

2024 • Том 7 • № 1
2024 • Vol. 7 • № 1

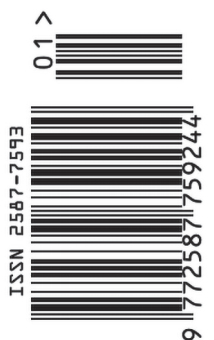
ISSN: 2587-7593 (Print)
ISSN: 2713-167X (Online)



ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика лучевая терапия

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy



НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

13–14 февраля (с прекурсом 12 февраля) 2025

Уважаемые коллеги, друзья!

С большим удовольствием приглашаем Вас принять участие в VIII Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», который состоится в гибридном формате с наличием онлайн-трансляции.



Президент Конгресса:

чл.-корр. РАН, д.м.н.,
профессор Т.Н. Трофимова (Санкт-Петербург)



Председатель оргкомитета:

академик РАН, д.м.н.,
профессор Б.И. Долгушин (Москва)

В программе конгресса:

- Лучевая диагностика (КТ, МРТ, УЗИ, рентген) онкологических заболеваний головы и шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, опорно-двигательного аппарата, молочной железы;
- Радиотерапия, брахитерапия в онкологии;
- Радиология: радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия, тераностика;
- Интервенционная радиология;
- Экспериментальные исследования в лучевой диагностике и терапии опухолей;
- Медицинская физика;
- Конкурс для молодых специалистов;
- Всероссийская Олимпиада по лучевой диагностике для ординаторов;
- Секции для технических специалистов.

Организаторы:



Информация о мероприятии на сайте <https://oncoradiology.ru>



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.

С 2023 г. журнал получил итоговую категорию K2 по результатам итогового распределения журналов перечня ВАК. Официальный основной журнал межрегиональной общественной организации содействия развитию ядерной медицины «Общество ядерной медицины» и «Общества интервенционных онкорадиологов».

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика, лучевая терапия

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Цель издания — ознакомление широкой медицинской аудитории с новейшими достижениями в лучевой диагностике и радиационной терапии в онкологии для последующего внедрения в широкую клиническую практику.

Наименование отраслей науки по профилю журнала в соответствии с Номенклатурой специальностей:

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия (медицинские науки)
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки)

2024

Том 7

№ 1

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

Onkologicheskii zhurnal: lucheвая diagnostika, lucheвая terapiya

Учредитель и издатель: НП «Общество интервенционных онкорадиологов», 115583, Москва, ул. Елецкая, 15.

Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское ш., 23, корп. А, 7 эт., оф. 758.
Тел.: +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

Владелец права на оригинал-макет и оформление материалов издания — журнал «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия». Авторское право на статьи журнала принадлежит авторам статей.

Материалы этого издания не могут воспроизводиться ни в какой форме без письменного разрешения.

Свободная цена.

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

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

Подписано в печать 21.03.2024. Формат 60×88/8.

Печать офсетная. 13,0 усл. печ. л. Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии ООО «Поли Принт Сервис». 127015, Москва, ул. Бутырская, 86. Тел.: +7(495)797-3559.

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

Кравец Ольга Александровна — д.м.н., заведующая отделением брахитерапии АО «Медицина» (Москва, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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

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

Охотников Олег Иванович — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Курск, Россия).

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, Россия).

Станжевский Андрей Алексеевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

Трофимова Оксана Петровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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

Митьков Владимир Вячеславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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

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

Синюкова Галина Тимофеевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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, Россия).

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

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, Россия).

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

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, Россия).

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

Санникова Е.О., Лебеденко И.М., Косенкова Л.М., Тимошкина Е.В.

Оценка качества планирования облучения больных раком молочной железы с имплантатами со встроенным металлическим портом	9
---	----------

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА | NUCLEAR MEDICINE

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

Применение гибридных радионуклидных технологий визуализации и радионуклидной терапии у больных с остеогенной саркомой	19
--	-----------

Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Сигов М.А., Рупп В.О., Шуринов А.Ю., Васильев К.Г., Легкодимова Н.С., Иванов С.А. Каприн А.Д.

Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ²²⁵Ас-ПСМА для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы	30
--	-----------

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА | DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Шорилов М.А., Лаптева М.Г., Поляков А.Н., Долгушин Б.И.

Магнитно-резонансная томография в оценке объективного ответа опухоли Клацкина на эндобилиарную фотодинамическую терапию	41
--	-----------

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | CLINICAL CASES

Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Баймашев А.Ш., Козлова М.А., Козлов Н.А., Загидуллина А.А.

Эндомиокардиальная биопсия опухолей сердца под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии	62
---	-----------

Гладилина И.А., Черных М.В., Ищанов Д.Г., Сухова Е.А., Абу-Хайдар О.Б., Трякин А.А., Рябова В.Е., Лебеденко И.М., Тулин П.Е., Иванов С.М.

Первично-множественный метакронный неоперабельный плоскоклеточный рак пищевода: клинический случай	73
---	-----------

Ившин В.Г., Корниенко Г.В., Петнюнас А.С.

Случай успешного применения комбинации локальной некротизирующей терапии и иммуностимуляции в лечении больного с поздней стадией рака легкого	82
--	-----------

Ли А.А., Гелиашвили Т.М., Сушенцов Е.А., Парнас А.В., Баранова О.Д., Гончаров М.О., Ильяков В.С., Пучнина А.В.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при TENIS-синдроме у пациента с костным метастазом Гюртле-клеточного рака щитовидной железы: клинический случай	92
--	-----------

Араблинский А.В., Мяснянкина О.П., Седова А.А., Онищенко М.П.

Сложности диагностики гигантской ангиомиолипомы печени: клинический случай и обзор литературы	98
--	-----------



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.

Since 2023, 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.

The official main journal of the association «National Center for Oncoradiological Competence» and the interregional public organization for the Promotion of nuclear Medicine «Society of Nuclear Medicine»

JOURNAL OF ONCOLOGY

Diagnostic Radiology and Radiotherapy

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

- Radiotherapy
- Nuclear Medicine
- Diagnostic Radiology
- Interventional Radiology
- Combined Methods of Diagnostics and Treatment
- Medical Physics
- Experimental Radiology
- Radiation Safety
- Professional Education
- Clinical Cases

Objectives — introducing the latest achievements in diagnostic radiology and radiotherapy in oncology for subsequent implementation in wide clinical practice.

Names of branches of science according to the profile of the journal in accordance with the Nomenclature of specialties:

- 3.1.6. Oncology, radiotherapy (medical sciences)
- 3.1.25. Diagnostic radiology (medical sciences)
- 3.1.1. Endovascular surgery (medical sciences)
- 3.1.6. Oncology, radiotherapy (biological sciences)

2024 Volume 7 No. 1

FOUNDED IN 2018

Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya

Founder and Publisher: Non-Profit Partnership "Society of Interventional Oncoradiologists". 115583, Moscow, Eletskaia str., 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

The owner of the rights to the original layout and design of the publication of the publication — the journal "Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy".

Copyright for journal articles belongs to the authors of the articles. No part of this copyrighted work may be reproduced, modified or distributed, without the prior written permission.

Free price.

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 21.03.2024. Format 60×88/8.

Offset printing. 13 sh. Circulation of 500 copies Order #

Printed in the printing house POLY PRINT SERVICE.

127015, Moscow, Butyrskaya str., 86

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

Olga A. Kravets — Dr. Sci. Med., Head of the Brachytherapy Department of the JSC «Medicine» (Moscow, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

EDITORIAL REVIEW BOARD

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

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

Andrei D. Kaprin — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director of the FSBI NMRC of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

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, Russia).

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

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, Russia).

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, Russia).

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 (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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

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, Russia).

CONTENTS

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

Ekaterina O. Sannikova, Irina M. Lebedenko, Lubov M. Kosenkova, Ekaterina V. Timoshkina

Quality Assessment Radiotherapy Planning of Breast Cancer Patients with Built-In Metal Port Implants 9

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА | NUCLEAR MEDICINE

Alexey D. Ryzhkov, Alexandr S. Krylov, Artem I. Pronin, Tamara M. Geliashvili, Ekaterina A. Nikolaeva, Anastasia V. Pavlova

Application of Hybrid Radionuclide Imaging Technologies and Radionuclide Therapy in Patients with Osteogenic Sarcoma. 19

Tatiana Yu. Kochetova, Valeriy V. Krylov, Mihail A. Sigov, Vladislav O. Ripp, Andrey Yu. Shurinov, Kirill G. Vasiliev, Nadejda S. Legkodimova, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

A Pilot Safety Study of Increased Activities (Doses) of ²²⁵Ac-PSMA for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer 30

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА | DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Dmitriy Yu. Frantsev, Olga N. Sergeeva, Maxim A. Shorikov, Maria G. Lapteva, Alexandr N. Polyakov, Boris I. Dolgushin

Magnetic Resonance Imaging in Objective Response Evaluation in Klatskin Tumor Patients after Endobiliary Photodynamic Therapy 41

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | CLINICAL CASES

Igor V. Pogrebnyakov, Boris I. Dolgushin, Artur Sh. Baimashev, Marina A. Kozlova, Nikolay A. Kozlov, Albina A. Zagidullina

Endomyocardial Biopsy of Heart Tumors under Cone-Beam Computed Tomography Control 62

Irina A. Gladilina, Marina V. Chernykh, Damir G. Ishchanov, Ekaterina A. Sukhova, Omar B. Abu-Haidar, Aleksey A. Tryakin, Veronika E. Ryabova, Irina M. Lebedenko, Pavel E. Tulin, Stanislav M. Ivanov

Metachronous Multiple Primary Inoperable Squamous Cancer of the Esophagus: Case Report 73

Vladislav G. Ivshin, Grigory V. Kornienko, Aleksey S. Petnyunas

A Case of Successful Use of a Combination of Local Necrotizing Therapy and Immunostimulation in the Treatment of a Patient with Late-Stage Lung Cancer 82

Aleksey A. Li, Tamara M. Geliashvili, Eugeny A. Sushencov, Alexander V. Parnas, Olga D. Baranova, Mikhail O. Goncharov, Vadim S. Ilyakov, Alexandra V. Puchnina

PET/CT with ¹⁸F-FDG for TENIS Syndrome in a Patient with Bone Metastasis of Hurthle Cell Thyroid Cancer: a Clinical Case Report 92

Andrey V. Arablinskii, Oliviya P. Myasnyankina, Anna A. Sedova, MaJim P. Onischenko

The Difficulties of Diagnosis Giant Angiomyolipoma of the Liver: Clinical Case and Literature Review. 98

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-9-18>

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИМПЛАНТАТАМИ СО ВСТРОЕННЫМ МЕТАЛЛИЧЕСКИМ ПОРТОМ

© Санникова Е.О.¹, Лебеденко И.М.^{1,2*}, Косенкова Л.М.², Тимошкина Е.В.¹

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

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

Реферат

Цель: Оценить качество планирования облучения больных раком молочной железы с имплантатами со встроенным металлическим портом. Провести количественный анализ качества планирования, оценить дозовые нагрузки на критические органы для этой категории пациентов.

Материал и методы: Рассчитаны индексы гомогенности, конформности, оценены дозовые нагрузки в критических органах для планов облучения по технологии 3D конформной ЛТ (3D CRT) 23 пациенток РМЖ с имплантатами со встроенным металлическим портом. Расчеты проведены как с учетом (оконтурированием) металлического порта и артефактов от него на КТ-изображениях, так и без учета.

Результаты: По результатам анализа рассчитанных значений индексов конформности и гомогенности, доз в критических органах планов облучения 23 больных раком молочной железы показано, что наличие металлического порта и артефактов от него влияет на характер дозового распределения.

Выводы: При создании 3D CRT плана облучения необходимо оконтурировать металлический порт и артефакты, а также присваивать истинные значения их плотностей.

Ключевые слова: лучевая терапия, планирование облучения, рак молочной железы, имплантаты

Для цитирования: Санникова Е.О., Лебеденко И.М., Косенкова Л.М., Тимошкина Е.В. Оценка качества планирования облучения больных раком молочной железы с имплантатами со встроенным металлическим портом. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):9-18. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-9-18>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Программы повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ (Договор №02.а03.21.0005)

Тип статьи: Оригинальная статья. **Поступила:** 15.10.2023. **Принята к публикации:** 10.12.2023. **Опубликована online:** 26.03.2024.

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-9-18>

QUALITY ASSESSMENT RADIOTHERAPY PLANNING OF BREAST CANCER PATIENTS WITH BUILT-IN METAL PORT IMPLANTS

© Ekaterina O. Sannikova¹, Irina M. Lebedenko^{1,2*}, Lubov M. Kosenkova², Ekaterina V. Timoshkina¹

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

²National Research Nuclear University MEPhI; 31 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115409.

Abstract

Purpose: To evaluate the quality of radiation planning for breast cancer patients with implants with a built-in metal port. Conduct a quantitative analysis of the quality of planning, assess the dose load on critical organs for this category of patients.

Material and methods: Homogeneity and conformity indices were calculated, and dose loads in critical organs were assessed for irradiation plans using 3D conformal RT (3D CRT) technology for 23 breast cancer patients with a built-in metal port implants. Calculations were carried out both taking into account (outlining) the metal port and artifacts from it on CT images, and without taking it into account.

Results: Based on the results of the analysis of the calculated values of conformity and homogeneity indices, doses in critical organs of irradiation plans for 23 patients with breast cancer, it was shown that the presence of a metal port and artifacts from it affects the nature of the dose distribution.

Conclusions: When creating a 3D CRT treatment plan, it is necessary to delineate the metal port and artifacts and assign true densities.

Key words: radiotherapy, radiation planning, breast cancer, implants

For citation: Sannikova EO, Lebedenko IM, Kosenkova LM, Timoshkina EV. Quality Assessment Radiotherapy Planning of Breast Cancer Patients with Built-In Metal Port Implants. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):9-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-9-18>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The work was carried out with the support of the Program for Improving the Competitiveness of National Research Nuclear University MEPhI (Agreement No. 02.a03.21.0005).

Article type: Original study. **Received:** 15.10.2023. **Accepted for publication:** 10.12.2023. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Сведения о заболеваемости РМЖ и тенденциях в реконструкции

Рак молочной железы (РМЖ) является распространенным онкологическим заболеванием, как в Российской Федерации, так и во всем мире. В структуре заболеваемости женской части населения он составляет 21,1 %, а от общего контингента больных злокачественными новообразованиями — 11,8 % [1]. Частота данного заболевания в Российской Федерации составила 47,4 случая на 100 тыс. человек на 2021 г.

В структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте (16,2 %). Лечение РМЖ — комбинированное, включает хирургическое лечение, лучевую терапию, химиотерапию, гормонотерапию. Для полноценной реабилитации и улучшения качества жизни пациенток в зависимости от показаний необходимы реконструктивно-пластические операции для восстановления молочной железы [2]. Реконструкция молочной железы в настоящее время является важным компонентом лечения РМЖ. Количество реконструктивно-пластических операций значительно возросло, особенно в последнее время. Так, по статистике

Американского общества пластических хирургов, в период с 2000 по 2020 г. количество таких операций выросло на 75 % [3]. Число мастэктомий с последующей реконструкцией собственными тканями снизилось, в свою очередь число мастэктомий с последующей реконструкцией имплантатами выросло.

История развития вопроса

Имплантаты для реконструктивно-пластической операции

Еще два десятилетия назад реконструкция МЖ выполнялась преимущественно лоскутом собственных тканей [4]. Сейчас же лидирующие позиции занимает реконструкция синтетическими материалами. Анализ данных когорты почти из 100 тыс. пациенток, включенных в базу данных ACS-NSQIP с 2005 по 2016 г., показал, что число мастэктомий с последующей реконструкцией собственными тканями снизилось с 5 до 2 %, в свою очередь число мастэктомий с последующей реконструкцией имплантатами выросло с 11 до 21 % [5] (рис. 1). По данным Американского общества пластических хирургов в США более 70 % реконструкций связаны с использованием имплантатов.

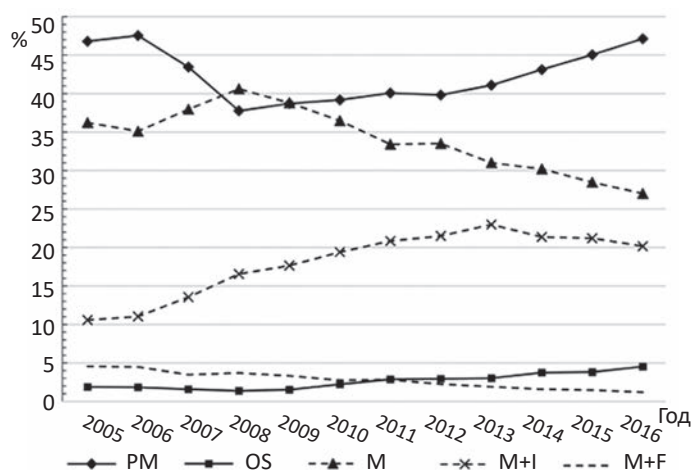


Рис. 1. Тенденции хирургического лечения рака молочной железы 2005–2016 гг. Тенденции основаны на хирургической классификации.

Обозначения: PM — частичная мастэктомия, OS — онкопластическая хирургия, M — мастэктомия (простая + радикальная), M+I — мастэктомия и установка имплантатов, M+F — мастэктомия и реконструкция лоскутом собственных тканей

Fig. 1. Breast cancer surgical trends 2005–2016.

Trends are based on surgical classification.

Designations: PM — partial mastectomy, OS — oncoplastic surgery, M — mastectomy (simple + radical), M+I — mastectomy and installation of implants, M+F — mastectomy and reconstruction with a flap of one's own tissue

Раньше применялись имплантаты с выносным пластиковым портом, который хорошо визуализировался и не давал никаких артефактов на КТ. При двухэтапном подходе имплантат устанавливался при повторной операции под предварительно растянутую экспандером кожу (рис. 2). Метод расширения ткани был впервые описан в 1976 г., и с тех пор он регулярно используется для восстановления объема потерянной кожи после мастэктомии путем по-

этапного расширения оставшейся кожи груди [6]. Реконструкция экспандером — первый этап в двухэтапном подходе, при котором экспандер имплантируется сразу после проведения мастэктомии, а в послеоперационном периоде в течение 4–6 мес. проводится растяжение его и окружающих тканей путем введения через порт (встроенный или выносной) физиологического раствора. После заполнения камеры объемом жидкости, наступает второй этап реконструк-

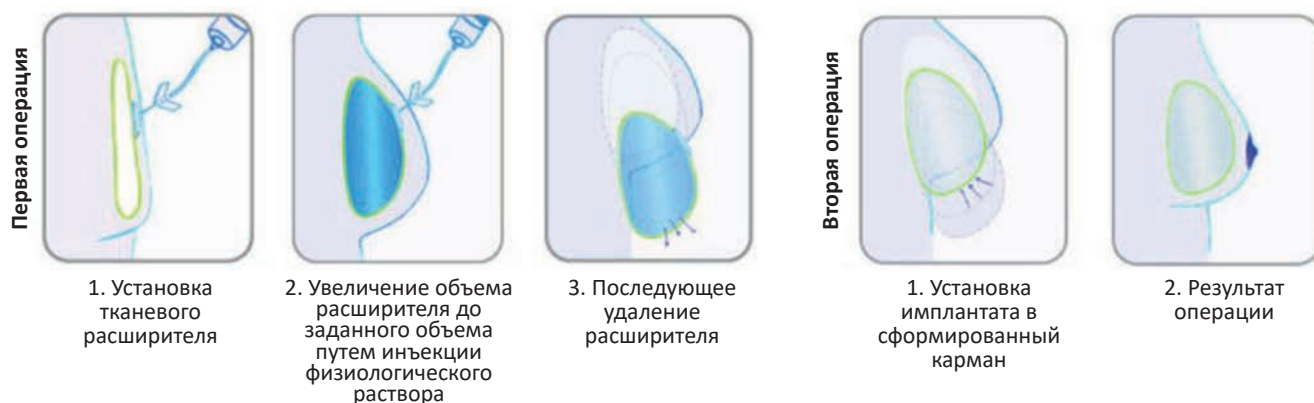


Рис. 2. Двухэтапная реконструктивно-пластическая операция молочной железы

Fig. 2. Two-stage reconstructive plastic surgery of the breast

ции, который заключается в замене экспандера на постоянный имплантат. В настоящее время обычно используются грудные имплантаты пятого поколения, заполненные силиконовым гелем, которые содержат высоковязкий и более или менее устойчивый к форме гель. Имплантаты доступны как круглой, так и анатомической формы и различаются по ширине, высоте и проекции (профилю). Реконструкция молочной железы на основе имплантатов используется у женщин, которые не хотят никаких дополнительных рубцов в области забора донорского участка лоскута, а также тем, у кого невозможен забор ткани для реконструкции по ряду причин (например, очень худая пациентка, медицинские противопоказания) [6].

Имплантаты с выносным портом

Как упоминалось ранее, имплантаты могут быть с выносным и встроенным портом. Имплантаты с выносным пластиковым портом имеют порт и трубку, после наполнения до нужного размера они удаляются. Имплантат с выносным пластиковым портом хорошо визуализируется, не дает никаких артефактов на КТ, однако для хирургов он может создавать проблемы из-за миграции выносного порта. Поэтому в последнее время хирурги перешли на имплантаты со встроенным металлическим портом [7].

Имплантаты со встроенным металлическим портом. Влияние на дозовое распределение

Отдельные модели имплантатов снабжены металлическим портом (рис. 3). Металлический порт при планировании лучевой терапии (ЛТ) дает большое количество артефактов на КТ-изображении, которые затрудняют визуализацию, а также остается открытым вопрос: не

изменит ли он гомогенность изодозного распределения? Литература 2000-х гг. говорила о том, что порт не приводит к серьезному рассеиванию пучка, а, значит, не образуются «горячие» и «холодные» точки, которые меняют гомогенность распределения дозы. Однако сейчас мнения относительно влияния металлического порта в экспандере на дозовое распределение весьма противоречивы, и не в последнюю очередь по причине использования различных методик дозиметрии. Так, Zabihzadeh et al [8] показали, что при моделировании методом Монте-Карло происходит увеличение дозы приблизительно на 15 % в точке перед металлическим портом, а на глубине 5 см от порта возникает снижение дозы приблизительно на 10 %. Если применяются два тангенциальных поля, то возникают холодные области в зоне артефактов с понижением дозы на 7–13 % при использовании излучения с номинальной энергией 6 МэВ и 6 % при энергии 18 МэВ [9]. При проведении дозиметрии с использованием диодов в водном фантоме было выявлено снижение ло-



Рис. 3. Имплантаты анатомической формы со встроенным металлическим портом

Fig. 3. Anatomically shaped implants with a built-in metal port

кальной дозы на 30 % при облучении с одного поля, а два тангенциальных поля давали уменьшение дозы на 10 % [10]. Дозиметрия с использованием малой ионизационной камеры также выявила искажения дозового распределения в 5–20 %, вызванные присутствием в поле металлического порта [11]. В результате *in vivo* дозиметрии с использованием радиохромных пленок было выявлено снижение дозы на поверхности кожи в среднем на 7 % в зоне артефактов при лечении с применением двух тангенциальных полей с энергией 6 МэВ [12]. В свою очередь в результате *ex vivo* пленочной дозиметрии было обнаружено снижение дозы на глубине 22 мм на 22 % при облучении с одного поля энергией 6 МэВ и на 16 % при облучении с одного поля пучком с энергией 15 МэВ. Кроме того, пленочная *in vivo* дозиметрия, проведенная при лечении одной пациентки с применением энергии 15 МэВ, показала сходные результаты с дозиметрией *ex vivo*, в то время как термолюминисцентная дозиметрия, проведенная у 6 пациенток, показала меньшую вариабельность дозы (86–101 % от предписанной дозы) [13].

Ряд авторов подчеркивает, что современные системы планирования (СП) не позволяют в данной ситуации адекватно смоделировать изодозное распределение и оценить изменения его в точках около металлического порта [12, 14]. Одна из причин заключается в том, что современные системы планирования не откалиброваны для материалов высокой плотности, входящих в металлический порт экспандера. Одним из возможных способов разрешения указанной проблемы является коррекция изодозного распределения путем моделирования металлического порта как отдельной структуры с присвоением ему фиксированных значений плотности. При планировании лучевой терапии металлический порт дает большое количество артефактов на КТ-изображении, которые затрудняют визуализацию, дальнейшее оконтуривание планируемого объема облучения и органов риска. До сих пор остается открытым вопрос: как сильно влияет металлический порт на характер дозового распределения, на однородность и конформность покрытия мишени? Влияние артефактов на характер дозового распределения, на однородность и конформность покрытия мишени также остается открытым вопросом.

Таблица 1. Количество пациентов, которым была проведена ЛТ РМЖ

Table 1. Number of patients who underwent RT for breast cancer

Зона облучения	Кол-во пациентов	Кол-во планов облучения
Правая МЖ	9	27
Левая МЖ	10	30
Билатеральное облучение	4	12

Материал и методы

Характеристика клинического материала

Облучение 23 больных РМЖ по технологии 3D конформной ЛТ (3DKЛТ) с установленными после мастэктомии имплантатами со встроенным металлическим портом осуществлялось суммарной дозой СД = 40,05 Гр при разовой РД = 2,67 Гр. Группа разделена на три подгруппы. Первой подгруппе из 9 пациенток проведена ЛТ при правосторонней локализации опухоли. Второй — из 10 пациенток — при левосторонней локализации. Четверем пациенткам проведена билатеральная ЛТ (табл. 1).

Оконтуривание мишени и критических органов

При планировании ЛТ молочной железы врачом-радиологом оконтуривались мишень и органы риска: легкие, сердце, контралатеральная молочная железа. Металлический порт состоит из магнитного диска и титановой оболочки, поэтому он вносит значительные изменения в реальное дозовое распределение. Металлическому порту при планировании облучения присваивались значения единиц Хаунсфилда (НУ), соответствующие титановым конструкциям (8000–8500 НУ). Металлический порт оконтуривался вручную. Наличие встроенного металлического порта приводит к тому, что на изображении появляются артефакты, которые искажают реальную картину (рис. 4). Порт создает артефакты двух видов: высокоплотностные вблизи порта (приблизительно 1000 НУ), низкоплотностные (до –1000 НУ). Артефактам вручную присваивалась одинаковая плотность около 40 НУ. Присвоение артефактам определенной плотности, эквивалентной мягким тканям, позволяет симитировать отсутствие артефактов от порта и тем самым скорректировать неомогенность изодозового покрытия.

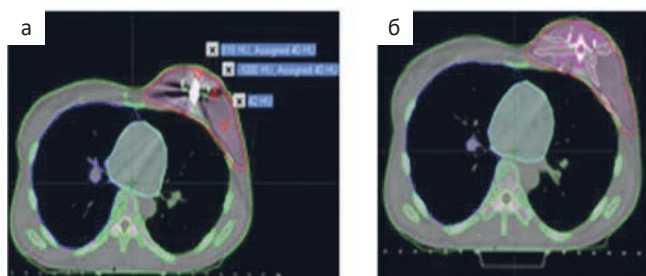


Рис. 4. Артефакты, создаваемые металлическим портом: а — значения единиц Хаунсфилда не оконтуренных элементов порта; б — оконтуренные высокоплотностные (фиолетовые) и низкоплотностные (розовые) артефакты
Fig. 4. Artifacts created by a metal port: а — Hounsfield unit values of non-outlined elements of the port; б — outlined high-density (purple) and low-density (pink) artifacts

Планирование облучения

Расчет 3D CRT планов облучения проводился на СП Eclipse версии 8.6.2 с использованием алгоритма расчета AAA (анизотропный аналитический алгоритм). Расчет облучения молочной железы осуществлялся по технологии 3D CRT. Облучение проводилось с использованием линейных ускорителей Clinac iX (Varian, США) с интегрированным многолепестковым коллиматором (МЛК) и комбинацией номинальных энергий фотонного излучения 6 и 18 МэВ [15]. Облучение больных осуществлялось на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений при левосторонней локализации, при билатеральном поражении и при правосторонней локализации в случае малого объема легких. Таким образом, снижалась лучевая нагрузка на сердце и легкие. Применялись тангенциальные противолежащие поля, направление которых выбиралось из принципа максимального охвата мишени, параллельно с минимальным захватом объемов прилегающего легкого и сердца. Кроме того противоположная молочная железа должна была быть исключена из зоны облучения. Для учета изменения размера молочной железы за счет возможного отека тканей и дыхания МЛК открывали на 2–3 см от поверхности тела наружу в зависимости от конкретной ситуации. Для создания более равномерного дозового распределения применялась техника «поле в поле» или вставочные поля на зоне недопокрытия мишени, а также клинья и комбинация энергий 6 и 18 МэВ. Для возможности сравнения для каждого пациента было рассчитано по три плана: без артефактов и порта, с оконтуренными артефактами, с оконтуренными артефактами и портом.

Оценка дозовых нагрузок

Для оценки 3D CRT планов и дозовых нагрузок на критические органы использовались данные QUANTEC [16]. Оценивалась доза в легких по критерию ограничения дозы на оба легких $V_{20 \text{ Гр}} < 30 \%$ (объем легких, охватываемый

дозой 20 Гр, не должен превышать 30 %), и на сердце по критерию $V_{25 \text{ Гр}} < 10 \%$ аналогично. Эти ограничения получены в документе для стандартного фракционирования 2 Гр за 25 фракций. Для точной оценки дозовых нагрузок с применяемым в нашей клинике фракционированием произведен перерасчет значений дозы по линейно-квадратичной модели:

$$D_{ref} \times \left(1 + \frac{d_{ref}}{\alpha/\beta}\right) = D \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right), \quad (1)$$

где D_{ref} — полная доза стандартного режима фракционирования, d_{ref} — доза за фракцию стандартного режима фракционирования, D — новое значение полной дозы, d — новое значение дозы за фракцию, α/β — константа для определенного типа ткани [17].

Оценка дозовой гомогенности и дозовой конформности

Дозовая гомогенность характеризует однородность распределения дозы в пределах объема мишени. Если распределение равномерное, то для РТВ на дифференциальной ГДО оно представляет из себя дельта-функцию (в идеальном случае). На интегральной ГДО гомогенная доза характеризуется вертикальным спадом на графике для РТВ.

Определение индекса гомогенности HI отличается в зависимости от вида ЛТ. Например, в радиохирургии в качестве индекса гомогенности используется отношение максимальной дозы к предписанной, так как данный вид ЛТ характеризуется низкой однородностью дозы, а предписанная доза может составлять 50 % от максимальной [18]. Данное определение отражает только величину превышения дозы, но не показывает недооблучение в объеме мишени. Другой пример расчета индекса гомогенности приводится в [17, 18], который определяет индекс гомогенности $HI_{95\%/107\%}$ как долю объема V_{km} с дозой выше 95 % и ниже 107 % от предписанной дозы. Данное определение не показывает ни насколько доза превышена, ни насколько

она занижена. Для 3DCRT и IMRT иногда используется определение индекса гомогенности как разности максимальной и минимальной дозы, нормированной на предписанную дозу [19]. Однако, на данный момент не рекомендуется использование понятий минимума и максимума в опорной точке. Поэтому предложено следующее определение индекса гомогенности:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}, \quad (2)$$

где $D_{2\%}$ — доза, которую получает 2 % объема мишени, $D_{98\%}$ — доза, которую получает 98 % мишени, $D_{50\%}$ — доза, которую получает 50 % мишени. $D_{2\%}$ — это доза около максимума, $D_{98\%}$ — около минимума, $D_{50\%}$ — медиальная, она предложена как нормирующее значение. Если дозовое распределение полностью однородное (в идеальном случае), то $HI = 0$. Дозовая конформность характеризует степень, с которой область высокой дозы совпадает с объемом мишени V_p . Конформность является мерой покрытия изодозой поверхности мишени V_p и характеризует качество распределения дозы. Определение индекса конформности (CI) по рекомендациям ICRU [17]:

$$CI = \frac{V_{95\%}}{V_p}, \quad (3)$$

где $V_{95\%}$ — объем опухоли, охваченный 95 % изодозовой кривой, V_p — объем PTV. Если дозовое распределение полностью конформное (в идеальном случае), $CI = 1$.

Результаты исследований

Оценка индексов гомогенности и конформности, нагрузок на критические органы

Для каждого пациента создавалось три плана на 3D CRT: первый — с оконтуриванием артефактов и порта, но без присвоения плотностей

(то есть расчет плана осуществлялся по тем числам Хаунсфилда, которые получены при КТ). Второй план создавался на основе первого, с тем отличием, что артефактам задавалась плотность 40 HU, которая соответствует реальной плотности мышечной ткани. Если этого не сделать, то СП воспринимала бы эти области как полости с воздухом или наоборот, как костные структуры, которых в данной области на самом деле нет. Третий план создавался так же на основе первого с присвоением плотности артефактам 40 HU и реальной плотности порту, а именно 8000 HU.

Рассчитаны индексы гомогенности и конформности для каждого пациента для всех трех планов (табл. 2): без артефактов и порта (в табл. 2 план а), с оконтуренными артефактами (план б) и с оконтуренными артефактами и портом (план в) (рис. 5, 6). Отличие между индексами гомогенности (рис. 5) для планов без учета плотностей артефактов и порта и с учетом при облучении правой МЖ составляет 1–2 %. Коридор значений индексов HI находится в диапазоне от 0,14 до 0,20. Средние значения HI для плана без артефактов и порта составляют $HI = 0,17 \pm 0,02$, для плана с оконтуренными артефактами $HI = 0,17 \pm 0,02$, для плана с оконтуренными артефактами и портом $HI = 0,18 \pm 0,02$. Значения индексов гомогенности находятся за пределами толерантных значений $HI \leq 0,12$, независимо от техники оконтуривания. Отличие индексов конформности (рис. 6) для планов без учета артефактов и порта и с учетом при облучении правой молочной железы составляет 1–3 %. Значения индексов находятся в диапазоне от $0,84 \leq CI \leq 0,90$ и также не достигают толерантных значений $CI = 1,0$, независимо от техники оконтуривания.

Аналогичные расчеты получены для левой МЖ. Отличие индексов гомогенности для планов без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными при облучении левой

Таблица 2. Сводная таблица средних значений индексов гомогенности и конформности для трех планов облучения

Table 2. Summary table of average values of homogeneity and conformity indices for three irradiation plans

МЖ		Индекс гомогенности			Индекс конформности		
		а	б	в	а	б	в
Облучение правой МЖ		0,17±0,02	0,17±0,02	0,18±0,02	0,88±0,02	0,88±0,02	0,86±0,03
Облучение левой МЖ		0,17±0,02	0,17±0,02	0,18±0,02	0,89±0,03	0,89±0,03	0,86±0,02
Билатеральное	Правая МЖ	0,16±0,02	0,16±0,02	0,18±0,03	0,90±0,03	0,90±0,02	0,87±0,01
	Левая МЖ	0,19±0,02	0,19±0,02	0,21±0,01	0,87±0,02	0,87±0,02	0,85±0,03

молочной железы составляет 1 %. Значения индексов гомогенности находятся в диапазоне от $0,14 \leq HI \leq 0,20$ и не достигают толерантных значений $HI \leq 0,12$ независимо от техники оконтуривания.

Значения индексов конформности находятся в диапазоне от $0,85 \leq CI \leq 0,91$ и не достигают толерантных значений $CI = 1,0$, независимо от техники оконтуривания. Значения индексов гомогенности для правой и левой МЖ при билатеральном облучении МЖ находятся в диа-

пазоне $0,16 \leq HI \leq 0,21$ и не достигают толерантных значений $HI \leq 0,12$, независимо от техники оконтуривания. Значения индексов конформности для правой и левой МЖ находятся в диапазоне от $0,85 \leq CI \leq 0,90$ и не достигают толерантных значений $CI = 1,0$, также независимо от техники оконтуривания. Средние значения индексов гомогенности и конформности для облучения левой, правой МЖ и билатерального облучения приведены в табл. 2.

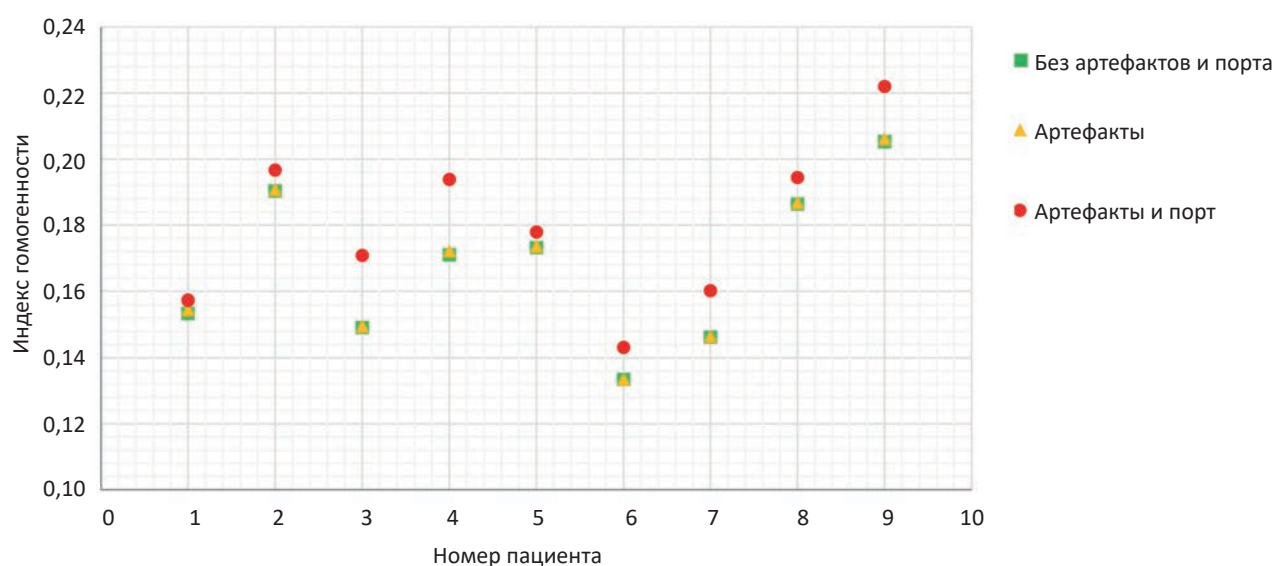


Рис. 5. Индекс гомогенности HI дозы в пределах PTV для правой МЖ без оконтуренных артефактов и порта, артефактами, с оконтуренными артефактами и портом

Fig. 5. HI dose homogeneity index within the PTV for the right breast without contoured artifacts and a port, with artifacts, with contoured artifacts and a port

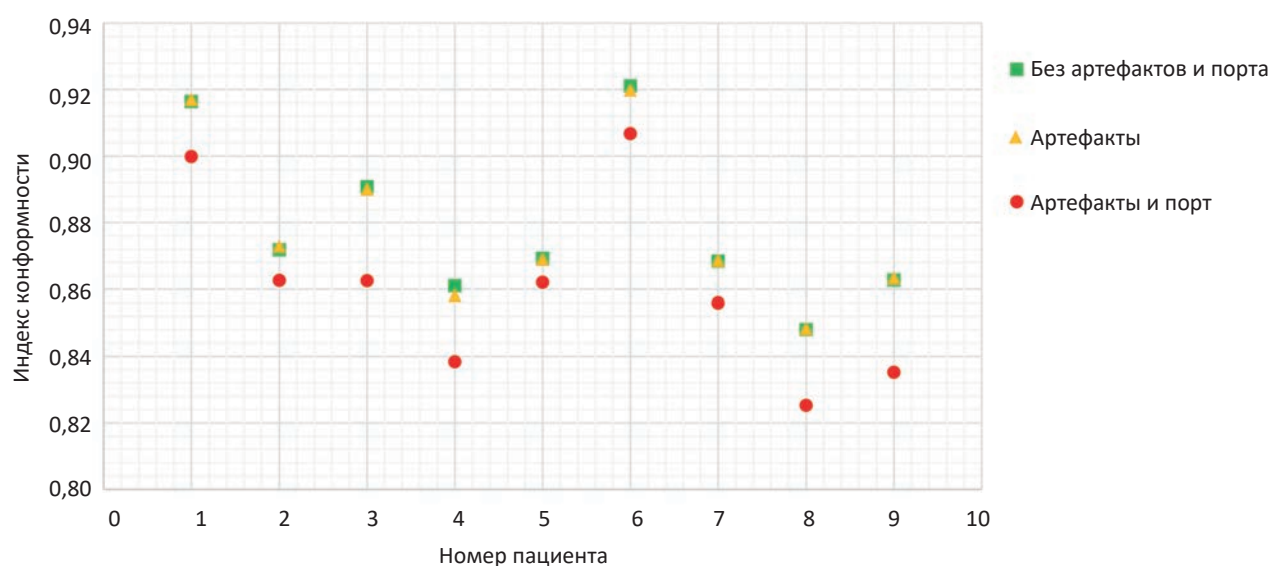


Рис. 6. Индекс конформности CI дозы в пределах PTV для правой МЖ, рассчитанный для планов без оконтуренных артефактов и порта, с оконтуренными артефактами, с оконтуренными артефактами и портом

Fig. 6. Dose conformity index CI within PTV for the right breast, calculated for plans without contoured artifacts and a port, with contoured artifacts, and with contoured artifacts and a port

По данным табл. 2 видно, что для планов с оконтуренными артефактами и портом индексы гомогенности стали дальше от нулевой отметки (идеальный случай), а конформности — дальше от единицы (идеальный случай) по сравнению с планом, где артефактам и металлическому порту не были присвоены истинные значения плотности. Полученные данные по *HI* и *CI* количественно подтверждают то, что неучет артефактов и порта меняет характер дозового распределения в реальности и влечет за собой недооблучение мишени.

Нагрузка на критические органы

При облучении правой молочной железы сердце получает небольшую дозу, так как оно расположено левее. Поэтому в данном случае критерий $V_{22 \text{ Гр}} < 10 \%$ (объем, на который приходится доза в 22 Гр, должен быть меньше 10 % от общего объема органа) не рассматривается [16]. Дозовые нагрузки на правое легкое и сердце при облучении правой МЖ оценивались по значениям модальных (чаще всего встречающихся) доз. Модальные значения доз определяются в СП по дифференциальной гистограмме доза — объем. Значения модальных доз для критических органов при облучении правой МЖ практически одинаковы для планов без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными при облучении правой молочной железы. Значения для правого легкого лежат в пределах от 0,8 до 1,0 Гр, для сердца — от 0,06 до 0,28 Гр. Отсутствие влияния оконтуривания артефактов и порта объясняется выбором тангенциальных направлений полей облучения. При этом пучок практически не проходит через артефакты или порт и критические органы одновременно и, поэтому дополнительный вклад в дозу в легких и сердце отсутствует.

При облучении левой МЖ сердце получает большую нагрузку по сравнению с облучением правой МЖ, поэтому здесь уже рассматривается критерий $V_{22 \text{ Гр}} < 10 \%$.

Значения модальных доз для критических органов при облучении левой МЖ практически одинаковы для планов без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными. Значения доз для левого легкого лежат в пределах от 0,7 до 1,1 Гр, для сердца — от 0,4 до 0,8 Гр. Отметим, что при облучении левой МЖ модальная доза в сердце становится больше, по сравнению с дозой при облучении правой МЖ максимально на 0,7 Гр. Это обусловлено расположением сердца и тем, что облучение осуществ-

ляется с левой стороны. При правосторонней локализации облучения дозовая нагрузка на легкие возрастает. При билатеральной 3DCRT практически невозможно достичь уменьшения объема, получающего дозу 18 Гр, меньше чем 30 %. Поэтому в случае билатерального облучения приемлемым считается условие: $V_{18 \text{ Гр}} < 40 \%$ [16]. В этом случае нагрузка на легкие и сердце больше и модальная доза в них также больше.

Подбор дополнительных критериев количественной оценки плана

При облучении молочной железы для оценки качества покрытия обычно применяется критерий $D_{95 \%} \geq 90 \%$ (95 % изодоза должна охватывать $\geq 90 \%$ (допускается 95 %) объема мишени), который и был применен в качестве еще одного критерия оценки качества планов облучения. Было показано, что значения $D_{95 \%} \geq 90 \%$ становится меньше для планов с оконтуренными артефактами и портом, то есть качество покрытия мишени снижалось. Разница в значениях между планами без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными достигала 2 %.

Применение новой версии СП Eclipse ver. 16.1

Для оценки влияния алгоритма расчета несколько планов было создано для более новой версии СП Eclipse ver. 16.1. Оба алгоритма показали сопоставимую разницу между планами без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными элементами имплантата. Таким образом, применение более новой версии алгоритма показало, что версия не влияет на разницу между планами без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными элементами имплантата.

Обсуждение

По результатам анализа 96 планов облучения больных РМЖ показано, что разница в значениях индексов гомогенности и конформности для планов с оконтуренными артефактами и портом и неоконтуренными составляет от 1 до 5 % для значений *HI* и от 1 до 4 % для значений *CI*. Это означает, что неучет артефактов и металлического порта меняет характер дозового распределения и делает его более неоднородным. При применении критерия оценки $D_{95 \%}$ для 30 планов облучения показано, что $D_{95 \%}$ становится меньше для планов с оконтуренными артефактами и портом. Значит, качество покрытия мишени в реальности снижается.

Разница в величине данного критерия между планами без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными достигает 2 %.

Значения модальных доз для критических органов практически одинаковы для планов без оконтуренных артефактов и порта и с оконтуренными при облучении МЖ. При билатеральном облучении нагрузка на легкие становится больше, и модальная доза в них также возрастает в сравнении с правосторонним или левосторонним облучением МЖ. Также увеличивается нагрузка на сердце. При планировании 3DCRT больных раком МЖ с имплантатами со встроенным металлическим портом изменение версии алгоритма расчета практически не влияет на конечный результат.

Выводы

1. Произведена оценка качества планирования облучения 23 пациенток раком молочной железы с имплантатами на основе индексов гомогенности и конформности, значений $D_{95\%}$, а также дозовых нагрузок на критические органы для планов облучения:

- без оконтуренного металлического порта и артефактов;
- с оконтуренными артефактами;
- с оконтуренными артефактами и металлическим портом.

2. Показано, что наличие в поле облучения имплантата с металлическим портом влияет на характер дозового распределения.

3. Отсутствие учета металлического порта и создаваемых им на КТ-изображениях артефактов приводит к недопокрытию мишени. Порт и артефакты делают дозовое распределение более неоднородным. Поэтому при создании 3DCRT плана облучения больных РМЖ необходимо оконтуривать имплантат и артефакты с присвоением истинных значений их плотностей.

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. М., МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 239.
Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Moscow. 2022; 239. (In Russ.).
- Рассказова ЕА. Современные принципы лечения рака молочной железы. Врач. 2017;5:5-8.
Rasskazova EA. Modern principles of breast cancer treatment. Doctor. 2017;5:5-8. (In Russ.).
- Plastic Surgery 2020. Statistics Report. American Society of Plastic Surgeons, 2020.
- Летягин ВП, Григорьева ТА. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;1:6-14. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2012-0-2-19-26>
Letyagin VP, Grigorieva TA. Reconstructive plastic surgery in the treatment of patients with breast cancer. Tumors of the female reproductive system. 2013;1:6-14 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2012-0-2-19-26>
- Jonczyk M, Jean J, Graham R. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12-year analysis. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(2):267-74.
- Schmauss D, Harde Y, Machens HG. Breast Reconstruction after Mastectomy. Front. Surg. 2016;2:71-80. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5018-1>. Epub 2018 Oct 25.
- Федянина НР, Соболевский ВА, Крохина ОВ и др. Возможности одноэтапной реконструкции молочной железы экспандер-эндопротезом Беккера. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009;1:6-9. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-6-912>.
Fedyanina NR, Sobolevsky VA, Krokhina OV et al. Possibilities of one-stage breast reconstruction using a Becker expander endoprosthesis. Tumors of the female reproductive system. 2009;1:6-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-6-912>.
- Zabihzadeh M, Ghahfarokhi M, Razmjoo-Ghalaei S, et al. Dose perturbation due to the magnetic port of tissue breast expander in patient undergoing the postmastectomy radiation therapy. Biomed Pharmacol. 2016;9:285-91. <https://doi.org/10.13005/bpj/937>
- Chatzigiannis C, Lymperopoulou G, Sandilos P, et al. Dose perturbation in the radiotherapy of breast cancer patients implanted with the Magna-Site: a Monte Carlo study. Appl Clin Med Phys. 2011;12:58-70. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v12i2.3295>.
- Thompson RC, Morgan AM. Investigation into dosimetric effect of a MAGNA-SITE tissue expander on post-mastectomy radiotherapy. Med Phys. 2005;32:1640-6. <https://doi.org/10.1118/1.1914545>
- Srivastava SP, Cheng CW, Andrews J, et al. Dose perturbation due to metallic breast expander in electron and photon beam treatment of breast cancer. Radiat Oncol. 2014;3:65-72. <https://doi.org/10.1007/s13566-013-0109-4>
- Gee HE, Bignell F, Odgers D, et al. In vivo dosimetric impact of breast tissue expanders on post-mastectomy radiotherapy. Med Imaging Radiat Oncol. 2016;60: 138-45. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12403>. Epub 2015 Oct 27.
- Damast S, Beal K, Ballangrud A, et al. Do metallic ports in tissue expanders affect postmastectomy radiation delivery? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66:305-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.017>.
- Тимошкина ЕВ. Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластической операции у больных раком молочной железы: дис. канд. мед. наук. М. 2020. 166 с.
Timoshkina EV. Development of rational tactics of radiation therapy for various types of reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer: dis. Ph D Med. 2020; 166. (In Russ.).
- Трофимова ОП, Ткачев СИ, Юрьева ТВ. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. Клиническая онкогематология. 2013;6(4):355-64.

- Trofimova OP, Tkachev SI, Yuryeva TV. Past and present of radiation therapy in oncology. Clinical oncohematology. 2013;6(4):355-64. (In Russ.).
16. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (проект QUANTEC). Пер. с англ. под общей ред. С.И. Ткачева. М. АМФР. 2015. Quantitative analysis of damage to healthy organs and tissues during radiation therapy of malignant neoplasms (QUANTEC project). Translation from English by ed. S.I. Tkachev. M. AMFR. 2015. (In Russ.).
17. ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements. 1993; 81. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncp005>.
18. Murphy MJ, Chang S, Gibbs I, et al. Image-guided radiosurgery in the treatment of spinal metastases. Neurosurg. Focus. 2001;11:1-7. <https://doi.org/10.3171/foc.2001.11.6.7>.
19. Van Esch A, Vanstraelen B, Verstraete J, et al. Pre-treatment dosimetric verification by means of a liquid-filled electronic portal imaging device during dynamic delivery of intensity modulated treatment fields. Radioter Oncol. 2001;60:181-90. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(01\)00305-x](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(01)00305-x).
- Участие авторов**
И.М. Лебедеенко: постановка задачи, написание текста рукописи.
Е.О. Санникова: подбор группы больных, коррекция текста статьи.
Л.М. Косенкова: обработка данных, расчеты.
Е.В. Тимошкина: подбор публикаций по теме статьи.
- Authors' participation**
I.M. Lebedenko: problem statement, writing the text of the manuscript.
E.O. Sannikova: selection of a group of patients, correction of the text of the article.
L.M. Kosenkova: data processing, calculations.
E.V. Timoshkina: selection of publications on the topic of the article.
- Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
- Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

Для корреспонденции*: Ирина Матвеевна Лебедеенко — 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. Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>. e-mail: imlebedenko@mail.ru, тел. 8-985-915-64-63.

Санникова Екатерина Олеговна — медицинский физик службы медико-физического сопровождения Отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>.

Косенкова Любовь Михайловна — магистр кафедры Медицинская физика НИЯУ МИФИ.

Тимошкина Екатерина Валерьевна — к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Istina Researcher ID (IRID): 513671086, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2216-2807>.

Information about the authors:

Contact*: Irina M. Lebedenko — Doctor of Biological Sciences, senior researcher at the medical and physical support service of the Radiotherapy Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor of the Department of Medical Physics of National Research Nuclear University MEPhI. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>, personal identifier in the RSCI: SPIN-code 4088-5974, Author ID: 365 939, Moscow, Russia. e-mail: imlebedenko@mail.ru, phone 8-985-915-64-63.

Ekaterina O. Sannikova — medical physicist of the medical and physical support service of the Radiotherapy Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>.

Lyubov M. Kosenkova — Master of the Department of Medical Physics National Research Nuclear University MEPhI.

Ekaterina V. Timoshkina — Senior Researcher of the Department of Radiotherapy of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Istina Researcher ID (IRID): 513671086. <https://orcid.org/0000-0002-2216-2807>.

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

ПРИМЕНЕНИЕ ГИБРИДНЫХ РАДИОНУКЛИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ

© Рыжков А.Д.^{1,2}, Крылов А.С.¹, Пронин А.И.¹, Гелиашвили Т.М.¹, Николаева Е.А.¹, Павлова А.В.¹

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

Реферат

Цель: Продемонстрировать возможности различных гибридных методов исследования костной системы в диагностике первичного очага и метастазов остеосаркомы. Познакомить специалистов с перспективой применения радионуклидной терапии в лечении больных с остеосаркомой.

Материал и методы: Материал составили наиболее демонстративные случаи из клинической практики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Результаты: Приведённые примеры показали необходимость привлечения всех возможных радионуклидных модальностей для диагностики и, особенно, мониторинга больных с остеосаркомой для более раннего выявления рецидивов и метастазов.

Выводы: Более широкое использование современных гибридных методов исследования (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ) позволяет расширить возможности более раннего выявления метастазов остеосаркомы не только в костях, но и в других органах и тканях.

Ключевые слова: остеосаркома, метастазы, остеосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия

Для цитирования: Рыжков А.Д., Крылов А.С., Пронин А.И., Гелиашвили Т.М., Николаева Е.А., Павлова А.В. Применение гибридных радионуклидных технологий визуализации и радионуклидной терапии у больных с остеогенной саркомой. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):19-29. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Оригинальная статья. **Поступила:** 11.11.2023. **Принята к публикации:** 25.12.2023. **Опубликована online:** 26.03.2024.

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

APPLICATION OF HYBRID RADIONUCLIDE IMAGING TECHNOLOGIES AND RADIONUCLIDE THERAPY IN PATIENTS WITH OSTEOGENIC SARCOMA.

© Alexey D. Ryzhkov^{1,2}, Alexandr S. Krylov¹, Artem I. Pronin¹, Tamara M. Geliashvili¹, Ekaterina A. Nikolaeva¹, Anastasia V. Pavlova¹

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

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

Abstract

Purpose: To demonstrate the capabilities of various hybrid methods for studying the skeletal system in diagnosing the primary focus and metastases of osteosarcoma. To acquaint specialists with the prospects of using radionuclide therapy in the treatment of patients with osteosarcoma.

Material and methods: The material consisted of the most demonstrative cases from the clinical practice of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Results: The given examples showed the need to involve all possible radionuclide modalities for diagnosis and, especially, monitoring of patients with osteosarcoma for earlier detection of relapses and metastases.

Conclusions: The wider use of modern hybrid research methods (SPECT/CT and PET/CT) makes it possible to expand the possibilities for earlier detection of osteosarcoma metastases not only in bones, but also in other organs and tissues.

Key words: osteosarcoma, metastases, osteoscintigraphy, SPECT/CT, PET/CT, radionuclide diagnostics, radionuclide therapy

For citation: Ryzhkov AD, Krylov AS, Pronin AI, Geliashvili TM, Nikolaeva EA, Pavlova AV. Application of Hybrid Radionuclide Imaging Technologies and Radionuclide Therapy in Patients with Osteogenic Sarcoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):19-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Original study. **Received:** 11.11.2023. **Accepted for publication:** 25.12.2023. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Внедрение ядерных технологий визуализации, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ), позволило не только пространственно более точно выявлять участки опухолевой ткани, но и оценивать её метаболическую активность [1–7].

Смысл применения различных методов лучевой диагностики состоит в необходимости получения информации как о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, так и о пространственных и морфоструктурных

изменениях в очаге опухолевого поражения [4, 5, 8]. Применение гибридных методов радионуклидной диагностики открыло дополнительные возможности в выявлении ранних рецидивов остеосаркомы и ранней оценки динамики.

В России подразделения радионуклидной диагностики повсеместно получают новые диагностические аппараты, в которых однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещена с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Основным преимуществом таких систем является сочетание метаболической и анатомо-топографической визуализации в трёхмерном представлении, что повышает точность диагностики.

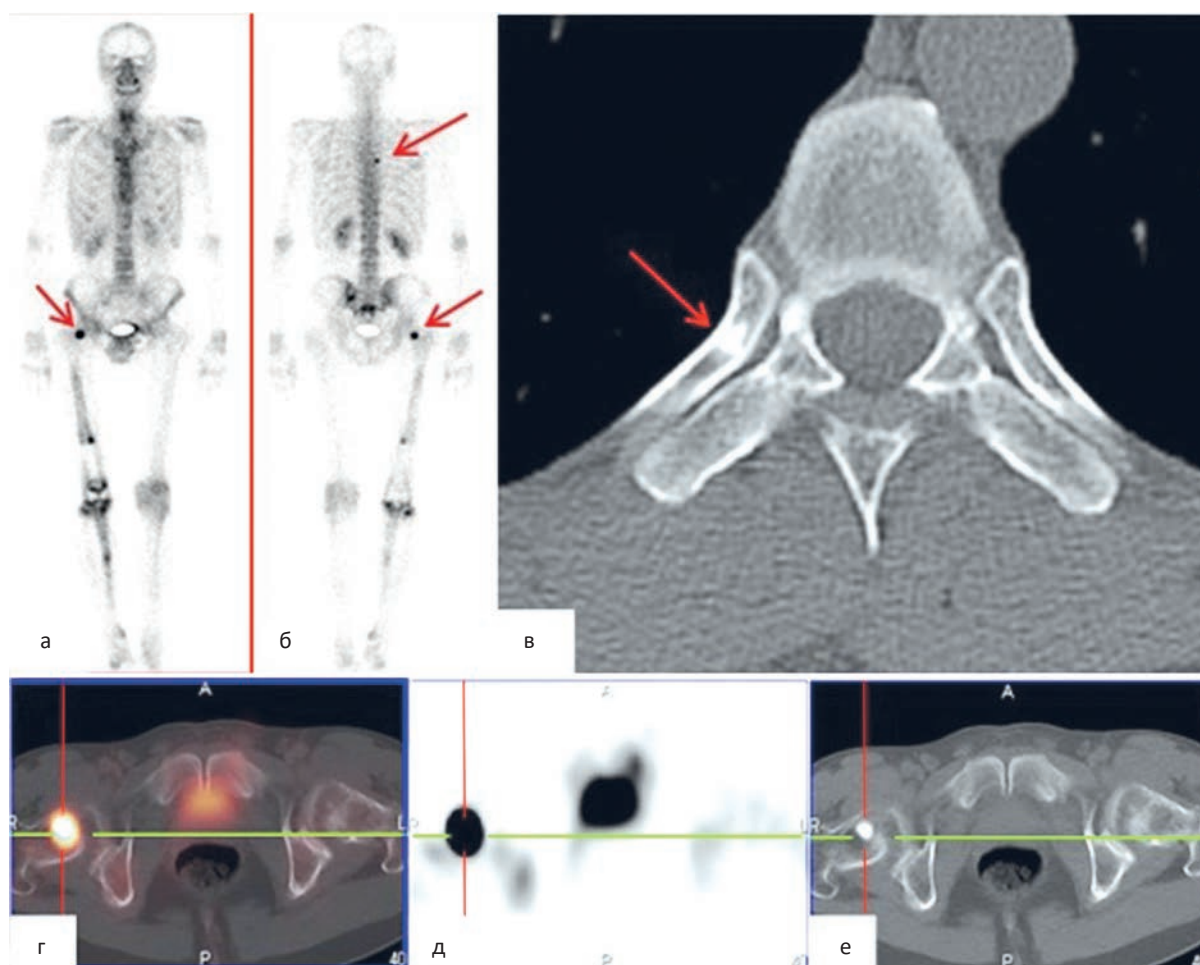


Рис. 1. Остеосцинтиграфия (а, б) и ОФЭКТ/КТ-аксиальные срезы в режиме совмещения (г), ОФЭКТ (д) и КТ (в, е)

Fig. 1. Bone scan (а, б) and SPECT/CT axial sections in fusion mode (г), SPECT (д) and CT (в, е)

ОФЭКТ/КТ

На рис. 1 представлены остеосцинтиграммы (ОСГ) и ОФЭКТ/КТ-томограммы больного остеосаркомой на этапе мониторинга после комплексного лечения в объёме неоадьювантной химиотерапии и резекции правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом и формированием коленного сустава.

При остеосцинтиграфии в хирургической шейке правой бедренной кости определяется очаг гипераккумуляции РФП — 7500 %. На КТ определяется соответственно очаг пластической деструкции 958 HU (плотность в единицах Хаунсфилда) — метастаз. Следует отметить, что в контрлатеральном отделе левой бедренной кости также определяется очаг уплотнения костной структуры, но с учётом отсутствия накопления РФП диагностирован как эностоз.

Выявлен дополнительный очаг гипераккумуляции РФП в проекции правой половины Th7. При КТ — подозрение на пластический метастаз в головке 7-го правого ребра. Здесь однозначно дополнение друг друга двух методов: радионуклидная картина не оставляет сомнений в отношении патологического процесса, КТ более точно определяет топику выявленных очагов. Эти факторы оказываются чрезвычайно полезными для мониторинга лечения метастазов остеосаркомы в костях [9, 10].

Остеосцинтиграфия не потеряла своего значения даже в сравнении с новыми методами гибридной визуализации — ОФЭКТ и ПЭТ/КТ (позитронной эмиссионной томографией) [11].

На рис. 2 приведено сравнение в выявлении рецидивов у того же больного, но в более поздние сроки.

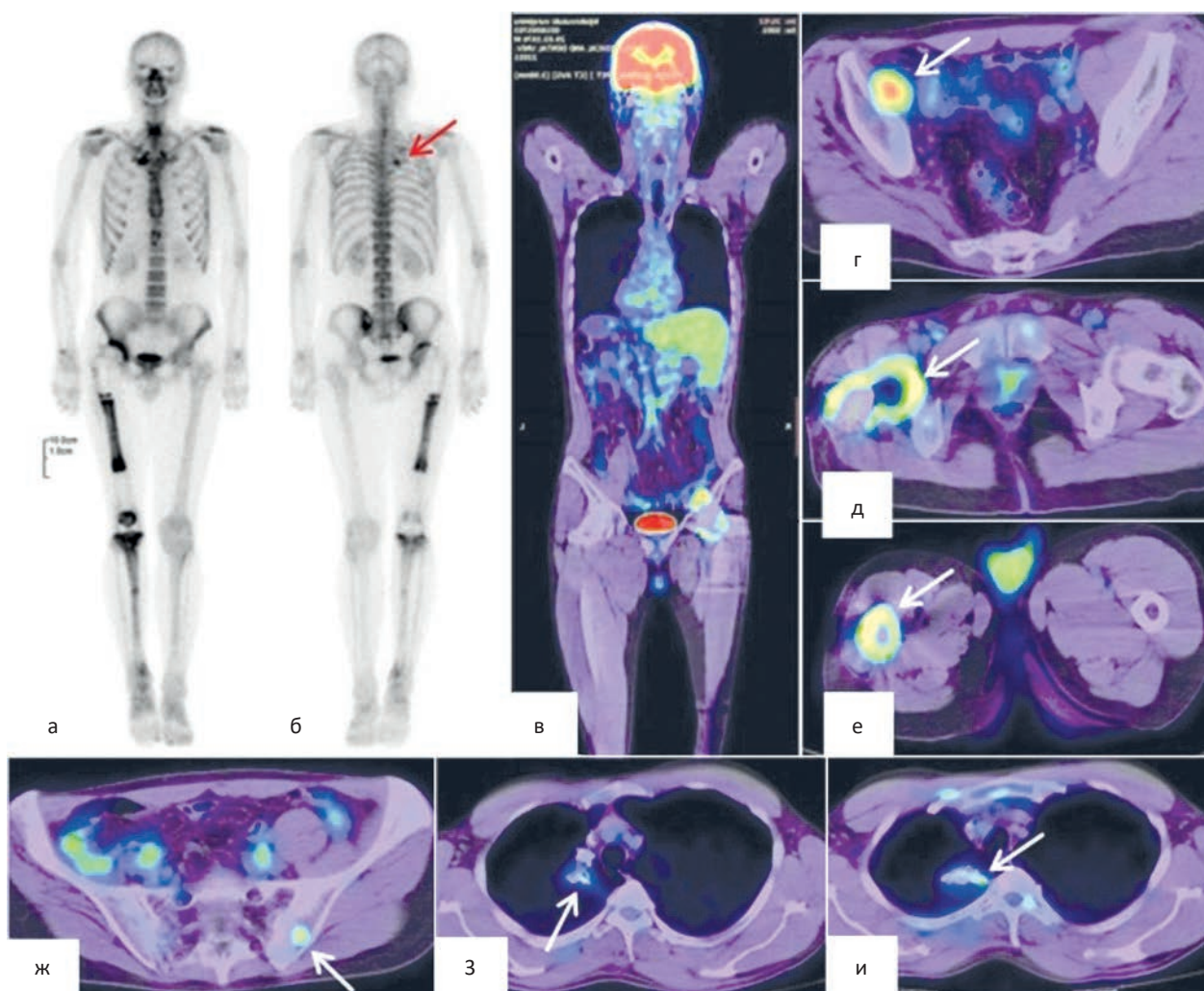


Рис. 2. Остеосцинтиграфия (а, б) и ПЭТ/КТ (в — все тело, г-ж — уровень таза и верхней трети бёдер, з-и — уровень грудной клетки)

Fig. 2. Bone scan (a, b) and PET/CT (v — whole body, g-ж — level of the pelvis and upper third of the hips, з-и — level of the chest)

На ОСГ определяется гипераккумуляция РФП в верхушке правого гемиторакса — активный патологический процесс. На ПЭТ/КТ (з, и) в верхушке правого лёгкого определяется кальцинированная опухоль без патологической аккумуляции ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (ФДГ) (стрелки). В правой подвздошной мышце очаг (г) с патологической гипераккумуляцией ^{18}F -ФДГ (SUV_{max} 6,2). В медиальном отделе левой подвздошной кости (ж) уплотнение с признаками гиперметаболической активности (SUV_{max} 2,8). Вокруг эндопротеза правой бедренной кости (д, е) диффузная гипераккумуляция РФП, обусловленная реактивными изменениями.

Заключение: активная опухолевая ткань в левой подвздошной кости и правой подвздошной мышце.

Как видно, скintiграфия способна выявить дополнительные гиперфункциональные очаги, которые могут не метаболизировать в достаточной мере глюкозу (правое лёгкое). В то же время ПЭТ способна выявлять гиперметаболические очаги (правая подвздошная мышца, левая подвздошная кость), которые по разным причинам могут не проявляться на скintiграммах [12].

ПЭТ/КТ

Физиология

^{18}F -ФДГ является наиболее часто используемым радиоиндикатором ПЭТ в онкологии [13,14]. ПЭТ-изображения с ^{18}F -ФДГ формируются на основе процессов, отражающих скорость гликолиза в тканях: аналог глюкозы 2- ^{18}F -ФДГ подвергается мембранному транспорту и фосфорилированию гексокиназой до ^{18}F -ФДГ-6-фосфата аналогично пути метаболизма глюкозы до глюкозо-6-фосфата. Однако в то время, как глюкозо-6-фосфат метаболизируется по нормальному пути гликолиза, ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не является субстратом для дальнейшего метаболизма. Так как ^{18}F -ФДГ не диффундирует обратно через клеточную мембрану после фосфорилирования, а фосфорилирование не может быть в значительной степени обращено вспять, ^{18}F -ФДГ захватывается в клетке пропорционально скорости гликолиза. Этот метаболический путь позволяет использовать ^{18}F -ФДГ для количественной метаболической визуализации [15]. Обычными количественными процедурами для визуализации ^{18}F -ФДГ в опухоли [16] являются оценка стандартизированного показателя накопления РФП (SUV — Standardized Uptake Value) [17], графиче-

ский анализ [18–20] и нелинейный регрессионный анализ, основанный на трехкомпонентной модели для ^{18}F -ФДГ [21].

Параметр SUV представляет собой метаболическую активность в области интереса (ROI) и с поправкой как на введенную активность на килограмм массы тела, так и на уровень глюкозы в крови [22]. Известны два разных типа SUV, которые представляют разную биологическую информацию. Среднее значение SUV (SUV_{mean}) опухоли — это среднее значение всех значений SUV, связанных с пикселями, в области интереса, т.е. мера метаболизма опухоли в целом. Однако в гетерогенных опухолях, таких как остеосаркома, считается, что максимальное значение SUV (SUV_{max}), то есть самое высокое единичное значение SUV в пределах ROI, более надежно описывает биологические особенности, потому что области с самым высоким поглощением определяют степень биологической активности опухоли.

На сегодня показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ крайне точна в диагностике, определении стадии и мониторинге рецидивов остеосаркомы [23]. По показателям диагностической эффективности она превосходит скintiграфию с остеотропными РФП [24, 25].

На рис. 3 приведен пример диагностики остеосаркомы у первичного больного.

На рис. 4 показаны возможности ПЭТ-визуализации метастазов остеосаркомы в костях в послеоперационном наблюдении.

ПЭТ играет важную роль в выявлении метастазов остеосаркомы и в других органах (рис. 5).

Перспективы радионуклидной визуализации

Совершенствование радионуклидной визуализации идёт по двум направлениям: аппаратуры, в том числе и новой гибридной (ПЭТ/МРТ, объединение технологий ОФЭКТ и ПЭТ) и в направлении радиохимии — создания новых диагностических радиофармпрепаратов, в том числе, на основе генной инженерии. Из разработанных РФП для ПЭТ-диагностики применяется фторид натрия на основе ^{18}F -иона фтора.

Ведутся эксперименты на животных с индуцированной остеосаркомой с использованием ^{18}F -меченных моноклональных антител [26], ^{18}F -фтормизонидазола [27], ^{18}F -меченных RGD-содержащих гликопептид [28,29], Н-тимидина [30], ^{13}N -метионина [30] и ПЭТ транскрипционной активности p53 [31].

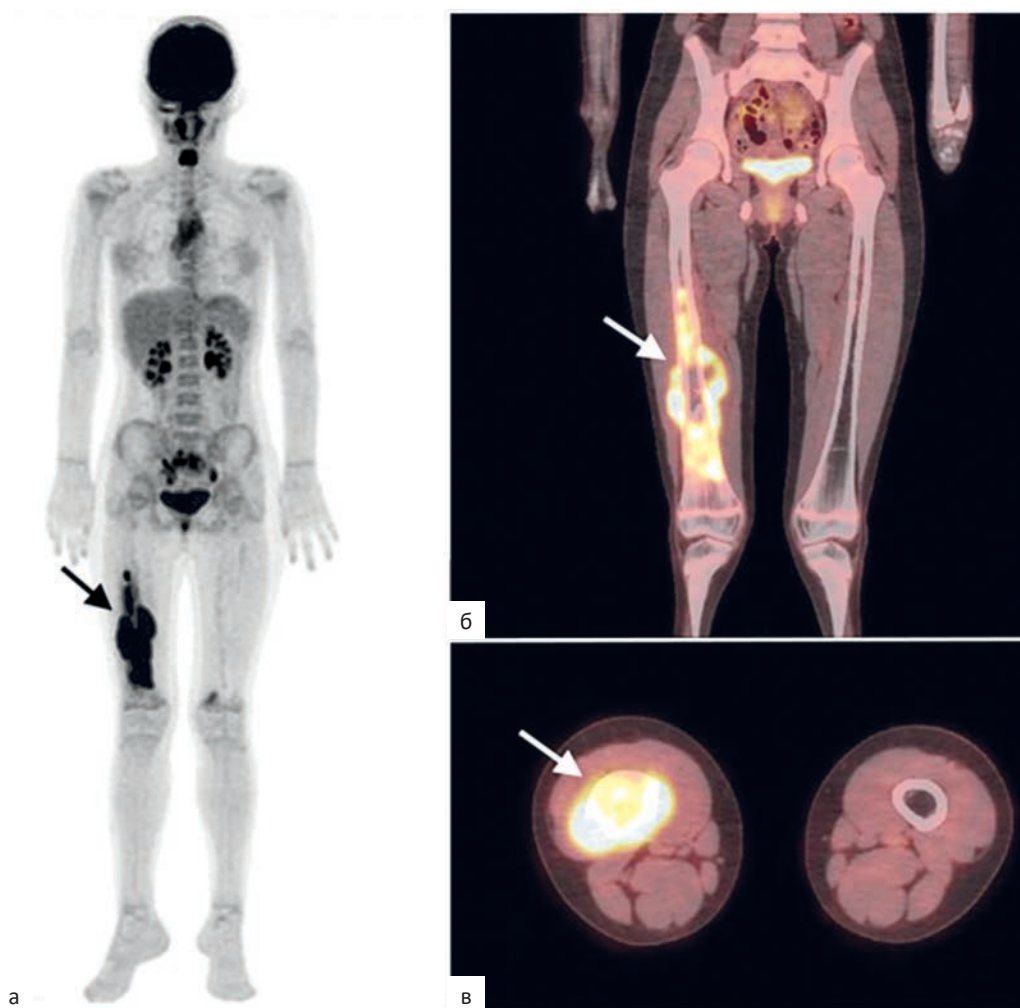


Рис. 3. Пациент 11 лет с диагнозом: остеосаркома правой бедренной кости. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до лечения.

На MIP-проекции ПЭТ (а) отмечается гетерогенное накопление ^{18}F -ФДГ (изменения указаны стрелкой) в проекции правой бедренной кости. В корональной плоскости ПЭТ/КТ (б), в дистальной части диафиза правой бедренной кости образование с интенсивным накоплением ^{18}F -ФДГ до SUV_{max} 12,24 (изменения указаны стрелками) с фрагментарной деструкцией кортикального слоя и наличием внекостного мягкотканого компонента, распространяющегося на прилежащие мышцы бедра. В аксиальной плоскости ПЭТ/КТ (в) интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ в бедренной кости и костномозговом канале с внекостным мягкотканым компонентом

Fig. 3. An 11-year-old patient diagnosed with osteosarcoma of the right femur. PET/CT with ^{18}F -FDG before treatment. The MIP PET view (a) shows heterogeneous accumulation of ^{18}F -FDG (changes are indicated by an arrow) in the projection of the right femur. In the coronal plane PET/CT (б), in the distal part of the diaphysis of the right femur, a formation with intense accumulation of ^{18}F -FDG up to SUV_{max} 12.24 (changes are indicated by arrows) with fragmented destruction of the cortical layer and the presence of an extraosseous soft tissue component extending to the adjacent muscles hips. In the axial plane PET/CT (в) intensive accumulation of ^{18}F -FDG in the femur and medullary canal with an extraosseous soft tissue component

Радионуклидная костнонаправленная терапия с помощью остеотропных лекарственных радиофармпрепаратов

Остеогенная саркома малочувствительна к воздействию ионизирующего излучения лекарственных радиофармпрепаратов, поэтому радионуклидная терапия используется эпизодически в тех случаях, когда проводится попытка борьбы с болевыми метастазами в костях, а проведение химиотерапии или иных видов лекарственного лечения по каким-либо причинам невозможно [32].

Однако исследования в этом направлении ведутся, и, возможно, в перспективе радионуклидная терапия сможет занять нишу в паллиативном лечении больных с генерализованной остеосаркомой.

На сегодня для практического применения доступны два радиофармпрепарата: самария этилендиаминтетраметилефосфонат — ^{153}Sm -ЭДТМФ, его отечественный аналог ^{153}Sm -оксабифор, а также радия дихлорид — $^{223}\text{RaCl}_2$.

Радионуклид ^{153}Sm имеет период полураспада 46,3 часа, является бета- и гамма-эмит-

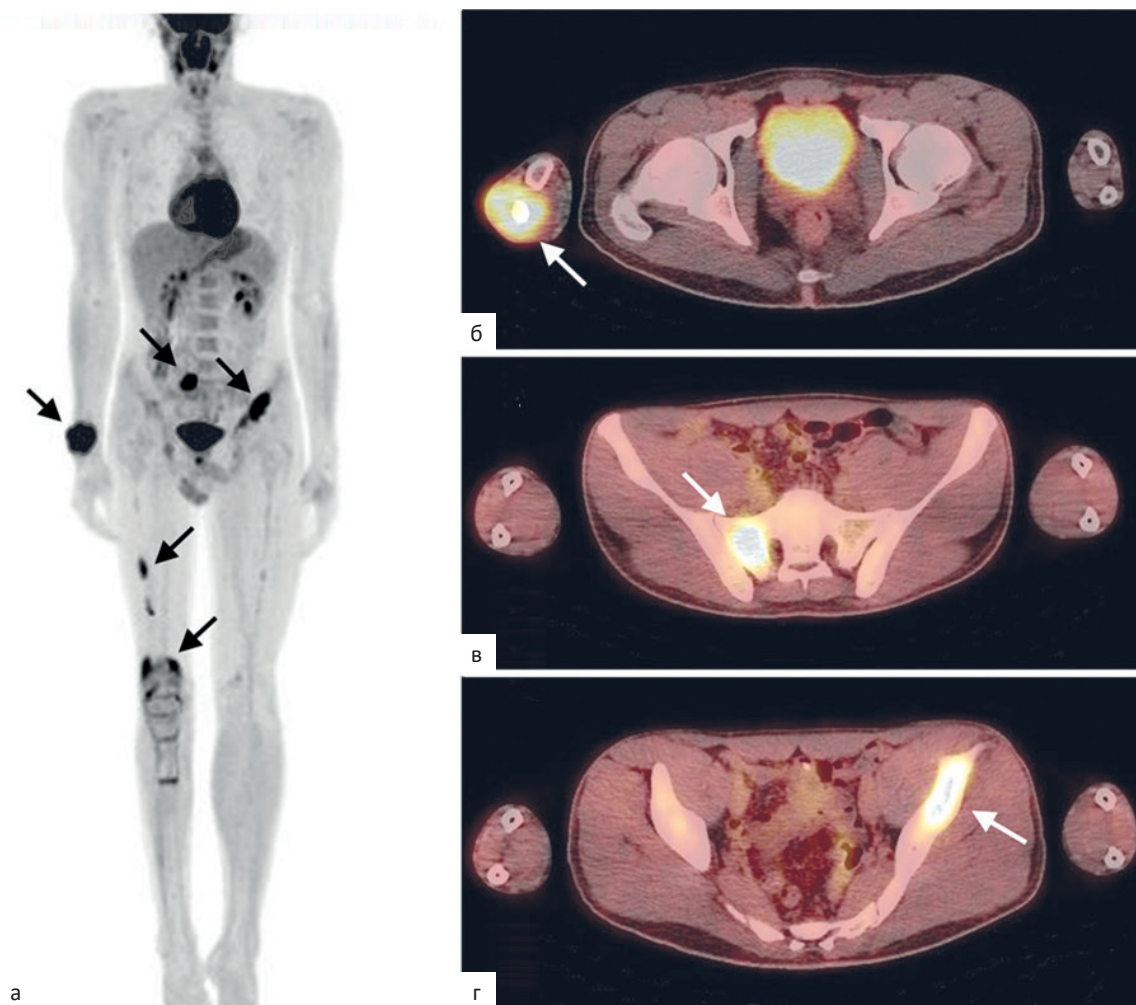


Рис. 4. Пациент 27 лет с диагнозом: остеосаркома правой малоберцовой кости. Состояние после неoadъювантной полихимиотерапии, хирургического лечения в объеме резекции проксимальных отделов правой бедренной, большеберцовой и малоберцовой кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава, адъювантной полихимиотерапии. Прогрессирование заболевания. На MIP-проекции ПЭТ (а) отмечаются гиперметаболические очаги в метастатических образованиях в костях (изменения указаны стрелками), в аксиальной плоскости ПЭТ/КТ: в эпиметадиафизе правой локтевой кости до SUV_{max} 6,81 (б), в правой боковой массе крестца до SUV_{max} 8,26 (в), в крыле левой подвздошной кости до SUV_{max} 7,63 (г). Неспецифическое диффузное накопление РФП по ходу эндопротеза

Fig. 4. Patient 27 years old. Diagnosis: osteosarcoma of the right fibula. Condition after: Neoadjuvant polychemotherapy, surgical treatment (resection of the proximal parts of the right femur, tibia and fibula with defect replacement with a knee joint endoprosthesis), adjuvant polychemotherapy. Progression disease. On the MIP projection of PET (a), hypermetabolic foci are noted in metastatic formations in the bones (changes are indicated by arrows), in the axial plane of PET/CT: in the epimetadiaphysis of the right ulna up to SUV_{max} 6.81 (б), in the right lateral mass of the sacrum up to SUV_{max} 8.26 (в), in the wing of the left ilium up to SUV_{max} 7.63 (г). Nonspecific diffuse accumulation of RFLP along the endoprosthesis

тером. Благодаря этому можно осуществлять радионавигацию: проводить сцинтиграфию с соответствующей настройкой фотопика гамма-камеры на нужную энергию и получать посттерапевтические сцинтиграммы с биораспределением ^{153}Sm -ЭДТМФ. На этапе обследования обязательно надо проводить обычную сцинтиграфию с мечеными ^{99m}Tc фосфонатами, которые являются тераностической парой для ^{153}Sm -ЭДТМФ. Последующее соотношение кар-

тины остеосцинтиграфии с посттерапевтическим сканом укладывается в принципы тераностики (терапия+диагностика) — перспективного направления ядерной медицины, сочетающего в себе диагностику и терапию, объединенных на основе одной технологии.

Тераностические препараты обладают многими потенциальными преимуществами:

- избирательность действия;
- персонализированный подход к лечению;

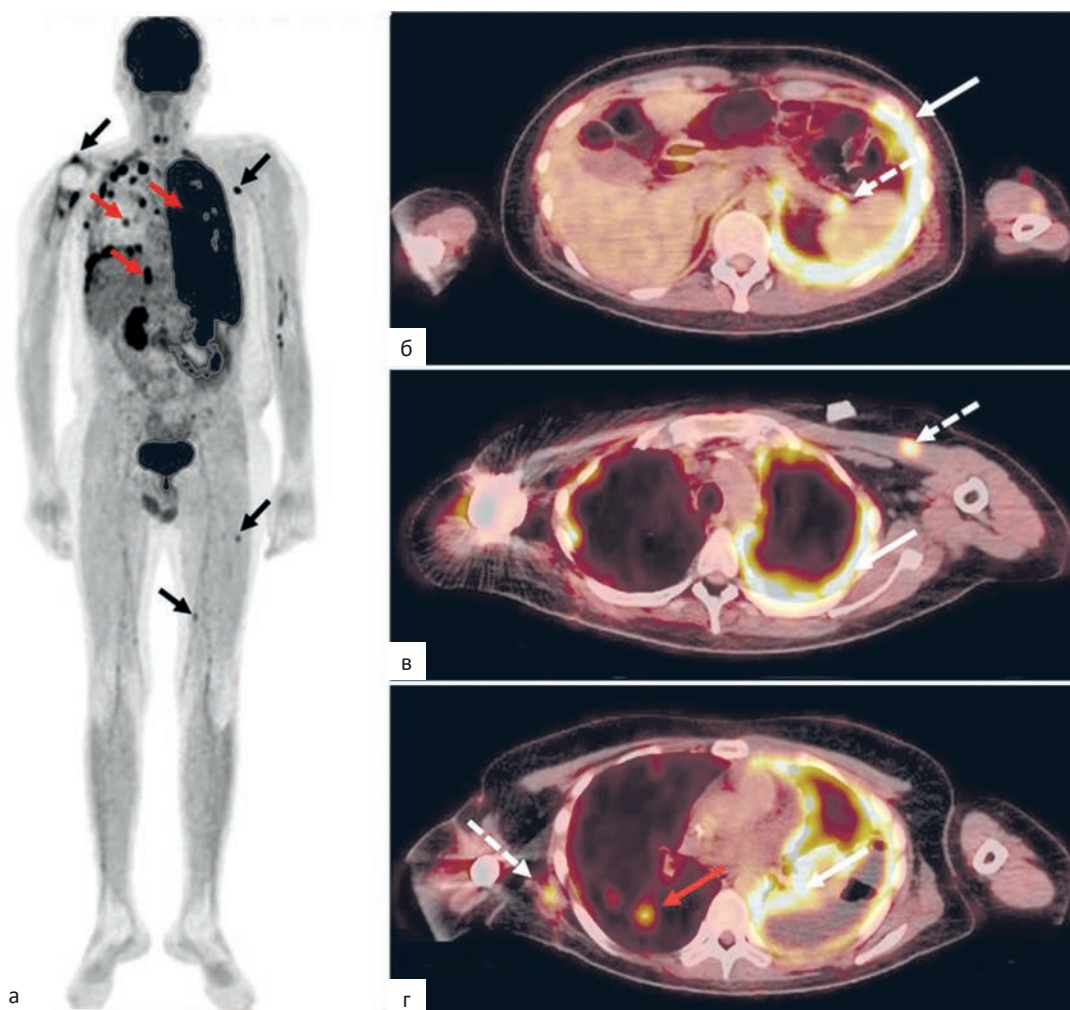


Рис. 5. Пациент 32 года. Диагноз: остеосаркома проксимального отдела правой плечевой кости. Состояние после неoadъювантной полихимиотерапии, хирургического лечения (резекция верхней трети правой плечевой кости с замещением дефекта эндопротезом плечевого сустава), адъювантной полихимиотерапии. Прогрессирование заболевания. ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ. На MIP-проекции ПЭТ (а) отмечается повышенное очаговое накопление ^{18}F -ФДГ в узловых образованиях в мягких тканях (изменения указаны черными стрелками), в метастатических очагах в легких и по плевре (изменения указаны красными стрелками). В корональной плоскости ПЭТ/КТ (б) гиперметаболические очаги в утолщенной плевре (изменения указаны стрелкой) с SUV_{max} 10,46, в узловом образовании в хвосте поджелудочной железы с SUV_{max} 6,48 (изменения указаны пунктирной стрелкой), в узловом образовании большой грудной мышцы слева до SUV_{max} 5,93 (изменения указаны пунктирной стрелкой). (в, г) гиперметаболические очаги в узловом образовании мягких тканей задне-боковых отделов грудной стенки справа с SUV_{max} 4,80 (изменения указаны пунктирной стрелкой) и в метастатических очагах в легких с SUV_{max} 3,23 (изменения указаны красной стрелкой)

Fig. 5. Patient 32 years old. Diagnosis: osteosarcoma of the proximal right humerus. Condition after: Neoadjuvant polychemotherapy, surgical treatment (resection of the upper third of the right humerus with replacement of the defect with a shoulder joint endoprosthesis), adjuvant polychemotherapy. Progression disease. Whole body PET/CT with ^{18}F -FDG. On the MIP projection of PET (a), there is an increased focal accumulation of ^{18}F -FDG in nodular formations in soft tissues (changes are indicated by black arrows), in metastatic foci in the lungs and in the pleura (changes are indicated by red arrows). In the coronal plane PET/CT (б) hypermetabolic foci in the thickened pleura (changes are indicated by an arrow) with SUV_{max} 10.46, in a nodular formation in the tail of the pancreas with SUV_{max} 6.48 (changes are indicated by a dotted arrow), in a nodular formation there is a large pectoral muscle on the left to SUV_{max} 5.93 (changes are indicated by a dotted arrow). (в, г) hypermetabolic foci in the nodular formation of soft tissues of the posterolateral sections of the chest wall on the right with SUV_{max} 4.80 (changes are indicated by a dotted arrow) and in metastatic foci in the lungs with SUV_{max} 3.23 (changes are indicated by a red arrow)

Таблица 1. Остеотропные РФП, применяемые в радионуклидной терапии остеогенной саркомы

Table 1. Osteotropic radiopharmaceuticals used in radionuclide therapy of osteogenic sarcoma

Остеотропные радиофармпрепараты	Эмиттеры частиц	Энергия, MeV	Период полураспада (сут)
Osteotropic radiopharmaceuticals	Particle emitters	Energy, MeV	Half-life (days)
Радий-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$)	α	5,78	11,4
Самарий-153 ($^{153}\text{Sm- EDTMP}$)	β, γ	0,81	1,9

- соблюдение принципа доказательной медицины;
- контроль эффективности лечения, осуществляя, таким образом, диагностический принцип: «смотри и лечи».

^{153}Sm -ЭДТМФ при остеосаркоме используется в стандартных активностях (внутривенное введение 37–55 МБк/кг. Суммарная вводимая активность обычно составляет 4,5–5 ГБк. При этом продемонстрирована его низкая радиотоксичность [33].

Действующим лечебным агентом являются бета-частицы, которые способны наносить летальные и сублетальные повреждения опухолевым клеткам.

До сих пор нет убедительных рекомендаций по применению ^{153}Sm -ЭДТМФ для воздействия на скелетные метастазы остеосаркомы. Первые опыты применения ^{153}Sm -ЭДТМФ показали, что он обладает умеренной активностью в подавлении болевого синдрома, но не препятствует прогрессированию основного заболевания [34]. Некоторые считают, что оказывается полезное воздействие в качестве радиосенсибилизации перед химиотерапией — использование гемцитабина в качестве радиосенсибилизатора после высокоспецифичного связывания высоких активностей ^{153}Sm -ЭДТМФ привело к улучшению результатов визуализации [35]. Также сообщили об успешно использованных высоких активностях самария для лечения остеосаркомы высокого риска [36].

Другим перспективным радионуклидом для остеотропной радионуклидной терапии является дихлорид радия $^{223}\text{RaCl}_2$. Радионуклид ^{223}Ra имеет период полураспада 11,4 сут, испускает альфа-частицы (ядра гелия), бета-частицы (электроны) и гамма-кванты (небольшой выход гамма-излучения порядка 3,3 % с энергией 186 кэВ) [37].

Действующим началом являются, в основном, альфа-частицы. Радиотоксичность альфа-частиц практически не зависит от фазы клеточного цикла, оксигенации и мощности дозы. Бета- и гамма-излучения вызывают низкую

плотность ионизации, поэтому вероятность повреждения обеих цепочек спирали ДНК относительно небольшая. Обычно ущерб наносится только одной цепочке, и это повреждение может быть устранено относительно эффективными функциями восстановления организма (репарация одноцепочечных разрывов ДНК).

Альфа-излучение вызывает высокую плотность ионизации. При этом возникает большая вероятность разрушения обеих цепочек ДНК. Поскольку генетическая модель клетки, таким образом, разрушается, вероятно ошибка в процессе восстановления клетки, что может даже привести к гибели клетки. Таким образом, влияние альфа-излучения может быть намного фатальнее для клетки, в том числе, опухолевой, чем бета- и гамма-излучение. По этим причинам даже резистентные опухолевые клетки остаются восприимчивыми к уничтожению высокоэнергетическими альфа-частицами, которые также могут убивать соседние покоящиеся опухолевые клетки или клетки с низкой экспрессией целевых рецепторов.

Стандартная вводимая активность дихлорида радия-223 составляет 55 кБк на 1 кг массы тела пациента.

Когда дихлорид радия-223 был впервые использован для лечения рецидивирующей прогрессирующей метастатической остеосаркомы, у этих пациентов не только уменьшился болевой синдром, но и снизилась щелочная фосфатаза [38]. Впоследствии применение дихлорида радия-223 стало частью рекомендаций NCCN по лечению рецидивирующей остеосаркомы. Были продемонстрированы также безопасность вводимой активности в пределах 55,5–111 кБк/кг [39] и проникновение радия-223 через гематоэнцефалический барьер при локализации метастазов остеосаркомы в головном мозге [40]. Есть указания на то, что при лечении больных с остеосаркомой нужно увеличивать активность до 100 кБк на 1 кг массы тела [41]. РНТ дихлоридом радия-223 не препятствует проведению сочетанной терапии в комбинации с таргетной терапией и лучевой терапией [42].

Ведутся поиски новых альфа-эмиттеров. Изучаемый и уже вошедший в практику актиний-225 представляет собой чистый альфа-излучатель с периодом полураспада 10 сут. Он последовательно распадается на три относительно короткоживущих дочерних радионуклида, каждый из которых затем также излучает альфа-частицы с большой кумулятивной энергией 28 МэВ. Преобладающая цепочка распада ^{225}Ac дает 4 альфа-частицы, а также 2 бета-распада с максимальной энергией 1,6 и 0,6 МэВ [43]. Длительный период полураспада и множественные альфа-частицы, образующиеся в цепи распада, делают ^{225}Ac высокоцитотоксичным. Кроме того, спектр гамма-излучения облегчает визуализацию на гамма-камере, которое генерируется при распаде ^{225}Ac .

Многообещающим ожидается применение нового радионуклида тория-227 (^{227}Th). Торий-227 имеет физический период полураспада 18,72 сут и является альфа-излучателем со средней энергией 6,02 МэВ, в его спектр входит и гамма-излучение с энергией 236 кэВ (11,2 %) и 50 кэВ (8,5 %). ^{227}Th распадается на радиоактивный ^{223}Ra до стабильного ^{207}Pb с испусканием в общей сложности 5 альфа-частиц. При распаде ^{227}Th продуцирует ^{223}Ra , который впоследствии включается в области повышенной остеобластной активности, то есть костных поражений. Показатель линейных потерь энергии (ЛПЭ) α -частиц, испускаемых ^{227}Th и его дочерними ^{223}Ra , обеспечивает оптимальную относительную биологическую эффективность, что обещает хороший радиотерапевтический эффект.

Благодаря своим химическим свойствам ^{227}Th обладает ограниченной миелотоксичностью, может стабильно создавать хелатный комплекс со своими носителями — образовывать комплексы с различными антителами и белками [44, 45]. Ожидается, что ^{227}Th -меченные молекулярные зонды на основе лигандов к рецепторам, ассоциированным с остеосаркомой, таким как IGF-1R (рецептор 1 инсулиноподобного фактора роста), HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека) и PSMA (простатспецифический мембранный антиген) будут способны выявлять и лечить костные и внекостные очаги мультифокальной остеосаркомы.

Также ведутся разработки новых лигандов, прежде всего, для таргетной РНТ. Исследовательские работы пока не вышли из стадии экспериментов на животных, однако первые полученные результаты указывают

направления, по которым может двигаться радиофармацевтика.

Выводы

Более широкое использование современных гибридных методов исследования ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ позволяет расширить возможности более раннего выявления метастазов остеосаркомы не только в костях, но и в других органах и тканях.

Радионуклидная терапия становится безопасным и эффективным целевым подходом к лечению многих видов рака, в том числе и остеосаркомы. При РНТ радиация доставляется системно или локально с использованием радиофармацевтических препаратов, которые либо преимущественно связываются с раковыми клетками, либо накапливаются за счет физиологических механизмов. Почти все радионуклиды, используемые в РНТ, излучают фотоны, что позволяет неинвазивно визуализировать биораспределение терапевтического агента. По сравнению почти со всеми другими вариантами системного лечения рака, РНТ демонстрирует эффективность с минимальной токсичностью.

Список литературы / References

1. Mebarki M, Medjahedi A, Menemani A, et al. Osteosarcoma pulmonary metastasis mimicking abnormal skeletal uptake in bone scan: utility of SPECT/CT. *Clinical Nuclear Medicine*. 2013;38(10):392-4.
2. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure Guideline for SPECT/CT Imaging 1.0. *J Nucl Med*. 2006;47:1227-34.
3. Behzadi AH, Raza SI, Carrino JA, et al. Applications of PET/CT and PET/MR Imaging in Primary Bone Malignancies. *PET Clin*. 2018 Oct; 13(4):623-34. Published online 2018 Aug 17. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.05.012>
4. Hongtao L, Hui Z, Bingshun W, et al. ^{18}F -FDG positron emission tomography for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcomas: A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2012;21:165-70.
5. Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, et al. Prediction of chemotherapy response by PET-CT in osteosarcoma: Correlation with histologic necrosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33:271-8.
6. Im HJ, Kim TS, Park SY, et al. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric ^{18}F -FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy, in children and young adults with osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:39-49.
7. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, et al. The role of ^{18}F -FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:1206-10.
8. Pevarski D, Drane W, Scarborough. The Usefulness of Bone Scintigraphy with SPECT Images for Detection of Pulmonary

- Metastases from Osteosarcoma. M. AJR 1998;170:319-22. 0361-803X/98/1702-319.
9. Рыжков АД, Иванов СМ, Ширяев СВ и др. ОФЭКТ/КТ в контроле лучевого лечения костных метастазов остеосаркомы. Вопросы онкологии, 2016;62(5):654-9. Ryzhkov AD, Ivanov SM, Shiryayev SV, et al. SPECT/CT in monitoring radiation treatment of bone metastases of osteosarcoma. Questions of Oncology, 2016;62(5):654-9 (In Russ.).
10. Рыжков АД, Ширяев СВ, Мачак ГН, и др. ОФЭКТ/КТ в контроле лечения костных метастазов остеосаркомы методом ультразвуковой термоабляции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016;5:54-8. Ryzhkov AD, Shiryayev SV, Machak GN, et al. Nered. SPECT/CT in monitoring the treatment of bone metastases of osteosarcoma using ultrasound thermal ablation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2016;5:54-8 (In Russ.).
11. Рыжков АД, Крылов АС, Мачак ГН, и др. Возможности остеосцинтиграфии и дополнительных радионуклидных методик в диагностике и лечении больных с остеогенной саркомой. Онкологический журнал. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(2):20-33. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-20-33>. Ryzhkov AD, Krylov AS, Machak GN, et al. Possibilities of osteoscintigraphy and additional radionuclide techniques in the diagnosis and treatment of patients with osteogenic sarcoma. Oncological Journal. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2023;6(2):20-33. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-20-33>. (In Russ.).
12. Рыжков АД, Крылов АС, Мачак ГН, и др. Мониторинг лечения метастазов остеосаркомы с помощью ОФЭКТ/КТ. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(4):76-88. Ryzhkov AD, Krylov AS, Machak GN, et al. Monitoring the treatment of osteosarcoma metastases using SPECT/CT. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(4):76-88. (In Russ.).
13. Петриев ВМ, Тищенко ВК, Красикова РН. ^{18}F -ФДГ и другие меченые производные глюкозы для использования в радионуклидной диагностике онкологических заболеваний (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2016;50(4):3-14. Petriev VM, Tishchenko VK, Krasikova RN. ^{18}F -FDG and other labeled glucose derivatives for use in radionuclide diagnostics of oncological diseases (review). Chemical-Pharmaceutical Journal. 2016;50(4):3-14. (In Russ.).
14. Allott L, Aboagye O. Chemistry Considerations for the Clinical Translation of Oncology PET Radiopharmaceuticals. Mol. Pharmaceutics 2020;17(7):2245-59. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00328>.
15. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET Imaging of Osteosarcoma J Nuclear Med. June 2003;44(6):930-42.
16. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, et al. A PET study of ^{18}F FDG uptake in soft tissue masses. Eur J Nucl Med. 1999;26:22-30.
17. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. J Nucl Med. 1991;32:1655-60.
18. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data: generalizations. J Cereb Blood Flow Metab. 1985;5:584-90.
19. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab. 1983;3:1-7.
20. Gjedde A. Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs *in vivo*: a re-examination. Brain Res. 1982;257:237-74.
21. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. Ann Neurol. 1979;6:371-88.
22. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. Semin Ultrasound CT MR. 2010 Dec;31(6):496-505. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2010.10.001>.
23. Liu, F, Zhang, Q, Zhou, D. et al. Effectiveness of ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis and staging of osteosarcoma: a meta-analysis of 26 studies. BMC Cancer 19, 323 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5488-5>.
24. Franzius C, Bielack S, Flege S, et al. Prognostic significance of ^{18}F -FDG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate uptake in primary osteosarcoma. J Nucl Med. 2002;43:1012-7.
25. Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, et al. Comparison of ^{18}F -FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2016 Aug;63(8):1381-6. <https://doi.org/10.1002/pbc.26014>.
26. Page RL, Garg PK, Garg S, et al. PET imaging of osteosarcoma in dogs using a fluorine-18-labeled monoclonal antibody Fab fragment. J Nucl Med. 1994;35:1506-13.
27. Rasey JS, Koh WJ, Grierson JR, Grunbaum Z, Krohn KA. Radiolabelled fluoromisonidazole as an imaging agent for tumor hypoxia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;17:985-91.
28. Haubner R, Wester HJ, Burkhart F, et al. Glycosylated RGD-containing peptides: tracer for tumor targeting and angiogenesis imaging with improved biokinetics. J Nucl Med. 2001;42:326-36.
29. Haubner R, Wester HJ, Weber WA, et al. Noninvasive imaging of $\alpha(v)\beta_3$ integrin expression using ^{18}F -labeled RGD-containing glycopeptide and positron emission tomography. Cancer Res. 2001;61:1781-5.
30. Sordillo PP, Benua RS, Gelbard AS, et al. Imaging of human tumors and organs with N-13-labeled L-methionine. Am J Physiol Imaging. 1986;1:195-200.
31. Doubrovina M, Ponomarev V, Beresten T, et al. Imaging transcriptional regulation of p53-dependent genes with positron emission tomography *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:9300-5.
32. Franzius C, Bielack S, Flege S, et al. High-activity samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma. Nuklearmedizin. 01 Dec 2001;40(6):215-20.
33. Anderson P, Wiseman G, Dispenzieri A, et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. J Clin Oncol. 2002 Jan 1;20(1):189-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.189>.
34. Loeb D, et al. Dose-finding study of ^{153}Sm -EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. Cancer. 2009. 115(11):2514-22. <https://doi.org/10.1002/cncr.24286>.
35. Anderson PM, et al. Gemcitabine radiosensitization after high-dose samarium for osteoblastic osteosarcoma. Clin Cancer Res. 2005. 11(19 Pt 1):6895-900.
36. Loeb DM, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell

- support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer* 2010;116(23):5470-8.
37. Subbiah V, Anderson P, Rohren E. Alpha emitter radium 223 in high-risk osteosarcoma: first clinical evidence of response and blood-brain barrier penetration. *JAMA Oncol.* 2015. 1(2):253-5. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.289>.
38. Anderson PM, Subbiah V, Rohren E. Bone-Seeking Radiopharmaceuticals as Targeted Agents of Osteosarcoma: Samarium-153-EDTMP and Radium-223. *Advances in Experimental Medicine and Biology Current Advances in Osteosarcoma. Adv Exp Med Biol.* 2014;804:291-304. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04843-7_16.
39. Subbiah V, Anderson P, Kalevi K, et al. Alpha Particle Radium 223 Dichloride in High-risk Osteosarcoma: A Phase I Dose Escalation Trial. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3802-10. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3964>.
40. Baranowska-Kortylewicz J, Sharp J, McGuire T, et al. Alpha-Particle Therapy for Multifocal Osteosarcoma: A Hypothesis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2020 Aug;35(6):418-24. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.3112>. Epub 2020 Feb 19.
41. Anderson P, Scott J, Parsai Sh., Zahler St, Worley S, Shrikant S, Subbiah V, Murphy E. 223-Radium for metastatic osteosarcoma: combination therapy with other agents and external beam radiotherapy. *ESMO Open* 2020;5(2):291-304. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000635>.
42. Morgenstern A, et al. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225 Actinium and 213 Bismuth. *Curr Radiopharm.* 2018;11:200-8.
43. Reissig F, Zarschler K, Novy Z, et al. Towards Targeted Alpha Therapy with Actinium-225: Chelators for Mild Condition Radiolabeling and Targeting PSMA — A Proof of Concept Study. *Cancers* 2021;13(8):1974; <https://doi.org/10.3390/cancers13081974>.
44. Hagemann UB, et al. In Vitro and In Vivo Efficacy of a Novel CD33-Targeted Thorium-227 Conjugate for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2016;15:2422-31.
45. Gott M, Steinbach J, Mamat C. The radiochemical and radiopharmaceutical applications of radium. *Open Chem.* 2016;14:118-29.
- Участие авторов**
Статья подготовлена с равным участием авторов.
- Authors' participation**
Article was prepared with equal participation of the authors.
- Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
- Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

Для корреспонденции*: Рыжков Алексей Дмитриевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, SPIN-код: 6472-4859, <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>, e-mail: adryzhkov60@yandex.ru

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, Москва, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516, <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Пронин Артём Игоревич — к.м.н., заведующий отделением, врач-радиолог, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, SPIN-код: 2833-8191, AuthorID: 901077, <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

Гелиашвили Тамара Мамакувна — к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, SPIN-код: 5217-6844, AuthorID: 1051967, <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Николаева Екатерина Андреевна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

Павлова Анастасия Викторовна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

Information about the authors:

Contact*: Alexey D. Ryzhkov — <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>, e-mail: adryzhkov60@yandex.ru

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

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

Tamara M. Geliashvili — <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

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

Anastasia V. Pavlova — <https://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ТРЕХ ВОЗРАСТАЮЩИХ АКТИВНОСТЕЙ ²²⁵Ас-ПСМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Кочетова Т.Ю.^{1*}, Крылов В.В.¹, Сигов М.А.¹, Рипп В.О.¹, Шуринов А.Ю.¹, Васильев К.Г.¹, Легкодимова Н.С.¹, Иванов С.А.^{1,3}, Каприн А.Д.^{2,3,4}

¹ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 249031, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4.

³ Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал НИМЦ радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3.

Реферат

Цель: ²²⁵Ас-ПСМА является перспективным препаратом для радиолигандной терапии (РЛТ) больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Несмотря на большое количество исследований в данной области, оптимальная терапевтическая активность препарата — вопрос дискуссионный. Целью данного исследования является оценка безопасности однократного введения ²²⁵Ас-ПСМА в фиксированной дозировке (независимо от массы тела пациентов) 6, 9 и 12 МБк.

Материал и методы: В исследование включено девять пациентов по три в каждой группе с мКРРПЖ прогрессирующим на фоне стандартного лечения (от 1 до 6 линий терапии мКРРПЖ в анамнезе). Период наблюдения составил пять недель, для оценки безопасности были использованы инструментальные, лабораторные и клинические показатели. ²²⁵Ас-ПСМА был изготовлен непосредственно в клинике в соответствии с приказом Минздрава России 1218н от 12.11.2020 «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

Результаты: За период наблюдения у одного пациента было выявлено серьезное нежелательное явление (госпитализация в связи с пневмонией) в группе с наименьшей введенной активностью. При обсуждении данного случая был сделан вывод об отсутствии связи с препаратом, так как пневмония у этого пациента не сопровождалась лейкопенией и нейтропенией. У всех пациентов наблюдалась сухость во рту. У пациентов, получивших 9 и 12 МБк, методом сцинтиграфии было зафиксировано снижение функции всех групп слюнных желез. У двух пациентов была выявлена выраженная слабость, у одного из них слабость могла быть связана с пневмонией, у другого пациента, вероятнее всего слабость вызвана проведенной терапией. Случаев нефротоксичности зафиксировано не было. Гематологическая токсичность носила временный обратимый характер, дополнительного лечения не требовалось ни в одном из случаев. Наиболее частое нежелательное явление: лейкопения, нейтропения, зарегистрировано у семи (78 %) пациентов, лейкопения III степени у двух (22 %) пациентов, нейтропения III степени у одного (11 %) пациента.

Выводы: Однократное введение ²²⁵Ас-ПСМА в исследованном диапазоне активностей безопасно, дозолимитирующей токсичности не достигнуто.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, радиолигандная терапия, ²²⁵Ас-ПСМА, нежелательные явления

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Сигов М.А., Рипп В.О., Шуринов А.Ю., Васильев К.Г., Легкодимова Н.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ²²⁵Ас-ПСМА для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):30-40. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40>

Конфликт интересов: Член редколлегии журнала Крылов В.В. является автором статьи.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Оригинальная статья. **Поступила:** 15.09.2023. **Принята к публикации:** 04.03.2024. **Опубликована online:** 26.03.2024

A PILOT SAFETY STUDY OF INCREASED ACTIVITIES (DOSES) OF ²²⁵Ac-PSMA FOR THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

© Tatiana Yu. Kochetova^{1*}, Valeriy V. Krylov¹, Mihail A. Sigov¹, Vladislav O. Ripp¹, Andrey Yu. Shurinov¹, Kirill G. Vasiliev¹, Nadejda S. Legkodimova¹, Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

¹ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 249031, Obninsk, 10 Zhukova str.

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 249036, Obninsk, 4 Koroleva str.

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University); Russia, 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya str.

⁴ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 25284, Moscow, 3 2nd Botkinskiy Proyezd.

Abstract

Introduction: ^{225}Ac -PSMA is a promising drug for radioligand therapy (RLT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Despite the large number of studies in this area, the optimal therapeutic activity of the drug is a debatable issue. The purpose of this study is to evaluate the safety of a single dose of ^{225}Ac -PSMA at a fixed dosage (regardless of patient weight) of 6, 9 and 12 MBq.

Material and methods: The study included 9 patients, 3 in each group, with mCRPC progressing against the background of standard treatment (from 1 to 6 lines of mCRPC therapy in history). The observation period was 5 weeks, instrumental, laboratory and clinical indicators were used to assess safety. ^{225}Ac -PSMA was manufactured directly in the clinic in accordance with the order of the Ministry of Health of Russia 1218n dated 11/12/2020.

Results: During the observation period, one patient from the group with the lowest administered activity had a serious adverse event (hospitalization due to pneumonia). When discussing this case, it was concluded that there was no connection with the drug, since pneumonia in this patient was not accompanied by leukopenia or neutropenia. All patients experienced dry mouth. In patients who received 9 and 12 MBq a decrease in the salivary gland function was recorded by scintigraphy. In two patients, severe weakness was revealed, in one of them the weakness could be associated with pneumonia, in the other patient, the weakness was most likely caused by the therapy. No cases of nephrotoxicity were recorded. Hematological toxicity was temporary reversible; no additional treatment was required in any of the cases. The most common adverse event: leukopenia, neutropenia (78 % of patients), grade III leukopenia was observed in two (22 %) patients, grade III neutropenia in one (11 %) patient.

Conclusions: A single administration of ^{225}Ac -PSMA in the studied range of activities was safe, dose-limiting toxicity was not achieved.

Keywords: metastatic prostate cancer, radioligand therapy, ^{225}Ac -PSMA, adverse events

For citation: Kochetova Tyu, VKrylov VV, Sigov MA, Ripp VO, Shurinov Ayu, Legkodimova NS, Ivanov SA, Kaprin AD. A Pilot Safety Study of Increased Activities (Doses) of ^{225}Ac -PSMA for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):30-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40>

Conflict of interest: The member of the editorial board of the journal V.V. Krylov is the author of the article.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Original article. **Received:** 05.12.2023. **Accepted for publication:** 29.01.2024. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Радиолигандная терапия (РЛТ) является перспективным методом лечения метастатического кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы (мКРРПЖ). Суть РЛТ заключается в использовании меченных терапевтическими радионуклидами лигандов, тропных к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА), находящемуся на мембранах опухолевых клеток. После соединения лиганда с ПСМА образуется комплекс, который интернализируется внутрь клетки, вместе с ним в опухолевую клетку попадает и метка — терапевтический радионуклид [1]. Лечебное воздействие осуществляется за счет энергии β - или α -частиц, образующихся при радиоактивном распаде соответствующего радионуклида. Первые публикации по эффективности и безопасности РЛТ препаратами ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{177}Lu -ПСМА I&T датируются

2016 г. [2, 3]. Позднее было проведено открытое многоцентровое исследование III фазы VISION с ПСМА позитивным мКРРПЖ, с историей применения ингибиторов андрогенных рецепторов последнего поколения (абиратерон, энзалутамид и пр.), а также одной или двух линий химиотерапии таксанами. В исследовании, включавшем 831 пациента, убедительно показано преимущество добавления РЛТ препаратом ^{177}Lu -ПСМА-617 к стандартной терапии над стандартной лекарственной терапией без радиолигандной терапии у больных с прогрессирующим мКРРПЖ. При среднем периоде наблюдения 20,9 мес схема лечения ^{177}Lu -ПСМА-617 совместно со стандартной терапией улучшила общую выживаемость в среднем на 4 мес, выживаемость без прогрессирования — на 5,3 мес [4].

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба апробирован и успешно применяется отечественный препарат — ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА [5]. ^{177}Lu является β -эмиттером. α -эмиттер ^{225}Ac с энергией распа-

да 5,9351 МэВ и пробегом α -частицы в биологических тканях в несколько десятков мкм также используется в качестве метки ПСМА-лиганда, но исследований эффективности и безопасности препарата ^{225}Ac -ПСМА значительно меньше, рандомизированных исследований третьей фазы к настоящему времени не проводилось.

Несмотря на высокую эффективность ^{177}Lu -ПСМА в отношении мКРРПЖ, часть пациентов, имеющих множественные метастазы с высоким накоплением ПСМА-лигандов по данным ПЭТ/КТ, не отвечают на РЛТ, со временем регистрируется прогрессирование заболевания. α -эмиттер ^{225}Ac -ПСМА может быть эффективен в этих случаях [6]. Кроме того, малый пробег α -частицы обеспечивает высокую точность поражения опухолевых клеток с низким уровнем побочного облучения, в том числе на критические органы, такие как костный мозг. ПСМА-рецепторы, помимо мембран опухолевых клеток, находятся также в слюнных железах и паренхиме почек, что может быть причиной нефротоксичности, ксеростомии и сухости глаз.

Проведены дозиметрические исследования, которые показали приемлемый уровень облучения критических органов при достаточном лучевом воздействии на опухоль при применении терапевтических активностей ^{225}Ac -ПСМА у больных с высоким накоплением ПСМА-лигандов с учетом предварительно проведенного ПЭТ/КТ-исследования [7].

Результаты первого систематизированного исследования безопасности и эффективности различных активностей ^{225}Ac -ПСМА опубликованы в 2017 г. [8]. ^{225}Ac -ПСМА назначался в дозировках 50, 100, 150 и 200 кБк/кг. Активность подбиралась врачами индивидуально на основании общего состояния пациентов и наличия у них факторов риска развития нежелательных явлений и составили от 3,3 до 19,1 МБк (медиана 12,15 МБк). По результатам исследования у пациентов, которым вводилось 50 кБк/кг, нежелательных явлений выявлено не было, но эффективность была низкая. У пациентов, которым вводилось 9 МБк и более, наблюдались случаи гематологических нежелательных явлений без видимой связи с введенной активностью, тогда как у всех пациентов, получивших более 10 МБк, зарегистрирована ксеростомия, причем ксеростомия II степени по шкале NCI CTCAE была выявлена у двух пациентов, получивших 14,3 и 19,1 МБк соответственно. Исследователями сделан вывод об оптимальной активности из расчета 100 кБк/кг [8].

В последующих исследованиях применялся различный подход к подбору терапевтической активности ^{225}Ac -ПСМА, использовали расчетный подход — 100 кБк/кг или применяли фиксированные активности: от 7,4 до 9 МБк на каждого пациента при первом введении радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП). Ряд исследователей применял схему с деэскалацией активности, когда активность ^{225}Ac -ПСМА при повторных введениях снижали до 6–4 МБк с целью уменьшения накопленной токсичности и в соответствии с уменьшающимся объемом опухоли [9]. Систематический обзор исследования безопасности РЛТ ^{225}Ac -ПСМА в сравнении с ^{177}Lu -ПСМА показал ряд отличий между этими препаратами. Так, сухость во рту отмечена значительно чаще в группе ^{225}Ac -ПСМА (77 % vs 37 %) лейкопения также отмечалась чаще (19 % vs 15 %) и лейкопения III степени и выше — 9 % в группе ^{225}Ac -ПСМА против 2 % в группе ^{177}Lu -ПСМА. Тромбоцитопения, наоборот, реже регистрировалась в группе ^{225}Ac -ПСМА (15 % vs 20 %) при одинаковой частоте тромбоцитопении III степени тяжести и более — 7 %. Нефротоксичность регистрировалась в два раза чаще в группе ^{225}Ac -ПСМА (21 % vs 10 %), нефротоксичность III степени и выше — 7 % в группе ^{225}Ac -ПСМА и 0,6 % в группе ^{177}Lu -ПСМА [9].

В России препарат успешно апробирован в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова, где ^{225}Ac -ПСМА применялся из расчета 100 кБк/кг (6–8 МБк на пациента). В исследовании принимали участие 7 пациентов, у всех больных был зарегистрирован положительный биохимический и структурный ответ после первого курса терапии, у трех из них после третьего курса выявлено прогрессирование, в связи с чем лечение прервано, еще у одного пациента лечение было прервано в связи с гематологической токсичностью III степени [10].

Несмотря на большой интерес к ^{225}Ac -ПСМА, исследования его эффективности и безопасности ограничиваются небольшими когортными исследованиями и исследованиями I–II фазы. Оптимальная дозировка РФЛП и режим введения не определены.

Целью данного исследования является оценка безопасности трех возрастающих фиксированных дозировок препарата для лечения больных с мКРРПЖ, прогрессирующим на фоне проведения стандартной терапии.

Материал и методы

Радиофармпрепарат. Исследуемый препарат представляет собой водный раствор на основе химического прекурсора-транспортной молекулы ДОТА-ПСМА, меченой радионуклидом актиний-225 для внутривенного введения. Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) на основе радионуклидного предшественника — хлорида актиний-225 готовили в условиях аптеки незадолго до введения пациенту, путем последовательного смешивания радионуклидного предшественника — хлорида актиний-225 с требуемым количеством ДОТА-ПСМА и вспомогательными реагентами. Изготовление и контроль качества готового РФЛП проводилось в условиях ядерной аптеки МРНЦ им. А.Ф. Цыба в соответствии с приказом Минздрава России 1218н от 12.11.2020 «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Была исследована безопасность однократного введения фиксированных активностей ^{225}Ac -ПСМА в трех группах: группа I — 6 МБк ^{225}Ac -ПСМА, группа II — 9 МБк, группа III — 12 МБк. В каждой группе принимали участие 3 пациента.

Пациенты. В исследование включено девять пациентов с метастатическим мКРПЖ с высоким накоплением ^{18}F -ПСМА в первичной опухоли

и метастатических очагах по данным ПЭТ/КТ. Возраст пациентов составил от 64 до 71 года (медиана — 70 лет). Восемь (89 %) пациентов имели статус 1 по шкале ECOG, один пациент (11 %) — статус 2. Масса тела пациентов составляла от 72 до 100 кг (медиана 75), индекс массы тела от 23 до 36 (медиана 24). У всех пациентов гистологически подтверждена аденокарцинома предстательной железы, Глисон 8–10 (медиана 9). Все пациенты имели длительный анамнез заболевания — от 1 до 13 лет (медиана 7 лет): четыре (44 %) пациента получили радикальное лечение рака предстательной железы, пять (56 %) пациентов имели отдаленные метастазы на этапе выявления заболевания. Семь (78 %) пациентов получили одну и более линий гормонотерапии (энзалутамид или абиратерона ацетат) на этапе кастрационной резистентности, пять (56 %) получили две линии гормонотерапии (энзалутамид и абиратерона ацетат). Семь (78 %) пациентов получали химиотерапию таксанами, четыре (44 %) пациента получали химиотерапию доцетакселом и кабазитакселом. Семь (78 %) пациентов имели также радионуклидную терапию в анамнезе: два (22 %) препаратом самария, (^{153}Sm оксабифор), три (33 %) — радия хлорид, ^{223}Ra и четыре (44 %) пациента имели прогрессирование после предшествующей терапии ^{177}Lu -ПСМА. Сводные данные по предшествующему лечению приведены в табл. 1.

Таблица 1. Предшествующая терапия пациентов, включенных в исследование

Table 1. Prior Therapy of Patients Enrolled in the Study

Исследуемая группа (вводимая активность ^{225}Ac -ПСМА (МБк)) Study group (administered ^{225}Ac -PSMA activity (MBq))	I (6)	I (6)	I (6)	II (9)	II (9)	II (9)	III (12)	III (12)	III (12)
Пациент № (кол-во предшествующих линий терапии мКРПЖ) Patient's № (number of previous lines of mCRPC therapy)	1 (2)	2 (6)	3 (2)	4 (1)	5 (4)	6 (5)	7 (4)	8 (2)	9 (3)
Предшествующая противоопухолевая терапия / Prior anticancer therapy									
Энзалутамид / Enzalutamide	+	+	+	+	+	+	+	—	+
Абиратерона ацетат / Abiraterone acetate (+/-)	—	+	—	—	+	+	+	—	+
Доцетаксел / Docetaxel (number of cycles)	0	11	12*	0	8	12	6	6*	5
Кабазитаксел / Cabazitaxel (number of cycles)	0	10	10	0	0	4	0	3	0
Олапариб / Olaparib (+/-)	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Октреотид / Octreotide (+/-)	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Радия, ^{223}Ra хлорид (число курсов) / Radium, ^{223}Ra (number of cycles)	6	0	0	0	6	2	0	0	0
^{177}Lu -ПСМА (ГБк) / ^{177}Lu -PSMA (GBq)	0	7,5	7,5	0	0	64,1	0	45,4	0
Симптоматическая терапия / Symptomatic therapy									
ДЛТ на костные очаги / External beam radiation on bone foci				+					+
Самария, ^{153}Sm оксабифор (число курсов) / ^{153}Sm -EDTMP (number of cycles)	1			2					
* Терапия применялась на этапе гормончувствительного рака предстательной железы * Therapy was used at the stage of hormone-sensitive prostate cancer									

На момент начала терапии у всех пациентов было подтверждено распространенное поражение скелета (более 20 очагов), у четырех (44 %) — тотальное поражение скелета с диффузным метастазированием во всех отделах скелета, включая кости черепа и длинные трубчатые кости. У семи (78 %) больных выявлено поражение лимфатических узлов, у пяти (56 %) — множественные метастазы в лимфоузлы и образование конгломератов изменённых лимфоузлов. Поражение внутренних органов и мягких тканей выявлено у пяти (56 %) больных, метастазы наблюдались в почку, надпочечник, щитовидную железу, щитовидный хрящ, брюшину, у одного пациента выявлен и гистологически верифицирован метастаз в желудок. У двух (22 %) пациентов выявлены множественные метастазы в печень. Уровень ПСА до начала терапии ^{225}Ac -ПСМА составлял от 8,56 нг/мл до 3067 нг/мл (медиана 268 нг/мл).

У всех больных, включенных в исследование, на этапе скрининга была анемия различной степени тяжести по шкале NCI CTCAE v. 5.0: у шести (67 %) пациентов — анемия I степени, у 1 (11 %) — II степени, у двух (22 %) — III степени. Пациентам с анемией III степени перед введением ^{225}Ac -ПСМА проведено переливание эритроцитарной массы с целью достижения уровня гемоглобина более 90 г/л. Также у 2 (22 %) пациентов была тромбоцитопения I степени, у 1 (11 %) — лейкопения I степени. Пациенты с анемией III степени были включены в группу II (получили по 9 МБк).

Наблюдение. Безопасность терапии оценивалась на основании данных лабораторных и инструментальных исследований. Общий анализ крови выполняли перед лечением, на четвертые сутки, через две, три, четыре и пять недель после введения РФЛП, биохимический анализ крови проводился перед лечением, на четвертые сутки после лечения, через три и пять недель после введения ^{225}Ac -ПСМА.

Негативное воздействие на слюнные железы оценивалось на основании сцинтиграфии слюнных желез до лечения и через пять недель после лечения, функция почек оценивалась на основании данных динамической сцинтиграфии почек до лечения и через 5 недель после лечения.

Также проводился опрос пациентов, сбор жалоб и оценка состояния пациентов ежедневно за время госпитализации и еженедельно в течение пяти недель после выписки из стационара.

Результаты

Во время введения ^{225}Ac -ПСМА и в течение последующих суток нежелательных явлений выявлено не было, реакций гиперчувствительности не зарегистрировано, местных реакций в месте введения также не выявлено.

Семь (78 %) пациентов полностью завершили исследование в соответствии с планом. Один пациент из I группы (6 МБк) выбыл из исследования на четвертой неделе наблюдения в связи с развитием выраженной слабости, госпитализирован в стационар по месту жительства, где была выявлена пневмония. При этом в анализе крови, выполненном через 3 недели после введения, была зарегистрирована анемия II степени без ухудшения по сравнению со скринингом, тромбоцитопения I степени (зарегистрировано нежелательное явление), количество лейкоцитов и нейтрофилов оставалось в пределах нормы. Таким образом, у этого пациента было зарегистрировано серьезное нежелательное явление (пневмония, госпитализация), связь с исследуемым РФЛП оценена как сомнительная. Один пациент из группы III (12 МБк) выбыл из исследования на пятой неделе после введения препарата в связи прогрессированием заболевания (рост уровня ПСА), отказался от визита в центр для проведения контрольного обследования, так как предпочел продолжить лечение по месту жительства.

Таким образом, полная информация собрана по двум пациентам из группы I, трем пациентам из группы II и двум пациентам из группы III. Вся собранная до момента выбывания информация по выбывшим пациентам использована в анализе безопасности ^{225}Ac -ПСМА.

Ксеростомия и слабость

Наиболее частым нежелательным явлением была ксеростомия. Сухость во рту I степени по шкале NCI CTCAE зарегистрирована у всех пациентов, получивших терапию ^{225}Ac -ПСМА, симптом развивался на вторые, третьи сутки после введения РФЛП и сохранялся в течение всего периода наблюдения с незначительным улучшением к пятой неделе. По данным сцинтиграфии слюнных желез, через 5 недель после введения ^{225}Ac -ПСМА наблюдалось снижение функции всех групп слюнных желез у всех обследованных пациентов из групп II и III. У двух обследованных пациентов из группы I значимого снижения функции слюнных желез не зафиксировано.

У семи (78 %) пациентов за период наблюдения была зарегистрирована слабость. Слабость I степени по шкале NCI CTCAE зарегистрирована у четырех (44 %) пациентов: у одного больного из I группы, у одного больного из II группы и у двух больных из группы III. Слабость II степени зарегистрирована у одного пациента из группы II. У двух (22 %) пациентов зарегистрирована слабость III степени (ограничивающая повседневную активность и способность пациента к самообслуживанию), по одному пациенту из I и II групп. У пациента из I группы при дополнительном обследовании выявлена пневмония, таким образом, наличие слабости может быть объяснено другими причинами. У пациента из II группы на фоне анемии II степени (без ухудшения по сравнению со скринингом) выраженная слабость развилась на пятые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА и продолжалась четыре дня.

В данном случае появление слабости не имеет видимых причин, кроме предшествующей терапии. У пациента было массивное поражение скелета и лимфатических узлов с формированием конгломератов в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазу, с лимфостазом правой ноги III степени. При контрольном обследовании у этого пациента зафиксирована положительная динамика в виде снижения ПСА на 31 %, положительного структурного ответа по данным МРТ по критериям Met-RADS-P, уменьшения клинических проявлений, снижения степени выраженности лимфостаза правой ноги до II степени. Таким образом, появление слабости у этого пациента не может быть связано с прогрессированием заболевания.

Гематологические нежелательные явления

У семи (78 %) пациентов за период наблюдения зарегистрированы гематологические нежелательные явления: у 1 пациента из I группы и у всех больных из II и III групп. К концу периода наблюдения нежелательные явления I-II степени сохранялись у четырех (44 %) пациентов, одного пациента из первой группы, двух пациентов из группы II и одного пациента из группы III.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были лейкопения и нейтропения. Лейкопения зафиксирована у семи (78 %) пациентов: лейкопения I степени у 1 (11 %) пациента (III группа), лейкопения II степени у четырех (44 %) пациентов (у двух из III группы и по одно-

му пациенту из I и II групп), лейкопения III степени у двух (22 %) пациентов (оба пациента из II группы). У двух (22 %) пациентов снижение количества лейкоцитов зарегистрировано уже на четвертые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА, у четырех (44 %) пациентов снижение количества лейкоцитов началось через две недели после введения и у одного (11 %) пациента — через три недели после введения. Максимальные проявления лейкопении зарегистрированы на 3-4 неделе после проведенной терапии (у трех пациентов через три недели и у трех через четыре недели после введения ^{225}Ac -ПСМА. У одного пациента лейкопения I степени зарегистрирована только на четвертые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА и позднее не наблюдалась. Максимально выраженная зарегистрированная лейкопения — лейкопения III степени — наблюдалась у двух (22 %) пациентов через три недели после введения ^{225}Ac -ПСМА (все пациенты из группы II). Лейкопения II степени зарегистрирована у четырех (44 %) пациентов (два пациента из группы III и по одному пациенту из групп I и II). К завершению наблюдения лейкопения II степени сохранялась у двух (22 %) пациентов (по одному пациенту из групп I и II), лейкопения I степени сохранялась также у двух (22 %) пациентов (по одному пациенту из групп II и III). Медикаментозная коррекция не применялась.

Нейтропения зафиксирована у семи (78 %) пациентов: у одного пациента из первой группы зарегистрирована нейтропения II степени, во II группе было зарегистрировано по одному случаю нейтропении I, II и III степени, в группе III зарегистрировано два случая нейтропении II степени. Наиболее ранний срок появления нежелательного явления — на четвертые сутки после введения, у трех пациентов нейтропения была зафиксирована через две недели после введения ^{225}Ac -ПСМА и у двух пациентов через три недели. Наибольшая степень выраженности нейтропении у всех пациентов наблюдалась через три недели после введения ^{225}Ac -ПСМА: нейтропения III степени у одного (11 %) пациента из группы II, нейтропения II степени у двух (22 %) пациентов (по одному пациенту из групп I и II), у двух (22 %) пациентов, зарегистрирована нейтропения I степени (оба из III группы). К концу периода наблюдения нейтропения II степени сохранялась у одного (11 %) пациента (из группы II), нейтропения I степени у двух (22 %) пациентов (из группы I и II). Каких-либо препаратов медикаментозной коррекции не применялось ни в одном из случаев.

За период наблюдения у четырех (44 %) пациентов была зарегистрирована тромбоцитопения, у троих (33 %) — I степени и у одного (11 %) — II степени по шкале NCI CTCAE. Тромбоцитопения II степени наблюдалась у пациента из группы II с наличием тромбоцитопении I степени до введения исследуемого препарата. Тромбоцитопения была впервые выявлена через две недели после введения и сохранялась до четвертой недели с максимальной выраженностью на третьей неделе после введения РФЛП. К пятой неделе произошло неполное восстановление показателя. Тромбоцитопения I степени зарегистрирована у двух пациентов из группы I и одного пациента группы III, начало нежелательного явления регистрировалось у двух пациентов на четвертые сутки после введения и у двух пациентов через две недели после введения РФЛП. Максимальная степень выраженности тромбоцитопении зарегистрирована через три недели у двух пациентов (один из них впоследствии выбыл из исследования), через четыре недели у одного пациента и через пять недель у одного пациента. Таким образом, у двух пациентов могло наблюдаться дальнейшее снижение количества тромбоцитов, не зафиксированное в исследовании. К концу периода наблюдения у всех пациентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов относительно скрининга, хотя у пяти (56 %) пациентов это снижение не имело клинической значимости и не было зарегистрировано как нежелательное явление.

У всех пациентов, включенных в исследование на этапе скрининга была зарегистрирована анемия различной степени выраженности. Усиление степени выраженности анемии с I до II степени зарегистрировано у двух (22 %) пациентов (по одному из I и II групп). У одного из этих пациентов (II группа) уровень гемоглобина восстановился к пятой неделе после введения, у другого (I группа) остался снижен. Два пациента из группы II получили лечение препаратом ^{225}Ac -ПСМА после переливания эритроцитарной массы. У одного из этих пациентов после терапии ^{225}Ac -ПСМА на протяжении пяти недель наблюдения регистрировался стабильный уровень гемоглобина без тенденции к снижению, у другого пациента наблюдалось постепенное снижение уровня гемоглобина до исходных (до переливания) значений. Нежелательное явление не регистрировалось, так как у пациента не было ухудшения показателя по сравнению с исходным (до переливания эритроцитарной массы). Все выявленные гематологические не-

желательные явления для каждого отдельного пациента представлены в табл. 2.

Влияние на уровень трансаминаз и щелочную фосфатазу

У всех пациентов, включенных в исследование на этапе скрининга было выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы разной степени, у одного пациента повышение уровня АСТ. В исследование было включено 2 пациента с множественными метастазами в печень. У одного из них (включен в группу II) перед лечением наблюдался нормальный уровень трансаминаз и повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) II степени, на четвертые сутки после введения ^{225}Ac -ПСМА у этого пациента зарегистрирован рост уровня ЩФ до III степени, признаки печеночной токсичности в виде повышения уровня АСТ I степени по шкале NCI CTCAE, через три недели после введения исследуемого препарата у этого пациента зарегистрирован максимальный уровень АСТ (в пределах I степени токсичности) и также однократное повышение уровня АЛТ (в пределах I степени токсичности), а через пять недель после введения у этого пациента сохранялось повышение уровня АСТ и ЩФ. У второго пациента до лечения наблюдалось повышение уровня ЩФ III степени и повышение АСТ I степени, за три недели после терапии существенных изменений лабораторных показателей не выявлено. Так как пациент не явился на контрольное исследование через 5 недель после введения ^{225}Ac -ПСМА, судить о дальнейшей динамике АСТ и ЩФ у этого пациента не представляется возможным. У шести из семи (86 %) оставшихся пациентов (без метастазов в печень) зарегистрировано снижение уровня щелочной фосфатазы после введения ^{225}Ac -ПСМА. У одного (14 %) пациента зарегистрирован рост уровня щелочной фосфатазы в динамике, также у этого пациента зарегистрировано повышение уровня ПСА через пять недель и прогрессирование по данным диффузионно-взвешенного МРТ всего тела в виде появления множества новых очагов в костях. Таким образом, рост уровня щелочной фосфатазы в большей степени отражает динамику заболевания и не связан с исследуемым препаратом. Также у двух из семи пациентов (29 %) зарегистрирована печеночная токсичность I степени в виде однократного повышения уровня АСТ (оба пациента из группы II), зарегистрированного на четвертые сутки после введения РФЛП, дополнительного лечения не потребовалось.

Таблица 2. Сводная таблица по наличию и степени тяжести гематологических нежелательных явлений для каждого пациента и изменениям степени тяжести этих нежелательных явлений по шкале NCI CTCAE v. 5.0 в зависимости от времени взятия проб крови

Table 2. Summary table of the presence and severity of hematological adverse events for each patient and changes in the severity of these adverse events according to the NCI CTCAE v. 5.0 depending on the time of blood sampling

	Скрининг Screening	4-й день 4 th day	2 недели 2 nd week	3 недели 3 rd week	4 недели 4 th week	5 недель 5 th week
Пациент № 1 Группа I Patient № 1 Group I	HGB-I	HGB-I	HGB-I	N	HGB-I	HGB-I
Пациент № 2 Группа I Patient № 2 Group I	HGB-I	HGB-II, PLT-I, WBC-I	HGB-I, WBC-I, NEU-I	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-II	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-II	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-I
Пациент № 3 Группа I Patient № 3 Group I	HGB-II	HGB-II, PLT-I	HGB-II, PLT-I	HGB-II, PLT-I	—	—
Пациент № 4 Группа II Patient № 4 Group II	HGB-I	HGB-II	HGB-II, WBC-II, NEU-II	HGB-II, WBC- III, NEU-II	—	HGB-I, WBC-I, NEU-II
Пациент № 5* Группа II Patient № 5* Group II	HGB-I (III), PLT-I	HGB-I, PLT-I	HGB-I, PLT-II, WBC-II, NEU-I	HGB-I, PLT-II, WBC-III, NEU- III	HGB-I, PLT-II, WBC-I, NEU-II	HGB-I, PLT-I
Пациент № 6* Группа II Patient № 6* Group II	HGB-II (III), PLT-I, WBC-I	HGB-II, PLT-I	HGB-II, PLT-I, WBC-I	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-II, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-III, PLT-I, WBC-II, NEU-I
Пациент № 7 Группа III Patient № 7 Group III	HGB-I	HGB-I	HGB-I, WBC-I	HGB-I, WBC-I	HGB-I, WBC-II, NEU-I	HGB-I, WBC-I
Пациент № 8 Группа III Patient № 8 Group III	HGB-I	WBC-I	N	N	N	—
Пациент № 9 Группа III Patient № 9 Group III	HGB-I, WBC-I	HGB-I, WBC-I	HGB-I, PLT-I, WBC-I	HGB-I, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-I, PLT-I, WBC-II, NEU-I	HGB-I, PLT-I, WBC-I

Примечания: HGB — степень выраженности анемии, PLT — тромбоцитопении, WBC — лейкопении, NEU — нейтропении, N — все показатели в пределах нормы; * — отмечены пациенты, которым выполнялось переливание эритроцитарной массы перед введением исследуемого препарата, в скобках указана степень выраженности анемии до переливания эритроцитарной массы

Notes: HGB — severity of anemia, PLT — thrombocytopenia, WBC — leukopenia, NEU — neutropenia, N — all indicators are within the normal range; * — marked are patients who underwent a packed red cell transfusion before the administration of the study drug, the severity of anemia before the red cell transfusion is indicated in parentheses

Функция почек оценивалась путем проведения динамической скинтиграфии почек до лечения и через пять недель после. Обследовано семь пациентов. Влияние терапии препаратом ²²⁵Ac-ПСМА на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) отражено на рис. 1. У двух (29 %) об-

следованных из группы II и III зафиксировано снижение СКФ на 7 % (с 59 до 55 мл/мин) и 32 % (со 138 до 94 мл/мин), соответственно. У остальных пациентов после терапии СКФ увеличилась, увеличение составило от 3 % до 70 %, медиана 25 %. Следует отметить, что у всех пациен-

тов с улучшением функции почек после терапии на этапе скрининга были выявлены признаки обструктивных явлений мочевыводящих путей, при контрольном обследовании выраженность этих явлений уменьшилась. У одного из пациентов с ухудшением функции почек установлены нефростомы с двух сторон, у второго пациента не было никаких нарушений уродинамики на этапе скрининга. Таким образом, нефротоксичность препарата может нивелироваться уменьшением обструкции мочевыводящих путей, связанной с положительной динамикой на фоне проводимого лечения. Скорость клубочковой фильтрации почек у пациентов до лечения и через 5 недель после лечения представлена на рис. 1.

Обсуждение результатов

Препарат ^{225}Ac -ПСМА является безопасным во всем диапазоне исследованных активностей. Нежелательные явления третьей степени зарегистрированы у двух пациентов (лейкопения, слабость), имели кратковременный характер и разрешились самостоятельно без дополнительного лечения. Дозозависимым эффектом является только ксеростомия I степени, которая регистрируется при скинтиграфии слюнных желез у всех пациентов, получивших 9 МБк и более. Случаев тяжелой ксеростомии выявлено не было.

Гематологические нежелательные явления могут развиваться у всех пациентов, независимо от введенной активности. Очевидно, что большое значение при прогнозировании гематологических явлений имеет исходное состояние пациентов, предшествующая терапия и

степень поражения костного мозга. Тромбоцитопения развивалась у исследованной группы пациентов реже, чем это ожидалось, но временное снижение количества тромбоцитов относительно скрининга зафиксировано у всех пациентов, и к пятой неделе этот показатель, несмотря на тенденцию к восстановлению, у всех пациентов оставался ниже исходного. Таким образом, нельзя исключить негативное влияние ^{225}Ac -ПСМА на тромбоцитарный гемопоэтический росток. А срок 5 недель является недостаточным для полного восстановления кроветворения.

Проявлений нефротоксичности после однократного введения ^{225}Ac -ПСМА в указанном диапазоне терапевтической активности выявлено не было. Возможно, негативное влияние препарата на функцию почек компенсируется положительным влиянием терапии на уродинамику, возникающем в результате снижения обструктивных явлений, вызванных опухолью и ее метастазами, что отражает положительную динамику на фоне лечения.

Выводы

Однократное введение ^{225}Ac -ПСМА в диапазоне фиксированных активностей 6–12 МБк является безопасным для пациентов и сопряжено лишь с временными, не требующими дополнительной терапии нежелательными явлениями. Дозолимитирующей токсичностью является ксеростомия. Для планирования повторных курсов лечения, однако, следует учитывать накопленное лучевое воздействие, не следует вводить максимальные активности многократно.

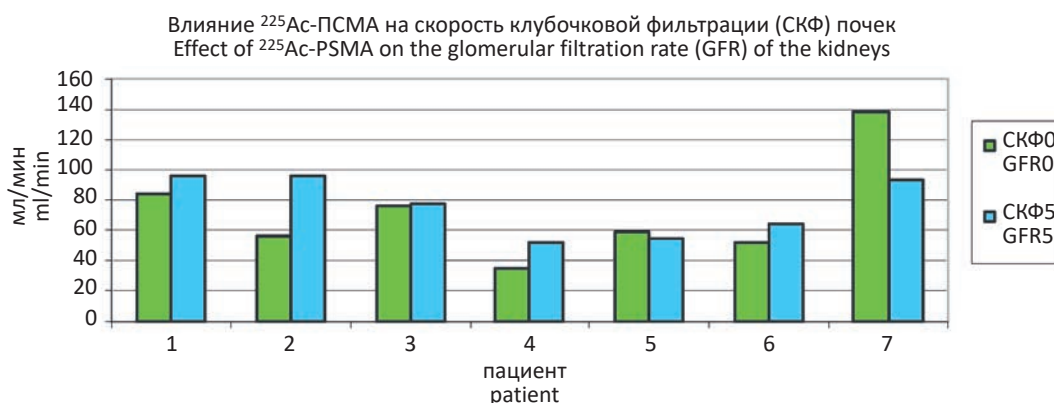


Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации, измеренная методом динамической скинтиграфии почек, у пациентов до лечения (СКФ0) и через 5 недель после терапии (СКФ5).

Пациенты 1 и 2 получили по 6 МБк; 3, 4 и 5 по 9 МБк; 6 и 7 по 12 МБк ^{225}Ac -ПСМА

Fig. 1. Glomerular filtration rate measured by dynamic renal scintigraphy in patients before treatment (GFR0) and 5 weeks after treatment (GFR5). Patients 1 and 2 received 6 MBq each; 3, 4 and 5 for 9 MBq; 6 and 7 each 12 MBq ^{225}Ac -PSMA

Список литературы / References

1. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1998 Sep 15;58(18):4055-60. PMID: 9751609.
2. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{177}Lu -Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016 Aug;57(8):1170-6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397>. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26985056.
3. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (^{177}Lu) Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol.* 2016 Aug;196(2):382-91. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2969>. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26964917.
4. Sartor O, De Bono J, Chi KN, et al. 2021. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.
5. Крылов ВВ, Легкодимова НС, Кочетова ТЮ и др. Радиолигандная терапия ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Фармакокинетика, безопасность, противоопухолевая эффективность. Лучевая диагностика и терапия. 2022;13(4):75-85.
Krylov VV, Legkodimova NS, Kochetova TYu, et al. Radioligand therapy with ^{177}Lu -DOTA-PSMA in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Pharmacokinetics, safety, antitumour efficacy. Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;13(4):75-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>.
6. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Dec;57(12):1941-1944. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178673>. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27390158.
7. Петрова АЕ, Чипига ЛА, Водоватов АВ, и др. Оценка поглощенных доз в органах пациентов от высвобожденного радионуклида-метки при проведении радионуклидной терапии с ^{225}Ac . Радиационная гигиена. 2022;15(1):120-31.
Petrova AE, Chipiga LA, Vodovатов AV, et al. Estimation of absorbed doses in patients' organs from the released radionuclide-label during radionuclide therapy with ^{225}Ac . *Radiation Hygiene.* 2022;15(1):120-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131>.
8. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017 Oct;58(10):1624-31. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191395>. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28408529.
9. Ling SW, de Blois E, Hooijman E, et al. Advances in ^{177}Lu -PSMA and ^{225}Ac -PSMA Radionuclide Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Pharmaceutics.* 2022 Oct 11;14(10):2166. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102166>. PMID: 36297601; PMCID: PMC9607057.
10. Майстренко ДН, Станжевский АА, Важенина ДА, и др. Радиолигандная терапия препаратами на основе радионуклида ^{225}Ac : Опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова. Лучевая диагностика и терапия. 2022;13(4):86-94.
Maystrenko DN, Stanzhevskii AA, Vazhenina DA, et al. Radioligand therapy with drugs based on radionuclide ^{225}Ac : experience of A.M. Granov Russian scientific center of radiology and surgical technologies. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;13(4):86-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>.

Участие авторов

Т.Ю. Кочетова: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; сбор и статистическая обработка данных; написание текста рукописи.
В.В. Крылов: разработка дизайна исследования; написание текста рукописи.
М.А. Сигов: получение данных для анализа.
В.О. Рипп: получение данных для анализа.
А.Ю. Шуринов: получение данных для анализа.
К.Г. Васильев: получение данных для анализа.
Н.С. Легкодимова: получение данных для анализа.
С.А. Иванов: разработка дизайна исследования, участвовал в подготовке текста статьи, внесении принципиальных изменений, участвовал в окончательном утверждении версии статьи, обеспечил финансирование исследования.
А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования, участвовал в подготовке текста статьи, внесении принципиальных изменений, участвовал в окончательном утверждении версии статьи.

Authors' participation

T.Y. Kochetova: development of research design; review of publications on the topic of the article; collection and statistical processing of data; writing the text of the manuscript.
V.V. Krylov: development of research design; writing the text of the manuscript.
M.A. Sigov: obtaining data for analysis.
V.O. Ripp: obtaining data for analysis.
A.Y. Shurinov: obtaining data for analysis.
K.G. Vasiliev: obtaining data for analysis.
N.S. Legkodimova: obtaining data for analysis.
S.A. Ivanov: development of the design of the study, participated in the preparation of the text of the article, making fundamental changes, participated in the final approval of the version of the article, provided funding for the study.
A.D. Kaprin: development of the design of the study, participated in the preparation of the text of the article, making fundamental changes, participated in the final approval of the version of the article.

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

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

Для корреспонденции*: Кочетова Татьяна Юрьевна — научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/000-0002-7809-1059>; SPIN код 7542-9537; e-mail: tat_mail@inbox.ru, +79190345838

Крылов Валерий Васильевич — д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>; SPIN код 2555-1790; e-mail: krylov.mrrc@mail.ru

Сигов Михаил Александрович — заведующий отделением радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>; SPIN код 4360-3630; e-mail: argonmk@yandex.ru

Рипп Владислав Олегович — врач-радиолог отделения лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-8970-4212>; e-mail: rippnba@gmail.com

Шуринов Андрей Юрьевич — научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; SPIN код 7212-4642; <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>; e-mail: shurinov@mail.ru

Васильев Кирилл Георгиевич — врач-радиолог, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-5389-9265>; SPIN код 9229-2576; e-mail: 0607kirill@mail.ru

Легкодимова Надежда Сергеевна — клинический ординатор отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; SPIN код 5420-1448. <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>; e-mail: legkodimova.nadezhda@yandex.ru

Иванов Сергей Анатольевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко Медицинского института РУДН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>; SPIN код 4264-5167; e-mail: oncurolog@gmail.com

Каприн Андрей Дмитриевич — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; директор МНИОИ им. П.А. Герцена, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; SPIN код 1759-8101; e-mail: kaprin@mail.ru.

Information about the authors:

Contact*: Tatiana Yu. Kochetova — <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>, e-mail: tat_mail@inbox.ru

Valeriy V. Krylov — <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Mihail A. Sigov — <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>

Vladislav O. Ripp — <https://orcid.org/0000-0001-8970-4212>

Andrey Yu. Shurinov — <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

Kirill G. Vasiliev — <https://orcid.org/0000-0001-5389-9265>

Nadejda S. Legkodimova — <https://orcid.org/0000-0002-2803-7003>

Sergey A. Ivanov — <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ КЛАЦКИНА НА ЭНДОБИЛИАРНУЮ ФОТОДИНАМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ© Францев Д.Ю.^{1*}, Сергеева О.Н.¹, Шориков М.А.², Лаптева М.Г.¹, Поляков А.Н.¹, Долгушин Б.И.¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.² Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10.**Реферат**

Цель: Визуализация перидуктально-инфильтративных гилеусных холангиокарцином в целом, и происходящих в них изменений в ответ на эндобилиарную фотодинамическую терапию (ФДТ) в частности, является непростой диагностической задачей в силу малых размеров, инфильтративного характера роста и отсутствия четких границ с окружающими тканями, свойственных этим опухолям. Это привело к отказу большинства исследователей от изучения критериев объективного ответа на локорегионарное лечение и использованию в качестве критериев эффективности только показателей выживаемости. Целью данной работы стало определение критериев объективного ответа опухоли Клацкина после ФДТ на основании анализа пред- и послеоперационных МРТ-изображений.

Материал и методы: В исследование включено 42 пациента — 26 (62 %) мужчин и 16 (38 %) женщин с морфологически верифицированной опухолью Клацкина в возрасте от 21 до 76 лет (медиана 55) после 104 сеансов (от 1 до 10, медиана 2) чрескожной эндобилиарной ФДТ в 2007–2020 гг. Всем пациентам выполнено рентгенохирургическое или интраоперационное чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков в сроки от 1 недели до 2 лет перед ФДТ с установкой от 1 до 4 холангиостомических дренажей. Для ФДТ применялись фотосенсибилизаторы хлоринового ряда. Для фотооблучения использовался программируемый лазерный аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» с длиной волны 662 мм. Удельная доза облучения варьировала от 4,6 до 232,2 Дж/см² (медиана 29), а суммарная доза составила 64,6–3890 Дж (медиана 950), в зависимости от распространенности поражения и переносимости вмешательства пациентом. В различные сроки до и после ФДТ выполнено 220 МРТ брюшной полости. Предоперационные МРТ-исследования были проведены за 1–101 день (медиана 13,5 дней) до вмешательства. Послеоперационные МРТ были разделены на группы в зависимости от времени прошедшего после вмешательства: 1) через 1–5 сут, 2) через 2 мес, 3) через 3 мес и 4) 4 мес. Исследования проводились на аппаратах Magnetom Avanto/Espreo (Siemens) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Для сравнения показателей в различные сроки использовался критерий Краскала–Уоллиса, $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты: В результате проведенного анализа полученных данных зарегистрированы следующие статистически достоверные изменения со стороны опухоли Клацкина после ФДТ в различные сроки: уменьшение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха через 1 мес после ФДТ; увеличение продольного размера инфильтрата к 4-му мес после ФДТ на уровне конfluence желчных протоков; увеличение уровня интенсивности сигнала при T₂-ВИ в области фотодинамического воздействия в ранние сроки (1–5 сут) после ФДТ; выраженное снижение уровня интенсивности сигнала при T₁-ВИ в области фотодинамического воздействия в различные фазы контрастирования в ранние сроки (1–5 сут) после ФДТ; увеличение уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах как в области фотовоздействия, так и условно здоровых тканей через 1 мес после ФДТ; увеличение уровня интенсивности сигнала при T₁-ВИ в венозную и отсроченные фазы контрастирования в области фотовоздействия через 1 мес после ФДТ; уменьшение уровня интенсивности сигнала по сравнению с исходными значениями при T₁-ВИ в портовенозную и отсроченные фазы контрастирования в области фотовоздействия через 2 мес после ФДТ; уменьшение уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах в области условно здоровых тканей к четвертому мес после ФДТ.

Выводы: Изменение уровня интенсивности МР-сигнала после эндобилиарной ФДТ при различных импульсных последовательностях (DWI + ИКД-карты, T₂-ВИ с и без подавления сигнала от жировой ткани, T₁-ВИ до и после внутривенного введения контрастного препарата в 4 фазах контрастирования) в патологических и условно здоровых интра- и перидуктальных тканях и размерные характеристики опухолевого инфильтрата (наибольшие поперечные размеры и толщина, измеряемые в аксиальных и коронарных проекциях при T₂-взвешенных изображениях) могут быть использованы в качестве критериев объективного ответа. Наиболее информативным, воспроизводимым и удобным для практического применения критерием объективного ответа является определение в раннем (1–5 сут) послеоперационном периоде не накапливающих контрастный препарат перидуктальных участков в области фотодинамического воздействия, которые свидетельствуют об ишемии опухолевой ткани.

Ключевые слова: опухоль Клацкина, фотодинамическая терапия, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Лаптева М.Г., Поляков А.Н., Долгушин Б.И. Магнитно-резонансная томография в оценке объективного ответа опухоли Клацкина на эндобилиарную фотодинамическую терапию. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):41-61. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-41-61>

Конфликт интересов: главный редактор журнала Долгушин Б.И. и ответственный секретарь журнала Лаптева М.Г. являются авторами статьи.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Оригинальная статья. **Поступила:** 10.10.2023. **Принята к публикации:** 30.11.2023. **Опубликована online:** 26.03.2024.

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

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-41-61>

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN OBJECTIVE RESPONSE EVALUATION IN KLATSKIN TUMOR PATIENTS AFTER ENDOBILIARY PHOTODYNAMIC THERAPY

© Dmitriy Yu. Frantsev*¹, Olga N. Sergeeva¹, Maxim A. Shorikov², Maria G. Lapteva¹, Alexandr N. Polyakov¹, Boris I. Dolgushin¹

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

² Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies of the FSBI; 1, 10 build., Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117513.

Abstract

Purpose: Visualization of periductal infiltrative hilar cholangiocarcinomas in general and their changes in response to endobiliary photodynamic therapy (PDT) in particular is not an easy diagnostic task because of their small size, infiltrative growth pattern, and absence of clearly circumscribed margins with adjacent tissue. This caused most researchers to give up the study of criteria for objective response to locoregional treatment, and to use only the survival rate as performance criteria. The aim of this study is to determine the criteria of objective response in Klatskin tumor after PDT based on the analysis of pre- and postoperative MRI.

Material and methods: The study covered 42 patients (26 male (62 %) and 16 female (38 %)) with morphologically verified Klatskin tumor aged 21-76 (median 55) after 104 sessions (from 1 to 10, median 2) of percutaneous endobiliary PDT over the period of 2007-2020. All patients had percutaneous transhepatic or intraoperative drainage of bile ducts from 1 week to 2 years before PDT. Chlorine photosensitizers were used for PDT. The LAHTA-MILON programmable laser unit with 662 nm wavelength was used for photo-irradiation. The specific dose varied from 4.6 to 232,2 J/cm² (median 29) and the total dose was 64.6-3890 J (median 950), depending on the extent of lesion and the patient's tolerance to interventions. 220 abdominal MRI were done at various times before and after PDT. Preoperative MRI were completed 1-101 days (median 13.5 days) before the intervention. Postoperative MRI scans were split into groups based on the time following the intervention: 1) after 1-5 days, 2) after 2 months, 3) after 3 months, and 4) after 4 months. Examinations were carried out with the Siemens Magnetom Avanto/Espree 1.5 Tesla MRI scanner. To compare the indicators at different times, the Kruskal-Wallis test was used, $p < 0.05$ were considered significant.

Results: As a result of the analysis, the following statistically significant changes in the Klatskin tumor after PDT were obtained at various times: the largest transverse size of the tumor infiltrate decrease at the proximal hepaticocholedochus level 1 month after PDT; the infiltrate longitudinal size increase at the bile ducts confluence level 4 month after PDT; T₂-WI signal intensity increase at the photodynamic area in 1-5 days after PDT; T₁-WI signal intensity decrease in various contrasting phases at the photodynamic area in 1-5 days after PDT; ADC signal intensity increase at the photodynamic and conditionally healthy tissues areas 1 month after PDT; T₁-WI signal intensity increase in venous and delayed contrasting phases at the photodynamic area 1 month after PDT; T₁-WI signal intensity decrease in porto-venous and delayed contrasting phases at the photodynamic area 2 month after PDT; ADC signal intensity decrease at conditionally healthy tissues 4 month after PDT.

Conclusion: Changes in MR signal intensity after endobiliary PDT with different pulse sequences (DWI + ADC, T₂-WI with and without suppression of signal from adipose tissue, T₁-WI before and after intravenous injection of contrast agent in 4 phases of contrasting) in pathological and conditionally healthy intra- and periductal tissues and the tumor dimensions (largest cross-sectional dimensions and thickness measured in axial and coronal projections in T₂-WI) may be used as the criteria of objective response. Determination in the early postoperative period of periductal segments in the area of photodynamic treatment that do not accumulate contrast agent is the most informative, displayable and convenient for practical use criterion of objective response indicating the ischemia of tumor tissue.

Key words: Klatskin tumor, photodynamic therapy, magnetic resonance imaging

For citation: Frantsev DY, Sergeeva ON, Shorikov MA, Lapteva MG, Polyakov AN, Dolgushin BI. Magnetic Resonance Imaging in Objective Response Evaluation in Klatskin Tumor Patients after Endobiliary Photodynamic Therapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):41-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-41-61>

Conflict of interest: Editor-in-chief of the journal Dolgushin B.I. and executive secretary of the magazine Lapteva M.G. are the authors of the article.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Original study. **Received:** 10.10.2023. **Accepted for publication:** 30.11.2023. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Опухоль Клацкина (гилюсная холангиокарцинома, рак проксимальных внепеченочных желчных протоков) — злокачественная опухоль билиарного тракта, развивающаяся из эпителиоцитов конfluence желчных протоков. Морфологические особенности роста и течения опухолевого процесса (преимущественно

инфильтративный характер распространения с вовлечением магистральных сосудов и, как следствие, низкая резектабельность и высокие показатели локальных рецидивов, а также отсутствие либо позднее отдаленное метастазирование) во многом определили необходимость поиска и использования альтернативных хирургической резекции методов локальной

деструкции опухоли, предпочтительным из которых в данном случае, в силу селективности противоопухолевого воздействия, является эндобилиарная фотодинамическая терапия (ФДТ).

Эндобилиарная ФДТ — метод локорегионального лечения пациентов со злокачественным поражением желчных протоков, который в последние годы все более прочно входит в клиническую практику рентгенохирургических и хирургических отделений онкологического профиля.

Избирательный характер противоопухолевого воздействия при минимальном повреждении окружающих условно здоровых перипухолевых тканей делает внутрипротоковую ФДТ методом выбора среди других методик локальной деструкции. (РЧА, лучевая терапия и пр.) [1, 2]. Эффективность ФДТ в плане отдаленной выживаемости пациентов доказана во многих проспективных, в том числе рандомизированных исследованиях [3–8].

При этом, несмотря на достаточный накопленный экспериментальный и клинический опыт применения ФДТ, визуализационная оценка объективных изменений перидуктально-инфильтративного типа опухоли Клацкина в ответ на эндобилиарное воздействие, как и в целом визуализация гиллюсной холангиокарциномы остается необычайно сложной задачей, и до сих пор не отработана. Общепринятые в онкологической практике критерии оценки объективного ответа, основанные на измерении размеров и/или объемов образований и оценке их контуров, применимы лишь к узловым и папиллярным формам, которые составляют явное меньшинство среди опухолей Клацкина. Большинство же гиллюсных холангиокарцином характеризуются малыми размерами, отсутствием четких границ с окружающими структурами, инфильтративным характером роста, что делает данную опухоль крайне «неудобной» для специалистов лучевой диагностики.

Именно эти обстоятельства определяют отказ многих исследователей от оценки объективного ответа на ФДТ при базисном инфильтративно-перидуктальном варианте гиллюсной холангиокарциномы, предлагая в качестве критерия оценки эффективности терапии использовать лишь показатели выживаемости [3, 4, 9, 10]. Вероятно, что это также связано с вопросами организации здравоохранения: во многих странах в стандарты обследования больных опухолями брюшной полости заложена компьютерная томография, контраста которой в

отношении мягких тканей недостаточно для оценки инфильтрации структур гиллюсовой футляра.

Тем не менее, попытки оценивать объективный ответ опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ все-таки проводятся. В частности, в качестве критериев объективного ответа отдельные исследователи предлагают использовать такие показатели, как: реканализацию либо уменьшение протяженности опухолевых стриктур по данным прямой контрастной холангиографии, уменьшение внутрипротокового компонента опухоли (при его наличии) по данным холангиоскопии, уменьшение толщины муфтообразного перидуктального инфильтрата по данным эндосонографии, а также отсутствие опухолевых клеток в биоптатах желчных протоков после ФДТ при условии их наличия в предоперационных материалах [5, 6, 11–15]. Однако использование этих методик имеет ряд существенных недостатков, а именно необходимость использования инвазивных оператор-зависимых методов визуализации, ограниченных в возможности проводить интегральную оценку всей совокупности изменений желчных протоков и перидуктальных структур. В данной работе впервые в качестве метода оценки объективных изменений гиллюсной холангиокарциномы на внутрипротоковое фотовоздействие была предложена магнитно-резонансная томография (МРТ), которая обладает наиболее высоким контрастом для мягких тканей среди существующих методов неинвазивной лучевой диагностики.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась разработка критериев оценки объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы после эндобилиарной ФДТ на основании данных, полученных при МРТ.

Материал и методы

Оценка объективного ответа проводилась у 42 больных — 26 (62 %) мужчин и 16 (38 %) женщин с морфологически верифицированной опухолью Клацкина в возрасте от 21 до 76 лет (медиана 55) после 104 сеансов (от 1 до 10, медиана 2) чрескожной эндобилиарной ФДТ в период 2007–2020 гг.

Всем пациентам с целью купирования явлений холангита и механической желтухи, а также обеспечения доступа в протоковую систему печени для последующих манипуляций на начальном этапе выполнялось чрескожное чреспеченочное или интраоперационное дрени-

рование желчных протоков в сроки от 1 нед до 2 лет перед ФДТ. К моменту первого сеанса эндобилиарного фотовоздействия больным было установлено от 1 до 5 (медиана 2) чрескожных чреспеченочных холангиостомических дренажей, исходя из распространенности опухолевого поражения и анатомического варианта конfluence желчных протоков. Морфологическая верификация диагноза (аденокарцинома различной степени дифференцировки) была получена у всех пациентов при исследовании материала антеградных эндобилиарных щипковых и/или щеточковых биопсий под рентген-контролем, либо операционных препаратов (у больных после эксплоративных лапаротомий с биопсиями, нерадикальных резекций или с рецидивной опухолью).

ФДТ проводилась после внутривенного струйного введения фотосенсибилизаторов (ФС) хлоринового ряда (Фотолон, Фотодитазин, Радахлорин) в дозе 0,4–2,2 (медиана 0,9) мг/кг массы тела за 2–5 ч (медиана 4) до вмешательства. Для внутрипротокового фотовоздействия использовались программируемый лазерный аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» с длиной волны 662 нм, оптоволоконные световоды диаметром 200–600 мкм с цилиндрическими диффузорами, длину которых подбирали индивидуально в зависимости от протяженности поражения, исходя из данных предоперационной диагностики (МРТ, МРХПГ и антеградной холангиографии). Удельная мощность облучения варьировала от 19,1 до 288 мВт/см² (медиана 64,5), а удельная доза — от 4,6 до 232,2 Дж/см² (медиана 29), а общая суммарная доза облучения — от 64,6 до 3890 Дж (медиана 950) в зависимости от переносимости вмешательства пациентом и распространенности поражения.

В основу данной работы легли результаты 220 МРТ брюшной полости, выполненных в различные сроки до и после эндобилиарной ФДТ. Предоперационные МРТ-исследования были проведены за 1–101 день (медиана 13,5 дней) до вмешательства. Послеоперационные МРТ-исследования были разделены на группы в зависимости от времени, прошедшего после вмешательства: 1) через 1–5 дней, 2) через 2 мес, 3) через 3 мес и 4) 4 мес.

Все исследования проводились на аппаратах Magnetom Avanto/Espreo (Siemens) с магнитной индукцией 1,5 Тл. При получении данных МРТ нами использовались следующие последовательности: 2D диффузионно взвешенные изображения (ДВИ) на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавле-

нием сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт; 2D T₂-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Turbo spin Echo с компенсацией артефактов движения (T₂-ВИ TSE BLADE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной и коронарной проекциях; 2D T₂-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo (T₂-ВИ HASTE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной и коронарной проекциях; T₁-взвешенные изображения (T₁-ВИ) на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до и после внутривенного введения контрастного препарата в артериальную (12 с), порто-венозную (25 с), венозную (40 с) и отсроченную (2 мин) фазы. Использовались внеклеточные МРКС на основе гадодиамида (Омнискан — GE Healthcare, США), гадобутрола (Гадовист — Bayer, Германия) и гадоверсетамида (Оптимарк — Mallinckrodt chemical Ltd, США). Последовательность T₁-ВИ VIBE с использованием внутривенного контрастирования была включена в протокол периоперационной МРТ пациентов с 2016 г.

В основу выбора критериев оценки объективных изменений опухоли Клацкина в ответ на ФДТ мы исходили в первую очередь из особенностей строения и роста опухоли. Изначально оценка этих изменений при помощи таких общепринятых в онкологии критериев как размерные характеристики, расценивалось как наиболее простое и рациональное решение. На практике же, по мере накопления опыта, оказалось, что размерный критерий можно объективно применять только у пациентов с такими формами опухоли, при которых собственно объемный компонент можно было измерить вне связи с воротными структурами, т.е. при масс-образующих типах (папиллярном и узловом), которые составили меньшинство наших наблюдений (рис. 1).

У абсолютного же большинства пациентов в наших наблюдениях (98 %) опухоль Клацкина была представлена перидуктально-инфильтративным типом, что в целом соответствует литературным данным. При этой форме опухоль представляет из себя муфтообразно стелящийся вдоль желчных протоков (преимущественно в проксимальном направлении) инфильтрат

без четких границ, включающий в себя опухолевые клетки, фиброзную ткань перипортальных трактов различной зрелости, деформированные стенки желчных протоков различной толщины (как истонченные, так и утолщенные), опухолевые клетки, опухоль-ассоциированные макрофаги и фибробласты, лимфатические коллекторы и нервные волокна. Не следует также забывать и об отечно-воспалительных изменениях элементов гепатодуоденальной связки и паренхимы печени на фоне явлений острого/хронического холангита, которые в той или иной степени всегда сопровождают данную группу пациентов.

Таким образом, объемный компонент опухоли, доступный для измерений при помощи МРТ, распределен вдоль мелких и патологически измененных трубчатых структур гепатодуоденальной связки, включает в себя различные клеточные и тканевые элементы (опухолевые, опухоль-ассоциированные, воспалительные, фиброзные), как правило не имеет четких границ, и формирует из себя «суммационный инфильтрат» в области слияния наиболее крупных желчных протоков, на измерение которого будет влиять множество факторов (ригидность/эластичность перидуктальных тканей, состояние сосудов и желчных протоков с установленными в них инородными телами — стентами и дренажами, выраженность отека/воспаления,

реакция регионарных лимфоузлов), что в значительной степени затрудняет его оценку.

Таким образом возникла необходимость определения других, более объективных критериев оценки изменений со стороны опухолевого инфильтрата в ответ на лечебное воздействие, поэтому в качестве контрольных и воспроизводимых показателей были приняты уровни интенсивности МР-сигнала в различных точках (region of interest, ROI), соответствующих участкам условно здоровых и патологически измененных интра- и перидуктальных тканей (рис. 2):

1) У неоперированных пациентов:

- ROI 1 соответствовала участку интра- и перидуктальных тканей на уровне средней трети гепатикохоледоха в аксиальной проекции;
- ROI 2 — участку интра- и перидуктальных тканей на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха в аксиальной проекции;
- ROI 3 — участку интра- и перидуктальных тканей на уровне конfluence долевых желчных протоков в аксиальной проекции;

2) У оперированных пациентов:

- ROI 2 соответствовала участку интра- перидуктальных тканей на уровне гепатикоэнтероанастомоза в аксиальной проекции;
- ROI 3 соответствовал участку интра- и перидуктальных тканей проксимальнее гепатикоэнтероанастомоза приблизительно на 1 см в аксиальной проекции.

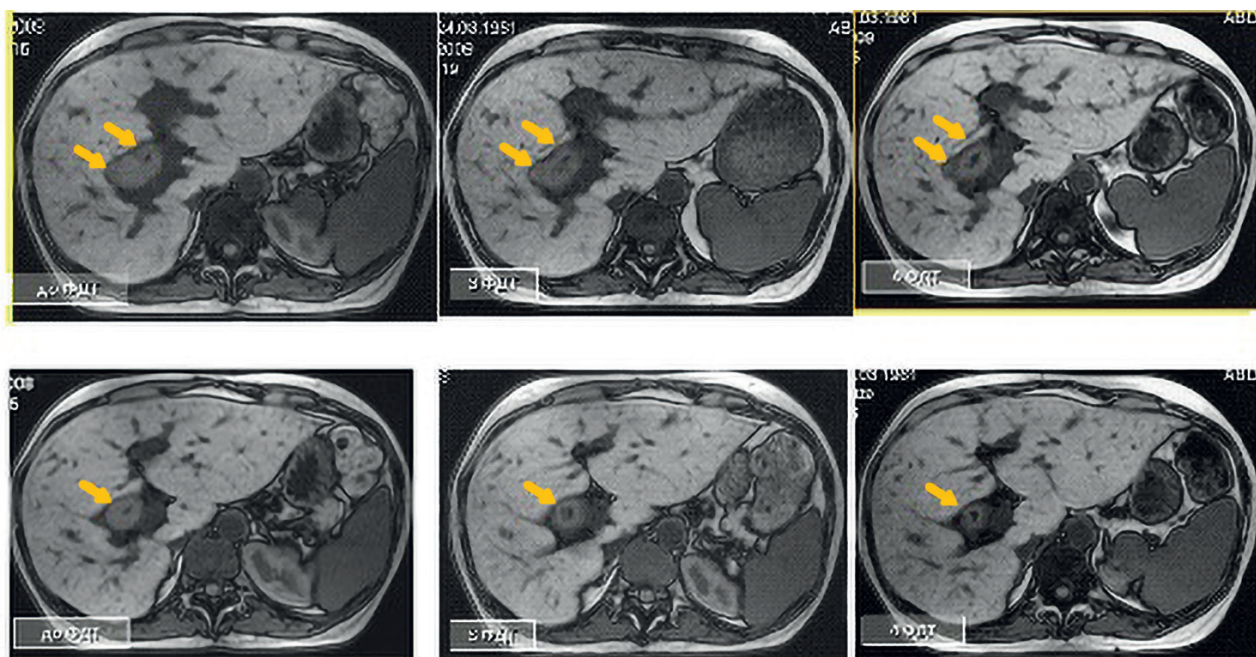


Рис. 1. Пациентка И., 47 лет. Опухоль Кляскина (папиллярная форма роста). Пример уменьшения внутритротокового компонента опухоли в результате чрескожной эндобилиарной ФДТ

Fig. 1. Patient I., 47 years old. Klatskin tumor (papillary growth form). An example of reduction of the tumor intraductal component after endobiliary PDT

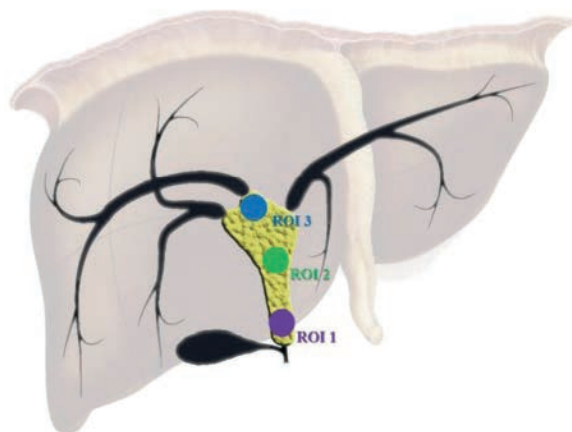


Рис. 2. Участки измерения (region of interest, ROI) количественных показателей при МРТ

Fig. 2. Region of interest (ROI) for quantitative MRI measures

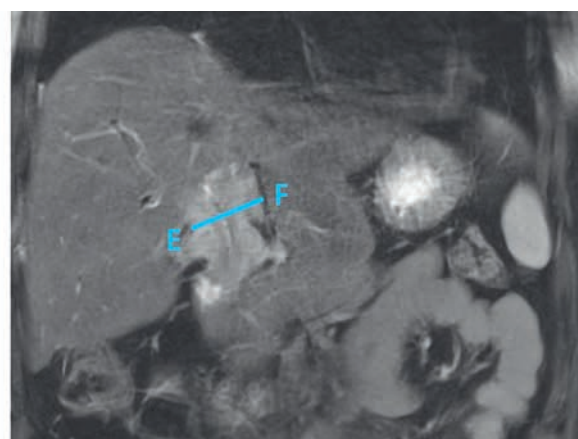
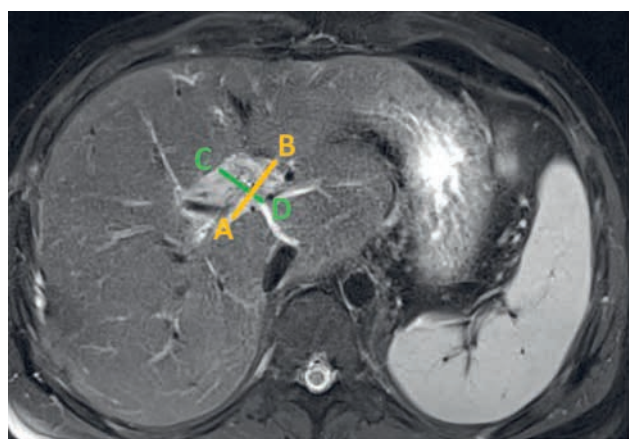


Рис. 3. Измерение продольных (лонгитудинальных) размеров (А-В); поперечных (С-Д) размеров опухоли на уровне конfluence желчных протоков в аксиальной проекции; измерение поперечных размеров опухолевого инфильтрата (Е-Ф) на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха в корональной проекции

Fig. 3. Longitudinal (A-B) and transverse (C-D) dimensions measurement of the tumor at the bile ducts confluence level in the axial projection; transverse dimensions measurement of the tumor infiltrate (E-F) at the hepaticocholedochus proximal third level in the coronal projection

В данных точках на ИКД-картах площадью примерно 0,3 см² измерялись количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (CO). Аналогичным образом в идентичных точках (ROI 1, ROI 2 и ROI 3) измерялись количественные показатели интенсивности сигнала и его неоднородности на T₂-ВИ и на T₁-ВИ VIBE до введения контрастного препарата и во все фазы контрастирования. Для нормировок использовались показатели отношения интенсивности сигнала, которые измерялись на участке примерно 0,3 см² в левой большой поясничной мышце в соответствующую фазу контрасти-

рования к интенсивности сигнала на преконтрастном изображении.

Для измерения размерных характеристик опухоли у неоперированных пациентов в качестве контрольных показателей были приняты (рис. 3):

- 1) Наибольшие поперечные размеры суммарного звездчатого инфильтрата, которые измерялись на T₂-ВИ HASTE, либо на T₂-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции на уровне конfluence желчных протоков;
- 2) Наибольшая толщина перидуктального инфильтративного компонента опухоли, ко-

торая измерялась на T₂-ВИ HASTE либо на T₂-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной проекции на уровне проксимальной трети гепатикохоле-
доха до и в различные сроки после ФДТ.

Оценка динамики размеров опухоли у оперированных пациентов не проводилась в силу наличия послеоперационных перидуктальных фиброзных и воспалительных изменений различной степени выраженности в области интереса.

Дополнительно, с целью планирования эндобилиарных процедур, оценивалось распространение опухолевой инфильтрации/уровня блока желчных протоков в проксимальном и дистальном направлениях, выраженность перидуктальных воспалительных изменений паренхимы печени, наличие и/или отсутствие очаговых изменений в печени (холангиогенных абсцессов, метастатических опухолей).

Для статистической обработки и анализа данных использовался пакет статистических программ STATISTICA производителя StatSoft Inc. (США). Для сравнения показателей в различные сроки использовался критерий Краскала—Уоллиса, $p < 0,05$ считались достоверными.

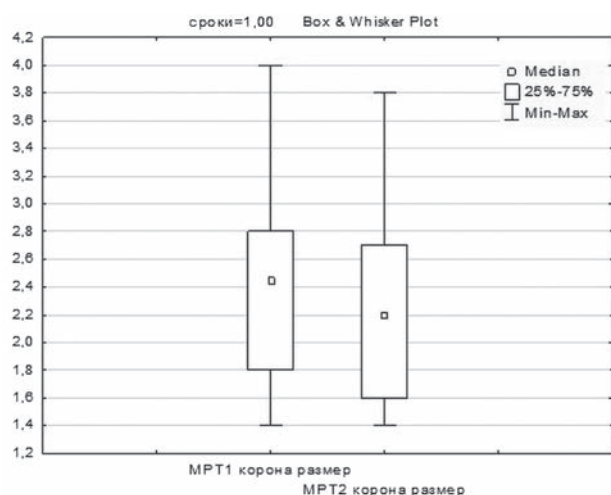


Рис. 4. Изменение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха при T₂-ВИ-HASTE FS через 1 мес после эндобилиарной ФДТ. Ось Y: количественный показатель поперечного размера опухолевого инфильтрата; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 1 мес после ФДТ, $p = 0,04$

Fig. 4. Change in the largest transverse tumor infiltrate size at the proximal hepaticocholedochus level on T2WI-HASTE FS 1 month after endobiliary PDT. Y axis: quantification of transverse tumor infiltrate size; X axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 1 month after PDT, $p = 0.04$

Результаты

По характеру роста опухоли у подавляющего большинства больных определялся перидуктальный инфильтративный тип — 41 пациент (98 %). В 1 наблюдении отмечался папиллярный тип роста.

Изменения размеров опухоли после эндобилиарной ФДТ

При оценке изменений наибольших размеров инфильтративного компонента опухоли нами было обнаружено, что спустя 1 мес после внутрипротокового фотовоздействия, имеет место статистически достоверное уменьшение поперечного размера на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (рис. 4).

При этом необходимо отметить, что через 2 мес после ФДТ статистически достоверной разницы размеров опухоли, по сравнению с исходным значением, зарегистрировано не было.

Более того, через 4 мес после эндобилиарного фотовоздействия отмечено достоверное увеличение наибольшего продольного размера суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков (рис. 5).

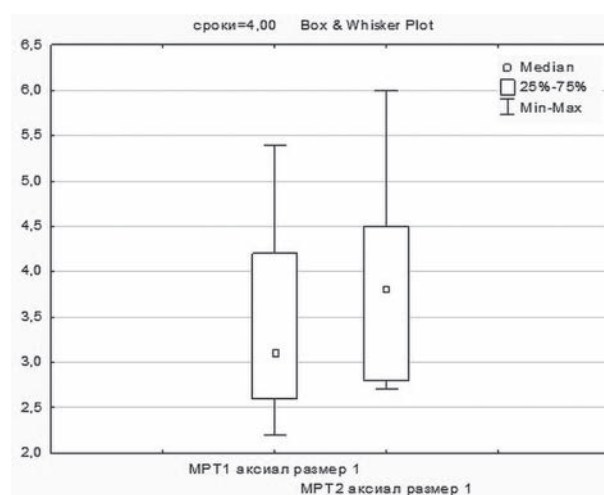


Рис. 5. Изменение продольного размера суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков при T₂-ВИ-HASTE FS через 4 мес после эндобилиарной ФДТ. Ось Y: количественный показатель продольного размера опухолевого инфильтрата; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 4 мес после ФДТ, $p = 0,03$

Fig. 5. Change in the summation infiltrate longitudinal size at the bile duct confluence level on T2WI-HASTE FS 4 months after endobiliary PDT. Y-axis: quantification of longitudinal tumor infiltrate size; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 4 months after PDT, $p = 0.03$

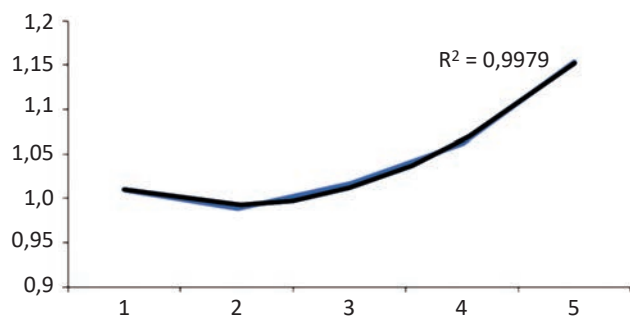


Рис. 6. Динамика изменений наибольшего продольного размера суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков через 1, 2, 3 и 4 мес после эндобилиарной ФДТ. По оси Y — количественный показатель продольного размера инфильтрата; по оси X обозначены сроки наблюдения в месяцах, R^2 — коэффициент ковариации для описывающей динамику роста параболы (черная линия)

Fig. 6. Dynamics of changes in the summation infiltrate largest longitudinal size at the level of bile ducts confluence in 1, 2, 3 and 4 months after endobiliary PDT. Y-axis — quantitative index of longitudinal infiltrate size; X-axis denotes follow-up periods in months, R^2 — covariance coefficient for the parabola describing the growth dynamics (black line)

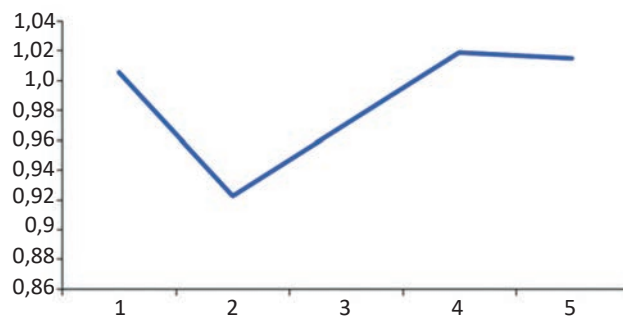


Рис. 7. Динамика изменений наибольшего поперечного размера опухоли на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха через 1, 2, 3 и 4 мес после эндобилиарной ФДТ. По оси Y обозначены количественные показатели поперечных размеров опухоли, по оси X обозначены сроки наблюдения в месяцах

Fig. 7. Dynamics of changes in the largest transverse tumor size at the hepaticocholedochus proximal third level 1, 2, 3 and 4 months after endobiliary PDT. Y-axis denotes quantitative indices of tumor transverse dimensions, X-axis denotes follow-up periods in months

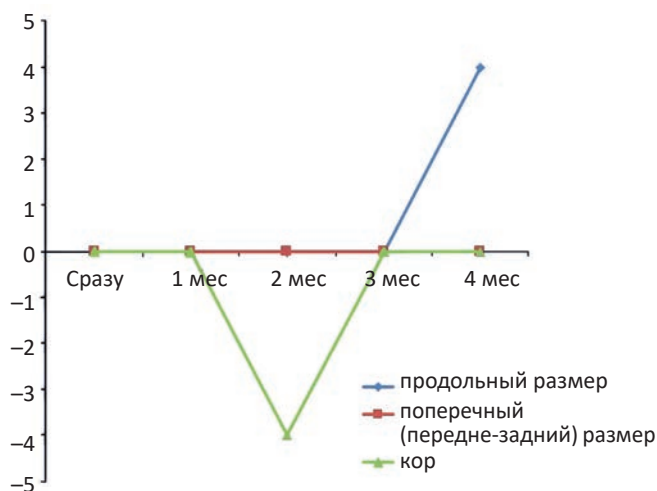


Рис. 8. Динамика изменений размеров опухоли через 1, 2, 3 и 4 мес после эндобилиарной ФДТ. Синяя линия — наибольший продольный размер суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков; красная линия — наибольший поперечный (передне-задний) размер суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков; зеленая линия — наибольший поперечный размер на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха

Fig. 8. Dynamics of tumor size changes in 1, 2, 3 and 4 months after endobiliary PDT. Blue line — the largest summation infiltrate longitudinal size at the bile ducts confluence level; red line — the largest summation infiltrate transverse size at the bile ducts confluence level; green line — the largest transverse size at the hepaticocholedochus proximal third level

Динамика изменений размеров опухоли в сроки 1–4 мес после эндобилиарной ФДТ представлена на рис. 6, 7. Динамика изменений наибольшего продольного размера с высокой точностью ($R^2 = 0,9979$) может быть описана параболической зависимостью (рис. 8).

Изменение интенсивности МР-сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса эндобилиарной ФДТ

При сравнительном анализе данных, полученных до и на 1–5 сут после эндобилиарной ФДТ, получено статистически достоверное увеличение интенсивности сигнала на TSE BLADE

T_2 -ВИ (рис. 9) и HASTE T_2 -ВИ (рис. 10, 11) на уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (точки ROI 2 и ROI 3), соответствующих области фотодинамического воздействия. На уровне средней трети гепатикохоледоха (уровень условно здоровых тканей, точка ROI 1) достоверного изменения интенсивности сигнала после ФДТ при T_2 -ВИ не зарегистрировано.

У тех пациентов, которым была выполнена МРТ с внутривенным контрастным усилением, были определены статистически достоверные изменения МР-сигнала в зонах интереса, соответствовавших зонам фотовоздействия в



Рис. 9. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривидеотомической ФДТ при T₂-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в точке ROI 2 (уровень проксимального отдела гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,004$

Fig. 9. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T₂-WI TSE BLADE with suppression of adipose tissue signal at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.004$

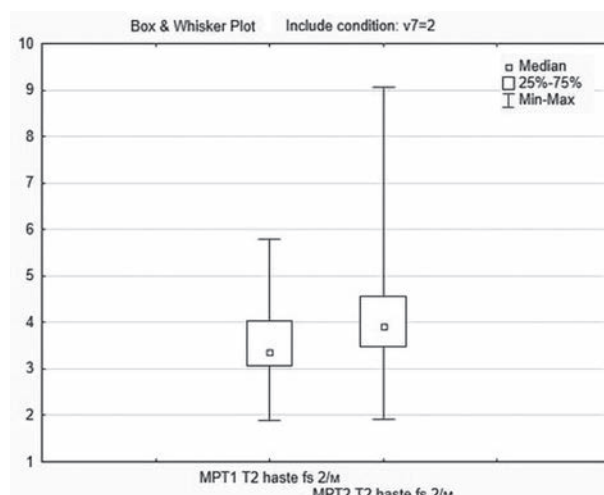


Рис. 10. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривидеотомической ФДТ при T₂-ВИ HASTE с подавлением сигнала от жировой ткани в точке ROI 2 (уровень проксимального отдела гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,005$

Fig. 10. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T₂-WI HASTE with suppression of adipose tissue signal at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.005$

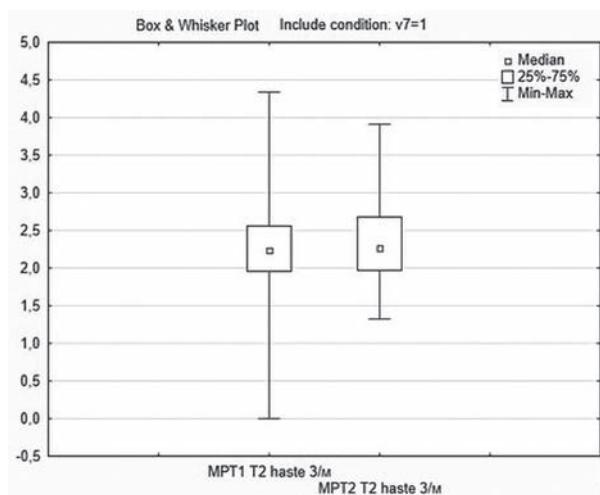


Рис. 11. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривидеотомической ФДТ при T₂-ВИ HASTE в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,03$

Fig. 11. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T₂-WI HASTE at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.03$

различные фазы контрастирования в раннем послеоперационном периоде (1–5 сут), а именно:

1) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия — точки ROI 2 и ROI 3) получено выраженное статистически достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в артериальную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 12, 13).

2) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия — точки ROI 2 и ROI 3) зарегистрировано выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в порто-венозную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 14, 15).

3) На уровне конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия — точ-

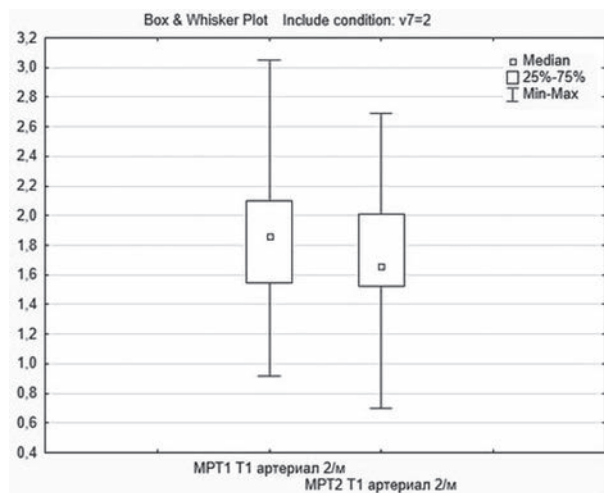


Рис. 12. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T_1 -ВИ VIBE в артериальную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,04$

Fig. 12. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T_1 -WI VIBE in arterial contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.04$

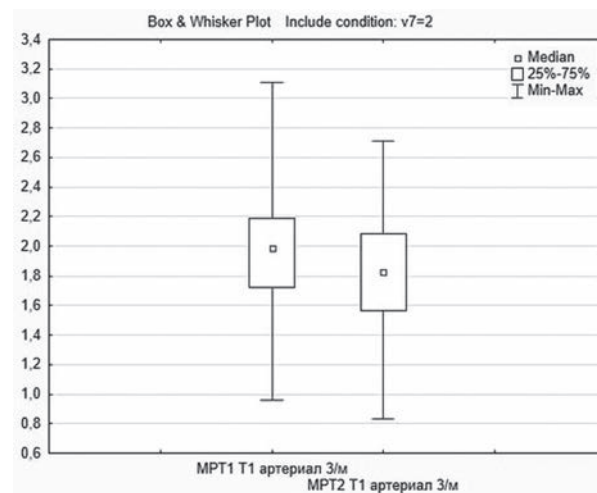


Рис. 13. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T_1 -ВИ VIBE в артериальную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,04$

Fig. 13. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T_1 -WI VIBE in arterial contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.04$

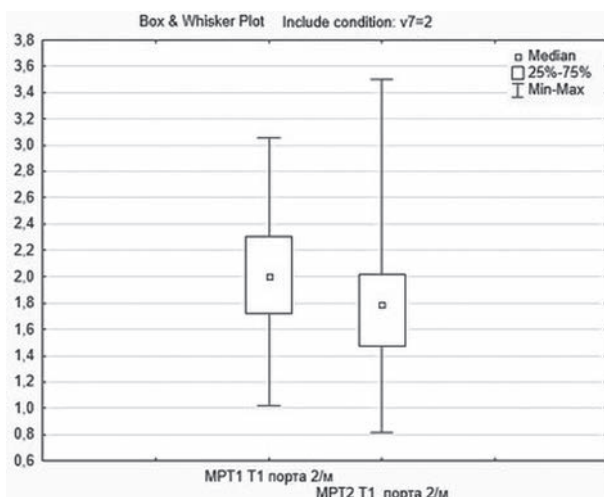


Рис. 14. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T_1 -ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,03$

Fig. 14. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T_1 -WI VIBE in porto-venous contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.03$

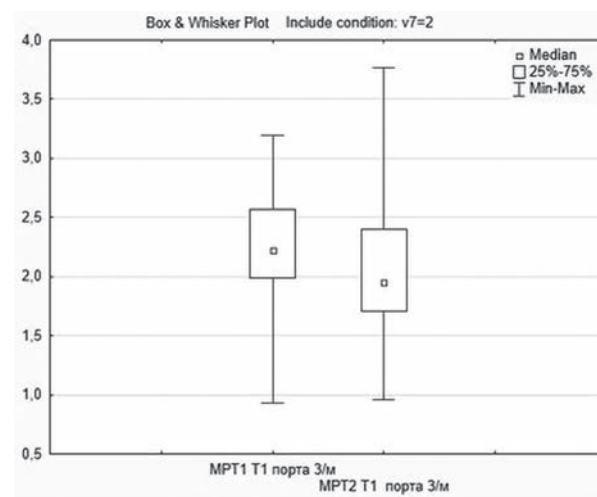


Рис. 15. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T_1 -ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,03$

Fig. 15. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T_1 -WI VIBE in porto-venous contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.03$

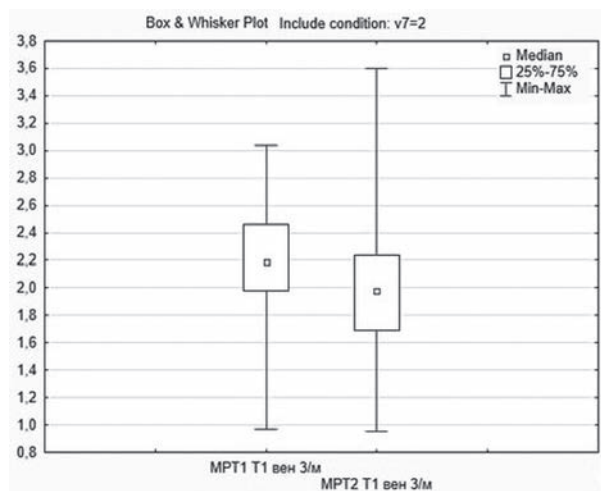


Рис. 16. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при T₁-ВИ VIBE в венозную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,02$

Fig. 16. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T₁-WI VIBE in venous contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.02$

ка ROI 3) отмечено выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в венозную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 16).

- 4) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледаха и конfluence долевых желчных

протоков (область фотовоздействия — точки ROI 2 и ROI 3) получено выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в отсроченную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 17, 18).

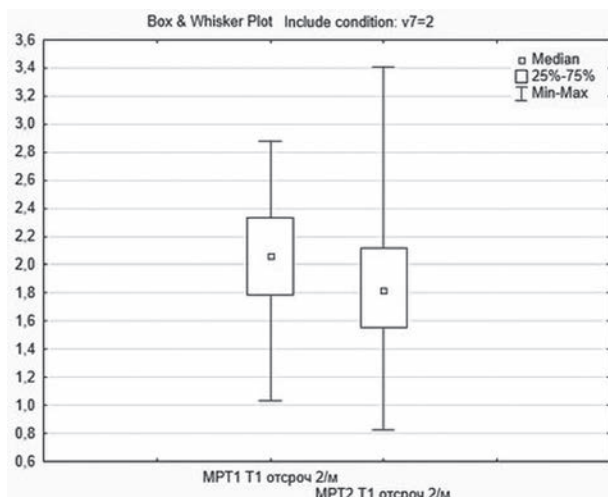


Рис. 17. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при T₁-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледаха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,005$

Fig. 17. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T₁-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution /in 1–5 day after PDT, $p = 0.005$

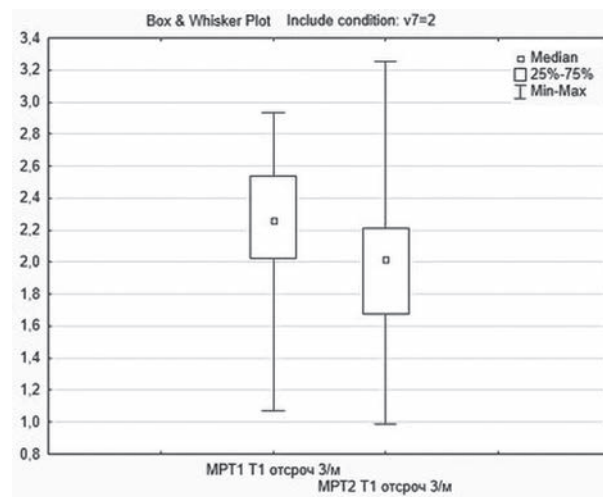


Рис. 18. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при T₁-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ, $p = 0,005$

Fig. 18. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T₁-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT, $p = 0.005$

Изменение интенсивности МР-сигнала в отдаленные сроки (1–4 мес) после эндобилиарной ФДТ

При сравнительном анализе данных МР-изображений, полученных до и в более поздние сроки наблюдений (через 1–4 мес) после сеанса эндобилиарной ФДТ зарегистрированы следующие статистически достоверные изменения:

- 1) На ИКД-картах получено выраженное статистически достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала на уровне средней трети гепатикохоледоха (условно здоровые ткани, ROI 1), а также достоверное, но менее выраженное, увеличение уровня интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотовоздействия, ROI 2) в группах пациентов до ФДТ и через 1 мес после ФДТ (рис. 19).
- 2) На T₁-ВИ VIBE в венозную и отсроченные фазы контрастирования, в аналогичные сроки наблюдения (через 1 мес после ФДТ) отмечено достоверное выраженное увеличение интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотовоздействия, точка ROI 2), по сравнению с исходными значениями — до ФДТ (рис. 20, 21).
- 3) При этом, через 2 мес после сеанса внутрипротоковой ФДТ уровень контрастирования (васкуляризации) области опухолевого инфильтрата снова становится ниже исходного уровня до ФДТ: отмечено статистически достоверное уменьшение уровня интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотовоздействия, ROI 2) при T₁-ВИ VIBE в порто-венозную и от-

сроченную фазы контрастирования до и через 2 мес после ФДТ (рис. 22, 23).

- 4) При сравнительном анализе уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах до и через 4 мес после сеанса эндобилиарной ФДТ отмечено его несущественное, но статистически достоверное уменьшение по сравнению с исходным значением до ФДТ на уровне средней трети гепатикохоледоха (условно здоровые ткани, ROI 1) (рис. 24).

Результаты и обсуждение

Оценка объективного ответа опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ по целому ряду причин, связанных с особенностями локализации, размеров и формы роста опухоли (а также ассоциированных с ней изменений) является необычайно сложной задачей, и поэтому многие исследователи от нее отказываются, предлагая при оценке эффективности фотовоздействия опираться лишь на показатели выживаемости и качество жизни.

Коллективом авторов онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина в качестве метода периоперационной диагностики у пациентов, страдающих опухолью Клацкина и подвергшихся эндобилиарной ФДТ, впервые была предложена МРТ. Среди существующих неинвазивных методов визуализации данный метод обеспечивает наибольший тканевый контраст и позволяет одномоментно оценить размеры и структуру опухолевого инфильтрата, уровень разобщения билиарного дерева, адекватность дренирования сегментов печени, выраженность воспалительных изменений паренхимы печени и наличие очагового поражения

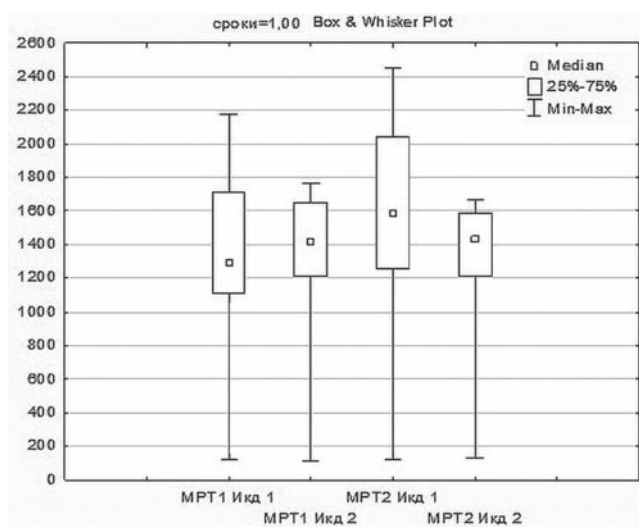


Рис. 19. Изменение интенсивности сигнала до и через 1 мес после сеанса внутрипротоковой ФДТ на ИКД-картах в точках ROI 1 и ROI 2 (уровень средней и проксимальной трети гепатикохоледоха, соответственно). Ось Y: количественный показатель интенсивности сигнала на ИКД-картах; по оси X обозначены группы: 1) МРТ 1 ИКД 1 — распределение до ФДТ в точке ROI 1, 2) МРТ 1 ИКД 2 — распределение до ФДТ в точке ROI 2, 3) МРТ 2 ИКД 1 — распределение через 1 мес после ФДТ в точке ROI 1, 4) МРТ 2 ИКД 2 — распределение через 1 мес после ФДТ в точке ROI 2, $p = 0,04$

Fig. 19. Signal intensity change before and 1 month after intraductal PDT on ADC at ROI 1 and ROI 2 (middle and proximal hepaticocholechus level, respectively). Y-axis: quantification of signal intensity on ADC; groups are labeled on the X-axis: 1) MRI 1 ADC 1 — distribution before PDT at ROI 1, 2) MRI 1 ADC 2 — distribution before PDT at ROI 2, 3) MRI 2 ADC 1 — distribution 1 month after PDT at ROI 1, 4) MRI 2 ADC 2 — distribution 1 month after PDT at ROI 2, $p = 0.04$

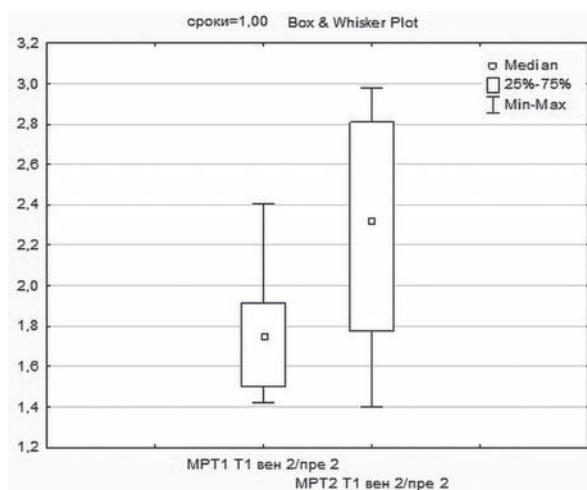


Рис. 20. Изменение интенсивности сигнала через 1 мес после сеанса внутривенной ФДТ на T₁-ВИ VIBE в венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 1 мес после ФДТ, $p = 0,05$

Fig. 20. Signal intensity change 1 month after intraductal PDT on T₁-WI VIBE in venous contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 1 month after PDT, $p = 0.05$

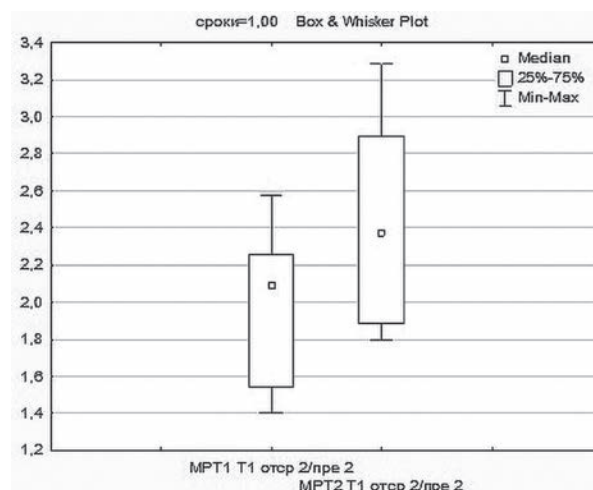


Рис. 21. Изменение интенсивности сигнала через 1 мес после сеанса внутривенной ФДТ при T₁-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 1 мес после ФДТ, $p = 0,05$

Fig. 21. Signal intensity change 1 month after intraductal PDT on T₁-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 1 month after PDT, $p = 0.05$

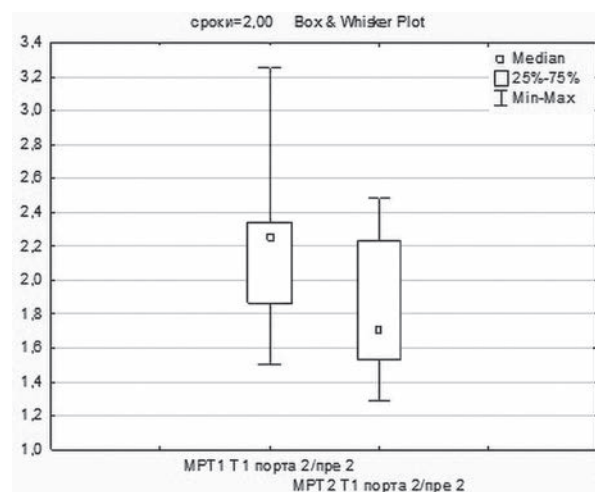


Рис. 22. Изменение интенсивности сигнала через 2 мес после сеанса внутривенной ФДТ при T₁-ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 2 мес после ФДТ, $p = 0,05$

Fig. 22. Signal intensity change 2 month after intraductal PDT on T₁-WI VIBE in porto-venous contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 2 month after PDT, $p = 0.05$

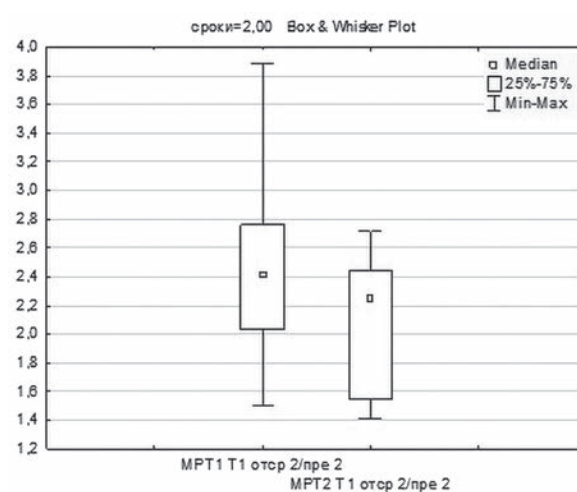


Рис. 23. Изменение интенсивности сигнала через 2 мес после сеанса внутривенной ФДТ при T₁-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 2 мес после ФДТ, $p = 0,03$

Fig. 23. Signal intensity change 2 month after intraductal PDT on T₁-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 2 month after PDT, $p = 0.03$

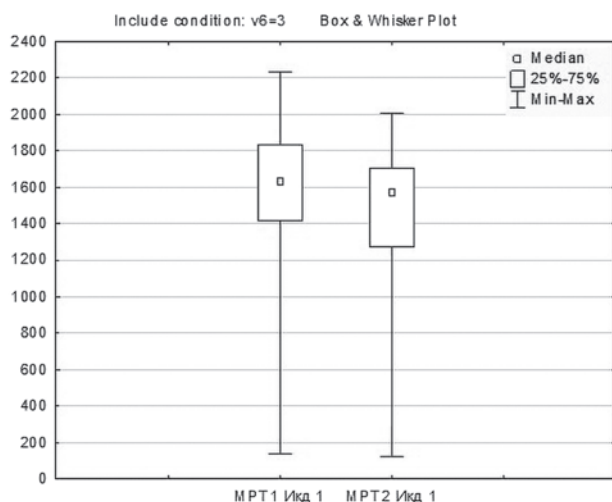


Рис. 24. Изменение интенсивности сигнала через 4 мес после сеанса внутриводочной ФДТ на ИКД-картах в точке ROI 1 (уровень средней трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель интенсивности сигнала на ИКД-картах; по оси X обозначены группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 4 мес после ФДТ, $p = 0,05$

Fig. 24. Signal intensity change 4 month after intraductal PDT on ADC at ROI 1 (middle third hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity on ADC; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 4 month after PDT, $p = 0.05$

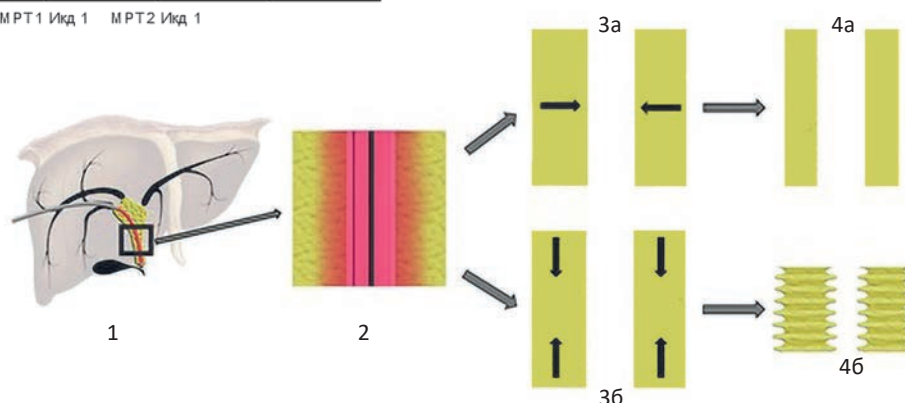


Рис. 25. Изменение размеров опухолевого инфильтрата при гиллюсной холангиокарциноме в результате эндобилиарной ФДТ. 1 — оптоволоконный световод с цилиндрическим светорассеивателем (красный свет) установлен в просвет опухолевоизмененных желчных протоков; 2 — эндобилиарное фотовоздействие, проникновение красного света в инфильтрат на глубину ~0,5 см; 3а, 4а — уменьшение поперечных размеров опухоли вследствие отторжения некротизированных участков; 3б, 4б — уменьшение вертикального размера инфильтрата при одновременном увеличении поперечного размера вследствие гибели стромального компонента опухоли, деформации и гофрирования стенок желчных протоков

Fig. 25. Change of tumor infiltrate size in hilus cholangiocarcinoma as a result of endobiliary PDT. 1 — fiber-optic light guide with cylindrical light scatterer (red light) installed in the lumen of tumor-altered bile ducts; 2 — endobiliary photo-exposure, red light penetration into the infiltrate to the depth of ~0.5 cm; 3a, 4a — reduction of tumor transverse size due to rejection of necrotized areas; 3b, 4b — reduction of vertical size of infiltrate with simultaneous increase of transverse size due to death of tumor stromal component, deformation and corrugation of bile ducts walls

паренхимы печени (холангиогенных абсцессов, метастатических очагов), а также объективно сравнить эти данные в динамике. Таким образом, МРТ позволяет провести интегральную оценку всех структур гепатопанкреатобилиодуоденальной зоны, их изменений до и после эндобилиарной ФДТ, и ответить на большинство ключевых вопросов.

В результате проведенного анализа полученных данных мы зарегистрировали следующие статистически достоверные изменения, которые в динамике можно изложить следующим образом. Со стороны размеров опухоли: через 1 мес после эндобилиарной ФДТ происходит уменьшение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха.

В свою очередь к 4 мес после сеанса фотовоздействия определяется достоверное увеличение продольного размера суммарного «звездчатого» инфильтрата на уровне конfluence долевых желчных протоков. Достоверных изменений поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков, учитывая аналогичное количество полученных данных, отмечено не было.

По нашим представлениям, изменение размеров гиллюсной холангиокарциномы может быть обусловлено целым рядом фотоиндуцированных механизмов:

1) На 1–5 сут после эндобилиарной ФДТ происходит некроз патологических тканей в области воздействия на глубину до ~0,5 см (глубина проникновения красного света в печень).

По мере отторжения участков некроза происходит постепенное уменьшение размеров опухоли (рис. 25: 3а, 4а);

- 2) Фотоиндуцированное повреждение не является селективным для опухолевых клеток, так как значительное количество молекул ФС может накапливаться в опухоли-ассоциированных фибробластах, макрофагах и воспалительных клетках. В результате их гибели происходит уменьшение вертикального размера муфтообразного компонента опухоли, деформация стенок желчных протоков и образование в них поперечных складок (гофрированием). Это может приводить к постепен-

ному формальному увеличению поперечного размера опухоли, который мы можем определить визуально (рис. 25: 3б, 4б; рис. 26);

- 3) Отечно-воспалительные и/или рубцовые изменения структур гепатодуоденальной связки и ворот печени, находящие свое отражение на МРТ, могут быть расценены как увеличение размеров опухолевого инфильтрата.

Как следует из данного клинического примера и вышесказанного, увеличение или уменьшение размеров муфтообразного инфильтрата, определяемые при МРТ к 4-м мес наблюдения, может быть следствием различных и разнонаправленных фотоиндуцированных процессов.

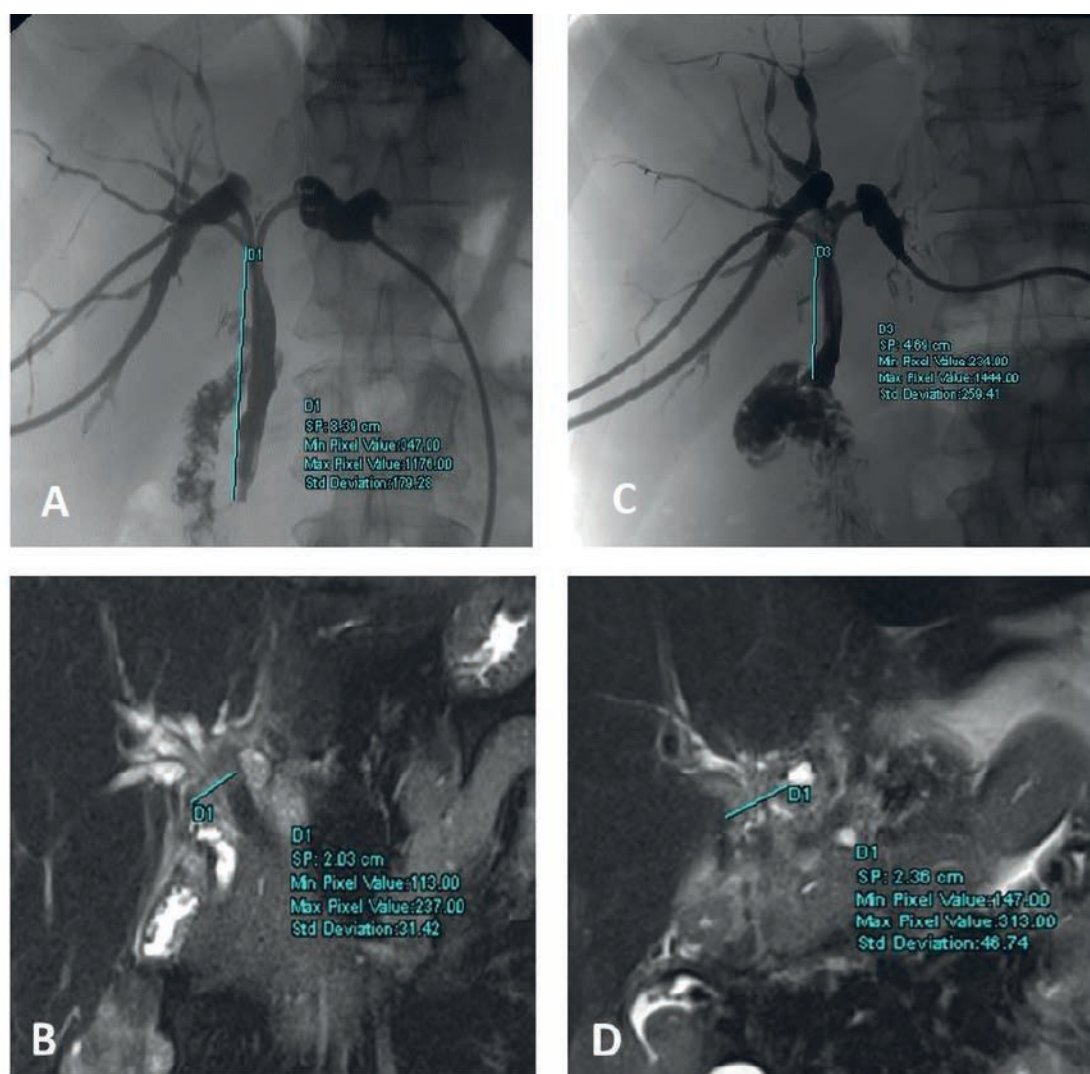


Рис. 26. Пациент С. 54 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). Состояние после ЧЧХС, эксплоративной лапаротомии, 5 курсов ПХТ. Прямая контрастная холангиография и МРТ T₂-ВИ TSE BLADE FS до (А, В) и после 2 курсов эндобилиарной ФДТ (С, D). Уменьшение вертикального размера гепатикохоледоха с 8,39 до 4,69 см (на 40 %) при одновременном увеличении наибольшего поперечного размера инфильтрата с 2,03 до 2,36 см (> 16 %) после 2 курсов воздействия (4 мес с момента первого курса)

Fig. 26. Patient S. 54 years old. Klatskin tumor (Bismuth-Corlette type IV). Status after BTBD, exploratory laparotomy, 5 courses of PCT. Direct contrast cholangiography and T₂-WI TSE BLADE FS MRI before (A, B) and after 2 courses of endobiliary PDT (C, D). Decrease in vertical size of hepaticocholedochus from 8.39 to 4.69 cm (40 %) while increasing the largest transverse infiltrate size from 2.03 to 2.36 cm (>16 %) after 2 courses of exposure (4 months from the first course)

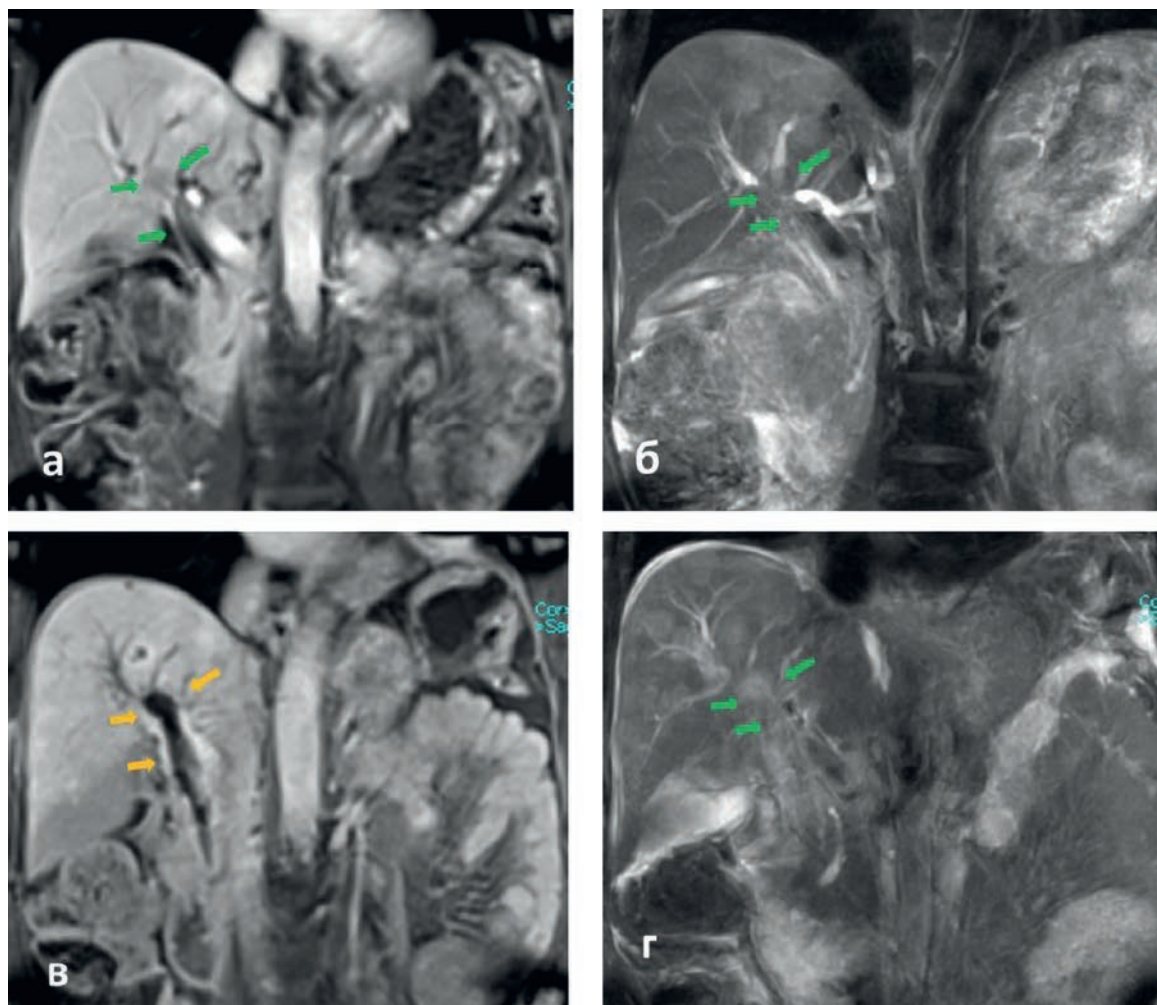


Рис. 27. Пациентка Г. 68 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). 3 сут после сеанса эндобилиарной ФДТ. МРТ T₁-ВИ VIBE и TSE BLADE FS до (а, б) и на 3 сут (в, г) после эндобилиарной ФДТ. Зелеными стрелками указан перидуктальный опухолевый инфильтрат, желтыми стрелками указана перидуктальная зона, не накапливающая контрастный препарат, определяемая только на контрастных изображениях

Fig. 27. Patient G. 68 years old. Klatskin tumor (Bismuth-Corlette type IV). 3 days after endobiliary PDT. T₁-WI VIBE and TSE BLADE FS MRI before and on day 3 after endobiliary PDT. Green arrows indicate the periductal tumor infiltrate, yellow arrows indicate the periductal zone that does not accumulate contrast agent and is detected only on contrast images

Таким образом, размерные характеристики нельзя рассматривать в качестве критерия оценки объективного ответа при базисном перидуктально-инфильтративном типе опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ.

В связи с неоднозначными результатами оценки объективного ответа с помощью размерных характеристик мы также исследовали изменения структуры перидуктальных тканей, основываясь на изменении интенсивности МР-сигнала на разных импульсных последовательностях до и после эндобилиарной ФДТ.

Одним из важнейших наблюдений при данных последовательностях стали обнаруженные нами в ранние сроки (1–5 суток) после фотооблучения крупные перидуктальные области,

не накапливающие МРКС во все фазы контрастирования, определявшихся по ходу установленных холангиостомических дренажей в зонах лазерного фотовоздействия. Данные зоны не наблюдались на других импульсных последовательностях (рис. 27, 28).

При анализе литературных источников мы не обнаружили работ, в которых имелись бы упоминания подобных или других ранних изменений структуры опухоли Клацкина в ответ на ФДТ, зарегистрированных при МРТ. При количественном измерении уровня интенсивности сигнала в указанных зонах мы зарегистрировали его достоверно, выраженное снижение на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (ROI 2) и долевых печеночных желчных

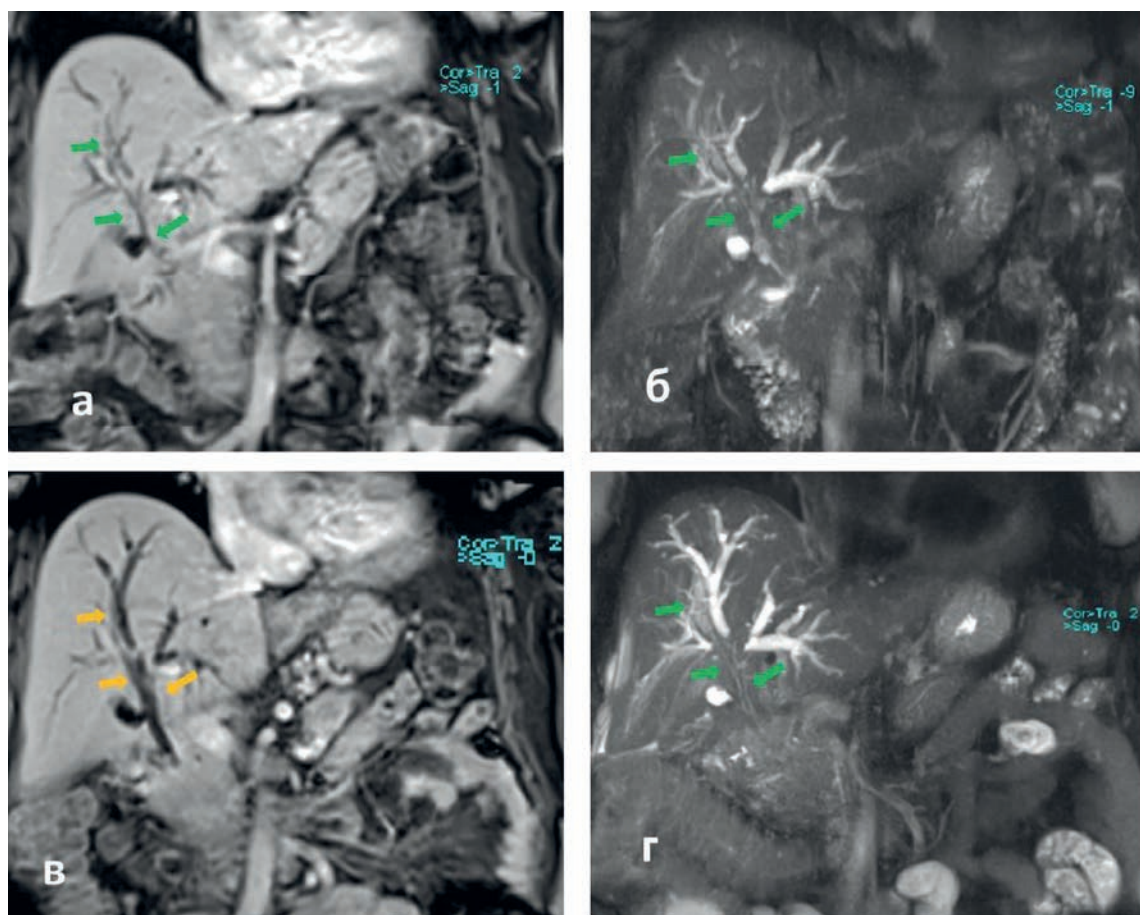


Рис. 28. Пациентка С. 64 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). МРТ T_1 -ВИ VIBE и TSE BLADE FS до (а, б) и на 4 сут (в, г) после эндобилиарной ФДТ. Зелеными стрелками указан перидуктальный опухолевый инфильтрат, желтыми стрелками указана перидуктальная зона, не накапливающая контрастный препарат, определяемая только на контрастных изображениях

Fig. 28. Patient S. 64 years old. Klatskin tumor (Bismuth-Corlette type IV). T_1 -WI VIBE and TSE BLADE FS MRI before (a, б) and at 4 days after (в, г) endobiliary PDT. Green arrows indicate periductal tumor infiltrate, yellow arrows indicate the periductal zone that does not accumulate contrast agent and is detected only on contrast images

протоков (ROI 3) во все фазы контрастирования (артериальную, порто-венозную, венозную и отсроченную) в ранние сроки (1–5 сут) после чрескожной эндобилиарной ФДТ, что соответствовало зонам фотовоздействия. При этом через 1 мес после внутрипротокового фотовоздействия показатели интенсивности сигнала были достоверно выше уровня до ФДТ на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (ROI 2) и по-прежнему достоверно ниже исходного уровня на уровне конfluence долевых протоков (ROI 3). В последующем, к 4-му мес наблюдения, достоверной разницы уровня интенсивности сигналов в аналогичных точках нами зарегистрировано не было.

Здесь следует обратить внимание, что одним из ключевых биологических механизмов фотоиндуцированного повреждения тканей является повреждение эндотелиальных клеток,

ведущее к микрососудистому коллапсу, возникающему в результате вазоконстрикции или вазодилатации, агрегации эритроцитов, тромбоза и остановки кровотока [16, 17]. Мы предполагаем, что острые изменения на 1–5 сут после ФДТ, которые мы наблюдаем на МРТ с контрастным усилением в различные фазы контрастирования, являются в первую очередь следствием фотоиндуцированного повреждения эндотелия и сосудистого коллапса — острой ишемической реакции интра- и перидуктальных тканей. Последующее увеличение степени васкуляризации в зоне фотовоздействия (уровня интенсивности сигнала) по сравнению с исходными (до ФДТ) значениями объясняется этапами классического развития раневого процесса [18]. К первому мес после внутрипротоковой ФДТ мы регистрируем процессы образования молодой, незрелой соединительной

грануляционной ткани и волокнистой соединительной ткани, структура которых отличается высоким содержанием капилляров, артериол и венул, необходимых для заживления раны и формирования рубца (фаза регенерации раны). Отсутствие достоверной разницы уровня васкуляризации (интенсивности МР-сигнала) в аналогичных участках опухоли и перидуктальных тканей до и через 4 мес после ФДТ является, по нашему мнению, следствием двух процессов: формированием в области ишемического повреждения зрелой соединительной ткани (основу которой составляют коллагеновые волокна, фиброциты и относительно небольшое количество кровеносных сосудов, фаза организации рубца и эпителизации), а также возможной неоваскуляризацией, то есть формированием незрелой сосудистой сети внутри опухоли вследствие ее ишемического повреждения, что также может сопровождаться и увеличением ее размеров.

Также, при количественном анализе показателей других импульсных последовательностей было отмечено достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала при T_2 -ВИ на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха (ROI 2) и конfluence долевых желчных протоков (ROI 3) в ранние сроки (1–5 сут) наблюдения по сравнению с уровнями до ФДТ. Через 1 мес после эндобилиарной ФДТ получено достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала по сравнению с исходными (до ФДТ) значениями на ИКД-картах в точках, соответствующих уровням средней и проксимальной трети гепатикохоледоха.

Динамика подобных изменений при МРТ подробно освещена в работах, посвященных оценке объективных изменений тканей головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу [19, 20]. Согласно литературным данным, ишемическое повреждение сопровождается цитотоксическим отеком тканей головного мозга, что определяется зоной гиперинтенсивности сигнала при T_2 -ВИ и снижением сигнала на ИКД-картах, начиная с подострой стадии инсульта (~ 24 ч). Через 4 нед после ишемического повреждения в головном мозге происходит формирование лакуны или зоны глиоза, определяемые как зоны повышенного сигнала при T_2 -ВИ и на ИКД-картах. Похожие изменения также отмечены в экспериментальных работах Нюерг *et al*, изучавших ишемическое повреждение тканей печени и почек у лабораторных крыс [21, 22]. Авторами продемонстрировано достоверное,

значительное увеличение уровня интенсивности сигнала при T_2 -ВИ в различные сроки наблюдения, возникшее в результате отека паренхимы почек и печени как следствия их ишемического повреждения. Более того, процент отеочной ткани печени значительно и достоверно возрастал с увеличением времени ишемии печени, а интенсивность сигнала при T_2 -ВИ имела достоверную корреляционную связь с повышением уровня трансаминаз ($p < 0,001$), гистологическими признаками повреждения паренхимы печени ($p < 0,001$) и выраженностью нейтрофильной инфильтрации ($p < 0,001$) [21].

Полученные нами результаты свидетельствуют о похожих острых и подострых изменениях интра- и перидуктальных тканей: в области внутрипротокового фотодинамического воздействия в ранние сроки (1–5 сут наблюдения) происходит отек и воспалительная инфильтрация как патологических (точка ROI 2 — уровень проксимальной трети гепатикохоледоха), так и условно здоровых тканей (точка ROI 1 — уровень средней трети гепатикохоледоха), являющиеся следствием фотоиндуцированного некроза и ишемического повреждения как опухолевых и опухоль-ассоциированных клеток, так и микрососудистой сети. Эти изменения выражаются в достоверном увеличении уровня интенсивности сигнала при T_2 -ВИ. Через 1 мес после внутрипротокового фотовоздействия мы регистрируем фазу регенерации, то есть формирование грануляционной и волокнистой соединительной ткани, что выражается в увеличении уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах по сравнению с исходными значениями (до ФДТ).

Описанные изменения можно визуально проследить на примере эволюции имплантационного метастаза гиллюсной холангиокарциномы на передней брюшной стенке после ФДТ (рис. 29).

Резюмируя полученные данные в результате эндобилиарной ФДТ опухоли Клацкина, нами определены следующие изменения со стороны патологических и условно здоровых внутри- и перидуктальных тканей (сосудисто-секреторных элементов гепатодуоденальной связки и окружающей паренхимы печени), которые мы регистрируем в различные сроки наблюдений при помощи мультипараметрической МРТ:

- 1) Некроз опухолевых и опухоль-ассоциированных клеток в области фотодинамического воздействия, который сопровождается формированием раневого струпа с последующим отторжением некротизированных участков и

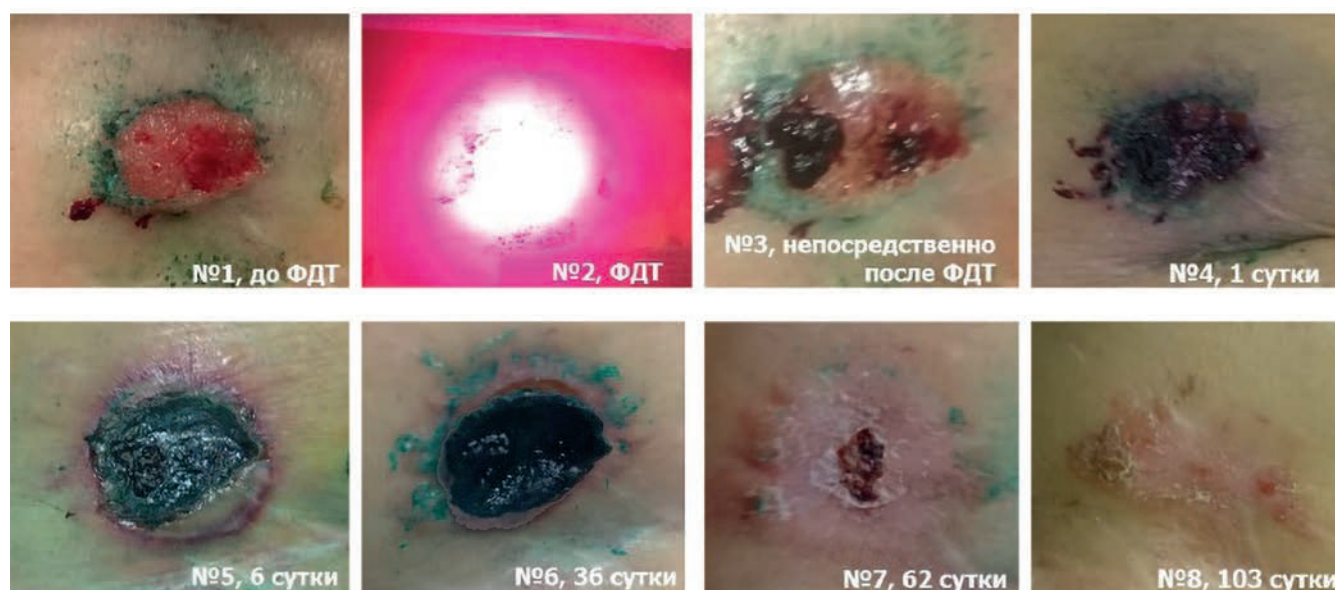


Рис. 29. Пациентка Ш., 56 лет. Гилусная холангиокарцинома (тип IV по Bismuth-Corlette). Импламентационный метастаз в области ранее установленного операционного дренажа (1, гистологическое исследование: фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским эпителием, в зоне изъязвления с разрастаниями умереннодифференцированной аденокарциномы); фотодинамическое воздействие на метастатический очаг (2); некроз патологического участка с перифокальным отеком окружающих тканей в ранние сроки после ФДТ (3–5); формирование раны под струпом (6); отторжение струпа и формирование молодой грануляционной соединительной ткани, фаза регенерации (7); формирование грубой рубцовой соединительной ткани в области фотовоздействия, фаза рубцевания и эпителизации (8)

Fig. 29. Patient Sh., 56 years old. Hilus cholangiocarcinoma (Bismuth-Corlette type IV). Implantation metastasis in the area of the previously established surgical drainage (1, histologic study: A fragment of skin covered with multilayer squamous epithelium, in the area of ulceration with moderately differentiated adenocarcinoma overgrowths); photodynamic exposure on the metastatic focus (2); necrosis of the pathologic area with perifocal edema of the surrounding tissues early after PDT (3–5); formation of a wound under a scab (6); scab rejection and formation of young granulation connective tissue, regeneration phase (7); formation of dense connective tissue in the area of photo-exposure, scarring and epithelization phase (8)

уменьшением поперечных размеров визуально определяемого опухолевого инфильтрата в ранние сроки наблюдений (1–5 сут);

- 2) Повреждение эндотелия сосудов в области фотодинамического воздействия с развитием острого ишемического повреждения патологических тканей. Это находит свое отражение на 1–5 сут наблюдения в виде визуально определяемых зон, не накапливающих контрастный препарат во все фазы контрастирования, и резкого достоверного снижения уровня интенсивности сигнала в их структуре при T_1 -ВИ VIBE в артериальную, порто-венозную, венозную и отсроченную фазы контрастирования; глубина зоны деваскуляризации от источника света составляет от 0,45 до 0,85 см (медиана 0,55 см), что в целом соответствует полученным экспериментальным данным и, вероятно, представляет из себя участок некроза;
- 3) Воспалительная инфильтрация и отек как патологических, так и условно здоровых перидуктальных тканей (структур гепато-

дуоденальной связки, паренхимы печени), определяемые достоверным увеличением интенсивности сигнала при T_2 -ВИ в ранние сроки наблюдений;

- 4) Формирование грануляционной и волокнистой соединительной ткани (фаза регенерации), богатой капиллярами, артериолами и венулами в области фотовоздействия, что определяется как увеличение степени васкуляризации тканей в области фотовоздействия (увеличение интенсивности сигнала на T_1 VIBE и на ИКД-картах) к первому месяцу наблюдений;
- 5) Формирование зрелой соединительной ткани (фаза организации рубца и эпителизации) с деформацией и «гофрированием» стенок желчных протоков в области фотовоздействия и увеличением поперечных суммационных размеров опухолевого инфильтрата (рис. 229) к 4-му месяцу наблюдений;
- 6) Увеличение размеров опухоли, достоверно определяемое нами к 4-му месяцу наблюдений, может также являться следствием роста

и увеличения истинных размеров опухоли в результате ангиогенеза, неоваскуляризации в ответ на ишемическое повреждение.

Заключение

В отечественных и зарубежных исследованиях было неоднократно показано, что эндобилиарная фотодинамическая терапия увеличивает продолжительность жизни больных опухолями Клацкина, однако большинство подобных работ не ставило своей задачей оценку объективного ответа при подобном лечении [3-10]. К сожалению, традиционный набор визуализационных критериев не подходит для решения этой сложной диагностической задачи. В нашей работе был изучен ряд качественных и количественных МРТ-признаков, которые потенциально могли служить критериями объективного ответа опухолей Клацкина на ФДТ: уровень интенсивности МР-сигнала при различных импульсных последовательностях (DWI + ИКД-карты, T_2 -ВИ с и без подавления сигнала от жировой ткани, T_1 -ВИ до и после внутривенного введения контрастного препарата в 4 фазы контрастирования) в патологических и условно здоровых интра- и перидуктальных тканях, размерные характеристики опухолевого инфильтрата (наибольшие поперечные размеры и толщина, измеряемые в аксиальных и корональных проекциях при T_2 -ВИ), изменяемые в различные сроки до и после ФДТ. Наиболее информативным, воспроизводимым и удобным для практического применения критерием объективного ответа является появление в раннем послеоперационном периоде не накапливающих контрастный препарат перидуктальных зон в области фотодинамического воздействия, которые свидетельствуют об ишемии опухолевой ткани. Влияние различных параметров фотодинамического воздействия на выраженность данных изменений и их корреляция с отделенными результатами лечения является предметом дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Долгушин БИ, Сергеева ОН, Францев ДЮ и др. Внутривенная фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(3):106-18. Dolgushin BI, Sergeeva ON, Frantsev DYU, et al. Intraductal Photodynamic Therapy of Hilar Cholangiocarcinoma in Inoperable Patients. *Annals of Surgical Hepatology*. 2016;21(3):106-18. (In Russ.).
2. Францев ДЮ, Сергеева ОН, Долгушин БИ. Лечение гиллюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(1):103-15.
3. Frantsev DYU, Sergeeva ON, Dolgushin BI. Therapy for hilar cholangiocarcinoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(1):103-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115>.
4. Cheon YK, Cho YD, Baek SH, et al. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage. *Korean J Gastroenterol*. 2004;44:280-7. PMID: 15564808.
5. Lee TY, Cheon YK, Shim CS, et al. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5589-94. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i39.5589>.
6. Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1355-63. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.015>.
7. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2426-30. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x>.
8. Yi Lu, Lei Liu, Jia-chuan Wu, Li-ke Bie, Biao Gong. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(6):718-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.10.015>.
9. Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(7):1278-88. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i7.1278>.
10. Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:860-7. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(03\)70021-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(03)70021-2).
11. Prasad GA, Wang K, Baron T, et al. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:743-8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.021>.
12. Ortner MA, Liebetruht J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 1998;114(3):536-42. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70537-](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70537-).
13. Shim CS, Cheon YK, Cha SW, et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intra-ductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy*. 2005;37(5):425-33. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861294>.
14. Wagner A, Kiesslich T, Neureiter D, et al. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12:1065-73. <https://doi.org/10.1039/c3pp25425a>.
15. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:68-75. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)01288-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01288-x).
16. Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting

- is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg.* 2006;244:230-9. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217639.10331.47>.
16. Chen B, Pogue B, Goodwin I, et al. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor. *Radiat Res.* 2003;160:452-9. <https://doi.org/10.1667/RR3059>.
17. Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg.* 2002;20(1):3-7. <https://doi.org/10.1089/104454702753474931>
18. Супильников АА, Девяткин АА, Павлова ОН, Гуленко ОН. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2016;3(23).
Supilnikov AA, Devyatkin AA, Pavlova ON, Gulenko ON. Morphological and physiological aspects of the course of the wound process (literary review). *Bulletin of the medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health.* 2016;3(23). (In Russ.).
19. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, et al. Evolution of Apparent Diffusion Coefficient, Diffusion-weighted, and T₂-weighted Signal Intensity of Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:637-44. PMID: 11290470 PMCID: PMC7976036
20. Shen J-M, Xia X-W, Kang W-G, et al. The use of MRI apparent diffusion coefficient (ADC) in monitoring the development of brain infarction. *BMC Medical Imaging.* 2011;11:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-11-2>.
21. Hueper K, Lang H, Hartleben B, et al. Assessment of liver ischemia reperfusion injury in mice using hepatic T2 mapping: Comparison with histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48(6):1586-94. <https://doi.org/10.1002/jmri.26057>
22. Hueper K, Rong S, Gutberlet M, et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol.* 2013;48(12):834-42. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31829d0414>

Участие авторов

Францев Д.Ю.: разработка дизайна статьи, обзор публикация по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация полученных данных.

Сергеева О.Н.: разработка дизайна статьи, обзор публикация по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация полученных данных.

Шориков М.А., Лаптева М.Г., Поляков А.Н.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь.

Долгушин Б.И.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь, редактирование.

Authors' participation

Frantsev D.Yu.: article design development, review of publications, writing the text of the article, analysis and interpretation of the obtained data.

Sergeeva O.N.: article design development, review of publications, writing the text of the article, analysis and interpretation of the obtained data.

Shorikov M.A., Lapteva M.G., Polyakov A.N.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance.

Dolgushin B.I.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance, editing.

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

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

Для корреспонденции*: Францев Дмитрий Юрьевич — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: frantsev_d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>

Сергеева Ольга Николаевна — к.м.н., с.н.с. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

Шориков Максим Андреевич — врач-рентгенолог ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>

Лаптева Мария Георгиевна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>

Поляков Александр Николаевич — к.м.н., с.н.с. онкологического отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

Долгушин Борис Иванович — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела интервенционной радиологии, директор НИИ клинической и экспериментальной Радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Information about the authors:

Contact*: Dmitriy Yu. Frantsev — <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>, e-mail: frantsev_d@mail.ru

Olga N. Sergeeva — <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

Maxim A. Shorikov — <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>

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

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

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

ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ОПУХОЛЕЙ СЕРДЦА ПОД КОНТРОЛЕМ ПЛОСКОДЕТЕКТОРНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ© Погребняков И.В.¹, Долгушин Б.И.¹, Баймашев А.Ш.^{1*}, Козлова М.А.¹, Козлов Н.А.¹, Загидуллина А.А.^{1,2}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.**Реферат**

Опухоли сердца — это редкая группа патологических процессов, характеризующихся отсутствием специфических признаков и симптомов. Для верификации диагноза и определения наиболее верной тактики лечения необходимо проведение биопсии. Эндомиокардиальная биопсия является современным и относительно безопасным методом получения материала структур сердца у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе после трансплантации сердца, которую проводят под контролем рентгеноскопии и эхокардиографии (интракардиальной, трансторакальной, трансэзофагеальной). Однако данная процедура редко применяется у пациентов с подозрением на злокачественные новообразования сердца.

Мы представляем два клинических случая эндомиокардиальной биопсии опухолей сердца эндоваскулярным способом под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ). Биопсия проведена успешно, оба опухолевых процесса верифицированы.

Ключевые слова: биопсия сердца, плоскодетекторная компьютерная томография, опухоли сердца

Для цитирования: Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Баймашев А.Ш., Козлова М.А., Козлов Н.А., Загидуллина А.А. Эндомиокардиальная биопсия опухолей сердца под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):62-72. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-62-72>

Конфликт интересов: Главный редактор журнала Долгушин Б.И. является автором статьи.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Клинический случай. **Поступила:** 27.12.2023. **Принята к публикации:** 20.02.2024. **Опубликована online:** 26.03.2024.

ENDOMYOCARDIAL BIOPSY OF HEART TUMORS UNDER CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY CONTROL© Igor V. Pogrebnyakov¹, Boris I. Dolgushin¹, Artur Sh. Baimashev^{1*}, Marina A. Kozlova¹, Nikolay A. Kozlov¹, Albina A. Zagidullina^{1,2}¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478.² Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova Street, Moscow, Russia, 117997.**Abstract**

Tumors of the heart are rare entities characterized by the absence of specific signs and symptoms. A biopsy is necessary for verify the diagnosis and determine the most correct treatment tactics. Endomyocardial biopsy (EMB) is a modern and relatively safe approach for biopsy of cardiac tumors. Usually this procedure performs under the control of fluoroscopy and echocardiography (intracardiac, transthoracic, transesophageal). However, this procedure is rarely used in patients with suspected cardiac malignancy.

We present two clinical cases of endomyocardial biopsy of cardiac tumors by the endovascular approach under the control of cone-beam computed tomography (CBCT). The biopsy was successful in both cases and pathological diagnosis was established.

Key words: heart biopsy, cone-beam computed tomography (CBCT), heart tumours

For citation: Pogrebnyakov I.V., Dolgushin B.I., Baimashev A.Sh., Kozlova M.A., Kozlov N.A., Zagidullina A.A. Endomyocardial Biopsy of Heart Tumors under Cone-Beam Computed Tomography Control. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):62-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-62-72>

Conflict of interest: Editor-in-chief of the journal Dolgushin B.I. is the author of the article.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Case report. **Received:** 27.12.2023. **Accepted for publication:** 20.02.2024. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Опухоли сердца — это группа редких патологических процессов, характеризующихся отсутствием специфических признаков и симптомов. Клиническое течение опухолей данной локализации может варьировать. Характерны следующие проявления: общая слабость, лихорадка, учащение дыхания, правосторонняя сердечная недостаточность. В редких случаях заболевание может манифестировать в виде внезапной сердечной смерти [1–3].

Известно, что опухоли различных гистологических типов демонстрируют предрасположенность к определенной локализации в пределах сердца. Так, рабдомиосаркомы развиваются чаще в левом желудочке, миксомы — в левом предсердии, метастазы меланомы — в правом желудочке. Поздняя диагностика опухолей сердца ассоциирована с высокой смертностью независимо от проведения хирургического лечения [4, 5].

Верификация опухоли вызывает значительные трудности. Современные методы визуализации (ЭхоКГ, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ) предоставляют исчерпывающую информацию для диагностики опухолей сердца [6]. Однако до сих пор только морфологическое исследование позволяет наиболее точно дифференцировать доброкачественную или злокачественную природу образований, что помогает выбрать наиболее верную тактику лечения.

Мы представляем 2 клинических случая эндомикардиальной биопсии опухолей сердца эндоваскулярным способом под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ).

Клинические случаи

Клинический случай №1

Пациентка К. 69 лет, отметила локальное расширение подкожных вен грудной клетки. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль правого предсердия солидной структуры размерами 9,6×9,1 см, распространяющаяся в просвет верхней и нижней полых вен на протяжении 19 см и перекрывающая просвет трикуспидального клапана (рис. 1). Наблюдаются выраженные явления правожелудочковой недостаточности. При консультации в нескольких федеральных центрах пациентка получила отказ в хирургическом лечении. Проведенные попытки биопсии опухоли были безуспешны.

Пациентка получила консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в резуль-

тате которой была рекомендована эндоваскулярная биопсия опухоли правого предсердия.

Доступом из правой бедренной вены установлен диагностический катетер и выполнена полипозиционная каваграфия НПВ. Всю полость правого предсердия с распространением в желудочек занимает новообразование неправильной формы размерами 12,0×9,5 см (рис. 2).

С помощью манипуляционного катетера-интрадусера выполнена катетеризация правого предсердия с последующим ПДКТ-контролем. Далее биопсийными щипцами 2,4 мм с овальными браншами через манипуляционный катетер 7F взята биопсия из нижнего полюса опухоли (рис. 3).

В ходе гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования не были обнаружены признаки первичных сарком сердца (саркома интимы, ангиосаркома, рабдомиосаркома, метастаз меланомы); высказано предположение, что новообразование сердца является доброкачественным и может соответствовать гемангиоме.

При цитологическом исследовании дано заключение о наличии веретенчатой опухоли (рис. 4).

В последующем было принято решение выполнить хирургическое лечение по жизненным показаниям в условиях искусственного кровообращения. Выполнена резекция стенки правого предсердия с ушком, резекция дуги непарной вены в зоне впадения в верхнюю полую вену, опухоль мобилизована и удалена единым блоком (рис. 5).

При плановом гистологическом исследовании удаленного препарата опухоли сердца было установлено, что она представлена множественными эктазированными и анастомозирующими друг с другом сосудами различного калибра, гистологически сходными с артериолами, венулами и сосудами капиллярного типа; в части сосудов отмечались тромбы различной давности; клеточная атипия носила слабо выраженный характер, митотическая активность не определялась. Новообразование было классифицировано как гемангиома артерио-венозного типа (рис. 6).

Клинический случай №2

Пациентка М. 56 лет, обратилась по месту жительства с симптомами нарастающей правожелудочковой недостаточности и синкопальными эпизодами. В анамнезе у пациентки лимфома Ходжкина и системная красная волчанка.

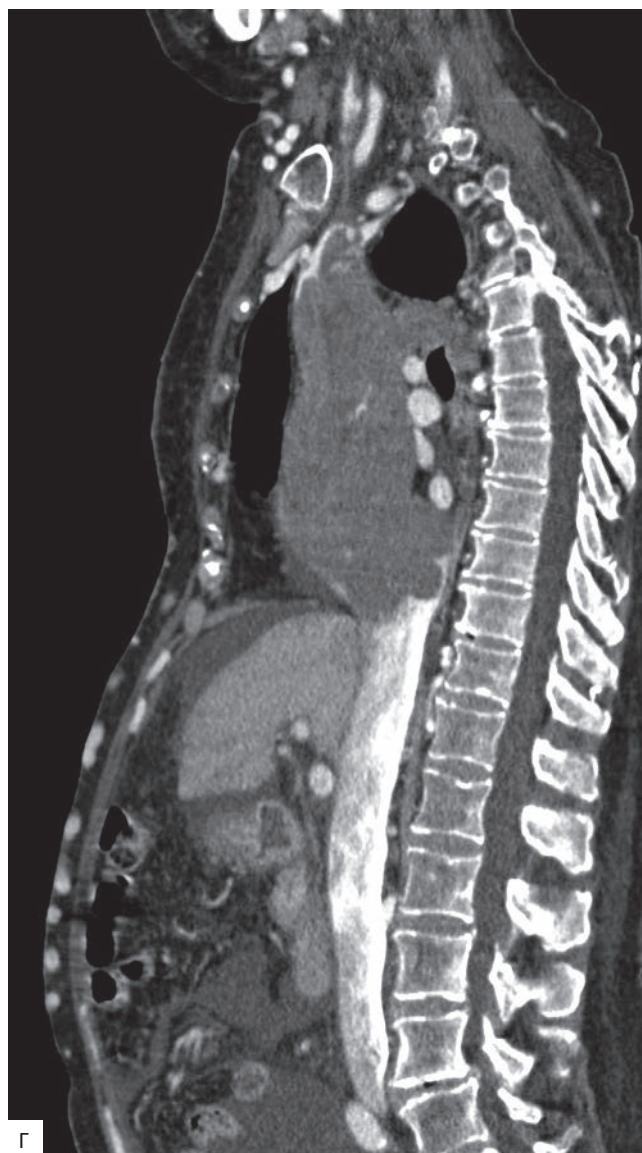
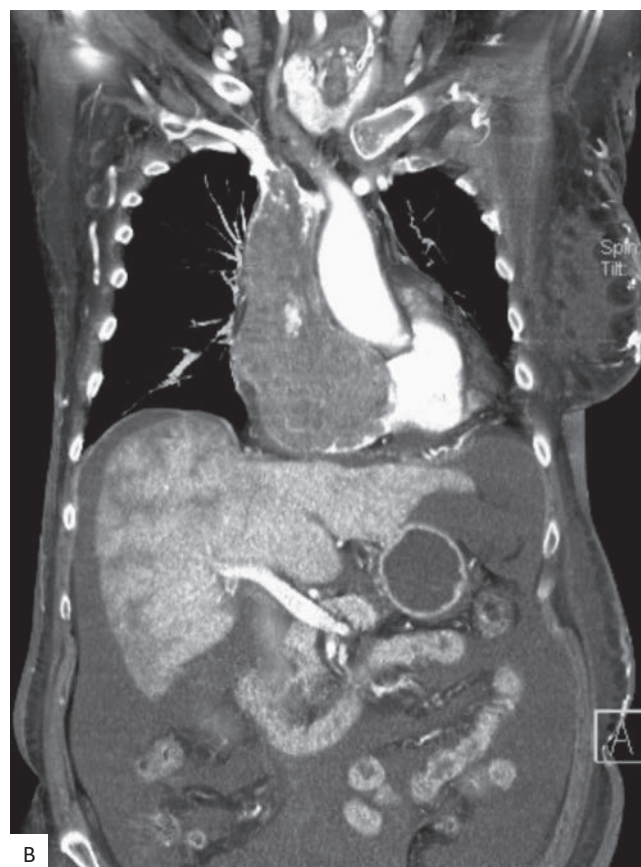
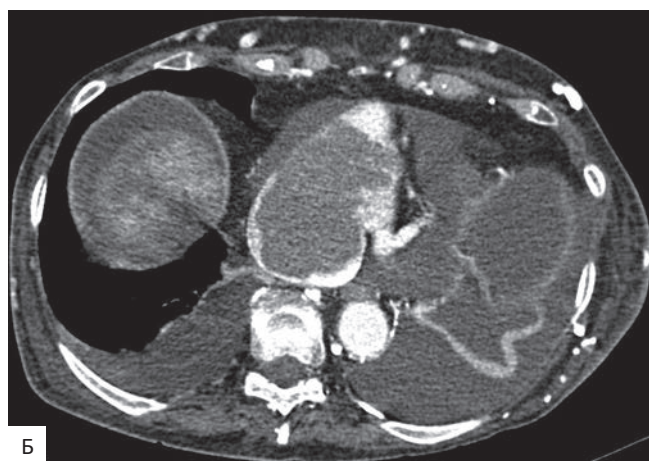


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Вся полость правого предсердия занимает опухолевое образование (А), которое перекрывает просвет трикуспидального клапана и распространяется в полость правого желудочка (Б), а также на верхнюю полую вену с переходом на правую и левую плечеголовые вены с опухолевым тромбозом левой подключичной вены (В) и распространением в интраперикардиальный и интрадиафрагмальный сегменты нижней полой вены (Г). Двусторонний плеврит, асцит

Fig. 1. Computed tomography of the chest and abdomen. The entire cavity of the right atrium is occupied by a tumor mass (A), which covers the lumen of the tricuspid valve and spreads into the right ventricular cavity (B), as well as into the superior vena cava with transition to the right and left brachial veins with tumor thrombosis of the left subclavian vein (B) and spreads into the intrapericardial and intradiaphragmatic segments of the inferior vena cava (Г). Bilateral pleuritis, ascites

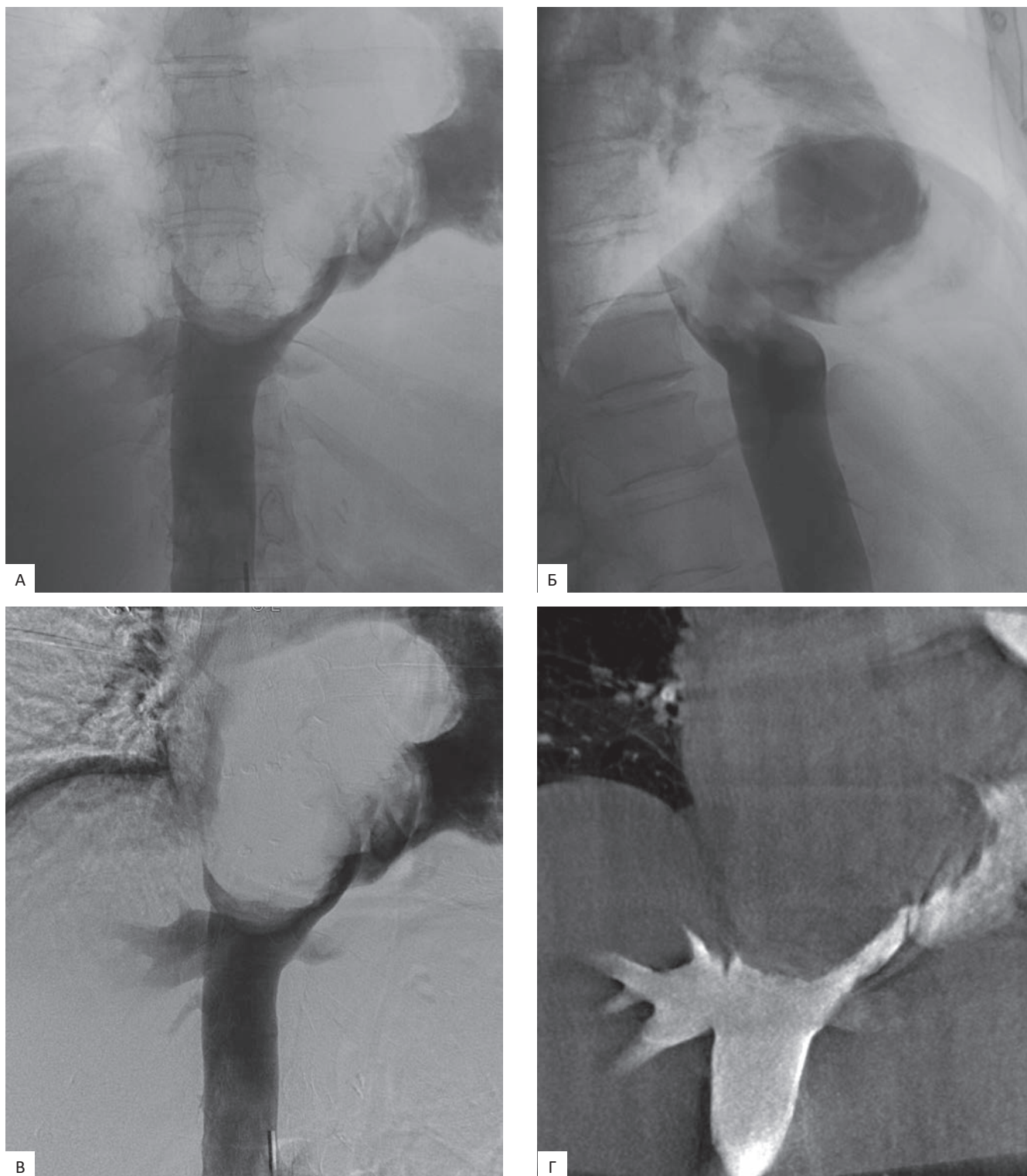


Рис. 2. Полипозиционная нижняя кава- и вентрикулография, плоскодетекторная компьютерная томография. При проведении диагностической ангиографии во фронтальной и сагиттальной проекции в режиме прямой (А, Б) и цифровой разностной ангиографии (В) трансфеморальным доступом отмечается дефект контрастирования просвета НПВ в интрадиафрагмальном и интраперикардальном сегментах, правого предсердия и частично правого желудочка, что подтверждено данными плоскодетекторной томографии (Г)

Fig. 2. Polyposition inferior cavagraphy and ventriculography, cone-beam computed tomography. During diagnostic angiography in frontal and sagittal projection in direct (A, Б) and digital subtractive angiography (В) by transfemoral access, a defect of contrasting of the vena cava inferior in the intradiaphragmatic and intrapericardial segments, right atrium and partially right ventricle was noted, which was confirmed by the data of cone-beam computed tomography (Г)

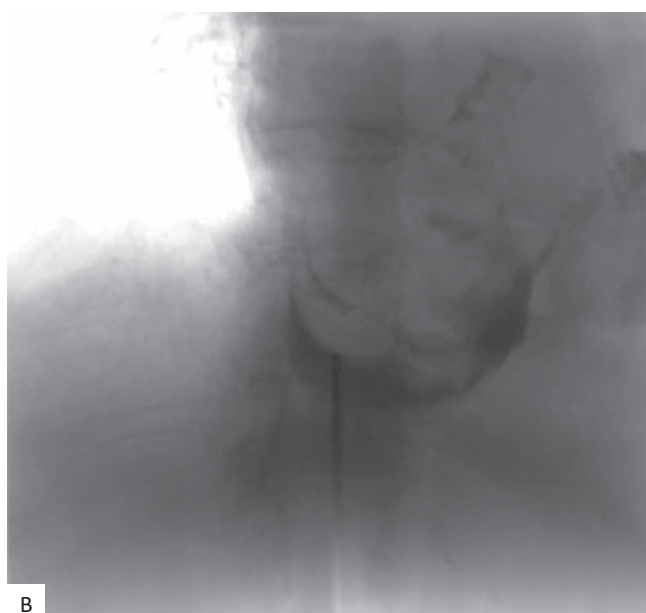
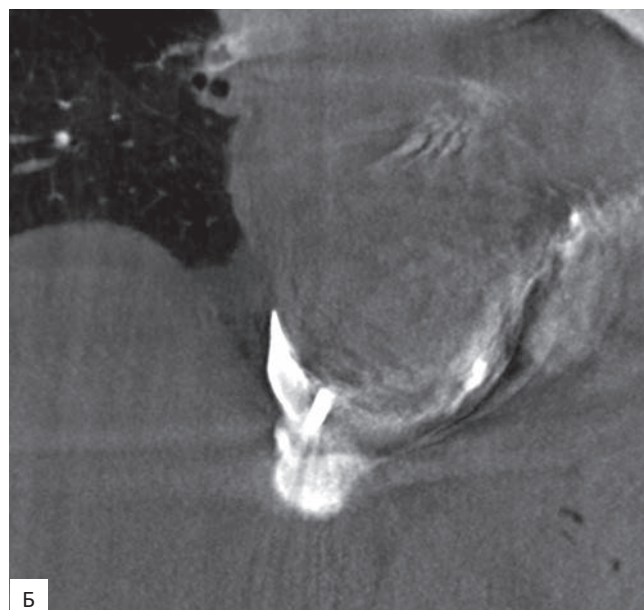
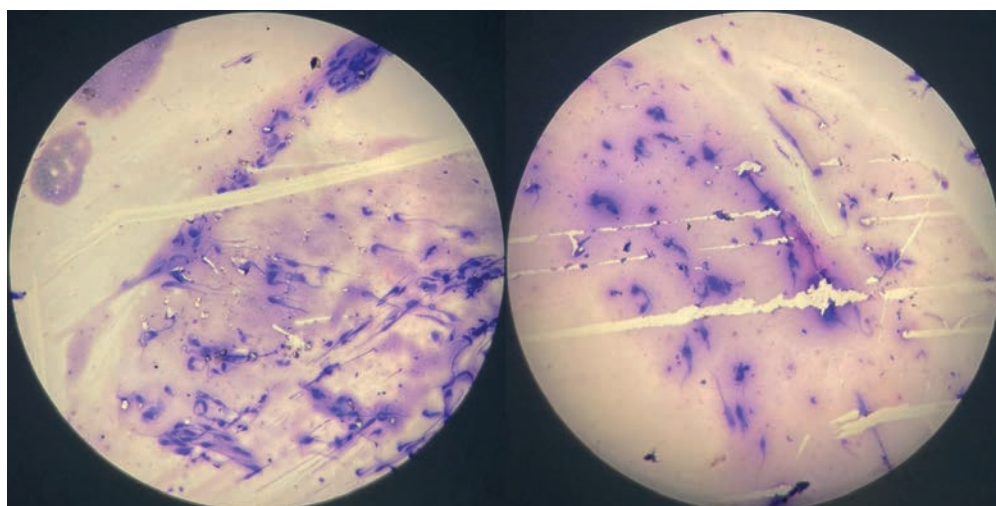


Рис. 3. Проведение биопсии под контролем рентгеноскопии и плоскодетекторной компьютерной томографии. Катетеризация правого предсердия и установка сосудистого интродюсера в зону предполагаемого места биопсии (А) с подтверждением точной локализации дистального отдела катетера по данным ПДКТ (Б) и получением материала через его просвет с помощью биопсийных щипцов (В)

Fig. 3. Biopsy under fluoroscopy and cone-beam computed tomography. Catheterization of the right atrium and placement of a vascular intraducter in the area of the proposed biopsy site (A) with confirmation of the exact localization of the distal part of the catheter according to CBCT data (B) and obtaining the material through its lumen using biopsy forceps (B)

Рис. 4. Цитограмма опухоли. В препарате обнаружены скопления и отдельно лежащие клетки с веретеновидной морфологией. Азур-эозин, увеличение $\times 20$

Fig. 4. Cytogram of the tumor. Clusters and single cells with spindle-shaped morphology are detected in the preparation. Azure-eosin, magnification $\times 20$



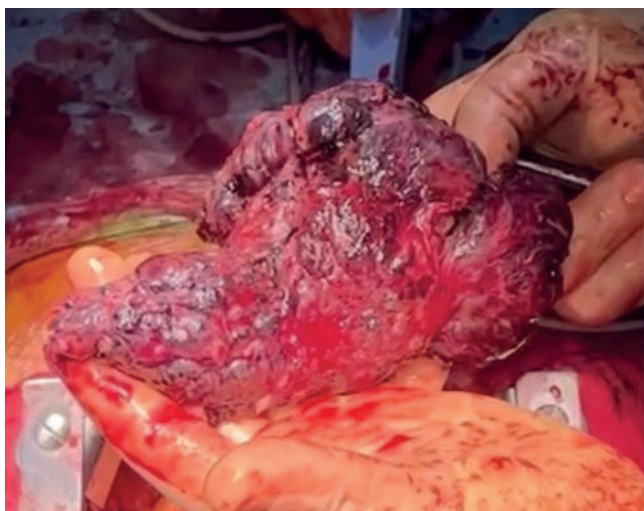


Рис. 5. Макропрепарат опухоли сердца
Fig. 5. The macro preparation of a cardiac tumor

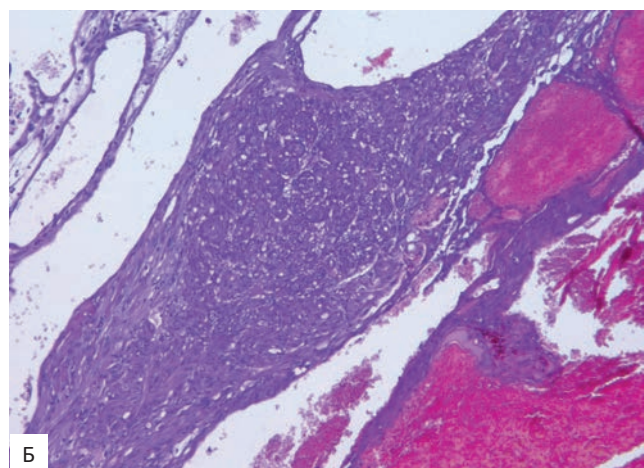
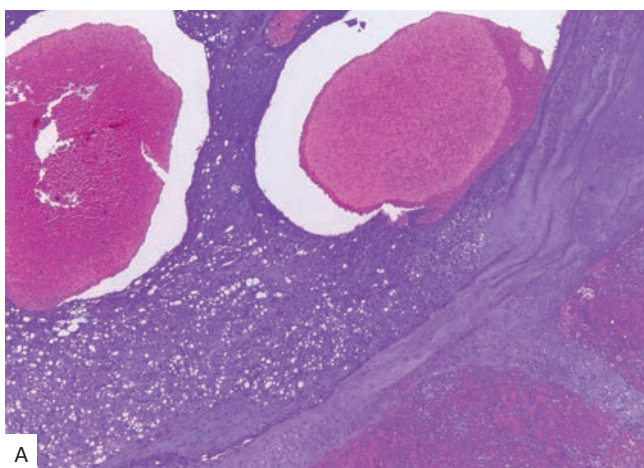


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. А — в миокарде обнаружен узел гемангиомы артериовенозного типа, представленной хаотично расположенными сосудами разного калибра. Часть сосудов переполнена кровью (верхняя половина снимка), в отдельных сосудах встречаются организованные тромбы (правый нижний угол снимка). В миокарде заметна вакуольная дистрофия. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 50$. Б — асимметричные прослойки сохраненного миокарда (центральная часть снимка) разделяют эктазированные и полнокровные сосуды гемангиомы. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$

Fig. 6. Immunohistochemical study of the operative material. A) An arteriovenous hemangioma nodule was found in the myocardium, represented by chaotically located vessels of different caliber. Some of the vessels are filled with blood (upper half of the image), organized thrombi are found in some vessels (lower right corner of the image). Vacuolar dystrophy is noticeable in the myocardium. Hematoxylin-eosin, magnification $\times 50$. Б — Asymmetric layers of preserved myocardium (central part of the image) separate ectasized and full blood vessels of hemangioma. Hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$

Также пациентка неоднократно госпитализировалась по месту жительства с двусторонним гидротораксом. При обследовании выявлена МР-картина новообразования правого желудочка с распространением в полость перикарда ($45 \times 42 \times 30$ мм), трикуспидальная регургитация III–IV ст.; двусторонний гидроторакс, компрессия прилежащих отделов легких; гидроперикард (рис. 7).

После дообследования пациентка была госпитализирована в НМИЦ онкологии им. Н.Н.

Блохина в экстренном порядке в связи с угрозой тампонады сердца. После дренирования обеих плевральных полостей отмечено улучшение общего состояния в виде уменьшения одышки и отеков. Для морфологической верификации опухоли проведена биопсия опухоли сердца.

Под контролем УЗИ и рентгеноскопии выполнена пункция правой внутренней яремной вены. Через ее просвет установлен сосудистый интродьюсер 7Ф, по струне-проводнику выполнена катетеризация правого желудочка. С по-

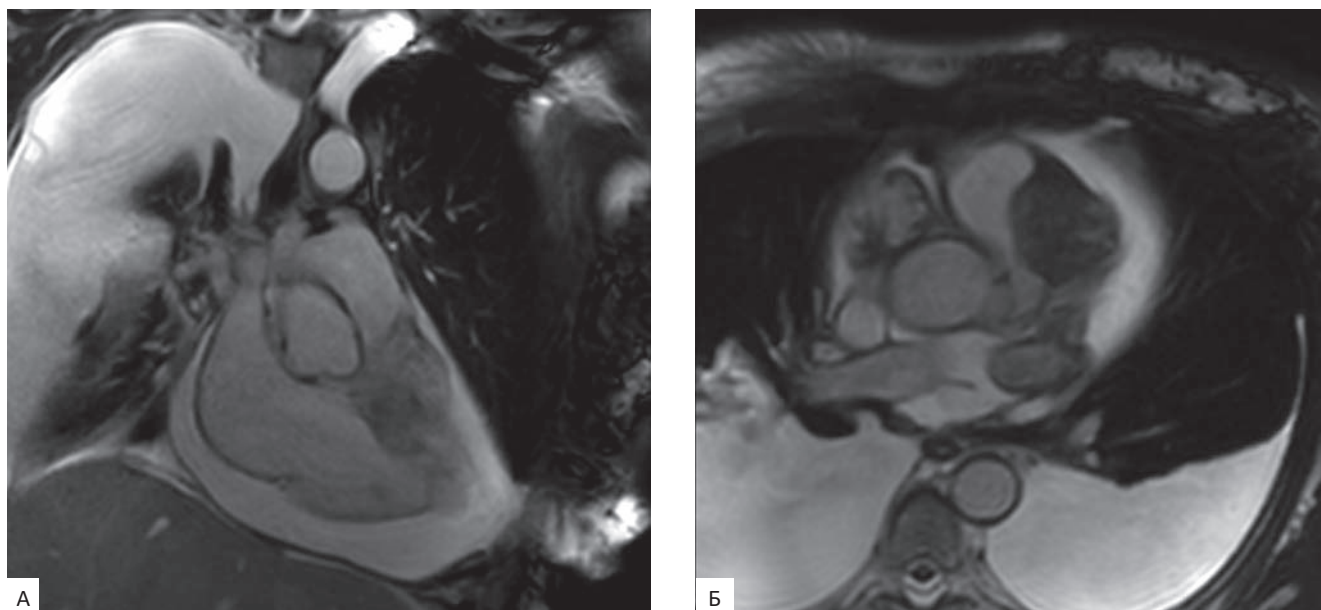


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография сердца. В стенке правого желудочка во фронтальной (А) и аксиальной (Б) проекциях определяется новообразование, которое пролоббировало в полость правого желудочка, частично перекрывая просвет устья легочного ствола, а также распространяется в полость перикарда. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард

Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the heart. In the wall of the right ventricle in frontal (A) and axial (B) projections, a neoplasm is determined, which lobbed into the right ventricular cavity, partially blocking the lumen of the pulmonary trunk orifice, and also spreading into the pericardial cavity. Bilateral hydrothorax, hydropericardium

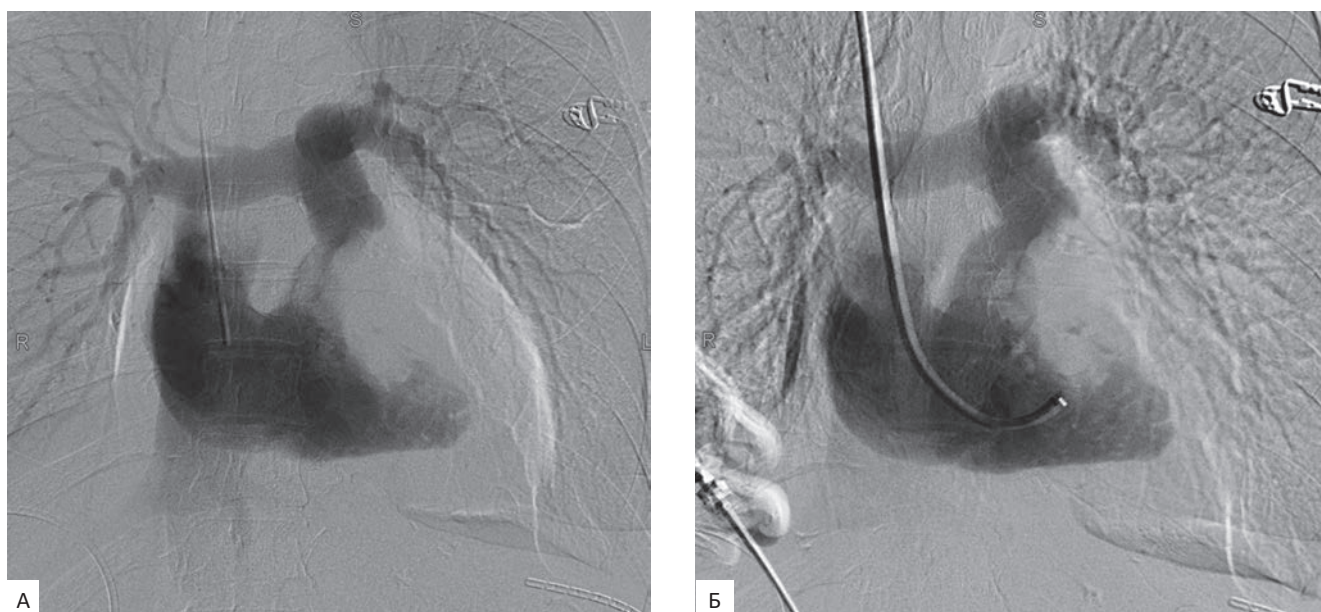


Рис. 8. Проведение биопсии под контролем рентгеноскопии и плоскодетекторной компьютерной томографии из образования правого желудочка. При проведении диагностической ангиографии во фронтальной проекции в режиме цифровой разностной ангиографии (А) трансъяремным доступом отмечается дефект контрастирования просвета правого желудочка. Выполнена катетеризация правого желудочка и установка сосудистого интрадьюсера в зону предполагаемого места биопсии (Б) и получение материала через его просвет с помощью биопсийных щипцов

Fig. 8. Biopsy under fluoroscopy and cone-beam computed tomography from the right ventricular mass. During diagnostic angiography in the frontal projection in the mode of digital subtraction angiography (A) by transjugular access, a defect of contrasting of the right ventricular lumen was noted. The right ventricle was catheterized and a vascular intraducter was placed in the area of the proposed biopsy site (B) and the material was obtained through its lumen using biopsy forceps

мощью биопсийных щипцов 2,0 мм типа «Аллигатор» получен материал для цитологического и гистологического исследования (рис. 8). После завершения инструмент извлечен по проводнику, установлен яремный катетер. Проведено цитологическое и гистологическое исследование.

При цитологическом исследовании определяется злокачественная мезенхимальная опухоль (рис. 9).

При гистологическом исследовании, принимая во внимание клиническую картину и данные ЭхоКГ, новообразование сердца было расценено как миксома (рис. 10). В связи с типичным строением опухоли проведение ИГХ исследования не выполнялось.

Проведение оперативного лечения миксомы правого желудочка на фоне сопутствующих заболеваний и морфологии опухоли признано нецелесообразным.

Обсуждение

В зависимости от анатомической локализации новообразования сердца подразделяются на первичные, встречающиеся сравнительно редко (0,0017–0,28 %), и вторичные, доля которых заметно выше (2,3–18,3 %) [3]. В 80 % случаев первичные опухоли сердца являются доброкачественными (миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы, гемангиомы, фиброзеластомы

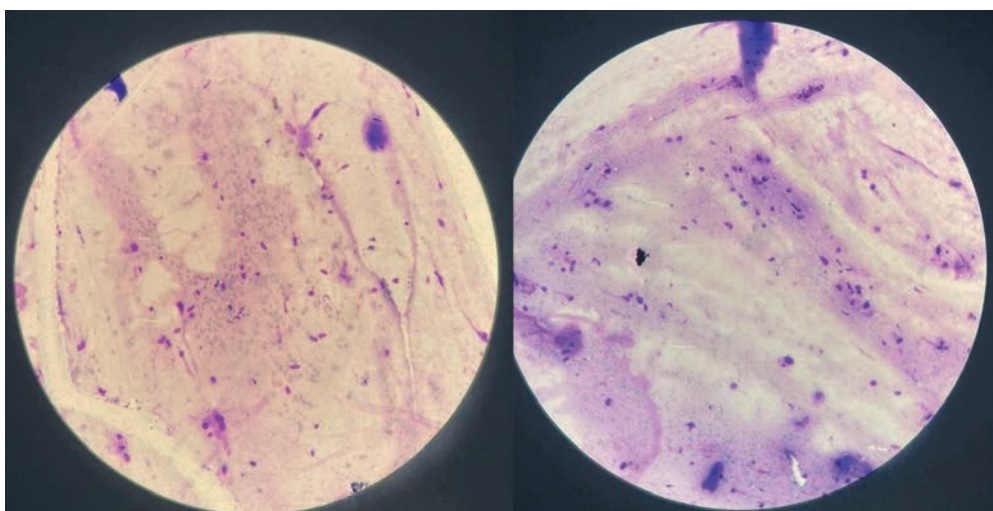


Рис. 9. Цитограмма опухоли. В препарате обнаружены отдельно лежащие клетки с веретеновидной морфологией. Азур-эозин, увеличение $\times 20$

Fig. 9. Cytogram of the tumor. Separate cells with spindle-shaped morphology are detected in the preparation. Azure-eosin, magnification $\times 20$

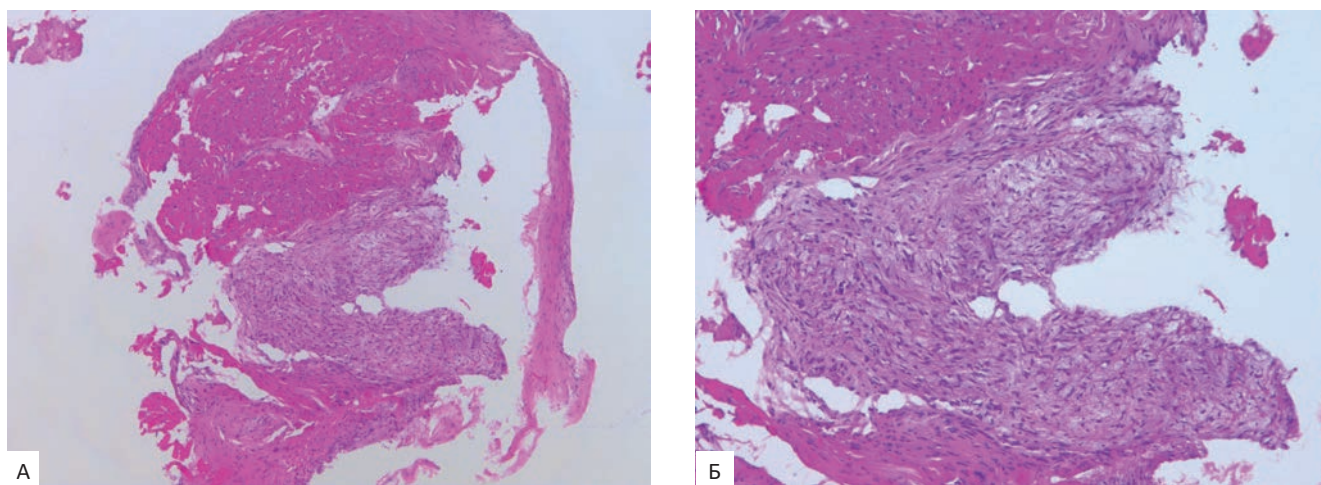


Рис. 10. Морфологическое исследование операционного материала. А — в центральной части снимка среди волокон миокарда отмечается разрастание миксомы типичного строения. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 50$. Б — разрастание миксомы в миокарде. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$

Fig. 10. Morphologic study of the operative material. А — In the central part of the image, a myxoma overgrowth of typical structure is noted among myocardial fibers. Hematoxylin-eosin, magnification $\times 50$. Б — Myxoma overgrowth in myocardium. Hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$

и др.), тогда как оставшиеся представлены высокозлокачественными саркомами (рабдомиосаркомы, саркома интимы, ангиосаркомы и др.). Вторичные опухолевые поражения сердца могут носить как метастатический характер (лимфомы — 20 %), так и представлять собой врастание первичной опухоли другой локализации (рак легкого (37 %), молочной железы (7 %), пищевода (6 %)) [1, 7].

Лечение пациентов с опухолями сердца определяется морфологическим типом новообразования, наличием или отсутствием метастазов, клинических проявлений и соматического статуса пациента. Доброкачественные опухоли сердца зачастую подлежат хирургическому лечению (резекции), при этом вероятность рецидива достигает 6 % [1, 2]. В ряде случаев (аритмия, обструкция кровотока) можно рассмотреть оперативное лечение в виде трансплантации сердца. Отдельно стоит выделить рабдомиомы, которые встречаются чаще в детском возрасте, и при отсутствии клинических проявлений оперативное лечение не должно применяться, так как в 50 % случаев они могут спонтанно регрессировать [1].

Тактика лечения злокачественных опухолей сердца должна быть обсуждена мультидисциплинарной командой с участием всех необходимых в конкретном случае профильных специалистов. Хирургическое лечение должно быть, по возможности, максимально радикальным. Jaskirat S. Randhawa et al в своем исследовании показали лучшую выживаемость пациентов, которые подлежали мультимодальному лечению (неoadъювантная химиотерапия и хирургия) по сравнению с пациентами, которым было проведено только хирургическое лечение или химиотерапия, 36,5 и 14,1 мес соответственно [8].

Для выбора наиболее верной тактики лечения необходимо во всех случаях добиваться морфологической верификации типа новообразования. Существуют несколько методов биопсии сердца: открытая, прямая чрескожная, эндомиокардиальная.

Открытая биопсия сердца в настоящее время применяется редко, ввиду высокой травматичности, необходимости общей анестезии и длительного периода реабилитации. Данный метод применяется при невозможности использования мини-инвазивных вмешательств, а также при обструкции опухолью полостей сердца или сердечной недостаточности [9].

Ying Xie et al продемонстрировали свой клинический опыт использования core-биопсии

опухоли сердца на 12 пациентах. Биопсия была успешна в 91,7 % случаев. Исследователи описывают меньшие затраты времени на биопсию (8–17 мин) и отсутствие осложнений [6].

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является современным и относительно безопасным методом биопсии опухолей сердца. Выполняют данную процедуру обычно под контролем рентгеноскопии и эхокардиографии (интракардиальной (ICE — Intracardiac echocardiography), трансторакальной (TTE — Transthoracic echocardiography), транsezофагеальной (TEE — Transesophageal echocardiography). В литературе широко описаны методики использования ЭМБ в кардиологии и трансплантологии [10–13].

ЭМБ рекомендуется для диагностики опухолей сердца, если потенциальная польза от процедуры превышает риски. Возможность получения гистологического материала позволяет быстро начать соответствующую терапию.

Однако, как и при любой инвазивной процедуре, при проведении ЭМБ могут наблюдаться нежелательные осложнения. Chimenti and Frustaci в своем исследовании оценили вероятность появления осложнений у 6617 пациентов (ЭМБ левого желудочка — 3549, ЭМБ правого желудочка 3068). Наиболее серьезные осложнения: перфорация с кардиальной тампонадой (3 (0,08 %) и 9 (0,29 %) пациентов), перикардиальная эффузия без перикардиоцентеза (1 (0,028 %) и 5 (0,16 %) пациентов), эмболия головного мозга с транзиторной церебральной ишемией (8 (0,22 %) и 0 пациентов). Также наблюдались желудочковая и наджелудочковая транзиторные аритмии (6 (0,17 %) и 4 (0,13 % пациента), транзиторная блокада сердца (0 и 2 (0,06 %) пациента), транзиторная боль в груди (7 (0,19 %) и 6 (0,19 %) пациентов) и интрамиокардиальная гематома (1 (0,028 %) и 0 пациентов) [12, 14]. Стоит отметить, что в нашей клинической практике осложнений не отмечалось.

Marco Zanobini et al описывают возможности визуализации интракардиальной эхокардиографии. Сообщается о более точной навигации биоптома по сравнению с рентгеноскопическим методом и отсутствием необходимости общей анестезии по сравнению с 2D- или 3D-чреспищеводной эхокардиографией [3].

Shih-Chi Liu et al в своей отмечают преимущества рентгеноскопической ЭМБ. При наличии у пациента электрокардиостимулятора, искусственных клапанов сердца и иных инородных тел, проведение ЭМБ под контролем ЭхоКГ затруднительно или невозможно [15].

Вывод

Опухоли сердца — группа редких и серьезных заболеваний, требующая скорейшего начала терапии. Эндомиокардиальная биопсия является современным и надежным методом, позволяющим безопасно получить материал для верификации и спланировать своевременное лечение. Технология ПДКТ позволяет прицельно полипозиционно определить место забора материала и обезопасить и ускорить процедуру.

Список литературы / References

1. Poterucha TJ, Kochav J, O'Connor DS, Rosner GF. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(8):66. Published 2019 Jun 27. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0662-1>
2. Ekmektzoglou KA, Samelis GF, Xanthos T. Heart and tumors: location, metastasis, clinical manifestations, diagnostic approaches and therapeutic considerations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(8):769-77. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3282f88e49>.
3. Zanobini M, Dello Russo A, Saccocci M, et al. Endomyocardial biopsy guided by intracardiac echocardiography as a key step in intracardiac mass diagnosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Jan 30;18(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0749-9>. PMID: 29382308; PMCID: PMC5791188.
4. Lima, Paulo Ruiz Lucio de and Pedro Luís Reis Crotti. Tumores cardíacos malignos Malignant cardiac tumours. 2004.
5. Thant KP, Iliff J, Kepreotis SV, et al. Multimodal Imaging and Endomyocardial Biopsy in the Assessment and Diagnosis of a Cardiac Melanoma. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(9):e012953. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.012953>
6. Xie Y, Hong ZL, Zhao YC, et al. Percutaneous ultrasound-guided core needle biopsy for the diagnosis of cardiac tumors: Optimizing the treatment strategy for patients with intermural and pericardial cardiac tumors. *Front Oncol*. 2022;12:931081. Published 2022 Aug 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.931081>.
7. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, et al. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):219-28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70093-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70093-0).
8. Randhawa JS, Budd GT, Randhawa M, et al. Primary Cardiac Sarcoma: 25-Year Cleveland Clinic Experience. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):593-9. <https://doi.org/10.1097/COC.000000000000106>
9. Lehtonen JY, Jokinen JJ, Holmström M, Kupari M. Open chest core needle biopsy of left ventricle in the evaluation of suspected focal myocardial inflammation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(6):e99-e102. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.03.016>
10. Благова ОВ, Сулимов ВА, Недоступ АВ, Коган ЕА. Опыт проведения биопсии миокарда в терапевтической клинике: отбор пациентов, непосредственные результаты, значение в выборе тактики лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(5):82-92.
Blagova OV, Sulimov VA, Nedostup AV, Kogan EA. Experience of performing myocardial biopsy in a therapeutic clinic: selection of patients, immediate results, significance in choosing treatment tactics. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(5):82-92 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-5-82-92>.
11. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245-74. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.10.001>.
12. Porcari A, Baggio C, Fabris E, et al. Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):123-35. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10247-5>.
13. Sun BJ, Lee J. Intracardiac echocardiography for guiding biopsy of cardiac tumors: a novel noninvasive technique. *Interv Cardiol*. (2015);7(6):537-42.
14. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation*. 2013;128(14):1531-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.13.001414>.
15. Liu SC, Chiu FC, Liao MT, Wang YC, Hwang JJ. Catheter-Based Techniques of Transvenous Intracardiac Tumor Biopsy Without Echocardiography Guidance. *Int Heart J*. 2021;62(6):1442-4. <https://doi.org/10.1536/ihj.21-44>.

Участие авторов

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

Погребняков И.В., Козлова М.А., Козлов Н.А.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь.

Долгушин Б.И.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь, редактирование.

Authors' participation

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

Pogrebnyakov I.V., Kozlova M.A., Kozlov N.A.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance.

Dolgushin B.I.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance, editing.

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

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

Для корреспонденции*: Баймашев Артур Шамильевич — врач-ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-0299-7794>, e-mail: baimashev.artur@yandex.ru, phone +7 (964) 843-25-53.

Погребняков Игорь Владимирович — к.м.н., заведующий отделением, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>.

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, Москва; <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>.

Козлова Марина Александровна — врач клинической лабораторной диагностики цитологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; <https://orcid.org/0009-0002-9738-2350>.

Козлов Николай Александрович — к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>.

Загидуллина Альбина Азатовна — врач-ординатор, ФГАОУ «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>; eLibrary SPIN: 6569-7261.

Information about the authors:

Contact*: Artur Sh. Baimashev — <https://orcid.org/0000-0002-0299-7794>, e-mail: baimashev.artur@yandex.ru

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

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

Marina A. Kozlova — <https://orcid.org/0009-0002-9738-2350>

Nikolay A. Kozlov — <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Albina A. Zagidullina — <https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-73-81>

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ МЕТАХРОННЫЙ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПИЩЕВОДА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Гладилина И.А.^{*1,2}, Черных М.В.¹, Ищанов Д.Г.¹, Сухова Е.А.², Абу-Хайдар О.Б.¹, Трякин А.А.¹, Рябова В.Е.¹, Лебеденко И.М.^{1,3}, Тулин П.Е.¹, Иванов С.М.¹

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.

³ Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ; Россия, 115409, Москва, Каширское шоссе, 31.

Реферат

Заболеваемость первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) в России неуклонно увеличивается в связи повышением частоты выявления метакронных опухолей. Подобная тенденция наблюдается и при раке пищевода (РП). Успехи в диагностике и лечении РП привели к увеличению продолжительности жизни больных после излеченной первичной опухоли и в свою очередь, к увеличению частоты выявления второй опухоли. Чем больше продолжительность жизни больных РП, тем выше вероятность развития второй опухоли. ПМЗН пищевода относятся к одной из наименее изученных проблем в современной онкологии, что усложняет выбор тактики лечения, поскольку не существует стандартов ведения таких пациентов. В данной статье отражен мультидисциплинарный и индивидуальный подход к лечению пациента с первично-множественным метакронным неоперабельным плоскоклеточным раком среднелюбного и нижнелюбного отделов пищевода. Пациенту проведена химиолучевая терапия (ХЛТ) с полным эффектом, с отсутствием постлучевых повреждений и улучшением качества жизни.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, первично-множественный метакронный рак пищевода, химиотерапия, самостоятельная химиолучевая терапия, дистанционная лучевая терапия

Для цитирования: Гладилина И.А., Черных М.В., Ищанов Д.Г., Сухова Е.А., Абу-Хайдар О.Б., Трякин А.А., Рябова В.Е., Лебеденко И.М., Тулин П.Е., Иванов С.М. Первично-множественный метакронный неоперабельный плоскоклеточный рак пищевода: клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):73-81. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-73-81>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Клинический случай. **Поступила:** 20.11.2024. **Принята к публикации:** 11.02.2024. **Опубликована online:** 26.03.2024.

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-73-81>

METACHRONOUS MULTIPLE PRIMARY INOPERABLE SQUAMOUS CANCER OF THE ESOPHAGUS: CASE REPORT

© Irina A. Gladilina^{1,2*}, Marina V. Chernykh¹, Damir G. Ishchanov¹, Ekaterina A. Sukhova², Omar B. Abu-Haidar¹, Aleksey A. Tryakin¹, Veronika E. Ryabova¹, Irina M. Lebedenko^{1,3}, Pavel E. Tulin¹, Stanislav M. Ivanov¹

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

² Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova Street, Moscow, Russia, 117997.

³ National Research Nuclear University MEPhI; 31 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115409.

Abstract

The incidence of primary multiple malignant neoplasms (PMMN) in Russia is steadily increasing due to the increasing frequency of detection of metachronous tumors. A similar trend is observed in esophageal cancer (EC). Advances in the diagnosis and treatment of cancer have led to an increase in the life expectancy of patients after a cured primary tumor and, in turn, to an increase in the detection rate of a second tumor. The longer life expectancy of patients with cancer, the higher the likelihood of developing a second tumor. PMMN of the esophagus is one of the least studied problems in modern oncology, which complicates the choice of treatment tactics, since there are no standards for the management of such patients. This article reflects a multidisciplinary and individual approach to the treatment of a patient with primary multiple metachronous inoperable squamous cell carcinoma of the middle and lower thoracic esophagus. The patient underwent chemoradiotherapy (CRT) with full effect, with no post-radiation damage and improved quality of life.

Key words: squamous cell carcinoma of the esophagus, multiple primary metachronous cancer of the esophagus, chemotherapy, independent chemoradiotherapy, external beam radiotherapy

For citation: Gladilina IA, Chernykh MV, Ishchanov DG, Sukhova EA, Abu-HaidarOB, Tryakin AA, Ryabova VE, Lebedenko IM, Tulin PE, Ivanov SM. Metachronous Multiple Primary Inoperable Squamous Cancer of the Esophagus: Case Report. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):73-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-73-81>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Case report. **Received:** 20.11.2024. **Accepted for publication:** 11.02.2024. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

В 2020 г. в мире зарегистрировано 604 100 новых случаев РП и 544 100 смертей от него. Это восьмой по частоте диагностируемый вид новообразования, на долю которого приходится 3 % всех случаев рака. В 85 % (512 500 случаев) выявлялся плоскоклеточный РП, а в 14 % (85 700 случаев) — аденокарцинома пищевода. Показатели заболеваемости и смертности в 2–3 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности наблюдаются в Восточной Азии, Южной и Восточной Африке, а самые низкие — в Западной Африке и Центральной Америке [1–3].

В России в структуре злокачественных заболеваний РП составляет около 3 % от новообразований всех локализаций. В 2021 г. в Российской Федерации выявлено 5974 случаев РП у пациентов мужского пола и 1805 — у пациенток женского пола. Больше число случаев РП регистрируется в республике Татарстан, Нижегородской области, республике Башкортостан. На втором месте по распространенности РП наблюдается в Центральном ФО: 1372 случая среди мужчин и 355 случаев среди женщин. В России средний возраст пациентов с установленным диагнозом РП составляет 65 лет. Абсолютное число умерших от РП на 2021 г. составляет 5040 случаев среди мужчин и 1441 — среди женщин. I–II стадии заболевания диагностируются только у 35,5 % больных РП. Чаще наблюдаются местнораспространенный РП. III стадия заболевания диагностируется у 33,6 % больных, а IV стадия заболевания — у 30,9 % [4].

Плоскоклеточный РП является наиболее распространенным гистологическим типом в Восточной Европе и Азии, а аденокарцинома чаще регистрируется в Северной Америке и Западной Европе [5]. Факторами риска развития плоскоклеточного РП являются низкий социально-экономический статус, употребление табака, алкоголя, горячих напитков и нитрозаминов. При аденокарциноме пищевода к факторам риска относится пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение и употребление табака [6–8].

Операция является основным методом лечения больных РП. Прогноз РП различается на разных стадиях. Результаты только хирургического лечения больных с резектабельным местнораспространенным РП ($T_{1-2}N_1M_0$, $T_3-T_4 N_{0-1}M_0$ стадий) остаются неудовлетворительными в связи с низкой частотой выполнения R0 резекций и неудовлетворительными показателями

5-летней общей выживаемости, не превышающими 16 %. С целью увеличения выживаемости больных местнораспространенным РП проводится предоперационная ХЛТ или химиотерапия (ХТ). Показатели 5-летней выживаемости при раннем РП составляет более 70 %.

Самостоятельная ХЛТ является альтернативным методом лечения больных с нерезектабельными опухолями. Применение самостоятельной лучевой терапии (ЛТ) в монорежиме ограничено в связи с ее низкой эффективностью. Проспективное рандомизированное исследование 3 фазы RTOG 85-01 продемонстрировало, что одновременная ХЛТ улучшает общую выживаемость у больных местнораспространенным РП по сравнению с ЛТ в монорежиме. После самостоятельной ЛТ больные не переживают 5-летний срок, а после ХЛТ 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 26 % [9].

Частота выявления ПМЗН в России неуклонно растет. В 2021 г. впервые зарегистрировано 58 217 ПМЗН, что составляет 10 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО). Данные по отдельным нозологическим группам в Российской Федерации, к сожалению, пока не ведутся [4]. В структуре заболеваемости ПМЗН преобладают метакхронные опухоли (73 %). По данным электронного поиска исследований в базах PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase и Scopus, проводимого до ноября 2022 г., частота встречаемости метакхронных ПМЗН при плоскоклеточном РП в мире варьирует от 13,8 до 26,8 %. К причинно-следственным факторам развития метакхронных ПМЗН рассматривается рост заболеваемости в целом, улучшение диагностики и лечения ЗНО, а также увеличение продолжительности жизни больных, что увеличивает потенциальные возможности возникновения новых опухолей [1, 3].

Факторами риска развития метакхронных ПМЗН пищевода являются: возраст, ПМЗН в анамнезе и курение табака. Чаще всего вторая опухоль локализуется в области головы и шеи (31,12 %), в пищеводе (20,52 %), в желудке (19,43 %) и в легких (8,82 %). Реже метакхронные опухоли ПМЗН пищевода наблюдаются в толстой кишке, предстательной железе, молочной железе, печени и других локализациях (табл. 1) [10–14].

Данные по тактике лечения таких пациентов спорны. В исследовании Otowa et al и Lee et al было доказано, что хирургическое лечение ПМЗН при РП было переносимым и имело хороший прогноз. Однако в исследовании Natsugoe

Таблица 1. Локализация вторичной опухоли при метакронных ПМЗО пищевода

Table 1. Localization of a secondary tumor in metachronous esophageal squamous cell carcinoma

Локализация вторичной опухоли	Частота встречаемости вторичной опухоли, %
голова и шея	31,12
пищевод	20,52
желудок	19,43
легкие	8,82
толстая кишка	5,65
гепатобиллиарный тракт	4
другие	менее 3

et al [14] выявлен более высокий уровень послеоперационной смертности (8,5–9,3 %) при ПМЗН, ассоциированных с РП. Пациенты с ПМЗН, получавшие комбинированную терапию на основе хирургического вмешательства (хирургическое вмешательство в сочетании с ХТ или ЛТ), имели более длительное время выживания, чем те, которым было выполнено оперативное лечение [12–15]. Довольно часто возникают трудности в выборе тактики лечения у пациентов с ПМЗН, поэтому требуется мультидисциплинарный и индивидуальный подход к лечению.

Клинический случай

Жалобы

Мужчина 67 лет. На момент осмотра предъявляет жалобы на бессонницу, снижение аппетита, повышенное чувство беспокойства, тревожности, подавленности, слабость.

Анамнез заболевания

Считает себя больным с 2012 г., когда обратился в НМИЦ им Н.Н. Блохина с жалобами на затруднение глотания при прохождении жидкой пищи, умеренные боли в эпигастральной области. На основании комплексного обследования был и поставлен диагноз: плоскоклеточный рак нижнегрудного отдела пищевода cT₃N₂M₀. Больному с 13.02 по 13.04.2012 г. проведено 2 курса индукционной ХТ по схеме паклитаксел 330 мг + цисплатин 140 мг. Отмечена частичная регрессия опухоли, пораженных лимфатических узлов (ЛУ). С 05.04 по 22.06.2012 г. больному выполнена ХЛТ. ЛТ выполнялась на область нижнегрудного отдела пищевода, кардиального отдела желудка, параэзофагеальных, парагастральных ЛУ РОД 2 Гр, СОД 40 Гр с бустом на ложе первичной опухоли РОД 2 Гр,

СОД 28 Гр. ЛТ проводилась на фоне ХТ по схеме паклитаксел 100 мг + цисплатин 40 мг в 1, 8 и 15 дни радиотерапии. Отмечена полная регрессия первичной опухоли и регионарных ЛУ. Пациент проходил ежегодное обследование. Ремиссия в течении 11 лет. При контрольном обследовании в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у больного в феврале 2023 г. выявлена вторая опухоль в среднегрудном отделе пищевода.

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания: у пациента в анамнезе хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка по 1 типу, недостаточность митрального клапана 1 степени, недостаточность трехстворчатого клапана 1 степени. Аллергические реакции отрицает. Вредные привычки: курение с 20 лет по настоящее время.

Семейный анамнез

Семейный анамнез не отягощен.

Физикальное обследование

Общее состояние по шкале ECOG 0. Лимфатические узлы не пальпируются.

Лабораторные исследования

Лабораторные данные показали уровень гемоглобина 14,5 г/дл, количество эритроцитов $5,02 \times 10^{12}$, лейкоцитов — $11,3 \times 10^9$, лимфоцитов — 1,7 тыс/мкл, тромбоцитов — 250×10^{12} , уровень креатинина составлял 108 мкмоль/л, уровень общего билирубина 14,6 мкмоль/л, мочевины — 4,1 мкмоль/л, общий белок — 76,6 г/л. По данным электрокардиографии ритм синусовый 63 уд в 1 мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Гипертрофия миокарда левого желудочка. По данным Эхо-Кг стенки аорты не изменены. Восходящий отдел аорты не расширен. Уплотнение створок митрального клапана. Размеры камер сердца в пределах нормы. Гипертрофии миокарда левого желудочка нет. Систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная. Зоны нарушения локальной сократимости не выявлены. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка по 1 типу. Фракция выброса по Тейхольцу 63 %, по Симпсону 61 %. Недостаточность митрального клапана 1 ст. Недостаточность трехстворчатого клапана 1 ст. Признаков легочной гипертензии не выявлено. СДЛА = 24 мм рт ст. Физиологическое количество жидкости в полости перикарда.

Инструментальные исследования

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) на уровне 28 см от резцов определяется проксимальная граница мелкобугристой

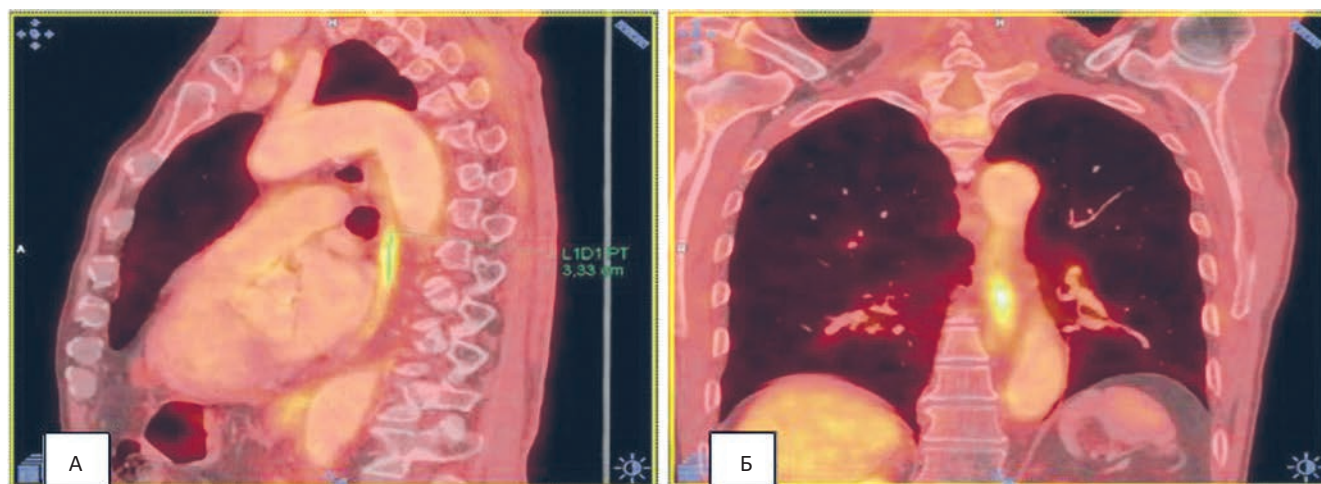


Рис. 1. ПЭТ/КТ от основания черепа до середины бедра с применением ^{18}F -ФДГ до лечения. А, Б — очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ в стенках среднегрудного отдела пищевода с SUV_{max} 4,83, протяженностью 3,3 см
Fig. 1. PET/CT from the base of the skull to the middle of the thigh using ^{18}F -FDG before treatment. A, Б — foci of pathological accumulation of ^{18}F -FDG in the walls of the mid-thoracic esophagus with SUV_{max} 4.83, length 3.3 cm

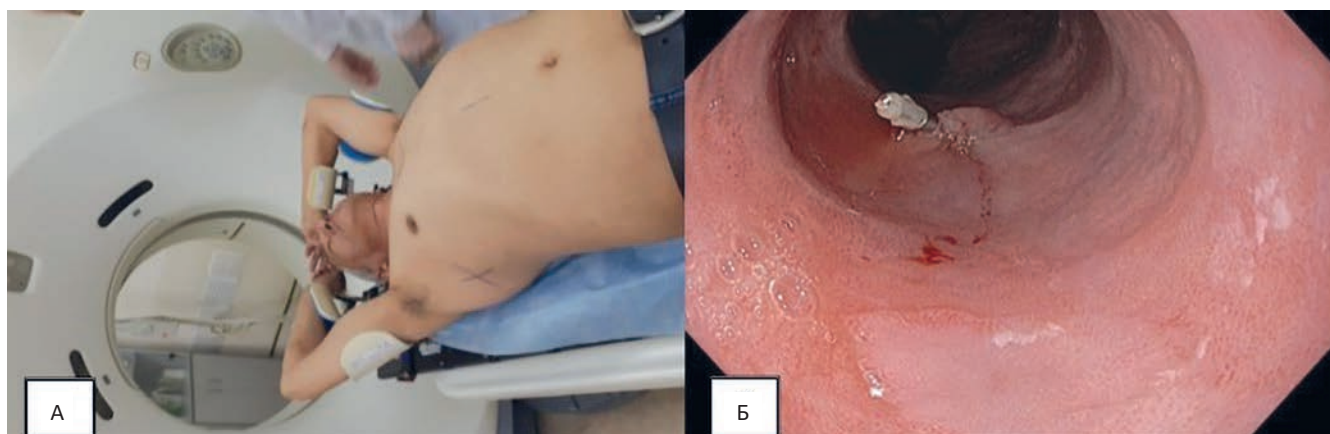


Рис. 2. А — топометрическая подготовка на разметочном компьютерном томографе GE Lightspeed с толщиной среза 0,25 см, с использованием фиксирующего приспособления mamaboard, Б — установка рентгеноконтрастных навигационных клипс под эндоскопическим контролем

Fig. 2. А — topometric preparation on a GE Lightspeed marking computed tomograph with a cut thickness of 0.25 cm, using a mamaboard fixing device, Б — installation of X-ray contrast navigation clips under endoscopic control

опухолевой инфильтрации стенки пищевода. Дистальная граница опухоли определяется на уровне 31 см от резцов. Зубчатая линия определяется на уровне 39 см от резцов.

По данным эндоскопической ультрасонграфии (EUS) стенки пищевода: эндосонографические признаки наличия опухолевой инфильтрации слизистого и подслизистого слоев стенки.

По данным ПЭТ/КТ получены данные о наличии опухолевой ткани с гиперметаболической активностью ^{18}F -ФДГ в стенках среднегрудного отдела пищевода с SUV_{max} 4,83, протяженностью 3,3 см, без структурных изменений по КТ. Толщина стенок нижнегрудного отдела

пищевода 10 мм, без гиперфиксации РФП. Лимфоузлы медиастинальные, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не увеличены, без гиперфиксации РФП (рис. 1).

Морфологический диагноз: плоскоклеточный рак G2.

Заключительный диагноз

ПМЗН: 1) Плоскоклеточный рак среднегрудного отдела пищевода $\text{cT}_{1b}\text{N}_0\text{M}_0$, IB ст.

2) Плоскоклеточный рак нижнегрудного отдела пищевода $\text{cT}_3\text{N}_2\text{M}_0$, IIIB ст. Состояние после индукционной ХТ и самостоятельной ХЛТ с 13.02 по 22.06.2012 г.

Сопутствующие заболевания: ХОБЛ. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка по 1 типу. Недостаточность митрального клапана 1 ст. Недостаточность трехстворчатого клапана 1 ст.

Определение нутритивного статуса по шкале Nutritional Risk Screening (NRS): 0 баллов (низкий риск нутритивной недостаточности).

Оценка общего состояния больного: шкала EGOG 0 баллов.

Химиолучевая терапия

С учетом анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний, высоким риском развития осложнений во время проведения операции и после нее больному противопоказано проведение хирургического лечения. В связи с чем было принято решение о проведении ХЛТ. ЛТ проведена на область пищевода РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на фоне еженедельной ХТ в режиме паклитаксел 50 мг/м² (100 мг), карбоплатин AUC2 (174 мг). На этапе предлучевой подготовки установлены рентгеноконтрастные навигационные клипсы под эндоскопическим контролем на проксимальную и дистальную границу первичной опухоли, что позволяет более точно определить расположение опухоли при составлении плана ЛТ и проведения ЛТ под визуальным контролем (рис.2В). Перед ЛТ пациенту проведена топометрическая подготовка на компьютерном томографе GE LightSpeed (рис. 2А).

Положение пациента: лежа на спине с поднятыми вверх руками, располагающимися на подставках для рук фиксирующих приспособлений с углом наклона 120°, с использованием фиксирующего приспособления BreastBoard. Голова расположена на подголовнике, подбородок приподнят вверх. После выбора оптимального положения больного и фиксирующего приспособления на кожу пациента нанесли метки по проекции лазеров: две опорные боковые и референсную точки. Референсная метка нанесена на середину рукоятки грудины. На все метки перед сканированием накладывали рентгеноконтрастные маркеры. Шаг сканирования составил 0,25 см. Объем КТ-исследования: грудная клетка. Формирование объемов мишени опухоли и критических органов выполнялось на основе компьютерных поперечных срезов с помощью специализированного программного обеспечения Eclipse. Использовались данные ПЭТ/КТ, ЭндоУЗИ для формирования адекватных объемов. GTV (Gross tumor volume) определялся по расстоянию между ранее установленными навигационными рентгеноконтрастными клипсами в просвете пищевода, а также с учетом

данных КТ, ПЭТ/КТ. Также было произведено совмещение (fusion) разметочного КТ и ПЭТ/КТ-изображений в планирующей системе с целью повышения точности оконтуривания опухоли и определения объемов облучения.

В GTV входил объем макроскопически визуализируемой опухоли. Клинический объем мишени CTV (Clinical target volume) включал GTV с отступом 4 см в проксимальном направлении и 2 см дистально от первичной опухоли GTV (учитывая предыдущий план ХЛТ в 2011 г., с целью исключения пересечения планов лечения) и в радиальных направлениях — 1 см вокруг GTV. Планируемый объем облучения (PTV) включал в себя отступ 1 см по всем направлениям от клинического объема (CTV), исключая анатомические барьеры. Больному выполнено оконтуривание органов риска: сердце, легкие, спинной мозг. Далее медицинскими физиками проведено дозиметрическое планирование и расчет плана лучевой терапии в системе планирования Eclipse (Varian). Было проанализировано дозовое распределение, которое полностью удовлетворяло требованиям лучевой терапии (рис. 3).

Уровни толерантных доз на критические структуры определялись в соответствии с рекомендациями QUANTEC. Для количественной оценки плана облучения использовали кумулятивную гистограмму доза — объем (ГДО). Результаты анализа ГДО показали, что нагруз-

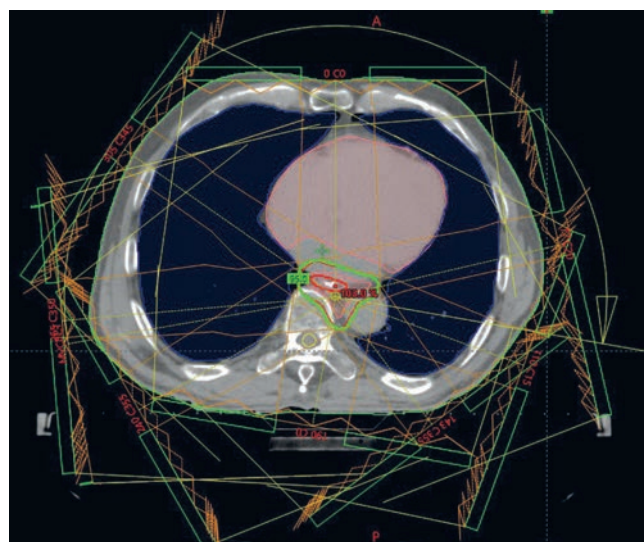


Рис. 3. Дозовое распределение при планировании лучевой терапии. Целевые объемы: GTV — красный цвет, CTV — розовый цвет, PTV — зеленый цвет

Fig. 3. Dose distribution, when planning radiation therapy. Target volumes: GTV — red color, CTV — pink color, PTV — green color

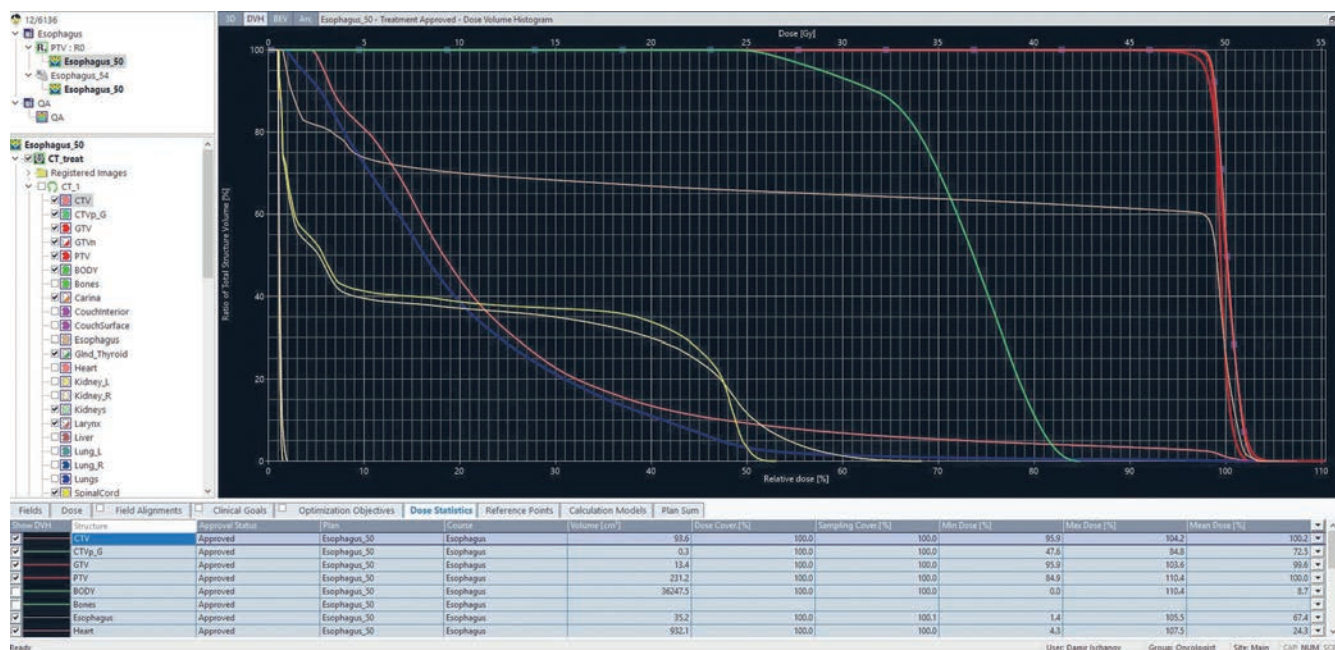


Рис. 4. Гистограммы доза — объем

Fig. 4. Histograms dose — volume

Таблица 2. Толерантные дозы на критические структуры: методические рекомендации, приемлемые варианты

Table 2. Tolerant doses to critical structures: guidelines, acceptable options

Критические структуры	Методические рекомендации	Значение в нашем случае
Сердце	$V_{30} < 46 \%$, Mean 26 Гр	12,17 Гр
Легкие	$V_{20} < 30 \%$, Mean 13 Гр	10,03 Гр
Спинальный мозг	Max < 45 Гр	26,57 Гр

ки на все критические структуры находились в пределах толерантности. Максимальная доза на спинной мозг составила 26,57 Гр, средняя доза на сердце — 12,17 Гр, средняя доза на легкие — 10,03 Гр (табл. 2, рис. 4).

После расчета дозиметрического плана больному проведена процедура верификации с использованием системы OBI (On-Board Imager) в прямом и коническом рентгеновском пучке и корректировка топографических меток.

Больному проведена конформная дистанционная ЛТ с применением новых технологий: ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT, Intensity-Modulated Radiation Therapy) и ЛТ, корректируемой по изображениям (IGRT, image guided radiation therapy) на высокоэнергетическом новейшем линейном ускорителе электронов высокой точности Halcyon (Varian). Ускоритель Halcyon (Varian, США) — это современный медицинский ускоритель электронов тоннельного типа, внешний вид которого разработан

для максимального комфорта пациента. Ускоритель электронов для проведения лучевой терапии Halcyon (Varian Medical Systems, Пало-Альто, Калифорния, США) спроектирован как автономная самонастраивающаяся закрытая система для высокоточной лучевой терапии. Комплекс включает систему планирования облучения (СП Eclipse версия 16.1) и онкологическую информационную систему Agia (версия 15.5). Встроенное в апертуру устройство портальной визуализации и многолепестковый коллиматор (МЛК) позволяют реализовать технологии облучения с модуляцией интенсивности IMRT и RapidArc [16]. Ускоритель Halcyon с номинальной энергией фотонного излучения 6 МэВ располагает многоуровневой системой безопасности, многолепестковым двухслойным коллиматором (челюсти) с шириной лепестка на уровне изоцентра 10 мм. Перед каждым началом лечения укладка пациента проверяется и совмещается при помощи трехмерных

КТ-изображений. Дистанционная ЛТ проводилась по технологии IMRT (ЛТ с модулируемой интенсивностью) в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на фоне еженедельной ХТ в режиме паклитаксел 50 мг/м², карбоплатин AUC2. Благодаря методике IMRT излучение модулируется в трехмерном виде, дает более четкий контроль пространственного распределения дозы по сравнению с конвенциональной ЛТ. Было отмечено появление эзофагита 1 ст. после лучевой терапии, была назначена сопроводительная терапия с положительным эффектом, других осложнений отмечено не было.

Оценка качества жизни

До начала и после проведенного курса ЛТ проведена также оценка качества жизни (КЖ) пациента в виде устного интервью с врачом и самостоятельного заполнения опросников, принятых Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC). Использовались 2 опросника: опросник QLQ-C30, общий для всех онкологических пациентов, который состоит из 30 вопросов, формирующих 5 функциональных шкал и 9 шкал симптомов (чем больше значение по функциональным шкалам и шкале общего состояния здоровья, тем лучше качество жизни, в то время как увеличение

значения по шкалам симптомов означает ухудшение качества жизни), и QLQ-OES24, разработан для наиболее важных симптомов при РП. При оценке КЖ по опроснику EORTC QLQ-C30 установлено, что статистически значимыми оказались изменения общего состояния здоровья, эмоционального функционирования, снижение частоты бессонницы. Динамика этих параметров была положительной. По опроснику QLQ-OES24 было установлено, что на фоне лечения уменьшились сложности при приеме пищи, улучшилось эмоциональное состояние.

Результаты

Срок наблюдения за пациентом составил 12 мес. По результатам эзофагогастроудоскопии, отмечается положительная динамика: визуальные признаки опухоли в пищеводе не определяются.

По данным ПЭТ/КТ данные о наличии активной опухолевой ткани не получены. Повышено накопление РФП (¹⁸F-ФДГ) в стенках пищевода на всем протяжении с SUV_{max} 2,99–5,70 (ранее среднегрудной отдел SUV_{max} 4,83), по данным КТ стенки пищевода в средне- и нижнегрудном отделах равномерно утолщены до 6 мм — изменения постлучевого характера. Увеличенные медиастинальные лимфоузлы не определяются (рис. 5).

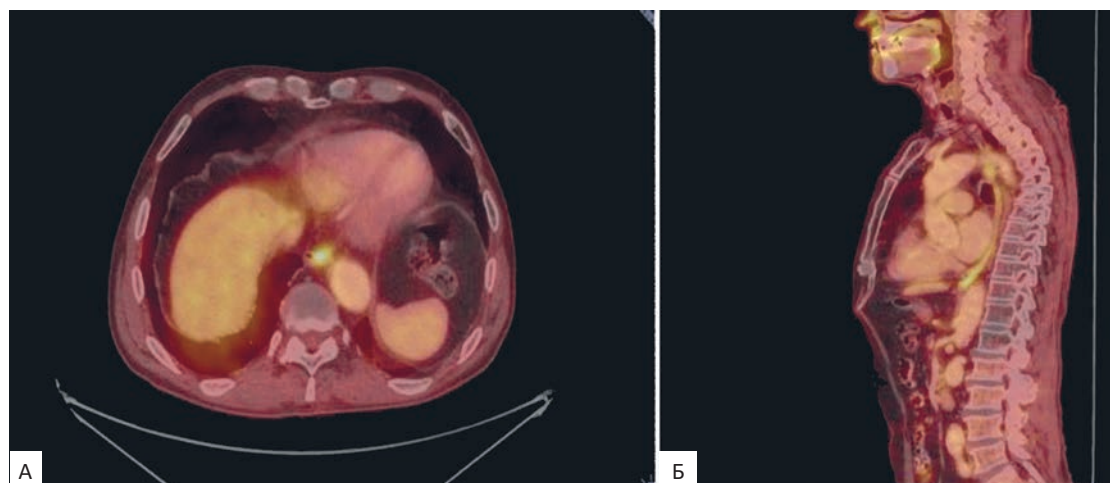


Рис. 5. ПЭТ/КТ от основания черепа до середины бедра с применением ¹⁸F-ФДГ через 12 мес после лечения.

А, Б — отсутствие патологического накопления РФП, стенки пищевода в средне- и нижнегрудном отделах равномерно утолщены до 6 мм — изменения постлучевого характера

Fig. 5. PET/CT scan from the base of the skull to the middle of the thigh using ¹⁸F-FDG through 12 months after treatment.

А, Б — the absence of pathological accumulation of RFP, the walls of the esophagus in the middle and lower thoracic sections are uniformly thickened to 6 mm — post-radiation changes

Заключение

Частота встречаемости метакхронных ПМЗН пищевода в России возрастает. Тактика ведения таких пациентов до сих пор не определена. В доступных источниках мы встретили незначительное количество случаев метакхронных опухолей пищевода. Данный клинический случай лечения пациента с первично-множественным метакхронным неоперабельным плоскоклеточным РП демонстрирует возможность применения повторного курса ХЛТ благодаря современным технологиям, применению навигационных клипс, адекватному совмещению планов.

Таким образом, курс ХЛТ в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на фоне еженедельной ХТ в режиме паклитаксел 50 мг/м², карбоплатин АУС2 привел к полной регрессии опухоли с отсутствием постлучевых повреждений и улучшению качества жизни пациента.

Список литературы / References

- Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):649-58.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35671803.
- World Health Organization. Oesophagus. Accessed January 13, 2023. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. 2022, 60 с. Kaprin AD, Starinsky VV. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. 2022; 60 p. (In Russ.).
- Дворецкий С.Ю. Современная стратегия лечения рака пищевода. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2016;175(4):102-7. Dvoretzkiy SYu. Modern treatment strategy esophageal cancer. I.I. Greeks Bulletin of Surgery. 2016;175(4):102-7. (In Russ.)
- Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020 Dec;13(6):1010-21. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000 Feb 1;85(3):340-6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000201\)85:3<340::AID-IJC8>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000201)85:3<340::AID-IJC8>3.0.CO;2-N).
- Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1404-13. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg047>.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999 May 5; 281(17):1623-7. <https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1623>.
- Du J, Bao Z, Liang T, et al. Risk factors for metachronous esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic or surgical resection of esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Sep 14;13:1241572. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1241572>.
- Taj S, Hussain A, Sanekommu H, et al. Metachronous Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus After Resolution of Previous Adenocarcinoma. *ACG Case Rep J*. 2023 Jul 8;10(7):e01097. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001097>. PMID: 37434661; PMCID: PMC10332822.
- Cui Y, Ren W, Du X, et al. Research Progress of Multiple Primary Malignancies Associated With Esophageal Cancer. *Cancer Control*. 2023 Jan-Dec;30:10732748231176641. <https://doi.org/10.1177/10732748231176641>. PMID: 37212379; PMCID: PMC10214099.
- Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y, et al. Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. *Surg Today*. 2001;31(10):872-6. <https://doi.org/10.1007/s005950170025>. PMID: 11759880.
- Lv M, Zhang X, Shen Y, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6799. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006799>. PMID: 28445321; PMCID: PMC5413286.
- Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):79-83. <https://doi.org/10.1097/00000421-200302000-00015>. PMID: 12576929.
- Лебеденко ИМ, Кудашкина ЮА, Гладилина ИА, Черных МВ. Сравнительные оценки качества планирования облучения рака пищевода на ускорителях электронов ClinaciX и Halcyon. Онкологический журнал. лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):77-86. Lebedenko I.M., Kudashkina Yu.A., Gladilina I.A., Chernykh M.V. 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 Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-4-77-86>

Участие авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' participation

Article was prepared with equal participation of the authors.

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

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

Для корреспонденции*: Гладиллина Ирина Анатольевна — 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 онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор; Москва; Author ID: 902224; SPIN: 1477-9565; , e-mail: 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, персональный идентификатор в РИНЦ: SPIN-код: 4152-3432, Москва, e-mail: dr.chernich@mail.ru.

Ищанов Дамир Галимжанович — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, doctorichshanov@gmail.com.

Сухова Екатерина Андреевна — врач-ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, SPIN-код: 6711-8996, e-mail: suховаek05@icloud.com.

Абу-Хайдар Омар Басанович — к.м.н., с.н.с. хирургического отделения № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: abouhaider@yandex.ru.

Трякин Алексей Александрович — д.м.н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: atryakin@gmail.com.

Рябова Вероника Евгеньевна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.

Лебеденко Ирина Матвеевна — 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, доцент, профессор кафедры Медицинская физика НИЯУ МИФИ. Персональный идентификатор в РИНЦ: SPIN-код 4088-5974, Author ID: 365 939, Москва. e-mail: imlebedenko@mail.ru.

Тулин Павел Евгеньевич — к.м.н., с.н.с. отделения радионуклидной диагностики №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.

Иванов Станислав Михайлович — к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии (НИИКО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Information about the authors:

Contact*: Irina A. Gladilina — <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>, e-mail: 0152@mail.ru

Marina V. Chernykh — <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

Damir G. Ishchanov. — <https://orcid.org/0009-0008-4671-8532>

Ekaterina A. Sukhova — <https://orcid.org/0009-0000-5618-0774>

Omar B. Abu-Haidar — <https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>

Aleksey A. Tryakin. — <https://orcid.org/0000-0003-0428-260>

Veronika E. Ryabova — <https://orcid.org/0000-0003-2904-0527>

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

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

Stanislav M. Ivanov — <https://orcid.org/0000-0003-1958-7262>

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛОКАЛЬНОЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С ПОЗДНЕЙ СТАДИЕЙ РАКА ЛЕГКОГО

© Ившин В.Г.^{1,2*}, Корниенко Г.В.², Петнюнас А.С.³

¹ Медицинский институт, Тульский государственный университет; Россия, 300123, Тула, ул. Болдина, 128.

² ООО «Центр новых медицинских технологий»; Россия, 300031, Тула, ул. Metallurgov, 83а.

³ ГУЗ «Тульская областная клиническая больница»; Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а.

Реферат

Рак легкого остается глобальной проблемой онкологии. Работы последних лет направлены на изучение эффективности новых комбинаций иммунологических и таргетных препаратов. Представлено клиническое наблюдение успешного применения комбинации местнодеструктивных воздействий — эндобронхиальной фотодинамической терапии и лучевой терапии с иммуностимуляцией отечественным рекомбинантным интерлейкином-2 в лечении больного с поздней стадией рака легкого. К настоящему времени прошло 4 года с момента обращения пациента и установки диагноза. Состояние больного удовлетворительное, жалоб не предъявляет, физическая активность полностью сохранена.

Ключевые слова: рак легкого, локальная некротизирующая терапия, фотодитазин, фотодинамическая терапия, иммуностимуляция, ронколейкин

Для цитирования: Ившин В.Г., Корниенко Г.В., Петнюнас А.С. Случай успешного применения комбинации локальной некротизирующей терапии и иммуностимуляции в лечении больного с поздней стадией рака легкого. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):82-91. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-82-91>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Клинический случай. **Поступила:** 05.12.2023. **Принята к публикации:** 29.01.2024. **Опубликована online:** 26.03.2024.

A CASE OF SUCCESSFUL USE OF A COMBINATION OF LOCAL NECROTIZING THERAPY AND IMMUNOSTIMULATION IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH LATE-STAGE LUNG CANCER

© Vladislav G. Ivshin^{1,2*}, Grigory V. Kornienko^{1,2}, Aleksey S. Petnyunas³

¹ Medical Institute, Tula State University; Russia, 300123, Tula, Boldina str., 128;

² LLC "Center for New Medical Technologies"; Russia, 300031, Tula, Metallurgov str., 83a;

³ Tula Regional Clinical Hospital; Russia, 300053, Tula, 1a Yablochkova str.

Abstract

Lung cancer remains a global cancer problem. Recent studies have focused on the effectiveness of new combinations of immunological and targeted drugs. A clinical observation of the successful use of a combination of locally destructive effects — endobronchial photodynamic therapy and radiation therapy with immunostimulation with domestic recombinant interleukin — 2 in the treatment of a patient with late-stage lung cancer is presented. To date, 41 months (3.5 years) have passed since the patient's treatment and diagnosis. The patient's condition is satisfactory, he does not complain, physical activity is completely preserved.

Key words: lung cancer, local necrotizing therapy, photoditazine, photodynamic therapy, immunostimulation, roncoleukin

For citation: Ivshin VG, Kornienko GV, Petnyunas AS. A Case of Successful Use of a Combination of Local Necrotizing Therapy and Immunostimulation in the Treatment of a Patient with Late-Stage Lung Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):82-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-82-91>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Case report. **Received:** 05.12.2023. **Accepted for publication:** 29.01.2024. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Рак легкого остается глобальной проблемой онкологии. Это одна из наиболее распространенных патологий в структуре онкологических заболеваний и ведущая причина смертности в России. В 2017 г. в течение года после установки диагноза скончались 49,6 % пациентов. Многие годы лекарственной терапией рака легкого была химиотерапия, что давало 9–12 мес общей выживаемости [1]. Затем больным с активирующими мутациями в схему лечения внедрили таргетные препараты. С 2016 г. в лечении больных раком легкого применяют иммунотерапию моноклональными антителами ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [2]. С этого времени химиотерапия потеряла свое самостоятельное значение в системной терапии этих больных [3]. Работы последних лет направлены на изучение эффективности новых комбинаций иммунологических и таргетных препаратов. Однако имеются проблемы доступности и дороговизны таргетных и иммунологических препаратов. Кроме того, все они в настоящее время импортируются в РФ, а постоянно расширяющиеся санкции недружественных стран делают этот раздел медицинской помощи слишком уязвимым. По мнению С.А. Тюлядина, «нельзя скептически относиться к попыткам научиться использовать доступные препараты на 100 %, ибо новые лекарства с лучшей эффективностью и меньшей токсичностью появляются не каждый день» [4].

Приводим клиническое наблюдение успешного применения комбинации местнодеструктурирующих воздействий — эндобронхиальной

фотодинамической терапии и лучевой терапии с иммуностимуляцией отечественным рекомбинантным интерлейкином-2.

Описание наблюдения

Пациент М. 72 лет, госпитализирован в отделение торакальной хирургии ТОКБ 05.12.2019 с жалобами на кашель, кровохарканье, одышку при физической нагрузке. Указанные жалобы отмечает в течение нескольких месяцев, в течение последних двух дней кровохарканье усилилось. Состояние средней тяжести. Питание сниженное, сухость и бледность кожных покровов. ЧДД в покое 16 в 1 мин.

При рентгенографии легкого выявили расширение левого корня.

При КТ органов грудной клетки 05.12.2019 — левое легкое уменьшено в размерах (рис. 1).

Просвет главного бронха и ветвей прослеживается фрагментарно. В С10 определяется зона уплотнения легочной ткани размером 62×44 мм (ателектаз). Интимно прилежит к стенке аорты. На уровне нижней замыкательной пластины позвонка Th3 визуализируется деформация правого контура трахеи, просвет неравномерно сужен до 5 мм с распространением дефекта в область жировой клетчатки средостения, с наличием пузырей газа, размером 7,7×6,4 мм. В обоих легких определяются немногочисленные очаги округлой формы, размером от 1,8 до 3 мм. В полости перикарда локальный выпот толщиной слоя до 8,6 мм. Визуализируются увеличенные лимфоузлы: парааортальные — до 11 мм, бифуркационные до 15 мм. КТ-картина образования нижне-



Рис. 1. PKT органов грудной клетки 05.12.2019

Fig. 1. Chest RCT 05.12.2019

долевого бронха слева с распространением в S10. Мелкоочаговые изменения обеих легких. Дефект трахеи, свищевой ход?

При бронхоскопии 05.12.2019 выявили: Трахея умеренно деформирована, слизистая красная, гладкая, карина острая, бифуркация не развернута. В нижней трети левого главного бронха на медиальной стенке, с переходом на мембранозную часть определяется стелющееся гранулярное новообразование, бледно-розового цвета, возвышающееся над слизистой на 4–5 мм, с экзофитным компонентом в дистальном крае, перекрывающее просвет на $\frac{1}{2}$. Образование рыхлой консистенции с налетом фибрина и слизи, кровоточит при контакте, легко фрагментируется при биопсии. Протяженность новообразования около 5–6 хрящевых колец. Заключение: новообразование левого главного бронха, инфильтративный тип. Биопсия.

Патогистологическое исследование от 08.12.2019: Инвазивная плоскоклеточная неороговевающая карцинома G2 с воспалением и некрозом (рис. 2).

Случай признан неоперабельным. 12.12.2019 выписан из стационара с рекомендацией явки к онкологу.

Онкологический консилиум 18.12.2019 рекомендовал локальную фотодинамическую терапию и лазерную реканализацию опухоли бронхов.

18.12.2019 больному выполнили введение ронколейкина 1,0 млн МЕ.

20.12.2019 выполнили локальную ФДТ опухоли левого главного бронха. Фотодина-

мическую терапию выполняли с помощью лазерного аппарата «Лакта-Милон» (производитель ООО «Милон Лазер» Санкт-Петербург) с длиной волны 662 нм и оптическим световодом с боковым диффузором. Общая доза световой энергии на опухоль составила 600 кДж/см² при плотности мощности 200 кДж/см². В качестве фотомодификатора использовали отечественный препарат фотодитазин в дозе 1,0 мг/кг.

С 28.12.2019 по 05.01.2020 больному выполняли внутривенные инфузии ронколейкина по 1,5 млн Ед в общей дозе 7,5 млн МЕ.

После проведенной ФДТ и иммуностимуляции отмечает значительное улучшение состояния: кровохарканье прекратилось, кашель, одышка при физической нагрузке значительно уменьшились, отмечает прилив сил.

22.01.2020 выполнили ПЭТ/КТ (рис. 3): паренхима легких пневматизирована неравномерно, определяется эндобронхиальное образование в просвете В10, полностью обтурирующее просвет бронха и распространяющееся на главный бронх, протяженностью до 32 мм с повышенной метаболической активностью ¹⁸F-ФДГ.

Слева единичные очаги без метаболической активности РФП. Трахея и бронхи I–III порядка не деформированы, за исключением вышеописанного. Нижний паратрахеальный л/у 14×8 мм с повышенной метаболической активностью РФП, кальцинированные бронхо-пульмональные справа и бифуркационный л/у без фиксации РФП. Заключение: ПЭТ/КТ-картина эндобронхиального образования В10 слева с повышенной метаболической активностью РФП, неопла-

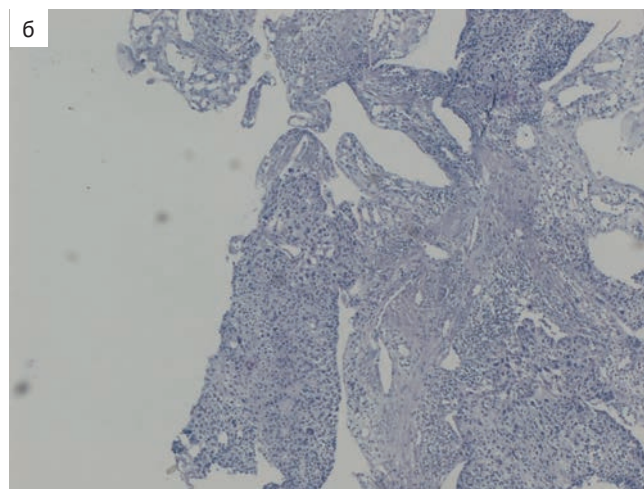
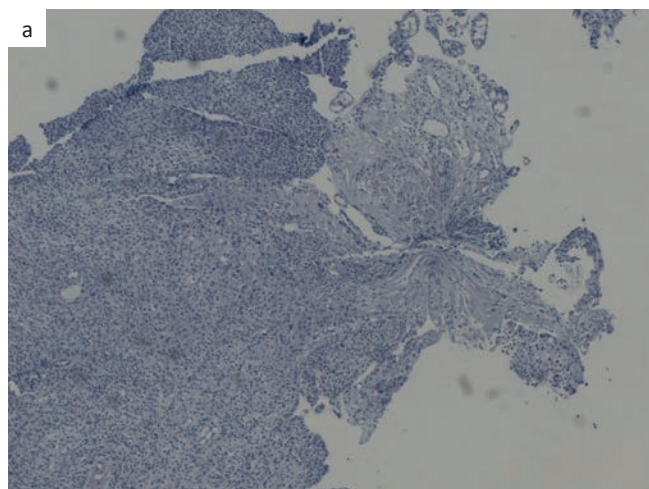


Рис. 2. Микропрепараты больного М
Fig. 2. Micropreparations of the patient M

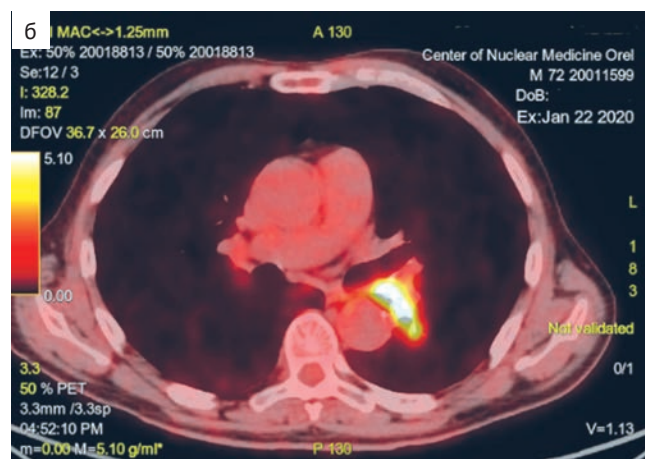
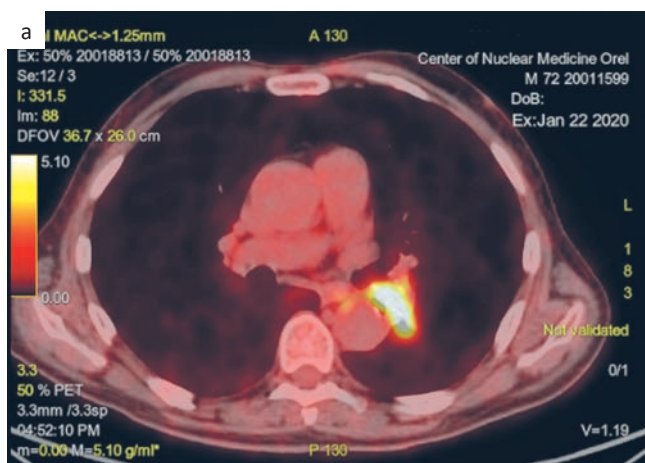


Рис. 3. ПЭТ/КТ от 22.01.2020

Fig. 3. PET/CT from 01.22.2020

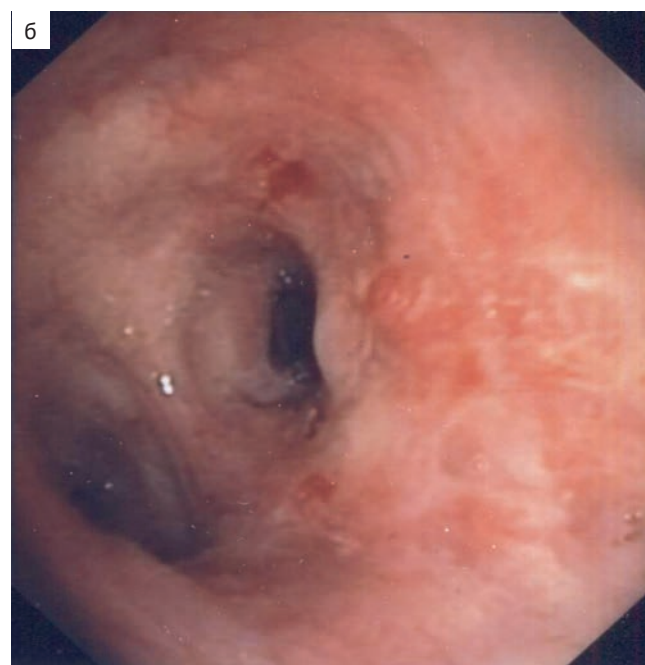
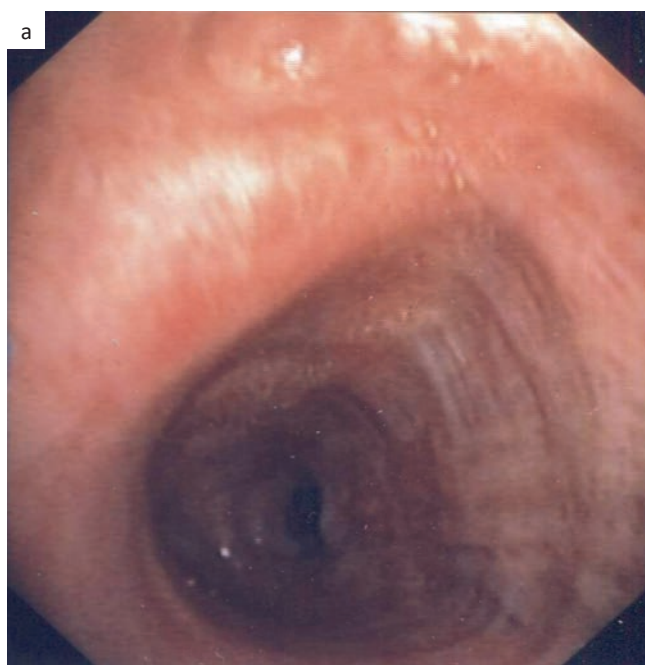


Рис. 4. Эндоскопия от 26.03.2020

Fig. 4. Endophoto from 03.26.2020

ческого характера, аденопатия внутригрудных л/у с избирательной метаболической активностью РФП. Рекомендован визуализационный контроль.

С 17.02.2020 по 18.03.2020 госпитализация в ТООД для выполнения химиолучевого лечения. Однако, при в/в введении первых доз паклитаксела и карбоплатина отметили выраженную, практически непереносимую токсическую реакцию. От продолжения химиотерапии отказались. Выполнили первый курс стандартной лучевой терапии в общей дозе 46 изоГр. Состояние после лучевой терапии ближе к удовлетворительному.

26.03.2020 выполнили видеобронхоскопию (рис. 4).

Бронхи осмотрены слева и справа до субсегментарных. Слизистая бронхов умеренно истончена, умеренно гиперемирована. Устья бронхов овальные, зияющие. Просветы не деформированы. Слева в устье В10 рубцовые изменения после фотодинамической терапии опухоли бронха от 18.12.2019. В бронхах прозрачный секрет в небольшом количестве. Заключение: рак нижнедолевого бронха слева, состояние после комбинированного лечения с выраженной положительной динамикой.

Учитывая выраженную положительную динамику, решили повторно выполнить внутри-

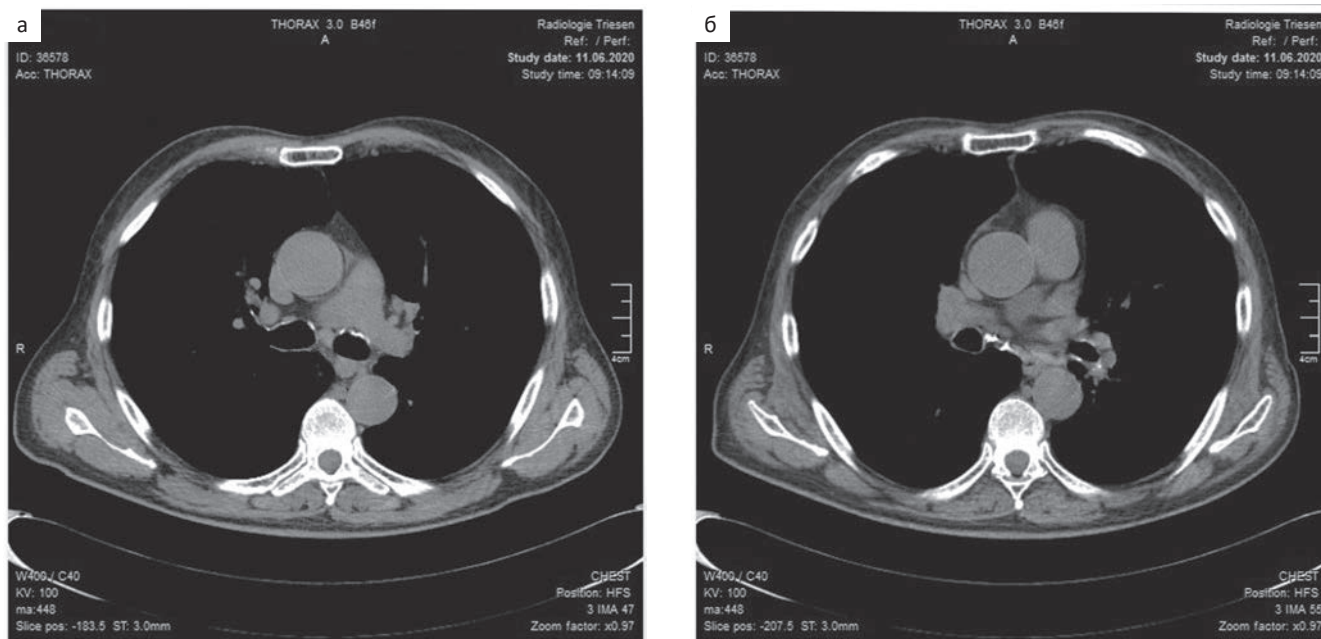


Рис. 5. PKT органов грудной клетки 11.06.2020

Fig. 5. RCT of the chest organs 11.06.2020

просветную фотодинамическую терапию, иммуностимуляцию и лучевую терапию.

29.04.2020 осуществили п/к введение 1,5 млн МЕ ронколейкина.

01.04.2020 выполнили видеоэндоскопическую ФДТ остаточной части опухоли левого главного бронха. Общая доза световой энергии, плотность мощности и доза фотомодификатора были идентичными первой ФДТ.

С 10.04.2020 по 25.04.2020 провели курс иммуностимуляции. Сначала ронколейкин вводили внутривенно по 1,5 млн МЕ — 2 раза через сут. Однако из-за выраженной гипертермической реакции, сопровождающейся ознобом, в дальнейшем перешли на подкожное введение по 1,5 млн МЕ ронколейкина с интервалом 1–2 сут. Общая доза ронколейкина составила 7,5 млн МЕ.

С 28.04.2020 по 19.05.2020 больной находился в радиотерапевтическом отделении № 2 Тульского областного онкологического диспансера. Выполнили второй курс стандартной лучевой терапии в общей дозе 28 изоГр. Состояние после лучевой терапии удовлетворительное. Жалоб не предъявляет.

11.06.2020 выполнили контрольную РКТ (рис. 5).

В левом легком выявили наличие нескольких периплевральных участков снижения плотности по типу матового стекла с утолщением междолькового интерстиция. Плевродиафрагмальные, плевро-легочные спайки

с обеих сторон в базальных отделах. Трахея, крупные и средние бронхи прослеживаются хорошо, правильной формы, стенки их уплотнены, не утолщены. Диаметр главных бронхов: справа 1,7, слева 1,5 см (норма 1,5 и 1,3 см). В просвете бронхов дополнительных включений не выявлено. Увеличенных, уплотненных лимфоузлов не выявлено. Паратрахеальные, бифуркационные лимфоузлы до 0,3–0,7 мм по короткой оси. Крупный кальцинат (1,2×1,7 см) в правом бифуркационном узле.

11.06.2020 выполнили контрольную видео-бронхоскопию (рис. 6).

Трахея свободно проходима. Слизистая умеренно истончена, белесовато-розовая. Хрящевой каркас выражен. Карина острая, не смещена. Бронхи осмотрены справа и слева до субсегментарных. Слизистая бронхов розовая, умеренно истончена. Слева устья бронхов овальные. В главном бронхе слева небольшой белесоватый рубец после фотодинамической терапии опухоли.

13.06.2020 выполнили контрольную ПЭТ/КТ (рис. 7).

Опухоль не выявлена, Участков с повышенной метаболической активностью ^{18}F -ФДГ не выявлено.

В последующие 6 месяцев состояние больного было удовлетворительным. Жалоб не предъявлял. Дыхание свободное. Активно занимался физическим трудом. Толерантность к физическим нагрузкам высокая.

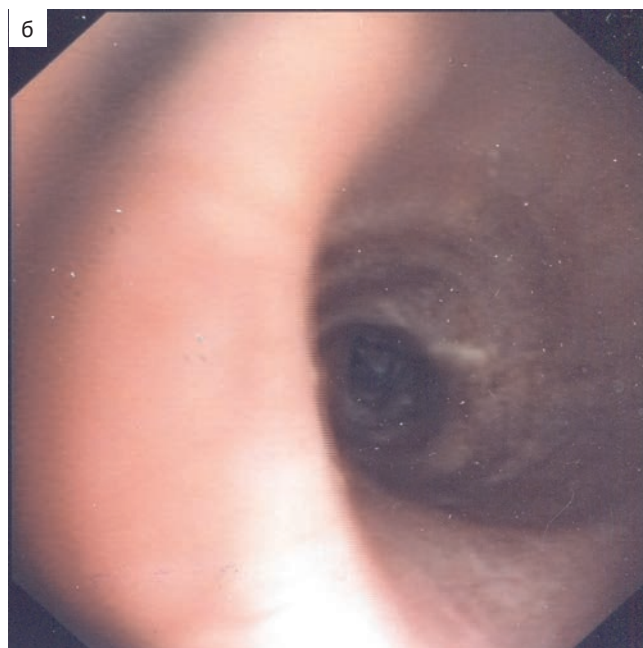


Рис. 6. Эндофото от 11.06.2020
Fig. 6. Endophoto from 11.06.2020

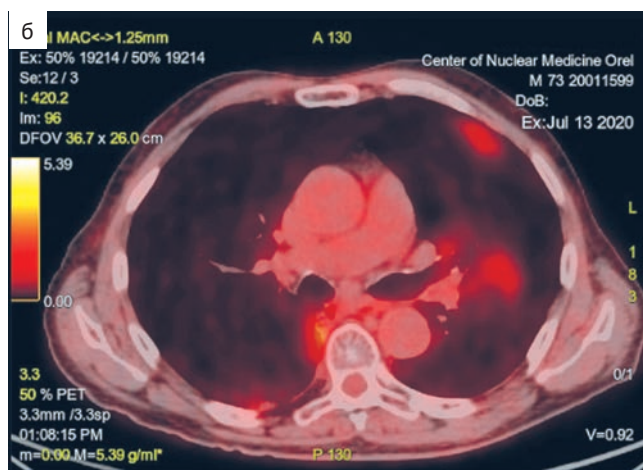
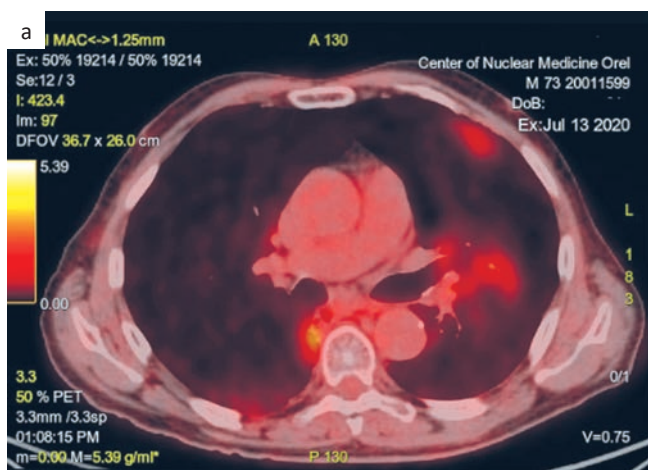


Рис. 7. ПЭТ/КТ от 13.06.2020
Fig. 7. PET/CT from 13.06.2020

При контрольной бронхоскопии 13.12.2020 патологических изменений левого главного, долевого и устьев сегментарных бронхов не выявили (рис. 8).

28.12.2020 выполнили контрольную ПЭТ/КТ (рис. 9).

Опухоль бронхов не выявлена. В 10-м сегменте левого легкого выявлен участок с повышенной метаболической активностью РФП диаметром 8–10 мм (метастаз), расположенный субплеврально.

01.02.2021 в Тульской областной клинической больнице больному выполнили торакоско-

пическую клиновидную резекцию 10-го сегмента левого легкого.

С 15.02.2021 по 26.02.2021 больному осуществляли подкожное введение ронколейкина по 1,5 мл Ед через сутки в общей дозе 9 млн Ед.

19.07.2021 выполнили контрольную ПЭТ/КТ. Постлучевые изменения правого и левого легких. Достоверных ПЭТ/КТ-данных о наличии активного неопластического процесса на момент исследования не получено.

Больному рекомендованы контрольные ПЭТ/КТ каждые полгода. При ПЭТ/КТ 10.12.2021 и 25.07.2022 в сравнении с ПЭТ/КТ от

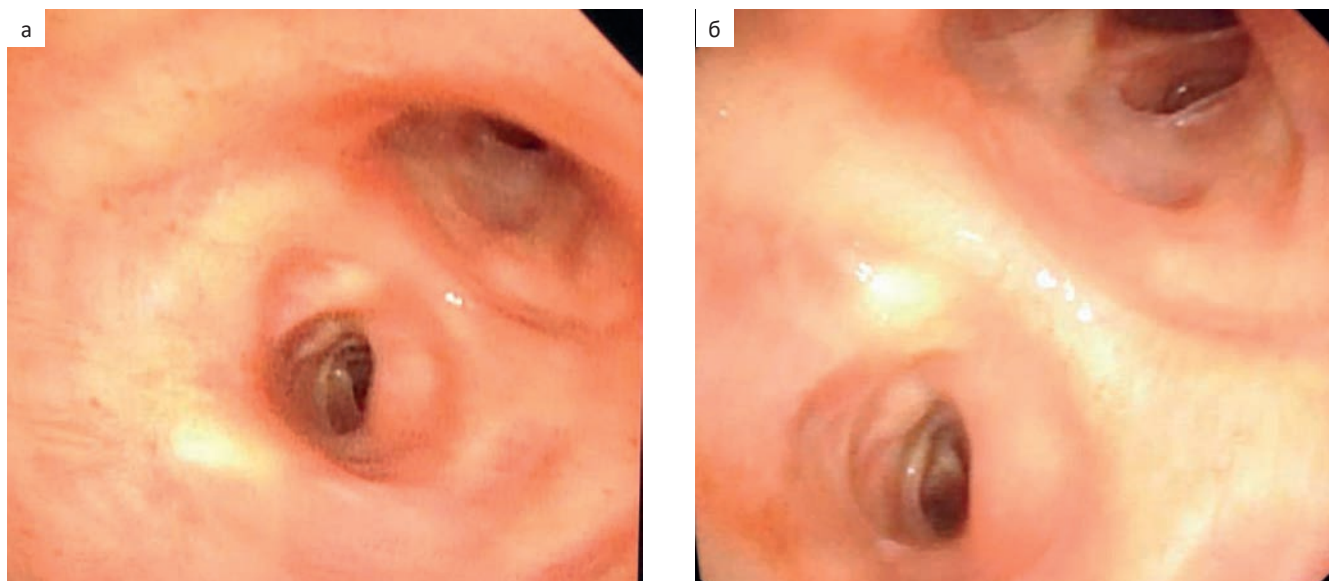


Рис. 8. Эндофото от 13.12.2020. Отсутствие патологических изменений
Fig. 8. Endophoto from 13.12.2020. Absence of pathological changes

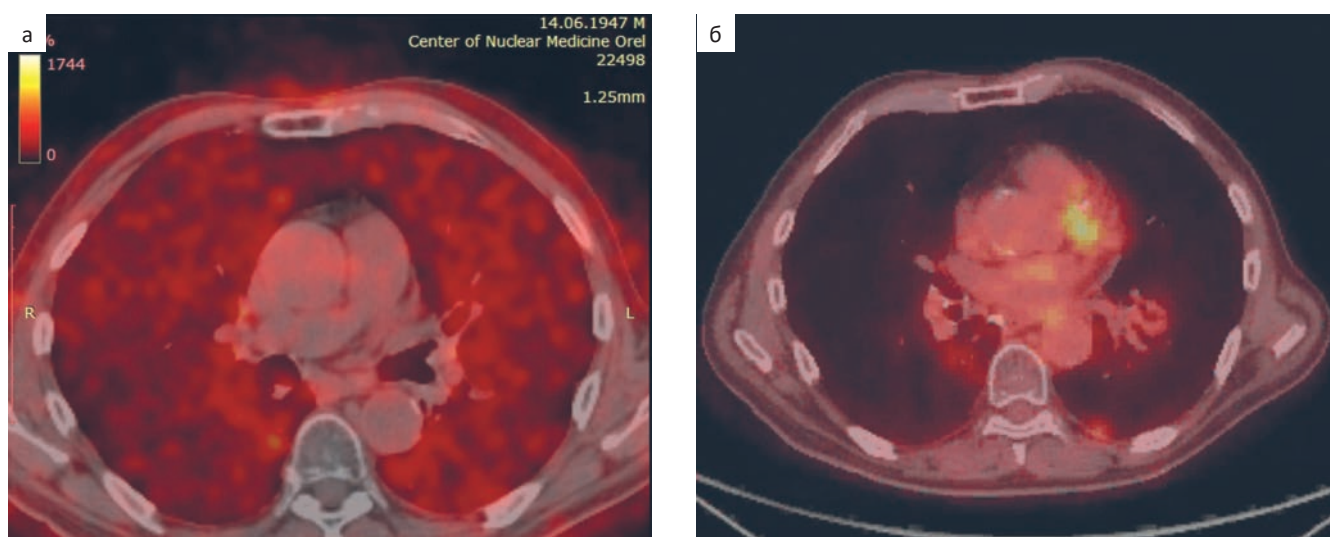


Рис. 9. ПЭТ/КТ от 28.12.2020. Отсутствие изменений центральных бронхов.
Субплевральный МТС 10 сегмента левого легкого
Fig. 9. PET/CT from 12.28.2020. Absence of changes in the central bronchi.
Subpleural MTS 10 segment of the left lung

19.07.2020 — без динамики. Данных о наличии очагов/ткани с патологическим метаболизмом ^{18}F -ФДГ, характерной для неопластического процесса, не выявлено. При ПЭТ/КТ 27.01.2023 в сравнении с предыдущим исследованием отметили появление медиастинальной лимфаденопатии с фоновой/повышенной активностью. Максимальный размер нижнепаратрахеального узла до 8×14 мм.

С 15.02.2023 по 26.02.2023 больному осуществляли подкожное введение ронколейкина по 1,5 мл Ед через сутки в общей дозе 9 млн Ед.

06.07.2023 выполнили очередную контрольную ПЭТ/КТ. В сравнении с предыдущим исследованием медиастинальная лимфаденопатия без динамики. Больше данных за неспецифические изменения.

К настоящему времени прошло 4 года с момента обращения пациента и установки диагноза. Состояние больного удовлетворительное, жалоб не предъявляет, физическая активность полностью сохранена.

Обсуждение

В основе идеи комбинированного применения местнодеструктирующих воздействий — эндобронхиальной фотодинамической терапии и лучевой терапии с иммуностимуляцией ронколейкином лежали наши представления о взаимоотношениях опухоли и иммунной системы, а также базовые патофизиологические постулаты.

В человеческом организме постоянно около 3 миллиардов клеток находятся в состоянии деления. Часть клеток в результате деления претерпевает различные мутации, некоторые из которых вызывают неконтролируемое деление клеток, т.е. злокачественный рост. Энергия мутировавшей (раковой) клетки будет использоваться на совершение работы — в основном для образования пептидных связей, необходимых для деления клеток и антииммунной защиты.

Иммунная система распознает мутировавшие клетки как чужеродные и уничтожает их. Энергия иммунной системы пропорциональна совокупной массе иммунокомпетентных клеток человеческого организма и имеющемуся в них запасу питательных веществ. Работа иммунной системы — образование антител, фагоцитоз, лизис чужеродных (опухолевых) клеток. В противоопухолевой защите наибольшее значение играют Т-лимфоциты, опухоль-инфильтрирующие клетки (NK-клетки) и макрофаги. Энергия иммунной системы значительно больше, чем энергия отдельной опухолевой клетки и работа, которая может быть совершена иммунной системой по уничтожению раковой клетки, значительно больше, чем работа, которая может быть совершена раковой клеткой по защите от иммунной системы. В результате единичные раковые клетки уничтожаются.

В некоторых случаях раковой клетке удается замаскироваться и иммунная система не распознает ее как чужую, или выработать механизм защиты от иммунной системы, или происходит временное значительное ослабление иммунитета. В такой ситуации раковые клетки, получая энергию питательных веществ из крови, размножаются, образуется скопление, затем опухоль. Совокупная масса раковых клеток растет, растет внутренняя энергия и возможность совершать работу, направленную на защиту от иммунной системы, т.е. увеличивается антииммунный потенциал.

Когда внутренняя энергия раковой опухоли превысит внутреннюю энергию иммунной системы, начинается раковая прогрессия: им-

мунная система сдерживает, но не может прекратить рост опухоли.

Исходя из изложенного, наши действия должны быть направлены на уменьшение опухолевой массы (альтерация, абляция), блокирование механизмов защиты раковых клеток от иммунной системы, а также увеличение совокупной массы полноценных иммунокомпетентных клеток (иммуностимуляция).

Альтерация опухоли может быть достигнута различными способами с применением различных энергий, например, фотодинамической терапией (ФДТ), высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапией (HIFU), локальной лучевой терапией и пр. Выбор зависит от оснащенности лечебного учреждения и локализации опухоли.

При ФДТ фотомодификатор, введенный внутривенно, через несколько часов накапливается преимущественно в клетках раковой опухоли. Через световод, подведенный непосредственно к опухоли, выполняют облучение светом с определенной длиной волны, который запускает фотохимический процесс. В результате образуется агрессивный синглетный кислород, повреждающий клетки опухоли.

В зоне, прилежащей к световоду, поглощается максимальное количество энергии, синглетного кислорода образуется много, повреждение клеток значительное. Клетки погибают в течение ближайшего времени от светового воздействия, распадаются, продукты их распада попадают в кровоток, усиливая на первой неделе интоксикацию и, возможно, симптомы полиорганной недостаточности.

В зону, несколько удаленную от световода, световой энергии поступает меньше, синглетного кислорода образуется также меньше, повреждение клеток выражено слабее, но в достаточной мере, чтобы клетка не могла дальше существовать. Клетки подвергаются апоптозу и планово, в течение нескольких недель погибают.

В зоне, еще более отдаленной от световода, повреждение клеток выражено еще меньше. Альтерация вызывает асептическое воспаление, при этом функциональные свойства опухолевых клеток — неконтролируемое деление и антииммунная защита — отсутствуют или резко снижены, но сами клетки не погибают. С течением времени они справляются с повреждением, восстанавливаются и возобновляют раковый рост. По теории воспаления — это происходит на 6–8 неделе после светового повреждения.

Таким образом, в течение нескольких недель после местнодеструктирующего воздействия имеется ситуация, когда часть опухолевых клеток погибла и подвергается лизису, часть клеток находится в состоянии апоптоза и лишена своих свойств, часть в состоянии повреждения и воспаления, все их функции ослаблены, в том числе и защитные. То есть уменьшается опухолевая масса и ее внутренняя энергия, которая может быть направлена на антииммунную защиту. Опухоль в это время наиболее уязвима перед иммунной системой.

Абсолютно логичным в этой ситуации представляется необходимость выполнения иммуностимуляции, которая приведет к максимальному увеличению внутренней энергии и работы иммунокомпетентных клеток по уничтожению раковых клеток, у которых в этот момент резко ослаблена антииммунная защита.

Иммуностимуляция должна быть направлена на увеличение количества Т-лимфоцитов (киллеров и хелперов) и моноцитов (предшественников макрофагов), что может быть выполнено введением аналогов интерлейкина-2. Коммерчески доступен препарат ронколейкин, представляющий собой рекомбинантный интерлейкин-2. Введение ронколейкина перед местнодеструктирующим воздействием приведет к увеличению количества Т-лимфоцитов, опухоли-инфильтрирующих клеток и макрофагов, создаст условия усиленного фагоцитоза и лизиса опухолевых клеток, которые погибнут или будут повреждены в результате последующего местнодеструктирующего воздействия на опухоль.

На 2–3 неделях после выполнения местнодеструктирующего воздействия целесообразна повторная стимуляция противоопухолевого иммунитета аналогом интерлейкина-2. Дозировка в соответствии с инструкцией по применению: разово по 1,5 млн Ед через сутки в общей дозе 7,5–9 млн МЕ. Ронколейкин увеличивает количество лимфоцитов и их фагоцитарную активность. То есть растет масса иммунной системы, ее внутренняя энергия и количество работы, которая может быть совершена для уничтожения оставшихся живыми, поврежденных, с ослабленной антииммунной защитой раковых клеток. Т-лимфоциты относятся к длительно живущим клеткам. Срок их жизни составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. И положительное действие повышенного уровня лимфоцитов сохранится, как минимум несколько месяцев.

Таким образом, сочетанное применение энергетической абляции опухоли и иммуностимуляции, выполненной в период наибольшей уязвимости опухоли, представляется более эффективным по сравнению с изолированным применением каждого из методов. То есть имеется синергизм, проявляющийся усилением эффекта.

Однако учитывая, что воспаление и, соответственно, снижение функций опухолевых клеток будет сохраняться в течение 6–8 недель, по окончании этого срока целесообразно проведение повторного сеанса местнодеструктирующего воздействия на опухоль и иммуностимуляции. Злокачественные опухоли, различные по локализации и гистологическому строению, по разному реагируют на различные местнодеструктирующие воздействия. Предсказать эффективность того или иного воздействия часто невозможно. Поэтому целесообразно выполнение второго местнодеструктирующего воздействия, основанного на другом физическом принципе — локальной лучевой терапии, высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии (HIFU), локальной некротизирующей терапии и пр. При любом виде местнодеструктирующего воздействия в опухоли будут возникать такие же зоны повреждения, как и при ФДТ: одна часть клеток погибает, другая впадает в апоптоз, третья часть находится в состоянии альтерации и воспаления, при этом функции деления и антииммунной защиты у них резко снижены.

При неполной регрессии опухоли комбинированное применение местнодеструктирующих воздействий и иммуностимуляции через несколько месяцев можно повторять.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение успешного применения комбинации местнодеструктирующих воздействий — эндобронхиальной фотодинамической терапии и лучевой терапии с иммуностимуляцией, основанное на основных принципах взаимодействия опухоли и иммунной системы, и выполненное на отечественной аппаратуре и с применением отечественных препаратов свидетельствует о возможности достижения хорошего клинического результата у ряда больных с поздней стадией рака легкого.

Список литературы / References

1. Рак легкого остается глобальной проблемой в онкологии. www.niionkologii.ru/institute/prensa/index?id=2366
Lung cancer remains a global problem in oncology. www.niionkologii.ru/institute/prensa/index?id=2366 (In Russ.).
2. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec; 18(12): 1600-9.
3. Тюляндин С.А. Иммуноterapia как первая линия системной терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого. <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/09/24-1/>
Tyulyandin S.A. Immunotherapy as the first line of systemic therapy of metastatic non-small cell lung cancer. <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/09/24-1/> (In Russ.).
4. Тюляндин С.А. ASCO20: Достижения в терапии метастатического рака легкого. <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/06/15-4/>
Tyulyandin S.A. ASCO20: Achievements in the treatment of metastatic lung cancer. <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/06/15-4/> (In Russ.).

Участие авторов

В.Г. Ившин — концепция и дизайн исследования, написание текста.

Г.В. Корниенко — редактирование, обработка материала.

А.С. Петнюнас — сбор материала, клиническое наблюдение.

Authors' participation

Ivshin V.G. — the concept and design of the study, writing the text.

Kornienko G.V. — editing and processing of the material.

Petnyunas A.S. — collection of material, clinical observation.

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

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

Для корреспонденции*: Ившин Владислав Геннадьевич — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней медицинского института ФГБОУ ВО Тульского государственного университета, генеральный директор ООО «Центр новых медицинских технологий» Тула, доцент, <https://orcid.org/0009-0009-7773-0929>, AuthorID: 698757, e-mail: ivshin@cnmt-tula.ru, тел.: +7-910-943-00-47.

Корниенко Григорий Васильевич — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней медицинского института ФГБОУ ВО Тульского государственного университета, врач-анестезиолог-реаниматолог ООО «Центр новых медицинских технологий», Тула, e-mail: ef-med@rambler.ru

Петнюнас Алексей Сергеевич — врач-хирург отделения торакальной хирургии ГУЗ «Тульская областная клиническая больница», e-mail: petnunas@yandex.ru

Information about the authors:

Contact*: Vladislav G. Ivshin — Professor of the Department of Surgical Diseases of the Medical Institute of the Tula State University, General Director of the Center for New Medical Technologies, Tula, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, <https://orcid.org/0009-0009-7773-0929>, AuthorID: 698757, e-mail: ivshin@cnmt-tula.ru, phone: +7-910-943-00-47.

Grigory V. Kornienko — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical Diseases of the Medical Institute of the Tula State University, Anesthesiologist-Resuscitator, Center for New Medical Technologies LLC, Tula, e-mail: ef-med@rambler.ru

Aleksey S. Petnyunas — Surgeon of the Department of Thoracic Surgery of the Tula Regional Clinical Hospital, e-mail: petnunas@yandex.ru

ПЭТ/КТ С ^{18}F -ФДГ ПРИ TENIS-СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТА С КОСТНЫМ МЕТАСТАЗОМ ГЮРТЛЕ-КЛЕТОЧНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ© Ли А.А.^{1*}, Гелиашвили Т.М.^{1*}, Сушенцов Е.А.¹, Парнас А.В.¹, Баранова О.Д.¹, Гончаров М.О.¹, Ильяков В.С.¹, Пучнина А.В.²¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10.**Реферат**

Значимую роль в улучшении прогноза дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) при наличии костных метастазов определяет ранняя диагностика метастазов, своевременная и правильно подобранная тактика лечения пациента. При динамическом наблюдении за пациентами с ДРЩЖ после проведенного комбинированного лечения (тиреоидэктомия с радиоiodотерапией) применяется определение уровня онкомаркеров (тиреоглобулин и антитела к тиреоглобулину), УЗИ шеи и по показаниям сканирование с радиоактивным йодом. В ряде случаев у пациентов наблюдается так называемый TENIS-синдром (Thyroglobulin Elevated Negative Iodine Scintigraphy, далее TENIS-синдром), характеризующийся высоким уровнем тиреоглобулина в крови и отсутствием накопления радиоактивного йода при сканировании. По данным литературы при TENIS-синдроме ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью (89 % и 72 % соответственно) в визуализации метастатических радиоiodодефрактных очагов.

В статье представлен клинический случай пациентки 52 лет с Гюртле-клеточным раком щитовидной железы (pT_{3a}N₀M₀, I стадия) с установленным TENIS-синдромом. В сентябре 2019 г. выполнена тиреоидэктомия, в январе 2022 г. проведена радиоiodотерапия в связи с подозрением на прогрессирование заболевания с учетом высокого уровня тиреоглобулина. Учитывая отсутствие патологического накопления ^{131}I по данным посттерапевтического сканирования, проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по данным которой выявлен одиночный метастаз в левой подвздошной кости (41×35×42 мм с SUV_{max} 17,25). В ноябре 2022 г. удалось выполнить радикальное лечение одиночного костного метастаза в объеме резекции левой подвздошной кости с реконструктивно-пластическим компонентом. По данным контрольных обследований в июне 2023 г. у пациентки наблюдается полная биохимическая и радиологическая ремиссия заболевания.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), Гюртле-клеточный рак, радиоiodотерапия, костные метастазы, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

Для цитирования: Ли А.А., Гелиашвили Т.М., Сушенцов Е.А., Парнас А.В., Баранова О.Д., Гончаров М.О., Ильяков В.С., Пучнина А.В. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при TENIS-синдроме у пациента с костным метастазом Гюртле-клеточного рака щитовидной железы: клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):92-97. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-92-97>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Тип статьи: Клинический случай. **Поступила:** 17.01.2024. **Принята к публикации:** 10.03.2024. **Опубликована online:** 26.03.2024.

PET/CT WITH ^{18}F -FDG FOR TENIS SYNDROME IN A PATIENT WITH BONE METASTASIS OF HURTHLE CELL THYROID CANCER: A CLINICAL CASE REPORT© Aleksey A. Li^{*1}, Tamara M. Geliashvili^{*1}, Eugeny A. Sushencov¹, Alexander V. Parnas¹, Olga D. Baranova¹, Mikhail O. Goncharov¹, Vadim S. Ilyakov¹, Alexandra V. Puchnina²¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478.² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10 Studencheskaya str., Voronezh, Russia 394036.**Abstract**

A significant role in improving the prognosis of differentiated thyroid cancer (DTC) in the presence of bone metastases is determined by early diagnosis of metastases, timely and correctly selected treatment tactics for the patient. During dynamic follow-up of patients with DTC after combined treatment (thyroidectomy with radioiodine therapy) are determination of the level of oncomarkers (serum thyroglobulin and antibodies to thyroglobulin) and ultrasound diagnostic of the neck, scanning with radioactive iodine (if clinically indicated). In some cases, patients have TENIS-syndrome (Thyroglobulin Elevated Negative Iodine Scintigraphy, hereinafter TENIS-syndrome), characterized by high serum thyroglobulin level in blood and absence of radioactive

iodine accumulation on post therapeutic scintigraphy. According to the research studies, PET/CT with ¹⁸F-FDG has high sensitivity and specificity (89 % and 72 %, respectively) in visualization of metastatic radioiodine refractory foci in TENIS-syndrome.

This article presents a clinical case of a patient, a 52-year-old woman with Gurtle cell thyroid cancer (pT_{3a}N₀M₀, stage I) with established TENIS syndrome. Thyroidectomy was performed in September 2019 and radioiodine therapy was performed in January 2022 due to suspected disease progression given high thyroglobulin levels. Given the absence of pathologic accumulation of ¹³¹I according to post-therapy radioiodine scanning, PET/CT with ¹⁸F-FDG was performed, which revealed a solitary metastasis in the left iliac bone (41×35×42 mm with SUV_{max} 17.25). In November 2022, radical treatment of the solitary bone metastasis was performed in the scope of resection of the left iliac bone with reconstructive-plastic component. According to the data of control examinations in June 2023, the patient has a complete biochemical and radiologic remission of the disease.

Keywords: differentiated thyroid cancer (DTC), Hurthle cell thyroid cancer, radioiodine therapy, bone metastases, PET/CT with ¹⁸F-FDG

For citation: Li AA, Geliashvili TM, Sushencov EA, Parnas AV, Baranova OD, Goncharov MO, Ilyakov VS, Puchnina AV. PET/CT with ¹⁸F-FDG for TENIS Syndrome in a Patient with Bone Metastasis of Hurthle Cell Thyroid Cancer: a Clinical Case Report. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):92-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-92-97>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Case report. **Received:** 17.01.2024. **Accepted for publication:** 10.03.2024. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Рак щитовидной железы — это злокачественное новообразование, возникающее из эпителиальных клеток щитовидной железы. На долю дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) приходится 90–95 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы. Преимущественно ДРЩЖ представлен папиллярной формой (80–85 % от всех гистологических типов ДРЩЖ), который в 85–95 % отвечает на радиойодтерапию, но при наличии отдаленных метастазов прогноз определяется чувствительностью опухолевой клетки к ¹³¹I [1, 2].

В 2017 г. по классификации ВОЗ Гюртле-клеточный рак стал отдельным гистологическим типом ДРЩЖ (ранее являлся онкоцитарным вариантом фолликулярного рака). Данный вариант рака возникает из клеток Гюртле (клетки Ашкенази, В-клетки, онкоциты) — эозинофильные оксифильные клетки с округлыми/овальными ядрами. Клетки Гюртле присутствуют в норме, появляются в течение жизни и достигают пика своего количества к 50 годам [3–5].

Гюртле-клеточный рак характеризуется наличием клеток Гюртле, составляющих более 75 % опухоли, капсулярной и сосудистой инвазией, инфильтративным ростом и частым отдаленным метастазированием.

По отношению к папиллярной форме Гюртле-клеточный рак является более агрессивным гистологическим вариантом, и по данным литературы (табл. 1) только в 10 % случаев наблюдается положительный ответ на радиойодтерапию. На данный момент в мировом сообществе нет единого мнения об оптимальном методе лечения Гюртле-клеточного рака, так как исследований, посвященных исключительно данному гистологическому варианту, немного. Поэтому актуальным остается вопрос о роли радиойодтерапии и методах ранней диагностики метастазов у пациентов с данной редкой формой ДРЩЖ.

ДРЩЖ чаще всего метастазирует в легкие и кости. Костные метастазы встречаются в 2–13 % и характеризуются литическими очагами с вовлечением мягких тканей и поражением осевого скелета. Они плохо отвечают на радиойодтерапию, и полная ремиссия костных метастазов составляет всего лишь 10–17 %.

Таблица 1. Сравнительная характеристика Гюртле-клеточного и папиллярного рака щитовидной железы

Table 1. Comparative analysis of Hurthle cell and papillary thyroid cancer

	Гюртле-клеточный рак	Папиллярный рак
Распространенность, %	3–5	80–85
Отдаленные метастазы, %	25–33	10
Положительный ответ на радиойодтерапию, %	10	85–95
20-летняя выживаемость, %	65	90

В связи с этим прогноз неблагоприятный и 10-летняя выживаемость составляет 13–21 % [6, 7]. Прогностическую роль играют расположение, характер и количество костных метастазов, возраст пациента, гистологический подтип опухоли и чувствительность опухолевых клеток к ^{131}I . Прогноз пациента значительно улучшается при правильно подобранной тактике лечения единичных и операбельных костных метастазов. По данным исследований, где анализировались группы пациентов с верифицированными одиночными костными метастазами ДРЩЖ, после проведения метастазэктомии 10-летняя выживаемость увеличилась до 50,2–63,6 % [8, 9].

Тактика наблюдения пациентов

Динамическое наблюдение за пациентами после комбинированного лечения заключается в оценке онкомаркеров (тиреоглобулин и антитела к тиреоглобулину) и УЗИ шеи. В ситуациях, когда определяются высокие значения онкомаркеров, но отсутствуют УЗИ-признаки рецидива заболевания, выполняется сканирование с радиоактивным йодом. При «отрицательном» результате сканирования с радиоактивным йодом и высокими значениями онкомаркеров (стимулированный тиреоглобулин более 10–15 нг/мл) устанавливается TENIS-синдром и применяются другие радиологические методы визуализации.

TENIS-синдром характеризуется наличием высокого уровня тиреоглобулина и отсутствием патологического накопления радиоактивного йода при сканировании. Наблюдается в 10,4 % случаев и ухудшает прогноз заболевания [10]. При установлении TENIS-синдрома, в определении дальнейшей тактики лечения необходимо проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, так как данный метод обладает высокой чувствительностью к радиойодрефрактерным очагам и, по литературным данным, в 20–40 % случаев кардинально меняет тактику лечения пациента.

При Гюртле-клеточном раке чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составляют 95,8 % и 95 %, а при радиойодрефрактерных очагах 89 % и 72 % соответственно [11, 12]. Рекомендовано проводить ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всем пациентам с наличием Гюртле-клеточного рака и/или радиойодрефрактерных очагов и высоким уровнем тиреоглобулина [10].

Пациент А., 52 года

В феврале 2019 г. при УЗИ обнаружено образование щитовидной железы, в связи с чем

была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, по данным цитологического исследования заподозрен папиллярный рак щитовидной железы. 03.09.2019 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена тиреоидэктомия с фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи слева. По данным послеоперационного гистологического исследования — Гюртле-клеточный рак с признаками сосудистой и капсулярной инвазии без распространения за пределы капсулы железы; узел в левой доле 6,5×4×3 см. Был установлен диагноз: С73 Гюртле-клеточный рак щитовидной железы рT_{3a}N₀M₀, I ст. Следующим этапом комбинированного лечения была рекомендована радио-йодтерапия, которая не была проведена в связи с пандемией и семейными обстоятельствами у пациента.

В процессе динамического наблюдения в январе 2022 г. заподозрено прогрессирование опухолевого процесса, учитывая высокий уровень тиреоглобулина (919,5 нг/мл), определенного в сыворотке крови на фоне супрессии тиреотропного гормона (ТТГ). В связи с биохимическим рецидивом и отсутствием структурной патологии по данным стандартных методов обследования, с тераностической целью 27.06.2022 проведена радиойодтерапия (Натрия йодид, ^{131}I активностью 6 ГБк). Уровень тиреоглобулина, определенный на фоне эндогенной стимуляции ТТГ (4-недельной отмены L-тироксина), на момент проведения радиойодтерапии составил 1097,65 нг/мл. Несмотря на крайне высокий уровень тиреоглобулина, по данным посттерапевтического сканирования йоднакапливающая ткань определялась лишь в ложе щитовидной железы в виде остаточной тиреоидной ткани (рис. 1, 2). Установлен TENIS-синдром (отсутствие патологического накопления ^{131}I при высоком уровне тиреоглобулина) и рекомендовано проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. По данным исследования от 29.07.2022 выявлен очаг литической деструкции в крыле левой подвздошной кости размерами 41×35×42 мм с гипervasкулярным мягкотканым компонентом и SUV_{max} 17,25 (рис. 3). С целью морфологической верификации образования выполнена биопсия костного очага в подвздошной кости, по результатам гистологического исследования подтвержден метастаз ДРЩЖ.

Пациентка была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, радиолога, радиотерапевта и химиотерапевта. Учитывая одиночный, радиойодрефрактерный, операбельный очаг было принято решение о вы-

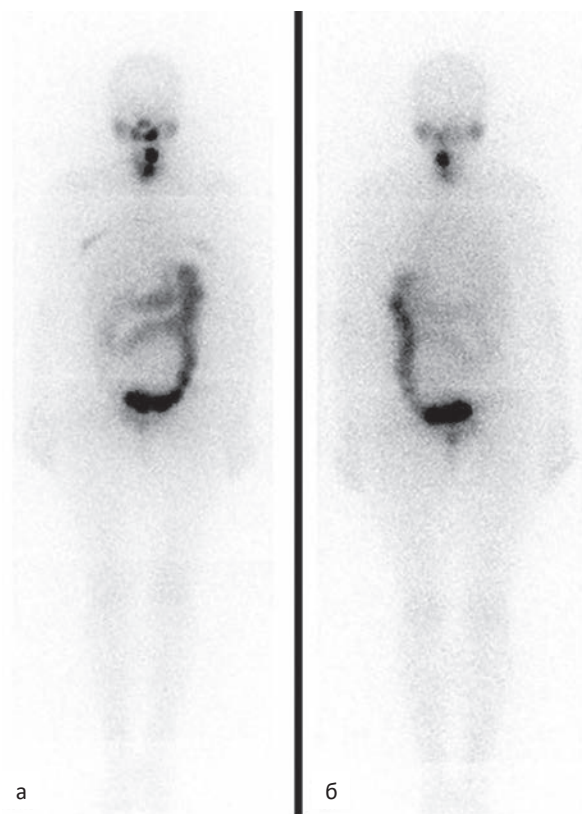


Рис. 1. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела. Определяется накопление ^{131}I в проекции ложа щитовидной железы:
а — передняя проекция; б — задняя проекция
Fig. 1. Whole body post therapeutic scintigraphy. Accumulation ^{131}I in the projection of the thyroid gland bed:
а — anterior projection; б — posterior projection

полнении хирургического лечения. 08.11.2022 выполнена резекция левой подвздошной кости с реконструктивно-пластическим компонентом. По данным гистологического исследования определяется опухоль с микрофолликулярным типом роста, представленная эпителиоидными клетками с выраженной интенсивно-эозинофильной цитоплазмой и укрупненным округло-овальным ядром, по краю резекции опухолевого элемента опухолевого роста не обнаружено. Послеоперационный период осложнился диастазом в области послеоперационной раны и наличием серозного отделяемого, вследствие чего была проведена VAC-терапия с последующей некрэктомией и наложением вторичных швов в области послеоперационной раны

Состояние пациентки на июнь 2023 г.: Радиологическая ремиссия заболевания — по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 21.06.2023 определяется деструкция костной ткани в крыле левой подвздошной кости с SUV_{max} 10,72 (воспалительного характера) размерами 19×15 мм с чередующимися участками склероза. Признаков рецидива опухолевого процесса нет (рис. 4).

Биохимическая ремиссия заболевания — 15.06.2023 тиреоглобулин 0,15 нг/мл, антитела к тиреоглобулину 0,9 МЕ/мл, тиреотропный гормон 0,01 мМЕ/л

Выводы

Данный клинический случай подтверждает литературные данные:

- об агрессивности Гюртле-клеточного рака щитовидной железы и низком ответе костных метастазов на радиоiodотерапию;

Рис. 2. Посттерапевтическая ОФЭКТ/КТ. Накопление ^{131}I в остаточной ткани щитовидной железы: а — корональная проекция; б — аксиальная проекция
Fig. 2. Post therapeutic SPECT/CT. ^{131}I accumulation in residual thyroid tissue:
а — coronal projection; б — axial projection

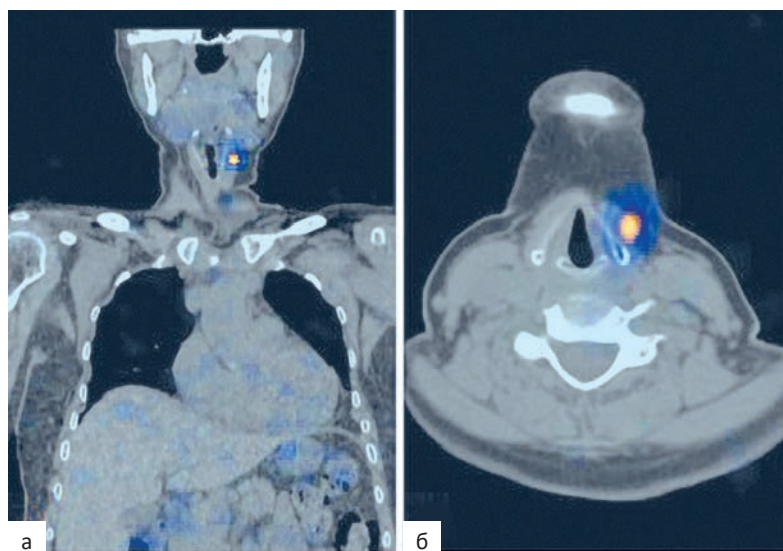


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (от 07.2022).
Определяется очаг литической
деструкции в крыле левой
подвздошной кости и накопление
в остаточной ткани щитовидной
железы: а — корональная проекция;
б — сагиттальная проекция;
в — аксиальная проекция; г — MIP
Fig. 3. PET/CT with ^{18}F -FDG (07.2022).
 ^{18}F -FDG accumulation in the lytic
destruction foci in the left iliac wing
and residual thyroid tissue:
а — coronal projection;
б — sagittal projection;
в — axial projection; г — MIP

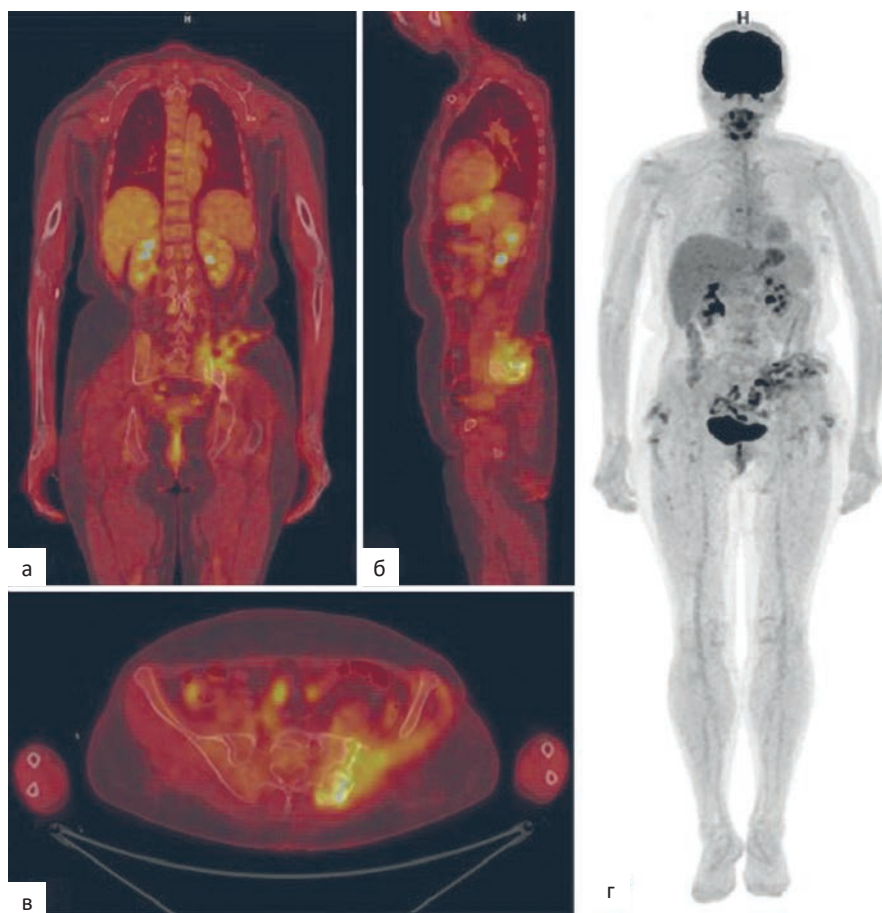
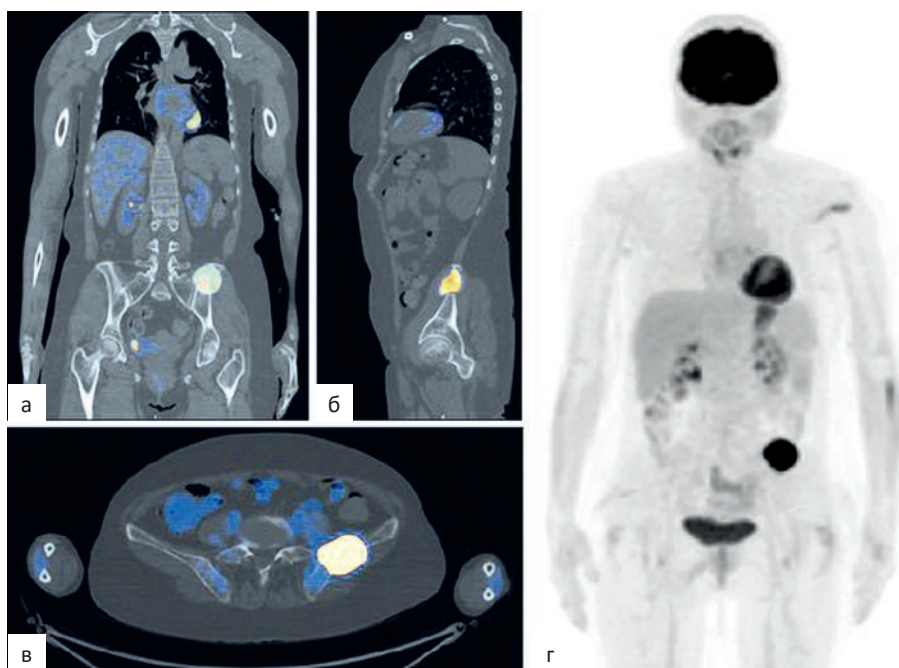


Рис. 4. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (от 06.2023).
Контрольное исследование:
а — корональная проекция;
б — сагиттальная проекция;
в — аксиальная проекция; г — MIP
Fig. 4. PET/CT with ^{18}F -FDG (06.2023)
Control study:
а — coronal projection;
б — sagittal projection;
в — axial projection; г — MIP

- значимой роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в поиске метастатических очагов при TENIS-синдроме и принятии оптимальной лечебной тактики;
- о роли хирургического лечения в определении исхода заболевания, а именно в увели-

чении общей выживаемости пациента при одиночном резектабельном метастазе.

Каждая подобная клиническая ситуация требует индивидуального мультидисциплинарного подхода.

Список литературы / References

1. Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, et al. Thyroid Cancer. [Updated 2022 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459299/>
2. Choksi P, Papaleontiou M, Guo C, et al. Skeletal Complications and Mortality in Thyroid Cancer: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Apr 1;102(4):1254-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3906>. PMID: 28324052; PMCID: PMC5460727.
3. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Feb;129(2):207-10. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.2.207>. PMID: 12578450.
4. Fariduddin MM, Syed W. Hurthle Cell Thyroid Carcinoma. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568736/>
5. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 23;13(1):26. <https://doi.org/10.3390/cancers13010026>. PMID: 33374707; PMCID: PMC7793513.
6. Nervo A, Ragni A, Retta F, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *J Endocrinol Invest*. 2021 Mar;44(3):403-19. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01374-7>. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32743746; PMCID: PMC7878269.
7. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6). Epub 2016 May 27. PMID: 27240885.
8. Fragnaud H, Mattei JC, Le Nail LR, et al. Mid and long-term overall survival after carcinologic resections of thyroid cancer bone metastases. *Front Surg*. 2022 Jul 12;9:965951. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.965951>. PMID: 35903257; PMCID: PMC9314764.
9. Paspala A, Papakonstantinou D, Pikoulis E, et al. Synchronous Sternal Metastectomy and Total Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: A Rare Case Report. *Cureus*. 2022 Nov 9;14(11):e31294. <https://doi.org/10.7759/cureus.31294>. PMID: 36514611; PMCID: PMC9733711.
10. Khoo ACH, Fong LY, Hamzah F. A Review of TENIS Syndrome in Hospital Pulau Pinang. *Indian J Nucl Med*. 2018 Oct-Dec;33(4):284-9. https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_65_18. PMID: 30386048; PMCID: PMC6194768.
11. Гелиашвили ТМ. Эффективность позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ, совмещенной с компьютерной томографией, в мониторинге комплексного лечения дифференцированного рака щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2019. 134 с.
Geliashvili TM. Effectiveness of positron emission tomography with ¹⁸F-FDG, combined with computed tomography, in monitoring of complex treatment of differentiated thyroid cancer: Ph D Med. Obninsk, 2019. 134 p. (In Russ.)
12. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med*. 2006 Aug;47(8):1260-6. PMID: 16883003.

Участие авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' participation

Article was prepared with equal participation of the authors.

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

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

Для корреспонденции*: Ли Алексей Александрович — ординатор-радиолог 2 года в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: alekseyli99@inbox.ru, +79146522041.

Гелиашвили Тамара Мамуковна — к.м.н., заведующий отделением радионуклидной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.
Сушенцов Евгений Александрович — к.м.н., заведующий отделением опухолей костей и мягких тканей №2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Парнас Александр Вадимович — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Баранова Ольга Дмитриевна — врач-радиолог отделения радионуклидной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Гончаров Михаил Олегович — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ильяков Вадим Сергеевич — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Пучнина Александра Всеволодовна — студент 6 курса по специальности лечебное дело в ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Information about the authors:

Contact*: Aleksey A. Li — <https://orcid.org/0009-0000-9570-3443>, e-mail: alekseyli99@inbox.ru, +79146522041

Tamara M. Geliashvili — <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Eugeny A. Sushencov — <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

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

Olga D. Baranova — <https://orcid.org/0000-0001-7548-9056>

Mikhail O. Goncharov — <https://orcid.org/0000-0002-1861-7813>

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

Alexandra V. Puchnina — <https://orcid.org/0009-0007-3840-7227>

**СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГИГАНТСКОЙ АНГИОМИОЛИПОМЫ ПЕЧЕНИ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**© Араблинский А.В.¹, Мяснянкина О.П.^{1*}, Седова А.А.², Онищенко М.П.²¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет); Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8с2.² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ; Россия, 125284, 2-й Боткинский проезд, 5к1.**Реферат****Цель:** Представить описание клинического случая, демонстрирующего трудности диагностики и успешное хирургическое лечение миоматозного варианта ангиомиолипомы печени без одновременного поражения почек.**Материал и методы:** Пациентка, 49 лет, в августе 2023 г. поступила в стационар, жалоб не предъявляла, при УЗИ органов брюшной полости обнаружены забрюшинное внеорганное объемное образование в эпигастрии и мезогастррии и объемные образования правой доли печени, вероятнее, гемангиомы. При поступлении проведена мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. В сентябре была повторно госпитализирована для проведения оперативного вмешательства. В ходе операции опухоль была удалена и отправлена на гистологическое исследование, также было проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ).**Результаты:** По результатам МСКТ в S3, S4, S5 печени было выявлено образование (198×104×177 мм) овальной формы, имеющее неоднородную плотность и солидно-кистозно-жировой характер. Кроме того, S7/8 определялись еще три гиповаскулярных гиподенсных очаговых образований размерами до 11 мм. При этом в почках никаких патологических образований выявлено не было. Было проведено хирургическое удаление опухоли и резецированный материал был направлен на плановое гистологическое исследование. Для подтверждения диагноза также было проведено ИГХ-исследование, по результатам которого была выявлена выраженная экспрессия меланоцитарного (HBM-45) и гладкомышечного (SMA) маркеров.**Обсуждение:** В данном случае мы столкнулись с крайне мало описанной в мировой литературе локализацией ангиомиолипомы — изолированной печеночной (без поражения почек). Как и другие авторы, мы столкнулись со сходством миоматозного варианта ангиомиолипомы с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и аденомой печени из-за характерных особенностей визуализации: гипervasкулярности, быстрого накопления контрастного препарата в артериальную фазу и сниженной плотности по отношению к сохранной паренхиме печени в отсроченную фазу контрастирования.**Заключение:** Данный случай демонстрирует трудности диагностики миоматозного варианта ангиомиолипомы, схожего с ГЦК. В качестве одного из наиболее информативных методов диагностики мы выделяем МСКТ, позволившую думать о возможности доброкачественного характера образования. В нашем случае основными признаками, исключавшими ГЦК, являлись отсутствие быстрого «вымывания» (wash-out) контрастного препарата, наличие липоматозных участков и отсутствие накопления контрастного вещества капсулой.**Ключевые слова:** ангиомиолипома, печень, КТ, дифференциальная диагностика**Для цитирования:** Араблинский А.В., Мяснянкина О.П., Седова А.А., Онищенко М.П. Сложности диагностики гигантской ангиомиолипомы печени: клинический случай и обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):98-104. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-98-104>**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.**Тип статьи:** Клинический случай, обзор литературы. **Поступила:** 06.02.2024. **Принята к публикации:** 07.03.2024. **Опубликована online:** 26.03.2024.**THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS GIANT ANGIOMYOLIPOMA OF THE LIVER:
CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW**© Andrey V. Arablinski¹, Oliviya P. Myasnyankina^{1*}, Anna A. Sedova², Maxim P. Onischenko²¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 build. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russia 119048.² S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5 build.1, 2nd Botkin proesd, Moscow, Russia 125284.**Abstract****Purpose:** To report a clinical case demonstrating difficulties of diagnosis and successful surgical treatment of myomatous type of angiomyolipoma of the liver without simultaneous damage to the kidneys.**Material and methods:** A female patient, 49 years old, was admitted to the hospital in August 2023, had no specific complaints, an abdominal ultrasound revealed extraperitoneal extraorgan mass in the epigastrium and mesogastrium and masses

in the right lobe of liver, most likely hemangioma. The contrast-enhanced MSCT was performed on admission. Patient was re-hospitalized for a surgery in September. During the operation the tumor was removed and sent for histological examination, a further immunohistochemical study was also carried out.

Results: According to the results of MSCT in S3, S4, S5 of the liver oval-shaped mass (198×104×177 mm) with heterogeneous density and solid, cystic and fat features was found. Three hypovascular hypodense inclusions sizes up to 11 mm was also identified in S7/8. There was no pathologic formation in the kidneys. The liver tumor was surgically removed, the resected material was directed to a scheduled histological examination. To confirm the diagnosis an IHC analysis was also done and it revealed the expression of melanocytic (HBM-45) and smooth muscle (SMA) markers.

Discussion: In this case we encountered very sparsely described in the world literature localization of angiomyolipoma — isolated hepatic one (without kidney damage). Like other authors we encountered the similarity of muomatous tumor type to the HCC and adenoma of the liver due to the characteristic features of visualization: hypervascularity, early contrast enhancement into an arterial phase and reduced density relative to the preserved parenchyma of the liver into a delayed phase of contrast.

Conclusion: This case demonstrates the difficulty of diagnosing the myomatous type of AML simulating the HCC. As one of the most informative methods of diagnosis, we single out MSCT, which allowed us to think about the possibility of a benign nature of the tumor. In our case the main features excluding HCC were the absence of rapid “washout” of contrast drug, the presence of lipomatous areas and no accumulation of contrast agent by the capsule.

Key words: angiomyolipoma, liver, radiology

For citation: Arablinskii AV, Myasnyankina OP, Sedova AA, Onischenko MP. The Difficulties of Diagnosis Giant Angiomyolipoma of the Liver: Clinical Case and Literature Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):98-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-98-104>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The study had no sponsorship.

Article type: Case report, Literature Review. **Received:** 06.02.2024. **Accepted for publication:** 07.03.2024. **Published online:** 26.03.2024.

Введение

Ангиомиолипома — это редкое доброкачественное образование мезенхимального происхождения, представляющее собой периваскулярную эпителиоидноклеточную опухоль (ПЭКому) и состоящее из гетерогенных элементов кровеносных сосудов, липоцитов и гладкомышечных клеток в переменном соотношении [1, 2]. Ангиомиолипома может обнаруживаться в разных органах, однако чаще всего поражает почки, на втором месте по частоте выявления стоит печень [3, 4]. В основном ангиомиолипому распространены среди взрослого населения и крайне редко обнаруживаются у детей. Есть данные, что у женщин чаще встречаются эпителиоидные ангиомиолипому, для которых характерно преобладание эпителиоидных клеток [5–7]. В эпителиоидных и веретенообразных клетках ПЭКом экспрессируются меланоцитарные и мышечные маркеры. Высокая или низкая экспрессия этих групп маркеров соответствует преобладанию обычных эпителиоидных или гладкомышечных веретенообразных клеток в опухоли [8].

В зависимости от соотношения компонентов образования выделяют следующие варианты ангиомиолипому: липоматозный с содержанием жировой ткани свыше 70 %; миоматозный (монофазный) с содержанием жировой ткани не более 10 %; ангиоматозный с преобладанием сосудистых элементов; смешанный с практически

равномерным распределением жирового, мышечного и сосудистого компонентов. Наиболее часто встречается смешанный вариант ангиомиолипому [3, 7]. При низком содержании жировой ткани в опухоли приходится производить дифференциальную диагностику ангиомиолипому с аденомой, липомой и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) печени [9]. Хотя ангиомиолипома и считается доброкачественным новообразованием, были зарегистрированы случаи злокачественного перерождения опухоли, подтверждающие возможность ее малигнизации [1, 3, 6].

При проведении УЗИ опухоль может быть как гомогенной, так и гетерогенной, для нее характерен гиперэхогенный сигнал (делает ее похожей на гемангиому) [5, 7, 9]. На изображениях, полученных при мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ), ангиомиолипома гиподенсна, неоднородной структуры, обладает ровными четкими контурами, без визуализации капсулы. При внутривенном введении контрастного препарата гиперваскулярна, характерно быстрое накопление контрастного вещества в артериальную фазу с вымыванием его к отсроченной фазе [3, 6, 7, 10]. При проведении МРТ опухоль (при условии, что она не является миоматозной/монофазной) может быть разной интенсивности на T₁-взвешенных изображениях (ВИ), гиперинтенсивна на T₂-ВИ и гипоинтенсивна на T₁-ВИ с подавлением сигнала от

жира. Накопление контрастного препарата при МРТ аналогично таковому при КТ [1, 3, 5, 7, 9].

В верификации диагноза ведущую роль играют гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования. Морфологически обнаруживают липидные включения, гладкомышечные клетки, сосудистый компонент и эпителиоидные клетки [2, 4, 5, 7]. При ИГХ исследовании для ангиомиолипом характерна экспрессия в веретенообразных гладкомышечных клетках мышечных маркеров (SMA, десмин), в обычных эпителиоидных клетках преимущественно выявляют экспрессию меланоцитарных маркеров (HBM-45, Melan-A), позволяющих подтвердить диагноз [1, 3, 4, 6–8].

В мире было зарегистрировано всего несколько случаев развития ангиомиолипомы в печени без одновременного вовлечения почек [11]. Наличие миоматозного (монофазного) варианта опухоли затрудняет дифференциальную диагностику ангиомиолипомы, так как в подобных случаях опухоль схожа с ГЦК, а также другими гиперваскулярными новообразованиями печени, для которых характерно быстрое вымывание (wash-out) контрастного препарата [1, 4, 12, 16]. Подобный случай изолированной (без сочетанного поражения почек) миоматозной ангиомиолипомы мы хотим осветить в представленном ниже клиническом наблюдении.

Цель исследования: представить описание клинического случая, демонстрирующего трудности диагностики и успешное хирургическое лечение миоматозного варианта ангиомиолипомы печени без одновременного поражения почек.

Материал и методы

В августе 2023 г. в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина ДЗМ поступила пациентка 49 лет, жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что при УЗИ органов брюшной полости обнаружены забрюшинное внеорганное объемное образование в эпигастрии и мезогастррии и объемные образования правой доли печени, вероятнее, гемангиомы. При поступлении проведена МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, которое не позволило исключить ГЦК, в связи с чем была проведена пункционная аспирационная биопсия. По данным цитологического исследования было установлено, что образование в печени представляет собой ангиомиолипому. В сентябре была повторно госпитализирована

для проведения оперативного вмешательства. В ходе операции опухоль была удалена и отправлена на гистологическое исследование, в дальнейшем также было проведено иммуногистохимическое исследование.

Результаты

При проведении УЗИ опухоль визуализировалась как забрюшинное внеорганное образование в эпигастрии и мезогастррии неправильной формы с нечеткими неровными контурами, повышенной эхогенности. Структура образования была гетерогенной за счет множественных гипоехогенных участков, составлявших от 5–6 мм до 15 мм. Размеры опухоли по данным УЗИ около 213×203×100 мм. Кроме того, было обнаружено несколько объемных образований в правой доле печени размерами до 15 мм, вероятнее, гемангиомы. По результатам МСКТ в S3, S4, S5 печени было выявлено гигантских размеров (198×104×177 мм) образование овальной формы, имеющее неоднородную плотность и солидно-кистозно-жировой характер. При внутривенном контрастировании образование гиперваскулярно, неравномерно накапливает контрастный препарат. Липоматозные узлы характеризовались неизменной плотностью от –44 до –69 HU во все фазы контрастирования, кистозные также имели одинаковую плотность от 2 до 5 HU в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы, а мягкотканые обладали нативно плотностью в 20 HU с увеличением в артериальную (62 HU) и венозную фазы (94 HU) со снижением в отсроченную (60 HU). Капсула образования не накапливала контрастный препарат ни в одну фазу исследования. За счет значительного размера опухоли были смещены и компримированы паренхима печени с желчным пузырем, висцеральные сосуды, поджелудочная железа, желудок и ДПК (рис. 1).

Кроме того, определялись три гиповаскулярных гиподенсных очаговых образования размерами до 11 мм в S7/8 печени (рис. 2).

Несмотря на отсутствие признака быстрого вымывания (wash-out) контрастного препарата в венозную фазу, нельзя было исключить ГЦК или аденому печени, в связи с чем была проведена ПАБ, по результатам которой было предположено, что данное образование представляет собой ангиомиолипому, так как в биоптате был обнаружен фрагмент фиброзно-жировой опухоли.

Проведено хирургическое удаление опухоли печени путем срединной лапаротомии с обхо-

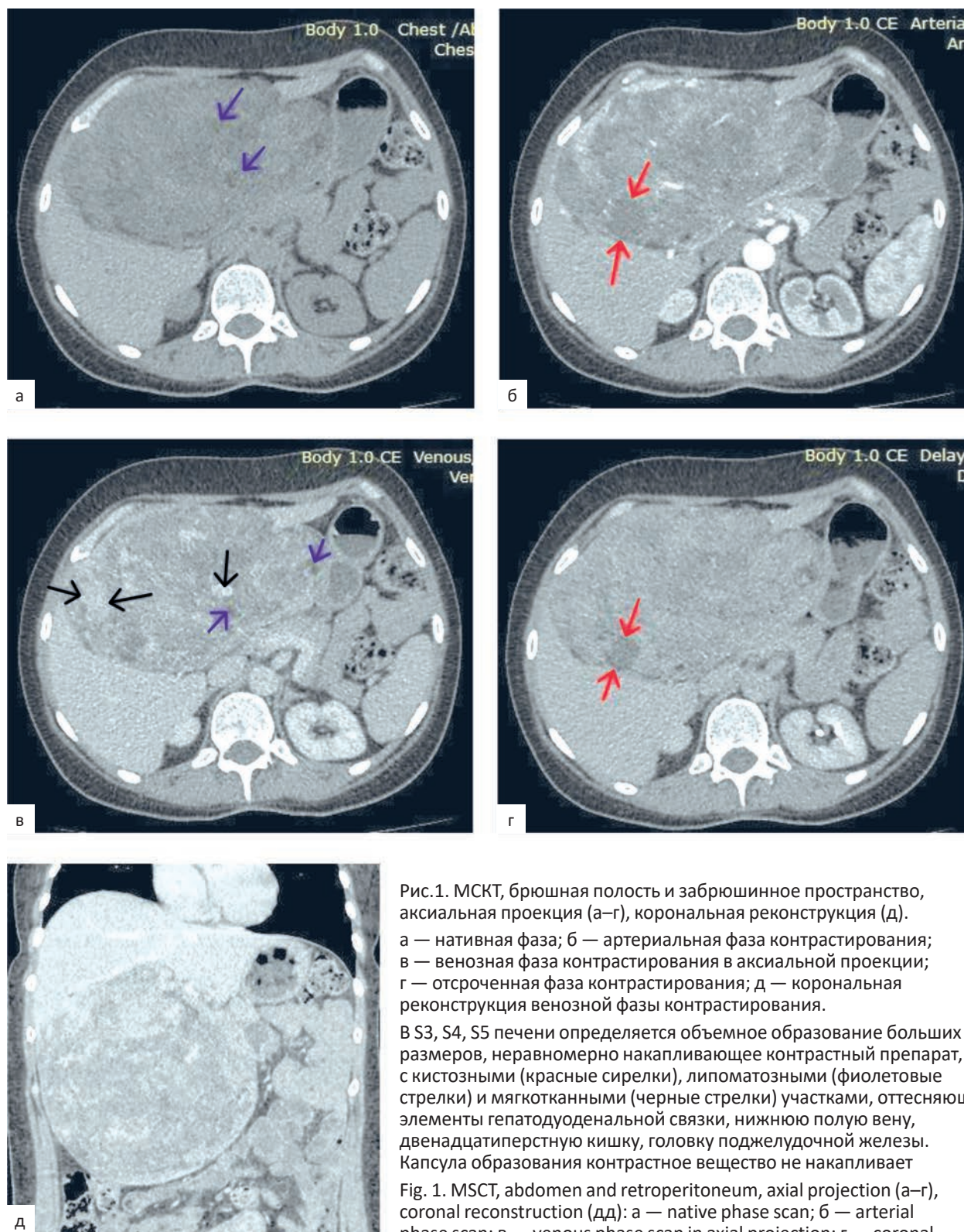


Рис.1. МСКТ, брюшная полость и забрюшинное пространство, аксиальная проекция (а–г), корональная реконструкция (д).

а — нативная фаза; б — артериальная фаза контрастирования; в — венозная фаза контрастирования в аксиальной проекции; г — отсроченная фаза контрастирования; д — корональная реконструкция венозной фазы контрастирования.

В S3, S4, S5 печени определяется объемное образование больших размеров, неравномерно накапливающее контрастный препарат, с кистозными (красные стрелки), липоматозными (фиолетовые стрелки) и мягкоткаными (черные стрелки) участками, оттесняющее элементы гепатодуоденальной связки, нижнюю полую вену, двенадцатиперстную кишку, головку поджелудочной железы. Капсула образования контрастное вещество не накапливает

Fig. 1. MSCT, abdomen and retroperitoneum, axial projection (a–g), coronal reconstruction (д): а — native phase scan; б — arterial phase scan; в — venous phase scan in axial projection; г — coronal reconstruction of delayed phase scan.

In S3, S4, S5 of the liver a mass lesion of large size, with uneven contrast enhancement, having cystic (red arrows), lipomatous (purple arrows) and soft-tissue (black arrows) areas, pushing aside hepatoduodenal ligament elements, vena cava inferior, duodenum, caput pancreatis is determined. The capsule of formation does not accumulate a contrast agent

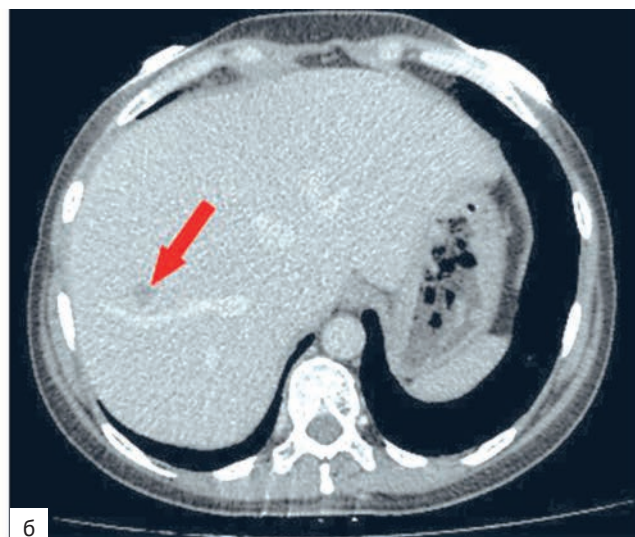
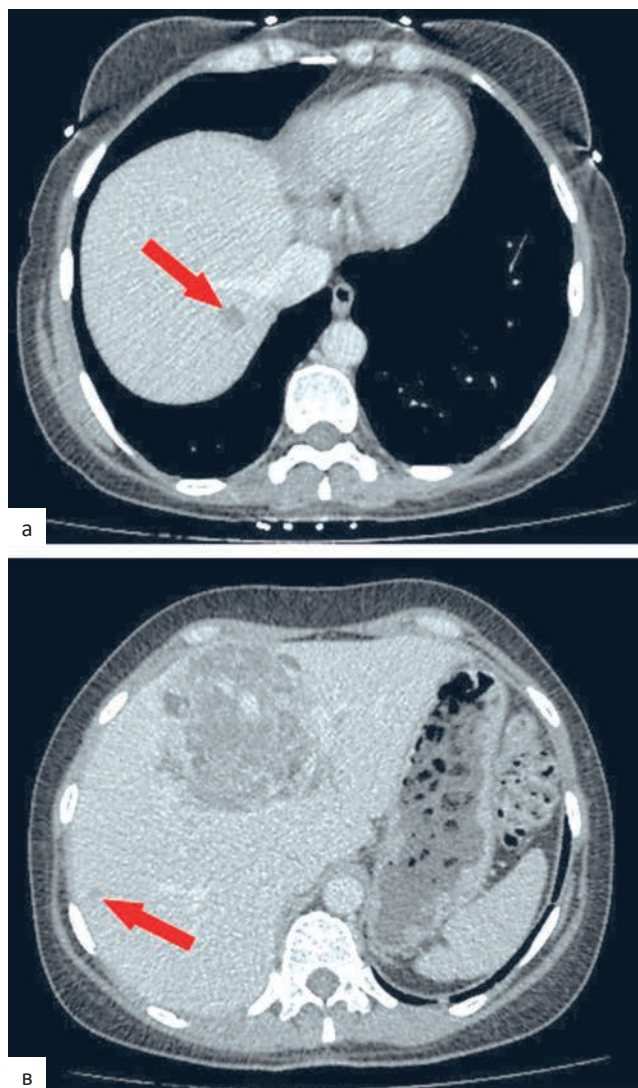


Рис. 2. МСКТ, печень, аксиальная проекция. Венозная фаза исследования. Стрелками указаны «дочерние» опухоли в S7 (а) и S8 (б, в).

а — диаметр опухоли в S7 составляет 11 мм, плотность 18 HU; б — в S8 9 мм и 20 HU; в — в S8 5 мм и 23 HU. Все «дочерние» опухоли без значимого накопления контрастного препарата во все фазы исследования

Fig. 2. MSCT, liver, axial projection. Venous scan phase. The arrows indicate the “daughter” tumors in S7 (a) and S8 (б, в).

а — The diameter in S7 is 11 mm, the density is 18 HU; б — in S8 9 mm and 20 HU; в — in S8 5 mm and 23 HU. All «daughter» tumors have no significant enhancement in all phases of research

дом пупка слева. Печень увеличена в размерах, темно-коричневого цвета, в области S3, S4, S5 определяется образование огромных размеров мягкой консистенции в капсуле. По данным срочного гистологического исследования — морфологическая картина доброкачественной мезенхимальной опухоли. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей, направлена на гистологическое исследование.

При проведении плановой морфологической верификации макроскопически образование представляет собой множественные фрагменты ткани общими размерами 30×5×2 см охряного цвета с очагами кровоизлияний и сгустками крови. При микроскопии опухоль состоит из трех компонентов, характерных для ангиомиолипомы: гладкомышечного, преимущественно представленного эпителиоидными клетками, сосудистого и жирового в виде зрелых адипоцитов (рис. 3).

Для подтверждения диагноза также было проведено ИГХ-исследование, по результатам которого была выявлена выраженная экспрессия маркеров: диффузно меланоцитарного (HBM-45) и очагово-гладкомышечного (SMA). Выявление данных маркеров является патогномичным для ангиомиолипом.

Обсуждение

В нашем случае трудности диагностики были обусловлены наличием изолированного поражения печени без сочетанного поражения почек, которое в мировой литературе описано крайне мало [11]. Также затрудняло дифференциально-диагностический поиск наличие миоматозного варианта опухоли. Как и многие другие авторы, мы столкнулись с мимикрией этого варианта под ГЦК из-за характерных особенностей визуализации: гипervasкулярности, быстрого накопления контрастного препарата в артериальную фазу и сниженной плотности по

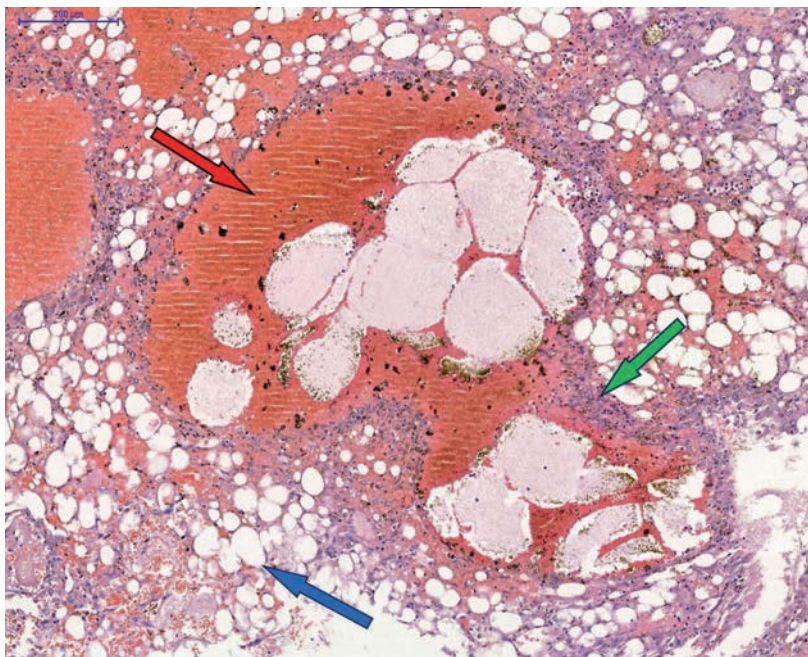


Рис. 3. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$. Присутствуют характерные для ангиомиолипомы элементы: сосудистый (красная стрелка), гладкомышечный, представленный миогенной дифференциацией клеток (зелёная стрелка) и липоматозный в виде адипоцитов (синяя стрелка)

Fig. 3. Microsection. H&E. Zoom $\times 100$. There are pathognomonic for AML elements: vascular (red arrow), smooth muscle presented by myogenic differentiation of cells (green arrow), lipomatous in the form of fat cells (blue arrow)

отношению к сохранной паренхиме печени в отсроченную фазу контрастирования [3, 13]. В связи с наличием в данном случае множественного поражения в виде «дочерних» опухолей, необходимо было исключить массивный тип ГЦК, который в литературе характеризуют наличием крупных фокусов поражения с возможным образованием сателлитных узлов (обычно без признаков цирроза) в окружающей паренхиме печени [14]. О возможности доброкачественного характера образования в нашем случае позволили думать признаки, так же описываемые рядом авторов: отсутствие быстрого вымывания (wash-out) контрастного препарата, характерного для ГЦК, наличие липоматозных участков, отсутствие накопления контрастного вещества капсулой [1, 3, 10, 15].

Заключение

Данный случай демонстрирует трудности диагностики миоматозного варианта ангиомиолипомы, схожего с ГЦК и аденомой печени. В качестве одного из наиболее информативных методов диагностики мы выделяем МСКТ, позволившую думать о возможности доброкачественного характера образования. В нашем случае основными признаками, исключающими ГЦК, являлись отсутствие быстрого вымывания (wash-out) контрастного препарата, наличие липоматозных участков и отсутствие накопления контрастного вещества капсулой. Также хотим отметить, что в некоторых случаях наличия ангиомиолипомы с малым содержанием жирового компонента МРТ с подавлением

сигнала от жира (fat-sat) может давать более точное представление о природе гиподенсных при МСКТ включений.

Список литературы / References

1. Leong WHJ, Tan XHA, Salazar E. More than Pus — Primary Hepatic Epithelioid Angiomyolipoma Masquerading as Liver Abscess. *Case Reports in Gastroenterology*. 2021;15(1):1-8. <https://doi.org/10.1159/000511886>. PMID: 33613156.
2. Аношкин КИ, Карандашева КО, Горячева КМ и др. Гериональные и соматические мутации генов, вовлеченных в опухолеобразование, при спорадической ангиомиолипоме почки. *Генетика*. 2019;55(9):1064-70. Anoshkin KI, Karandasheva KO, Zaletaev DV, et al. Germline and Somatic Mutations of Genes Involved in Tumor Formation in Sporadic Renal Angiomyolipoma *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(9):1064-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0016675819090029>.
3. Woo YM, Ryu SH, Min JW, et al. Angiomyolipoma of the Liver without a Fat Component, Mimicking a Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Gastroenterol*. 2018;71(1):49-53. <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.71.1.49>. PMID: 29361814.
4. Damaskos C, Garpis N, Garpis A, et al. Angiomyolipoma of the Liver: A Rare Benign Tumor Treated with a Laparoscopic Approach for the First Time. *In Vivo (Athens, Greece)*. 2017;31(6):1169-73. <https://doi.org/10.21873/in-vivo.11185>. PMID: 29102941.
5. Calame P, Tyrode G, Weil Verhoeven D, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with hepatic angiomyolipoma: A literature review. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(19):2299-2311. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i19.2299>. PMID: 34040323.
6. Lee SY, Kim BH. Epithelioid angiomyolipoma of the liver: a case report. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2017;23(1):91-4. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0011>. PMID: 28301898.
7. Степанова ЮА, Кармазановский ГГ, Щеголев АИ и др. Ангиомиолипома (ПЕКома) печени: обзор литературы и

- клиническое наблюдение. Медицинская визуализация. 2011;6:30-7.
- Stepanova YA, Karmazanovsky GG, Shchegolev AI, et al. Hepatic Angiomyolipoma (PEComa): the Review of the Literature and Clinical Observation. Medical imaging. 2011;6:30-7. (In Russ.).
8. Нечушкина ИВ. Пекомы. Онкопедиатрия. 2016;3(4):267-76.
Nechushkina IV. PEComa. Onkopediatria. 2016;3(4):267-276. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/onco.v3i4.1630>
 9. Ахлебинина МИ, Кармазановский ГГ. Лучевая диагностика редких опухолей печени: систематический обзор. Высокотехнологическая медицина. 2016;3(1):40-55.
Akhlebinina MI, Karmazanovsky GG. The diagnosis of uncommon hepatic neoplasms: a systematic review. High-tech medicine. 2016;3(1):40-55. (In Russ.).
 10. Щекотуров ИО, Бахтиозин РФ, Серова НС, Шантаревич МЮ. Лучевые методы диагностики очаговых образований печени. Russian Electronic Journal of Radiology. 2018;8(4):194-207.
Schekoturov IO, Bakhtiozin RF, Serova NS, Shantarevich MY. Radiological methods in diagnostics of focal liver lesions. Russian Electronic Journal of Radiology. 2018;8(4):194-207. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2018-8-4-194-207>.
 11. Liu Y, Wang J, Lin XY, et al. Inflammatory angiomyolipoma of the liver: a rare hepatic tumor. Diagnostic Pathology. 2012;7:122. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-122>. PMID: 22978636.
 12. Медведева БМ, Лукьянченко АБ. Возможности МРТ в диагностике гепатоцеллюлярного рака с циррозом печени. Russian Electronic Journal of Radiology. 2013;3(2):63-6.
Medvedeva BM, Lukyanchenko AB. MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Russian Electronic Journal of Radiology. 2013;3(2):63-6. (In Russ.).
 13. Zhu Z, Yang L, Zhao XM, et al. Myomatous hepatic angiomyolipoma: imaging findings in 14 cases with radiological-pathological correlation and review of the literature. Br J Radiol. 2014;87(1038):20130712. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130712>. PMID: 24670055.
 14. Sessa A, Mulé S, Brustia R, et al. Macrotrabecular-Masive Hepatocellular Carcinoma: Light and Shadow in Current Knowledge. J Hepatocell Carcinoma. 2022;9:661-670. <https://doi.org/10.2147/jhc.s364703>. PMID: 35923611.
 15. Туманова УН, Кармазановский ГГ, Яшина НИ, Щеголев АИ. Диагностическая значимость компьютерно-томографических характеристик узлов гепатоцеллюлярного рака в зависимости от размера. Russian Electronic Journal of Radiology. 2016;6(4):44-55.
Tumanova UN, Karmazanovskiy GG, Yashina NI, Shchegolev AI. The diagnostic value of CT characteristics of hepatocellular carcinoma nodes depending on its size. Russian Electronic Journal of Radiology. 2016;6(4):44-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2016-6-4-44-55>.
 16. Медведева БМ, Хайцман ДМ, Лукьянченко АБ. Гепатоцеллюлярные аденомы: современное состояние вопроса. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(3):63-72.
Medvedeva BM, Khaitsman DM, Lukyanchenko AB. Hepatocellular Adenomas: The Review of Current Data. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2019;2(3):63-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-3-63-72>.
- Участие авторов**
Араблинский А.В.: написание текста статьи, утверждение концепции и дизайна статьи.
Онищенко М.П.: подготовка и обработка иллюстративного материала.
Седова А.А.: научное редактирование статьи.
Мяснянкина О.П.: обзор публикаций по теме статьи.
- Authors' participation**
Arablinskii A.V.: writing the text of the article, statement about the search and design of articles.
Onischenko M.P.: preparation and processing of illustrative material.
Sedova A.A.: scientific editing of the article.
Myasnyankina O.P.: review of publications on the topic of the article.
- 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.

Для корреспонденции*: Мяснянкина Оливия Павловна — студентка шестого курса ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета), lilya55reg@yandex.ru, тел.: 8-926-736-59-58.

Араблинский Андрей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета), arablinskiy@mail.ru.

Онищенко Максим Павлович — к.м.н., заведующий отделом лучевой диагностики Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ, doctor-m@mail.ru.

Седова Анна Александровна — врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ, ann-sedova88@mail.ru.

Information about the authors:

Contact*: Olivia P. Myasnyankina — <https://orcid.org/0000-0003-2985-9233>; e-mail: lilya55reg@yandex.ru.

Andrey V. Arablinskii — <https://orcid.org/0000-0003-0854-3598>

Maxim P. Onischenko — <https://orcid.org/0009-0006-8396-7488>

Anna A. Sedova — <https://orcid.org/0000-0002-7137-2210>

15-16 ФЕВРАЛЯ 2024

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**ОНКОРАДИОЛОГИЯ,
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ**

Holiday Inn Sokolniki, Москва, ул. Русаковская, д. 24



www.oncoradiology.ru

15–16 февраля состоялся **VII Всероссийский конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия»**. Традиционно, уже седьмой год подряд под конец зимы, конгресс объединяет врачей разных специальностей нашей страны и зарубежных коллег, чтобы встретиться в аудиториях и в перерывах обсудить важные темы, подискутировать с коллегами за чашечкой кофе. Подводя итоги, несомненно, хочется поделиться с вами результатами.

Перед конгрессом 14-го февраля состоялся **прекурс**, включающий конкурс клинических случаев и конкурс научных работ по лучевой диагностике и лучевой терапии в онкологии, а также проведена всероссийская олимпиада по лучевой диагностике в онкологии. Одновременно из рентгенохирургических операционных в режиме реального времени транслировались операции и прочитаны лекции.

На открытии конгресса открытым голосованием был единогласно избран президент **VIII Конгресса «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия»** — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор **Татьяна Николаевна Трофимова** (г. Санкт-Петербург). Приветственные слова произнесли: председатель организационного комитета Конгресса академик РАН Долгушин Б.И., главный внештатный специалист по онкологии МЗ РФ, директор «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» академик РАН **Стилиди И.С.**, президент национальной ассоциации рентгенорадиологов проф. **Синицин В.Е.**, главный внештатный специалист по лучевой диагностике МЗ РФ проф. **Тюрин И.Е.**, президент VII конгресса, д.м.н., проф. **Охотников О.И.** и президент VII конгресса, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. **Трофимова Т.Н.**

Конгресс посетили **1874 онлайн слушателей** и **1007 очных участников**. В течение двух насыщенных дней в 7 залах с онлайн трансляцией были представлены **385 докладов**, охватывающие вопросы лучевой диагностики, радиотерапии, радиологии, интервенционных онкобилярных вмешательств, ПЭТ/МРТ (первый клинический опыт в России), бор-нейтронзахватной (БНЗТ) терапии, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ, медицинской физики, искусственному интеллекту в онкологии. Для молодых ученых была проведена школа по науке в медицине. Также состоялись секции для рентгенлаборантов, технических специалистов: ПЭТ/КТ, циклотроны, радиохимия, дозиметрия, радиотерапия, лучевая диагностика и др.

В работе Конгресса приняли участие ученые из Армении, Белоруссии, Китая, Австралии и Великобритании.

Президент Конгресса: д.м.н., проф. О.И. Охотников

Председатель оргкомитета: академик РАН, проф. Б.И. Долгушин

Желаем вам плодотворной работы и новых идей!





**НМИЦ
ОНКОЛОГИИ**
им. Н. Н. Блохина



*Ассоциация
Онкологов
России*