOI: 10.1007/s00259-022-06095-y.
19. Chen H, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [¹⁸F]FDG PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:73-86. DOI: 10.1007/s00259-020-04940-6.
20. Veldhuijzen van Zanten SEM, Pieterman KJ, Wijnhoven BPL, et al. FAPI PET versus FDG PET, CT or MRI for staging pancreatic-, gastric-and cholangiocarcinoma: systematic review and head-to-head comparisons of diagnostic performances. *Diagnostics*. 2022;12(8):1958. DOI: 10.3390/diagnostics12081958.

21. Kömek H, Can C, Güzel Y, et al. ^{68}Ga -FAPi-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the ^{18}F -FDG PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021; 35:744-52. DOI: 10.1007/s12149-021-01616-5.
22. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98:267-74. DOI: 10.1007/s10549-006-9159-2.
23. Hamson E.J, Keane F.M, Tholen S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *PROTEOMICS. Clinical Applications.* 2014;8(5-6):454-63. DOI: 10.1002/prca.201300095.

Вклад авторов

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

А.Н. Поляков: написание текста статьи, консультация клинической составляющей исследования

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

Authors' contributions

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

A.N. Polyakov: writing the text of the article, consulting the clinical component of the study

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Тулин Павел Евгеньевич — к.м.н., с.н.с. отделения радионуклидной диагностики №2 НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Сведения об остальных авторах статьи

Поляков Александр Николаевич — к.м.н., с.н.с. отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Пронин Артем Игоревич — к.м.н., врач-рентгенолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики №2 НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):99-104

CLINICAL CASES

PET/CT with ^{68}Ga -FAPi in the Diagnosis of Cancer of Unknown Primary Localization. Clinical Case

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

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

Abstract

Purpose: Analysis of a clinical case of detection the primary focus in a patient with metastatic liver damage from cancer of unknown primary localization using PET/CT with ^{68}Ga -FAPi.

Material and methods: A patient with metastatic liver damage from CUP underwent a set of diagnostic methods, according to the results of which the primary focus was not detected. PET/CT with ^{68}Ga -FAPi revealed the primary focus, which was localize in the left breast and did not accumulate ^{18}F -FDG. According to mammography, the formation in the left breast was regard as benign changes (BI-RADS-2). According to the results of histological examination, the node in the left breast is invasive ductal cancer.

Conclusion: PET/CT with ^{68}Ga -FAPi can potentially surpass PET/CT with ^{18}F -FDG in the detection of primary tumors in metastases from cancer of unknown primary localization.

Key words: PET/CT, positron emission tomography, ^{68}Ga -FAPi, ^{18}F -FDG, liver metastases, cancer of unknown primary localization

For citation: Tulin PE, Polyakov AN, Pronin AI. PET/CT with ^{68}Ga -FAPi in the Diagnosis of Cancer of Unknown Primary Localization. Clinical Case. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2023;6(4):99-104. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-99-104

Information about the authors:

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

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

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