

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**лучевая диагностика
лучевая терапия**

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

2018

Том 1

№ 1

Научно-клинический рецензируемый журнал

Москва

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Журнал основан в январе 2018 года

Периодичность издания: четыре выпуска в год. ISSN: 2587-7593

Учредитель и издатель:

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-72406 от 28.02.2018

Главный редактор Б.И. Долгушин – д.м.н., проф., академик РАН

Редакционная коллегия:

В.В. Акинфеев – д.м.н., проф. (Минск, Белоруссия); А.В. Бойко – д.м.н., проф.; А.В. Борсуков – д.м.н., проф. (Смоленск); Ю.В. Буйденко – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.; М.В. Вишнякова – д.м.н., проф. (Московская обл.); Г.Е. Горлачев – к.ф.-м.н.; И.А. Гулидов – д.м.н., проф. (Обнинск); М.Б. Долгушин – д.м.н., проф.; В.С. Дударев – д.м.н. (Минск); Г.Г. Кармазановский – д.м.н., проф., член-корр. РАН; Н.В. Кочергина – д.м.н., проф.; В.В. Крылов – д.м.н., проф. (Обнинск); А.А. Липенгольц – к.ф.-м.н.; А.В. Мищенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); О.В. Мухоморова – д.м.н., проф.; А.В. Назаренко – к.м.н.; Б.Я. Наркевич – д.т.н., проф. (зам. главного редактора); А.Н. Осипов – д.б.н., проф. РАН; О.И. Охотников – д.м.н., проф.; В.Ю. Погребняков – д.м.н., проф. (Чита); И.Н. Пронин – д.м.н., проф., академик РАН; А.А. Станжевский – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Ж.А. Старцева – д.м.н., проф. (Томск); П.Г. Таразов – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); О.П. Трофимова – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф. (зам. главного редактора); С.Е. Ульянов – д.б.н., проф. (Обнинск); Е.В. Хмелевский – д.м.н., проф.; М.А. Чекалова – д.м.н., проф.; В.И. Чернов – д.м.н., проф. (Томск); С.В. Ширяев – д.м.н., проф.

Редакционный совет:

Т. Бейер – PhD, проф. (Австрия); А.Х. Бекашев – д.м.н., проф.; В.А. Важенин – д.м.н., проф., член-корр. РАН (Челябинск); А.В. Голанов – д.м.н., проф., член-корр. РАН; Е.Ю. Григорьева – д.б.н., проф.; К. Каиремо – MD, PhD, проф. (Финляндия, США); С.В. Канаев – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); А.Д. Каприн – д.м.н., проф., академик РАН; К.К. Локтионов – д.м.н., проф.; Ю.Б. Лишманов – д.м.н., проф., академик РАН (Томск); Ю.С. Мардынский – д.м.н., проф., член-корр. РАН (Обнинск); В.Б. Матвеев – д.м.н., проф., член-корр. РАН; В.В. Митков – д.м.н., проф.; С.Н. Новиков – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург); Н.В. Нуднов – д.м.н., проф.; Г.А. Панышин – д.м.н., проф.; Р. Рейнмюллер – д.м.н., проф. академик РАН (Австрия); С.Н. Селиванова – PhD, д.м.н., проф. (Канада); В.Е. Синицын – д.м.н., проф.; В.С. Скуридин – д.т.н., проф. (Томск).

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Выпускающий редактор Д.Ю. Францев
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Адрес редакции журнала:
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
Телефон: 8-918-631-93-15
E-mail: frantsev_d@mail.ru
Сайт журнала: <http://www.oncoradiology.ru>

Подписано в печать 23.04.2018.
Дата выхода 16.04.2018.
Свободная цена.
Формат 60×88/8. Печать офсетная. 15.0 усл. печ. л. Тираж 500 экз.
Отпечатано в типографии ООО «ПРИНТ-ДИЗАЙН».
115682 г. Москва, ул. Шипиловская, д. 64, корп. 1, оф. 147.
Заказ № П-Д000000006

ONCOLOGICAL JOURNAL: RADIATION DIAGNOSIS, RADIATION THERAPY

The magazine was founded in January 2018

Periodicity of publication: four issues a year. ISSN: 2587-7593

Founder and publisher:

Russian Society of Interventional Oncoradiology. 115583, Moscow, Eletskaia st., 15

Editor-in-chief B.I. Dolgushin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS

Editorial Board:

V.V. Akinfeev – Dr. Sci. Med., Prof. (Minsk, Belarus); A.V. Boyko – Dr. Sci. Med., Prof.; A.V. Borsukov – Dr. Sci. Med., Prof. (Smolensk); Yu.V. Buydenok – Dr. Sci. Med., Prof.; A.A. Vainson – Dr. Sci. Biol., Prof.; M.V. Vishnyakova – Dr. Sci. Med., Prof. (Moscow Region); G.E. Gorlachev – PhD Phys.-Math.; I.A. Gulidov – Dr. Sci. Med., Prof. (Obninsk); M.B. Dolgushin – Dr. Sci. Med., Prof.; V.S. Dudarev – Dr. Sci. Med., (Minsk); G.G. Karmazanovsky – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS; N.V. Kochergina – Dr. Sci. Med., Prof.; V.V. Krylov – Dr. Sci. Med., Prof. (Obninsk); A.A. Lipengolts – PhD Phys.-Math.; A.V. Mischenko – Dr. Sci. Med., Prof. (St. Petersburg); O.V. Mukortova – Dr. Sci. Med., Prof.; A.V. Nazarenko – PhD Med.; B.Ya. Narkevich – PhD Med., Prof. (Chita); A.N. Osipov – Dr. Sci. Biol., Prof. of RAS; O.I. Okhotnikov – Dr. Sci. Med., Prof.; V.Yu. Pogrebnyakov – Dr. Sci. Med., Prof. (Chita); I.N. Pronin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; A.A. Stanzewski – Dr. Sci. Med., Prof. (St. Petersburg); J.A. Startseva – Dr. Sci. Med., Prof. (Toms); P.G. Tarazov – Dr. Sci. Med., Prof. (St. Petersburg); O.P. Trofimova – Dr. Sci. Med., Prof.; I.E. Tyurin – Dr. Sci. Med., Prof. (Deputy Chief Editor); S.E. Ulyanenko – Dr. Sci. Biol., Prof. (Obninsk); E.V. Khmelevsky – Dr. Sci. Med., Prof.; M.A. Chekalova – Dr. Sci. Med., Prof.; V.I. Chernov – Dr. Sci. Med., Prof. (Toms); S.V. Shiryayev – Dr. Sci. Med., Prof.

Editorial Council:

T. Beyer – PhD, Prof. (Austria); O.H. Bekiashev – Dr. Sci. Med., Prof.; V.A. Vazhenin – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS (Chelyabinsk); A.V. Golanov – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS; E.Yu. Grigorieva – Dr. Sci. Biol., Prof.; K. Kairemo – Dr. Sci. Med., PhD, Prof. (Finland, USA); S.V. Kanaev – Dr. Sci. Med., Prof.; (St. Petersburg); A.D. Caprin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; K.K. Loktionov – Dr. Sci. Med., Prof.; Yu.B. Lishmanov – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS (Toms); Yu.S. Mardinsky – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS (Obninsk); V.B. Matveev – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS; V.V. Mitkov – Dr. Sci. Med., Prof.; S.N. Novikov – Dr. Sci. Med., Prof. (St. Petersburg); N.V. Nudnov – Dr. Sci. Med., Prof.; G.A. Panshin – Dr. Sci. Med., Prof.; R. Reinmüller – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS (Austria); S.N. Selivanova – Dr. Sci. Med., PhD, Prof. (Canada); V.E. Sinitsyn – Dr. Sci. Med., Prof.; V.S. Skuridin – Dr. Sci. Tech., Prof.; (Toms).

All articles in the journal are printed free of charge

Executive Editor D.Yu. Frantsev
Computer layout V. V. Kolesnichenko
Address of Editorial Board:
115478, Moscow, Kashirskoye highway, 23
Phone: 8-918-631-93-15
E-mail: frantsev_d@mail.ru
The journal website: <http://www.oncoradiology.ru>

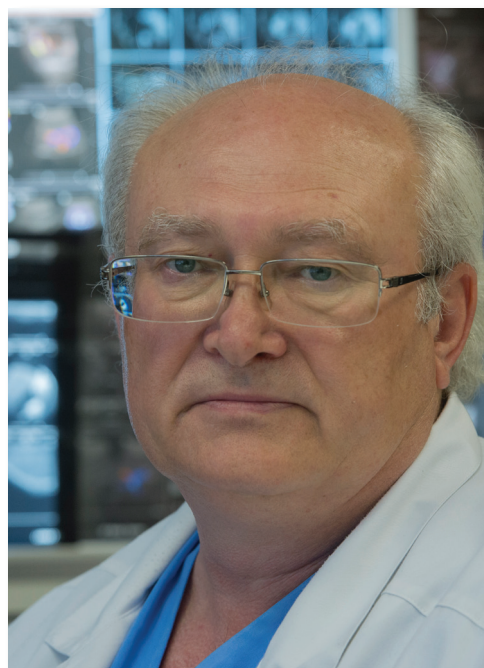
Signed to the press 23.04.2018.
Released on 16.04.2018.
Free price.
Offset printing. 15 conv. printed. sheets. 500 copies
Printed in the printing house ООО «ПРИНТ-ДИЗАЙН».
115682, Moscow, Shipilovskaya str, 64, korp. 1, of. 147.
Order # П-Д000000006

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2018

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	7	Лучевое лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга <i>С.М. Банов, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова, А.А. Дургарян</i>
	15	Современное состояние клинической нейтрон-захватной терапии <i>А.А. Липенгольц, Е.Ю. Григорьева, С.М. Иванов, В.Н. Кулаков, И.Н. Шейно</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	19	Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-холином при глиальных опухолях <i>М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, Н.Б. Вихрова, Д.И. Невзоров, Э.А. Нечипай, Е.А. Кобякова, Н.А. Мещерякова, П.Е. Тулин, А.А. Оджарова</i>
	24	ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-фторхолином при рецидивах рака предстательной железы <i>А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин, В.Б. Матвеев, А.И. Михайлов, Н.А. Мещерякова, Д.И. Невзоров, Е.Н. Соколов</i>
	31	Роль скintiграфии с ^{99m} Tc-технетрилом в диагностике сарком мягких тканей <i>А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, С.В. Ширяев</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	37	Возможности МРТ с гепатотропным контрастным препаратом в диагностике гепатоцеллюлярного рака <i>Б.М. Медведева, А.Б. Лукьянченко</i>
	40	Международные рекомендации 2015 г. по эластографии молочной железы: оценка применимости в отечественной ультразвуковой диагностике <i>А.В. Борсуков</i>
ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ	45	Возможности использования трансартериальной химиоэмболизации у пациентов с метастазами меланомы хориоидеи в печени <i>Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Э.Р. Вишке, Д.В. Мартынков</i>
	53	Кава-фильтр «Корона»: применение у онкологических больных, особенности конструкции и техники выполнения <i>В.А. Черкасов, Б.И. Долгушин, Ю.Г. Андреев, О.В. Сомонова</i>
	60	Интервенционные радиологические технологии в лечении больных с промежуточной стадией ГЦР (BCLC B) <i>Б.И. Долгушин, Э.Р. Вишке, В.Ю. Косырев</i>
КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ	63	Метастазы колоректального рака в головной мозг. Диагностика и лечение <i>Е.Р. Ветлова, С.М. Банов, А.В. Голанов</i>
	69	Первый опыт применения МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике рака предстательной железы <i>Ф.А. Коссов, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин, Б.П. Олимов, О.С. Орлов, В.О. Панов, Ю.В. Буйденко, Б.И. Долгушин, И.Е. Тюрин</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ	75	Водорастворимые комплексы метилпиррофеофорбида-а с белками-носителями для фотодинамической терапии <i>Н.В. Позднякова, Д.В. Белых, И.С. Худяева, А.Б. Шевелев</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	80	Анализ проблем обеспечения радиационной безопасности в ядерной медицине <i>Б.Я. Наркевич</i>
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	86	ОФЭКТ/КТ в контроле лечения костных метастазов остеосаркомы <i>А.Д. Рыжков, С.М. Иванов, А.С. Крылов, С.В. Ширяев, Г.Н. Мачак, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, А.В. Назаренко, М.Е. Билик</i>
	94	Псевдопрогрессия доброкачественной глиомы на примере пилоидной астроцитомы среднего мозга. Клиническое наблюдение <i>Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, В.В. Костюченко, М.В. Галкин, Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов</i>
БИБЛИОГРАФИЯ	98	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия»

CONTENTS № 1 – 2018

RADIATION THERAPY	7	Radiotherapy of Patients with Limited Brain Metastases <i>S.M. Banov, A.V. Golanov, E.R. Vetlova, A.A. Durgaryan</i>
	15	Current Status of Clinical Neutron Capture Therapy <i>A.A. Lipengolts, E.Yu. Grigorieva, S.M. Ivanov, V.N. Kulakov, I.N. Sheino</i>
NUCLEAR MEDICINE	19	¹⁸ F-choline PET/CT in Cerebral Gliomas <i>M.B. Dolgushin, A.I. Pronin, N.B. Vihrova, D.I. Nevzorov, E.A. Nechipai, E.A. Kobyakova, N.A. Meshcheryakova, P.E. Tulin, A.A. Odzhарova</i>
	24	¹⁸ F-fluorocholine PET/CT for Recurrences of Prostate Cancer <i>A.A. Odzhарova, M.B. Dolgushin, V.B. Matveev, A.I. Mihailov, N.A. Meshcheryakova, D.I. Nevzorov, E.N. Sokolov</i>
	31	The Role of ^{99m} Tc-MIBI Scintigraphy in the Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas <i>A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, Ja.A. Shchipakhina, S.V. Shiryaev</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	37	Gadoxetic Acid-Enhanced MRI for the Detection of Hepatocellular Carcinoma <i>B.M. Medvedeva, A.B. Lukyanchenko</i>
	40	World Recommendations 2015 on Breast Elastography: an Assessment of the Applicability Feasibility in Domestic Radiology <i>A.V. Borsukov</i>
INTERVENTIONAL RADIOLOGY	45	Possibilities of Using Transarterial Chemoembolization in Patients with Metastases of Choroidal Melanoma in Liver <i>B.I. Dolgushin, V.Yu. Kosirev, E.R. Virshke, D.V. Martynkov</i>
	53	Cava Filter “Korona”: Application in Cancer Patients, Design Features and Techniques <i>V.A. Cherkasov, B.I. Dolgushin, Y.G. Andreev, O.V. Somonova</i>
	60	Interventional Radiological Technologies in the Treatment of Patients with an Intermediate Stage of HCC (BCLCB) <i>B.I. Dolgushin, E.R. Virshke, V.Yu. Kosirev</i>
COMBINED METHODS	63	Brain Metastasis of Colorectal Cancer. Diagnosis and Treatment <i>E.R. Vetlova, S.M. Banov, A.V. Golanov</i>
	69	The first Experience of Applying MR/US Fusion Biopsy in Prostate Cancer Diagnosis <i>F.A. Kossov, B.Sh. Kamolov, I.I. Abdullin, B.P. Olimov, V.O. Panov, O.S. Orlov, Yu.V. Bujdenok, B.I. Dolgushin, I.E. Tyurin</i>
EXPERIMENTAL RADIOLOGY	75	Water-Soluble Complexes of Methylpyro-Phaeophorbide- <i>a</i> with Carrier Proteins for Photodynamic Therapy <i>N.V. Pozdniakova, D.V. Belykh, I.S. Khudyaeva, A.B. Shevelev</i>
RADIATION SAFETY	80	Analysis of Radiation Safety Problems in Nuclear Medicine <i>B.Ya. Narkevich</i>
CLINICAL CASES	86	SPECT/CT for Treatment Monitoring of Osteosarcoma Bone Metastases <i>A.D. Ryzhkov, S.M. Ivanov, A.S. Krylov, S.V. Shiryaev, G.N. Machak, N.V. Kochergina, A.B. Bludov, A.V. Nazarenko, M.E. Bilik</i>
	94	Pseudoprogression of Low Grade Glioma (Pilocytic Astrocytoma) of Midbrain. Case report <i>Y.Y. Trunin, A.V. Golanov, V.V. Kostjuchenko, M.V. Galkin, E.A. Khukhlaeva, A.N. Konovalov</i>
BIBLIOGRAPHY	98	Guidelines for Publication in the Journal «Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy»



Глубокоуважаемые читатели и авторы!

Вышел в свет первый номер нового научно-клинического рецензируемого журнала «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия».

Выходу журнала предшествовала кропотливая работа редакции и редакционной коллегии, связанная с проработкой концепции и дизайна издания, его государственной регистрацией, созданием специального интернет-ресурса, сбором, редактированием и размещением научных публикаций.

Безусловно, среди специалистов, связавших с лечением пациентов с онкозаболеваниями свою профессиональную судьбу, с каждым годом растет интерес к бурно развивающимся современным технологиям лучевой диагностики, лучевой терапии, ядерной медицины, рентгенохирургии, а также, связанных с ними фундаментальными и экспериментальными науками.

Поэтому сегодня перед нами стоят амбициозные и крайне важные задачи, направленные на развитие и распространение медицинских научных знаний с использованием достижений в области информационных технологий. Именно для решения этих задач мы создали наш журнал, который открыт для интеллектуальных дискуссий и обмена мнениями по широкому кругу научных вопросов. Уверен, что научно-клинический журнал «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия» станет интересной и содержательной международной площадкой для обсуждения актуальных вопросов, связанных с развитием современной медицинской науки.

Выражаю коллективу редакции, редакционной коллегии, авторам первого номера искреннюю признательность за проявленный интерес и активное участие в развитии журнала с самых первых шагов его становления. Приглашаю к еще более активному сотрудничеству всех коллег из регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Желаю всем авторам и читателям журнала творческих успехов в научных исследованиях и новых свершений в своем нелегком труде!

*Главный редактор журнала
Борис Иванович Долгушин
академик РАН, профессор*

С.М. Банов, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова, А.А. Дургарян
ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.
E-mail: smbanov@gmail.com

Реферат

Метастатическое поражение головного мозга является наиболее часто встречающейся опухолью головного мозга. Без лечения прогноз выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг негативный с быстрым ухудшением неврологического и функционального статуса. Прогноз выживаемости пациентов зависит от количества метастазов в головном мозге, экстракраниальной распространенности болезни и состояния функционального статуса. Исходя из этого, ограниченное метастатическое поражение головного мозга является фактором лучшего прогноза выживаемости. Вопрос об оптимальной терапевтической стратегии у пациентов этой группы еще не решен. Облучение всего головного мозга улучшает неврологический статус пациента, снижает риск дистантного метастазирования, но вызывает нейрокognитивные расстройства, что значительно ухудшает качество жизни пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости. Стереотаксическая лучевая терапия позволяет обеспечить высокий уровень локального контроля метастатических очагов, снизить тяжесть повреждения нормальной ткани мозга и сохранить качество жизни у большинства пациентов. Обсуждаются вопросы стратегии радиотерапевтического лечения у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: облучение всего головного мозга, радиохирургия, метастазы в головной мозг

Введение

По самым скромным оценкам, у 8 % больных со злокачественными опухолями развиваются метастазы в головном мозге (МГМ), которые часто определяют основную клиническую симптоматику. По данным популяционного канцер-регистра (Population-based Maastricht Cancer Registry), из 2724 больных злокачественными опухолями, которые получили специфическое противоопухолевое лечение с 1986 по 1995 гг., МГМ развились у 232 (8,5 %) пациентов. При этом в течение первого месяца после постановки диагноза, МГМ развились у 84 (3,1 %) пациентов, в течение первого года – у 82 (3,0 %) пациентов, и после одного года от момента постановки диагноза – у 66 (2,4 %) пациентов. Вероятность развития МГМ после 5 лет наблюдения составила 16,3 % у пациентов с диагнозом рака легких, 9,8 % – с диагнозом рак почки, 7,4 % – с меланомой, 5,1 % – с диагнозом рак молочной железы и у 1,2 % больных колоректальным раком [1].

До широкого внедрения в клиническую практику МРТ головного мозга в структуре метастатического поражения головного мозга преобладали пациенты с ограниченными (4 очага и менее) метастатическими поражениями головного мозга. В настоящее время, в связи с совершенствованием методик нейровизуализации, число пациентов с множественным метастатическим поражением увеличивается. Основными методиками лечения пациентов с ограниченными МГМ остаются локальные методы: хирургия, радиохирургия и облучение всего головного мозга (ОВГМ) [2]. Химиотерапия, в связи с ограниченным проникновением лекарственных препаратов в головной мозг, остается дополнительным методом лечения.

Цель работы – обсуждение вариантов лучевого лечения пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга.

Облучение всего головного мозга

Первые результаты применения ОВГМ у пациентов с МГМ сообщили J. Chao et al [3] в 1951 г. В проведенном исследовании J. Chao et al показал улучшение клинической симптоматики у 64–83 % больных и увеличение медианы общей выживаемости с 1 мес без лечения до 3–7 мес после применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения.

Длительное время ОВГМ было стандартом лучевого лечения в этой когорте пациентов. Были проведены многочисленные исследования, определившие эффективность ОВГМ у пациентов с МГМ. У пациентов с мелкоклеточным раком легкого ОВГМ проводится с целью профилактики развития новых МГМ. Применение ОВГМ в этой клинической ситуации приводит к увеличению общей выживаемости в случае полной (или частичной) регрессии первичного и других экстракраниальных метастатических очагов после химиотерапии [4].

В исследовании RTOG 0214 показали снижение риска развития МГМ после профилактического ОВГМ у больных немелкоклеточным раком легкого, однако не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости [5].

В настоящее время ОВГМ по-прежнему применяется у пациентов с множественными МГМ или когда проведение нейрохирургического лечения или радиохирургии не представляется возможным или целесообразным. Однако побочные эффекты и отсутствие стойкого локального контроля после проведения ОВГМ может снизить эффективность лечения: медиана выживаемости больных с МГМ, получавших ОВГМ, находится в диапазоне 2,8–5,4 мес и была меньше 4,5 мес в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971 пациентов [6].

В исследовании L. Gaspar et al [7] проводилась оценка общей выживаемости 1200 пациентов в рамках трех рандомизированных исследований. Медиана выживаемости была 7,1 мес у пациентов моложе 65 лет, с высоким функциональным статусом и отсутствием

экстракраниальных метастазов (RPA 1 класс). У пациентов с низким функциональным статусом (индекс Карновского 60 и ниже) медиана общей выживаемости была 2,3 мес (RPA 3 класс) и 4,2 мес – у больных промежуточной группы (RPA 2 класса).

Эти результаты совпадают с опубликованными промежуточными данными рандомизированного исследования III фазы QUARTZ (Quality of Life after Radiotherapy for Brain Metastases), проведенного с целью установления различий между поддерживающей терапией и проведением ОБГМ у пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого в головной мозг [8].

В исследование были включены пациенты с отсутствием показаний к хирургическому лечению или стереотаксической радиотерапии. 538 пациентов были рандомизированы в группу поддерживающей и стероидной терапии (Дексаметазон) и в группу проведения ОБГМ с поддерживающей и стероидной терапией. Достоверно больше эпизодов токсичности было в группе ОБГМ, хотя достоверных различий по токсичности между группами не было выявлено. Также не было никаких доказательств различий в общей выживаемости (отношение рисков составило 1,06, 95 % ДИ 0,90–1,26). Различие между средними значениями QALYs (оценка качества жизни) было 4,7 сут: 46,4 сут для группы ОБГМ и 41,7 сут для поддерживающей терапии. Подчеркивается, что ОБГМ не имеет преимуществ в сравнении с проведением только стероидной и симптоматической терапии [8].

Таким образом, в настоящее время проведение ОБГМ в самостоятельном варианте лечения рассматривается как недостаточное лечение у больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга, т.к. улучшение локального контроля МГМ не сопровождается увеличением общей выживаемости и вызывает ухудшение качества жизни вследствие развития высокой нейротоксичности и когнитивной дисфункции.

Радиохирургия и облучение всего головного мозга в сравнении с только облучением всего головного мозга

Развитие технологий радиохирургического лечения интракраниальных заболеваний изменило парадигму лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга: радиохирургия в самостоятельном варианте или в комбинации с ОБГМ становится стандартом лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга [6].

Первая публикация с описанием метода стереотаксической радиохирургии в мозге была сделана L. Leksell [9, 10]. Результаты первого рандомизированного исследования эффективности радиохирургического лечения пациентов с МГМ были сообщены D. Kondziolka et al [11]. В исследование были включены всего 27 пациентов с 2–4 МГМ, из которых 13 получили комбинированное лечение (ОБГМ и радиохирур-

гия) и 14 пациентов получили только ОБГМ. Прежде всего, был исследован локальный контроль МГМ. Однако исследование было закрыто ранее запланированного из-за выраженного различия в показателях локальных рецидивов между группой комбинированного лечения (8 %) и группой только ОБГМ (100 %). Поэтому исследование не получило достаточной статистической мощности для выявления различий медианы общей выживаемости между группами комбинированного лечения (11 мес) и ОБГМ (7,5 мес, $p = 0,22$). Комбинация радиохирургии и ОБГМ хорошо переносилась с минимальными неврологическими осложнениями. Проведенное исследование продемонстрировало роль радиохирургии в локальном контроле МГМ.

Через пять лет D. Andrews et al [12] опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы (RTOG 98-05). В течение 5 лет в исследование был включен 331 пациент с ограниченными (1–3 очага) метастатическими поражениями головного мозга из 55 радиологических центров, участвующих в исследовании. Цель исследования заключалась в оценке эффективности комбинированного лечения (радиохирургия и ОБГМ) в сравнении с проведением только ОБГМ. Пациенты были рандомизированы в группы проведения комбинированного лечения (167 пациентов) и только ОБГМ (164 пациента). Дополнительно проводилась стратификация пациентов на группы одиночного и ограниченного (2–3 очага) метастатического поражения головного мозга. При анализе в целом по группе никаких существенных различий общей выживаемости между группами не было обнаружено (5,7 и 6,7 мес соответственно).

Анализ подгруппы пациентов с одиночными МГМ показал незначительное, но статистически значимое преимущество показателя общей выживаемости у пациентов с одиночным МГМ в группе комбинированного лечения в сравнении с пациентами в группе проведения только ОБГМ (6,5 мес в сравнении с 4,9 мес, $p = 0,04$). Однако аналогичного различия по общей выживаемости в подгруппе пациентов с 2–3 МГМ не наблюдалось.

У пациентов группы комбинированного лечения в сравнении с группой проведения только ОБГМ отмечалась стабилизация или улучшение функционального статуса на сроке 6 мес (43 % в сравнении с 27 % соответственно, $p = 0,03$) и более высокий уровень 12 мес локального контроля (82 % в сравнении с 71 % соответственно, $p = 0,01$).

Так же как и исследование D. Kondziolka et al, это исследование имеет определенные недостатки. Во-первых, 19 % пациентов, рандомизированных в группу комбинированного лечения, не получили радиохирургию, и 15 % пациентов в группе только ОБГМ, в конечном счете, получили радиохирургическое лечение. Во-вторых, МРТ-мониторинг головного мозга после лечения не проводился у 43 % пациентов, что делает оценку локального контроля сомнительным. Тем не менее, в исследовании [12], наряду с исследованием

[11] была установлена положительная роль радиохирургии в лечении пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга.

Таким образом, результаты работ D. Kondziolka et al и D. Andrews et al продемонстрировали преимущество комбинирования радиохирургии с ОБГМ в отношении локального контроля и сохранения функционального статуса у пациентов с ограниченным числом МГМ. Возможно, имеется преимущество по общей выживаемости пациентов с одиночным МГМ в группе комбинированного лечения (радиохирургия и ОБГМ) в сравнении с проведением только ОБГМ.

Радиохирургия и облучение всего головного мозга в сравнении с только радиохирургией

Приведенные выше исследования позволили установить комбинированное лечение (ОБГМ и радиохирургия) в качестве стандарта медицинской помощи больным с ограниченным метастатическим поражением головного мозга.

Однако развитие нейротоксичности и когнитивной дисфункции после проведения ОБГМ обуславливает необходимость поиска альтернативных методик лечения. Так, по данным многоцентрового анализа A. Tallet, снижение когнитивных функций у пациентов с МГМ после проведения ОБГМ наблюдалось у 31–57 % пациентов через 3 мес и у 48–85 % – через 12 мес [13].

Аналогично, в исследовании RTOG 0212 показали нарушение когнитивных функций через 12 мес после проведения профилактического ОБГМ у 60 % пациентов, получивших суммарную дозу радиации 25 Гр и у 80–90 % – получивших дозу 36 Гр [14]. Поэтому акцент последующих исследований был направлен на исключение ОБГМ из схемы лечения и оценки роли радиохирургии в самостоятельном варианте лечения.

Н. Aoyama et al опубликовали результаты первого рандомизированного исследования (JROSG 99-1) по сравнению только радиохирургического лечения с комбинированным лечением (ОБГМ и радиохирургия) [15]. Пациенты с ограниченным (1–4 очага) метастатическим поражением головного мозга были рандомизированы в группы комбинированного лечения (65 пациентов) или только радиохирургического лечения (67 пациентов).

Цель исследования заключалась в оценке общей выживаемости, частоты рецидивов в головном мозге, необходимости проведения повторного лечения по поводу интракраниальных рецидивов (salvage-терапия), состояния неврологического статуса, токсичности лечения и причины смерти.

Медиана выживаемости и общая выживаемость на сроке 12 мес были: 7,5 мес и 38,5 % в группе комбинированного лечения и 8,0 мес и 28,4 % в группе только радиохирургического лечения ($p = 0,42$). Частота интракраниальных рецидивов на сроке 12 мес была 46,8 % в группе комбинированного лечения и 76,4 % в группе радиохирургического лечения ($p = 0,001$). Необходимость проведения salvage-терапии была реже

в группе комбинированного лечения (у 10 пациентов), в сравнении с пациентами группы радиохирургического лечения (у 29 пациентов, $p = 0,001$). Интракраниальная прогрессия, являющаяся причиной смерти, была зарегистрирована у 22,8 % пациентов в группе комбинированного лечения и у 19,3 % пациентов, получавших только радиохирургическое лечение ($p = 0,64$). Не было никаких существенных различий между группами в изменении неврологического статуса и проявлений токсичности.

Результаты в целом доказали, что радиохирургия в самостоятельном варианте лечения, как минимум, не ухудшает общую выживаемость в сравнении с комбинированным лечением у пациентов с ограниченными МГМ. Однако требуется более расширенное наблюдение для выявления и лечения новых (дистантных) метастазов. Число метастазов (1 в сравнении с 2–4), как было показано при многофакторном анализе, влияло на общую выживаемость. Интересно, что, хотя ОБГМ обеспечило более низкую частоту дистантных метастазов, способность ОБГМ контролировать развитие новых (дистантных) метастазов была ограничена 6 мес после проведения лечения.

В дальнейшем была проведена оценка результатов исследования JROSG 99-1 с точки зрения состояния когнитивных функций по данным теста MMSE [16].

Комбинация ОБГМ и радиохирургии обеспечивает в среднем более длительное время до ухудшения когнитивных функций по показателям MMSE по сравнению с одной только радиохирургией (16,5 против 7,6 мес, $p = 0,05$). Это может быть связано с тем, что ОБГМ позволяет уменьшать проявления визуализируемых МГМ и микрометастазов, которые ухудшают нейрокогнитивный статус пациентов. Тем не менее, на сроке более 12 мес после первичного лечения МГМ оценка нейрокогнитивного статуса по MMSE была лучше в группе только радиохирургии. В группе комбинированного лечения у пациентов отмечалось дальнейшее ухудшение нейрокогнитивных функций. Это наводит на мысль, что ОБГМ может привести к ухудшению когнитивных функций у пациентов с прогнозом общей выживаемости 12 мес и более.

В исследовании E. Chang et al пациенты были рандомизированы по группам только радиохирургии и комбинированного лечения (ОБГМ и радиохирургия) [17]. Проводилась дополнительная стратификация пациентов в соответствии с классом рекурсивного порционного анализа (RPA), количеством метастазов в головном мозге и радиорезистентной гистологией первичного очага. Первичной конечной точкой исследования была оценка нейрокогнитивных нарушений с помощью теста HVL (HVL-R).

Исследование было прекращено досрочно после включения 58 пациентов из-за внутренних правил ограничения, т.к. на сроке 4 мес после лечения у 52 % пациентов группы комбинированного лечения было отмечено снижение нейрокогнитивных функций, а в группе радиохирургии – только у 24 % пациентов.

Общая выживаемость в группе только радиохирургии составила 15,2 мес, в сравнении с 5,7 мес в группе комбинированного лечения ($p = 0,003$). Выживаемость без интракраниальных рецидивов на сроке 12 мес была 73 % в группе комбинированного лечения, в сравнении с 27 % в группе только радиохирургии ($p = 0,0003$).

Причины низкой общей выживаемости среди пациентов, перенесших ОВГМ, были неясны, но авторы предположили, что более высокий показатель salvage-терапии в группе только радиохирургии (87 % больных получали повторное лечение) может быть потенциальным фактором увеличения общей выживаемости. Кроме того, пациенты в группе только радиохирургии в среднем получили 1–2 цикла системной химиотерапии, что также может быть причиной лучшей общей выживаемости в группе только радиохирургии. Авторы подчеркивают, что применение только радиохирургического лечения с клиническим мониторингом и проведением salvage-терапии является оптимальным для сохранения нейрокогнитивных функций пациента.

Последнее рандомизированное исследование эффективности только радиохирургии в сравнении с комбинацией радиохирургии и ОВГМ проведено Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) [18]. В исследовании EORTC 22952-26001 планировалось оценить влияние ОВГМ после проведения локального лечения (хирургического или радиохирургии) на общую выживаемость и частоту локального рецидива и дистантного метастазирования. Из 359 включенных в исследование пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга, 199 больных получили радиохирургическое лечение, а 160 пациентам было проведено хирургическое лечение. В группе радиохирургического лечения 100 пациентов получали поддерживающую терапию, а 99 пациентам дополнительно проводили только ОВГМ. В группе хирургического лечения 79 чел. получили поддерживающую терапию, а 81 пациенту проведено ОВГМ после операции.

Медиана времени до ухудшения общего статуса пациентов ($PS > 2$ по классификации ВОЗ) была 10,0 мес после поддерживающей терапии и 9,5 мес после проведения ОВГМ ($p = 0,71$). Медиана общая выживаемость была одинаковой в группе ОВГМ и поддерживающей терапии (медиана 10,9 и 10,7 мес соответственно, $p = 0,89$).

Проведение ОВГМ снизило частоту локальных рецидивов в течение 2 лет: в группе хирургического удаления МГМ с 59 до 27 % ($p = 0,001$); в группе радиохирургического лечения – с 31 до 19 % ($p = 0,040$). Частота дистантных рецидивов снизилась: в группе хирургического лечения – с 42 до 23 % ($p = 0,008$); в группе радиохирургического лечения – с 48 до 33 % ($p = 0,023$).

Salvage-терапия чаще применялась после поддерживающей терапии, чем после ОВГМ. Интракраниальная прогрессия как причина смерти развилась у 78 (44 %)

из 179 пациентов в группе поддерживающей терапии и у 50 (28 %) из 180 пациентов в группе ОВГМ.

Таким образом, после радиохирургического лечения или операции у пациентов с 1–3 МГМ адъювантное проведение ОВГМ снижает частоту локального рецидива или дистантного метастазирования, но не сохраняет неврологический статус и не увеличивает общую выживаемость [18].

Изменение нейрокогнитивного статуса пациентов по результатам исследования EORTC 22952-26001 было проведено R. Soffietti et al [19]. У пациентов в группе наблюдения в целом было лучшее качество жизни, чем у пациентов группы ОВГМ. Физическая активность, функциональный статус, нейрокогнитивный статус был лучше в группе наблюдения. Положительный эффект от проведения ОВГМ, с точки зрения снижения развития дистантных метастазов и незначительного улучшения общей выживаемости, не обеспечивает сохранения и/или улучшения качества жизни. Было рекомендовано проведение локального лечения с МРТ-мониторингом головного мозга для выявления интракраниального рецидива и проведения лечения.

В попытке объединения данных из всех трех исследований для анализа выживаемости A. Sahgal et al [20] провели индивидуальный мета-анализ исходных данных пациентов, полученных в рамках исследований JROSG 99-1, NCT00460395 и EORTC 22952-26001. Целью мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований была оценка эффективности стереотаксической радиохирургии в сравнении с комбинированным лечением (радиохирургии и ОВГМ) для пациентов с 1–3(4) МГМ. Конечными результатами исследований были оценки общей выживаемости, наличия локальных и дистантных метастазов. Лечебный эффект оценивался с учетом корректировок на возраст, данные рекурсивного анализа (RPA), на количество МГМ, а также на вид лечения. В общей сложности 364 пациентов из 389 соответствовали критериям отбора, из которых 51 % получили только радиохирургию и 49 % пациентов получили комбинированное лечение.

Возраст пациента менее 50 лет ассоциировался с лучшей выживаемостью в группе только радиохирургии в сравнении с группой комбинированного лечения ($p = 0,04$), причем не было никаких существенных различий между группами у пациентов старше 50 лет.

Показатели риска смерти для больных с возрастом 35, 40, 45 и 50 лет были 0,46 (95 % ДИ 0,24–0,90), 0,52 (95 % ДИ 0,29–0,92), 0,58 (95 % ДИ 0,35–0,95) и 0,64 (95 % ДИ 0,42–0,99) соответственно. Пациенты с одиночным МГМ имели значительно лучшую выживаемость, чем пациенты с 2–4 МГМ.

У пациентов старше 50 лет был более высокий риск развития дистантных метастазов ($p = 0,043$) как в группе только радиохирургии, так и в группе комбинированного лечения. Пациенты с одиночным МГМ имели значительно более низкий риск развития дистантных МГМ, чем пациенты с наличием от 2 до 4 МГМ. Риск

развития дистантных метастазов был снижен у больных старше 50 лет в группе комбинированного лечения. Имеется преимущество в частоте локального контроля после проведения ОВГМ во всех возрастных группах.

Таким образом, у пациентов в возрасте до 50 лет проведение радиохирургии в самостоятельном варианте лечения обеспечивает хорошую общую выживаемость. Отсутствие ОВГМ в этой группе больных не влияет на общую выживаемость и частоту развития дистантных метастазов. Однако добавление ОВГМ улучшает интракраниальный контроль, уменьшает потребность в salvage-терапии и ухудшает когнитивные функции и качество жизни.

Роль облучения всего головного мозга в лечении пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга

Таким образом, установлено, что добавление ОВГМ к радиохирургии увеличивает риск развития когнитивных расстройств, снижает риск локальных рецидивов и развития дистантных метастазов в головном мозге, не увеличивая при этом общую выживаемость у пациентов с ограниченными МГМ [6, 12, 15, 18].

В связи с этим за последнее десятилетие частота применения радиохирургии в самостоятельном варианте лечения у пациентов с ограниченными МГМ увеличилась. Более того, появляются данные об эффективности радиохирургии у пациентов с множественными МГМ [21, 22].

Тем не менее, вопрос о роли ОВГМ у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга остается открытым: имеются данные, показывающие увеличение общей выживаемости пациентов с МГМ после проведения комбинированного лечения (радиохирургия и ОВГМ) в отдельных клинических ситуациях.

Так, в исследовании A. Pirzkall et al была проведена оценка результатов лечения 236 пациентов, которые получили радиохирургию в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с ОВГМ [23]. Общая выживаемость и локальный контроль между группами пациентов не различались. В подгруппе пациентов без проявлений экстракраниальной прогрессии проведение комбинированного лечения (радиохирургия и ОВГМ) медиана общей выживаемости составила 15,4 мес в сравнении с 8,3 мес для пациентов, получавших только радиохирургию ($p = 0,08$). Хотя различие в группах не было статистически значимым, это позволило выдвинуть гипотезу, что улучшение интракраниального контроля в результате применения ОВГМ потенциально может увеличить общую выживаемость в подгруппе пациентов с экстракраниальной стабилизацией болезни.

Повторный анализ результатов исследования RTOG 98-05 также не показал преимущества добавле-

ния радиохирургии к ОВГМ в отношении общей выживаемости в целом по группе. Результаты анализа показали увеличение медианы общей выживаемости у пациентов с 3,5–4 баллами по диагност-адаптированной шкале GPA в группе комбинированного лечения: 21 мес в сравнении с 10,3 мес в группе только радиохирургического лечения ($p = 0,05$). Это преимущество в отношении общей выживаемости пациентов группы комбинированного лечения не распространялось на пациентов с более низким числом баллов по шкале GPA. Необходимо отметить, что согласно условиям проведения повторного анализа, из общей группы пациентов исследования RTOG 98-05 были исключены пациенты, которых было невозможно оценивать по шкале GPA, из-за чего в анализируемой группе стали преобладать пациенты с немелкоклеточным раком легкого (211 пациентов из 252) [24].

Учитывая результаты повторного анализа RTOG 98-05, H. Aoyama et al [25] выполнили повторный анализ результатов исследования JROSG 99-1. Оказалось, что у пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого в головной мозг и благоприятным прогнозом общей выживаемости по шкале GPA (2,5–4,0 балла), имелось преимущество по общей выживаемости в группе комбинированного лечения. Но это преимущество по выживаемости не распространяется на пациентов с неблагоприятным прогнозом выживаемости по шкале GPA (2,0 балла и менее).

Таким образом, результаты повторного анализа исследований RTOG-9805 и JROSG 99-1 показали, что в подгруппе пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого в головной мозг с благоприятным прогнозом общей выживаемости и стабилизацией (или отсутствием) экстракраниальных метастазов можно получить вероятное преимущество по выживаемости благодаря добавлению ОВГМ к радиохирургии по сравнению с проведением только радиохирургии или только ОВГМ.

Факт увеличения общей выживаемости пациентов с МГМ после комбинированного лечения можно объяснить наличием стабилизации экстракраниальных метастазов и, соответственно, низким риском смерти от экстракраниальной прогрессии. В этой клинической ситуации увеличивается риск интракраниальной прогрессии, обусловленной дальнейшим ростом уже имеющихся микрометастазов в головном мозге, в связи с чем применение ОВГМ позволило снизить этот риск у части пациентов с МГМ.

Однако при экстракраниальной прогрессии появление новых метастатических очагов в головном мозге может происходить как во время проведения, так и сразу же после окончания ОВГМ, из-за чего профилактический эффект ОВГМ в отношении интракраниальной прогрессии или в отношении увеличения общей выживаемости снижается.

Следует отметить, что проведенные повторные анализы исследований RTOG-9805 и JROSG 99-1 ха-

рактируются существенными ограничениями для трактовки результатов.

Во-первых, не было возможности изначально стратифицировать больных по диагност-адаптированной шкале GPA, поскольку на тот момент времени ее еще не существовало, что привело к дисбалансу пациентов в группах по этому признаку.

Во-вторых, возможное увеличение общей выживаемости пациентов после комбинированного лечения относится только к группе пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

В-третьих, в настоящее время достигнут значительный прогресс в лекарственном лечении, что существенно изменило весь ландшафт лечения пациентов с МГМ.

Исходя из этого, требуется проведение проспективных исследований для определения когорты пациентов, в которой проведение комбинированного лечения (радиохирургия и ОБГМ) приведет к увеличению общей выживаемости. Однако потенциальную эффективность ОБГМ в отношении общей выживаемости у пациентов с МГМ нивелирует риск реальной нейротоксичности, существенно снижающий качество жизни у пациентов с ожидаемой общей выживаемостью более 12 мес. По данным A. Tallet et al., почти у половины пациентов обнаруживается снижение нейрокогнитивных функций после проведения ОБГМ [26].

Важно отметить, что состояние нейрокогнитивной функции также тесно связано с распространенностью опухоли головного мозга. При анализе нейрокогнитивного статуса пациентов в исследовании в JROSG 99-1 наблюдалась тенденция к лучшей сохранности нейрокогнитивных функций через 12 мес в группе комбинированного лечения (76 %) по сравнению с проведением радиохирургии в самостоятельном варианте лечения (59 %) за счет лучшего интракраниального контроля метастатических очагов в группе проведения ОБГМ [16].

Однако у пациентов с ограниченными МГМ имеется небольшой суммарный опухолевый объем, чтобы говорить о его существенном влиянии на нейрокогнитивный статус. Кроме того, динамика нейрокогнитивных расстройств имеет типичную бифазную кривую – при улучшении функционального и нейрокогнитивного статуса к 12 мес (связанного с уменьшением опухолевого объема в головном мозге) наблюдается последующее стойкое ухудшение нейрокогнитивных функций через 12 мес после проведения ОБГМ.

Таким образом, ухудшение нейрокогнитивных функций после ОБГМ является реальной и серьезной проблемой у пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости.

Стратегии снижения риска когнитивных расстройств после ОБГМ заключаются в исключении из объема облучения гиппокампа, проведении лекарственной профилактики нейротоксичности ОБГМ и изменении режимов фракционирования ОБГМ.

Результаты исследования RTOG 0933 показали снижение когнитивных функций на сроке 4 мес только у 7 % пациентов после проведения ОБГМ с исключением из объема облучения гиппокампа, по сравнению с ухудшением когнитивных функций у 30 % в группе исторического контроля [27]. Ожидаются результаты исследования 2 фазы сравнения ОБГМ с исключением из объема облучения зон гиппокампа и традиционного ОБГМ у пациентов с 1–4 МГМ (NCT02147028).

Получены обнадеживающие результаты использования мемантина для снижения когнитивных расстройств после ОБГМ. В рандомизированном исследовании RTOG 0614 проводилась оценка эффективности мемантина для профилактики когнитивных расстройств после ОБГМ. Препарат назначался в дозе 20 мг/день течение 24 нед с начала ОБГМ. У пациентов в группе применения мемантина реже наступало ухудшение когнитивных функций в сравнении с группой плацебо.

Изменение графика режима фракционирования ОБГМ является еще одним подходом минимизации нейротоксичности ОБГМ. Учитывая тот факт, что нейротоксичность увеличивается параллельно увеличению разовой дозы облучения, снижение разовой дозы при ОБГМ в этом плане представляется оправданным.

Однако являются ли усилия по реинтеграции ОБГМ в схему лечения пациентов с ограниченными МГМ оправданными?

Во-первых, отсутствуют доказательства уровня достоверного увеличения общей выживаемости пациентов группы комбинированного лечения в сравнении с только проведением радиохирургии. Вероятная возможность увеличения общей выживаемости от добавления ОБГМ к радиохирургии у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга показана только в отдельных подгруппах пациентов при повторном анализе исследований RTOG 98-05 и JROSG 99-1. Эти данные требуют подтверждения в дальнейших рандомизированных исследованиях.

Во-вторых, риск развития дистантных метастазов у пациентов с МГМ после локального лечения значительно варьирует, в связи с чем существует опасность неоправданного применения ОБГМ у пациентов с низким риском развития дистантных метастазов. Исходя из этого, необходимо установить группу пациентов с высоким риском развития дистантных метастазов, у которых проведение ОБГМ будет оправданным с точки зрения как увеличения общей выживаемости, так и профилактики дистантных метастазов.

Во-третьих, существующая стратегия радиохирургии с последующим МРТ-мониторингом головного мозга и последующим проведением радиохирургического лечения в случае развития локальных рецидивов или дистантных метастазов представляется более приемлемой, поскольку лечение проводится только у пациентов с уже имеющейся интракраниальной прогрессией, что позволяет избежать присущей ОБГМ нейротоксичности и снижения качества жизни.

В-четвертых, имеются данные об эффективности таргетной терапии у пациентов с МГМ, показывающие принципиальную возможность контроля метастатических очагов в головном мозге. Так, у пациентов небольшими бессимптомными метастазами EGFR-мутированного немелкоклеточного рака легкого и бессимптомными МГМ небольших размеров проведение таргетной терапии, возможно, будет эффективной альтернативной ОВГМ [28–30]. Кроме того, имеются данные, показывающие принципиальную возможность таргетной терапии снижать риск развития как первичных метастазов в головном мозге, так и развития дистантных рецидивов после ранее проведенного локального лечения.

Заключение

Результаты проведенных исследований обеспечили первый уровень доказательности применения радиохирургии в самостоятельном варианте лечения у пациентов ограниченным метастатическим поражением головного мозга.

По данным имеющихся рандомизированных исследований, ОВГМ не приводит к увеличению общей выживаемости, а у молодых пациентов добавление ОВГМ к радиохирургии может привести к ухудшению общей выживаемости.

Роль ОВГМ у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и ограниченным метастатическим поражением головного мозга в отношении увеличения общей выживаемости и снижения риска интракраниальных рецидивов должна быть уточнена в проспективных исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H. A. M., Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma // *Cancer*. 2002. Vol. 94. № 10. P. 2698–2705.
- Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. И соавт. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // *Злокачественные опухоли*. 2014. Т. 3. № 10. С. 137–140.
- Chao J.H., Phillips R., Nickson J.J., Roentgen-ray therapy of cerebral metastases // *Cancer*. 1954. Vol. 7. № 4. P. 682–689.
- Slotman B. J., Mauer M. E., Bottomley A. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 27. № 1. P. 78–84.
- Gore E. M., Bae K., Wong S. J. et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214 // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 3. P. 272–278.
- Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 37. № 4. P. 745–751.
- Mulvenna P., Nankivell M., Barton R. et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ) // *Lancet*. 2016. Vol. 388. № 10055. P. 2004–2014.
- Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery // *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1950. Vol. 99. № 3. P. 229–233.
- Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain // *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1951. Vol. 102. P. 316–319.
- Kondziolka D., Patel A., Lunsford L. D. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 45. № 2. P. 427–434.
- Andrews D. W., Scott C. B., Sperduto P. W. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9422. P. 1665–1672.
- Wolfson A. H., Bae K., Komaki R. et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. № 1. P. 77–84.
- Aoyama H., Shirato H., Tago M. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2006. Vol. 295. № 21. P. 2483–2491.
- Aoyama H., Tago M., Kato N. et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. № 5. P. 1388–1395.
- Chang E. L., Wefel J. S., Hess K. R. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial // *Lancet. Oncology*. 2009. Vol. 10. № 11. P. 1037–1044.
- Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 134–141.
- Lippitz B., Lindquist C., Paddick I. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // *Cancer Treatment Revs.* 2014. Vol. 40. № 1. P. 48–59.
- Soffietti R., Kocher M., Abacioglu U.M. et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 1. P. 65–72.
- Sahgal A., Aoyama H., Kocher M. et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 91. № 4. P. 710–717.
- Tallet A. V., Azria D., Barlesi F. et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases // *Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 7. P. 77–86.
- Niranjan A., Lunsford L. D. Gamma-knife radiosurgery for 5 to 10 brain metastases: a good option for upfront treatment // *Oncology*. 2016. Vol. 30. № 4. P. 314–317.
- Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901) // *Lancet. Oncology*. 2014. Vol. 15. № 4. P. 387–395.
- Pirzkall A., Debus J., Lohr F. et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 11. P. 3563–3569.
- Sperduto P. W., Shanley R., Luo X. et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1–3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 90. № 3. P. 526–531.
- Aoyama H., Tago M., Shirato H. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial // *JAMA Oncology*. 2015. Vol. 1. № 4. P. 457–464.

26. Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32. № 11. P. 4655–4662.
27. Gondi V., Pugh S. L., Tome W. A. et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 34. P. 3810–3816.
28. Eichler A. F., Kahle K. T., Wang D. L. et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer // *Neuro-Oncology.* 2010. Vol. 12. № 11. P. 1193–1199.
29. Gerber N. K., Yamada Y., Rimner A. et al. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 89. № 2. P. 322–329.
30. Owonikoko T. K., Arbiser J., Zelnak A. et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours // *Nature Rev. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 11. № 4. P. 203–222.

Radiotherapy of Patients with Limited Brain Metastases

S.M. Banov, A.V. Golanov, E.R. Vetlova, A.A. Durgaryan

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia. E-mail: smbanov@gmail.com

Abstract

Brain metastases represent the first cause of malignant brain tumor. Without radiation therapy, prognosis was poor with fast neurological deterioration, and a median overall survival of one month. Nowadays, therapeutic options depend on brain metastases presentation, extra brain disease, performance status. Therefore, for oligometastatic brain patients with a better prognosis, this therapeutic modality is controversial. In fact, whole-brain radiation therapy improves neurological outcomes, but it can also induce late neuro-cognitive sequelae for long-term survivors of brain metastases. Thus, in this strategy for preserving good cognitive functions, stereotactic radiation therapy is a promising treatment. Delivering precisely targeted radiation in few high-doses in one to four brain metastases, allows to reduce radiation damage to normal tissues and it should allow to decrease radiation-induced cognitive decline. In this paper, we will discuss about therapeutic strategies radiation therapy for limited brain metastases patients.

Key words: *whole brain irradiation, radiosurgery, brain metastases*

А.А. Липенгольц^{1,2,3}, Е.Ю. Григорьева¹, С.М. Иванов¹, В.Н. Кулаков², И.Н. Шейно² СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.

E-mail: lipengolts@mail.ru

2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России

3. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Реферат

Проведен анализ современного состояния клинической нейтрон-захватной терапии (НЗТ) в мире. На примере Японии, являющейся мировым лидером по количеству случаев применения НЗТ, показано увеличение ежегодного количества сеансов НЗТ в Японии. Помимо увеличения количества пациентов, наблюдающегося в Японии с 2003 г., увеличивается и перечень локализаций злокачественных заболеваний, к которым применяется НЗТ. За последние 20 лет количество типов злокачественных опухолей, для которых была использована НЗТ, увеличилось с 2 до 12. Это говорит о все возрастающем интересе со стороны врачей в Японии к НЗТ как методу лечения злокачественных новообразований. В обзоре приводятся статистические данные эффективности НЗТ в лечении опухолей головного мозга, опухолей головы и шеи, а также меланомы кожи. На основании статистических данных делается вывод, что лечение опухолей головы и шеи при помощи НЗТ в настоящее время является наиболее перспективным направлением, показавшим уникальную терапевтическую эффективность, не доступную другим методам лечения. С точки зрения технической реализации процедуры НЗТ наблюдается переход от использования в качестве источника нейтронов исследовательских ядерных реакторов к специализированным маломощным ядерным реакторам медицинского назначения и нейтронным генераторам на основе ускорителей. Приведены данные по существующим и создаваемым центрам НЗТ на основе нейтронных генераторов.

Ключевые слова: лучевая терапия, нейтрон-захватная терапия, опухоли мозга, опухоли головы и шеи, меланома, нейтронные генераторы, клинические испытания

Введение

Нейтрон-захватная терапия (НЗТ) – один из методов дистанционной лучевой терапии злокачественных новообразований наряду с конвенциональной лучевой фотонной терапией, протонной терапией и терапией быстрыми нейтронами. В основе НЗТ лежит физическое явление захвата тепловых нейтронов ядрами химических элементов. В результате такого захвата происходит ядерная реакция с испусканием вторичного ионизирующего излучения, которое и обеспечивает основное поражение опухолевых тканей. Вероятность захвата теплового нейтрона характеризуется сечением захвата. Чем больше значение сечения захвата конкретного элемента, тем больше вероятность поглощения нейтрона. Значения сечений захвата тепловых нейтронов для основных элементов мягких биологических тканей, а также для двух основных наиболее используемых в НЗТ нуклидов – ^{157}Gd и ^{10}B приведены в табл. 1.

Значения сечений захвата тепловых нейтронов для ^{10}B и ^{157}Gd на четыре порядка выше, чем среднее значение для мягких тканей. Таким образом, если в опухоли будет находиться препарат, содержащий бор или гадолиний, то поглощающая способность опухолевых тканей по отношению к нейтронному излучению существенно возрастает, а, следовательно, и поглощенная доза. То есть НЗТ позволяет доставить тумороцидную дозу в опухоль, при этом не превысив величины толерантной дозы в окружающих нормальных тканях, и таким образом достигнуть максимального уровня из-

бирательности поражения опухолевых тканей (вплоть до клеточного уровня) по сравнению с другими видами лучевых технологий лечения опухолей.

Впервые идея НЗТ была предложена еще в 1936 г. [1], однако техническая возможность реализовать НЗТ на практике появилась лишь в 1951 г. в США [2]. Несмотря на то, что история клинического применения НЗТ насчитывает уже более 60 лет, она до сих пор не является табельным методом терапии и относится скорее к экспериментальным способам лечения. В литературе (как медицинской, так и публицистической) можно найти самые разные точки зрения об эффективности и перспективности НЗТ от восторженных, провозглашающих НЗТ чуть ли не панацеей от рака, до абсолютно скептических. Причина этого лежит в многокомпонентности и сложности реализации технологии НЗТ.

Для реализации НЗТ необходимы источник нейтронов и препарат, содержащий ^{10}B или ^{157}Gd , способный в той или иной степени избирательно накапливаться в опухолевых тканях. Для эффективного избирательного поглощения нейтронов в опухоли необходимо, чтобы облучение осуществлялось в момент максимального накопления препарата в опухоли и его минимального содержания в окружающих тканях. Определение этого момента для каждого конкретного пациента является важным этапом планирования НЗТ. Также необходимо иметь данные об абсолютном содержании ^{10}B или ^{157}Gd в опухоли и нормальных тканях, чтобы определить необходимое время облучения. Отсутствие технической возможности для такого количественного определения в ряде исследований и планирование НЗТ на основании моделирования по усредненным данным и экстраполяции данных, полученных в исследованиях на животных, во многом объясняют многие неудачные примеры применения НЗТ. Рассмотрим современное состояние и достижения НЗТ в мире.

Таблица 1

Значения сечений захвата тепловых нейтронов для некоторых нуклидов

Нуклид	Сечение, барн
^1H	0,332
^{12}C	0,0035
^{14}N	0,075
^{16}O	0,00019
^{10}B	3840
^{157}Gd	254000

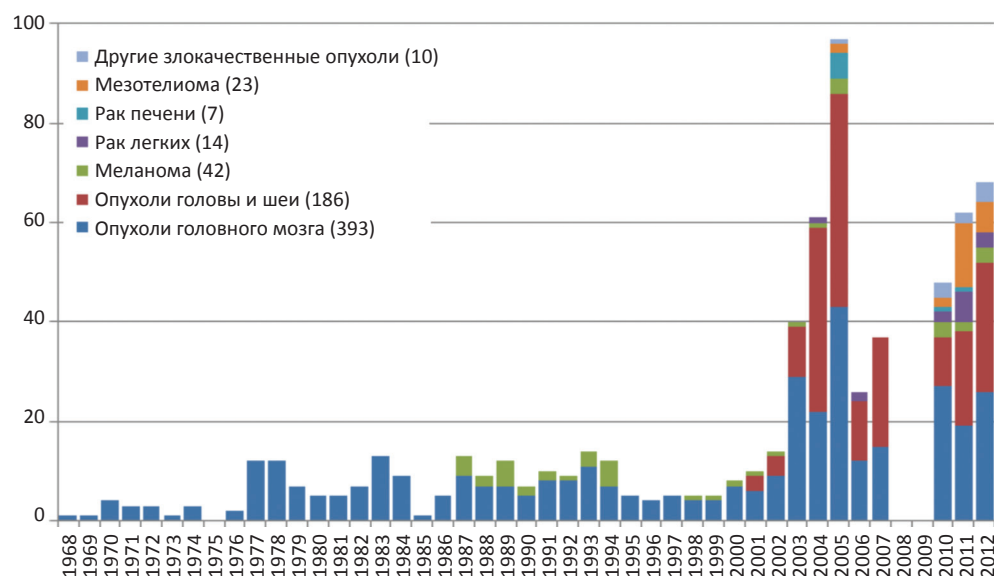


Рис. 1. Ежегодная статистика количества пациентов, прошедших НЗТ в Японии [4]

Состояние клинической НЗТ

К настоящему времени клиническое применение НЗТ было реализовано только на ядерных реакторах. Несмотря на значительный прогресс в разработке новых безреакторных источников и заявленные клинические испытания I фазы НЗТ на нейтронных генераторах в двух медицинских центрах в Японии [3], все клинические результаты применения НЗТ были получены на ядерных реакторах. За всю историю своего существования для лечения пациентов НЗТ применялось лишь на 12 реакторах. К настоящему времени из них продолжают работать только 5. Вывод из эксплуатации ядерных исследовательских реакторов, где проводили НЗТ, связан с истечением сроков эксплуатации, а также с негативным отношением общественности к ядерным реакторам вследствие таких ядерных техногенных катастроф, как аварии на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусимы. Несмотря на это, ежегодное количество пациентов в Японии с 2006 по 2012 гг., прошедших НЗТ, не только не сокращается, но даже увеличивается (рис. 1) и составляет порядка 50–60 паци-

ентов в год. Поскольку 60 % всех случаев клинического применения НЗТ приходится именно на Японию, то с точки зрения востребованности НЗТ данная статистика наиболее показательна.

Следует отметить увеличение количества типов злокачественных опухолей, для которых применяется НЗТ. Если в период с 1951 по 1986 гг. НЗТ применяли только для опухолей головного мозга (ГМ), а с 1987 по 2000 гг. – для опухолей ГМ и меланомы кожи, то к настоящему времени НЗТ используется для лечения злокачественных опухолей порядка 12 типов разной локализации. В табл. 2 указано, для каких типов опухолей применяли НЗТ в разных странах.

Рассмотрим результаты лечения для основных типов опухолей, имеющих наибольшую статистику применения, при помощи НЗТ.

Опухоли головного мозга

НЗТ опухолей ГМ имеет наиболее внушительную статистику по количеству пациентов. На протяжении более 30 лет это был единственный вид опухоли, к которому применялась НЗТ. При рассмотрении результатов лечения опухолей ГМ (главным образом, первичной и рецидивирующей мультиформной глиобластомы) необходимо различать результаты, полученные в 1950–1960-х гг., в которых шел активный поиск борсодержащих препаратов и когда использовали соединения с очень низкой специфичностью к опухолям, и результаты, полученные после 2000 г., когда в таких исследованиях применялись уже проверенные препараты борфенилаланин (БФА) и динатриевая соль меркапто-додекагидрододекабората (BSH). В результате анализа результатов проведенных исследований можно утверждать, что НЗТ с БФА и BSH первичных и рецидивирующих опухолей ГМ показывает лишь незначительное увеличение продолжительности жизни по сравнению с традиционным лечением – 13–15 мес для НЗТ против 10,3 мес для традиционных методов лечения [5, 6]. Это объясняется главным образом недостаточным накоплением как БФА, так и BSH в опу-

Таблица 2

Статистика применения НЗТ для лечения злокачественных опухолей различного типа

Страна	Тип опухоли	Количество пролеченных пациентов
Япония	Опухоли ГМ	393
	Опухоли головы и шеи	186
	Меланома кожи	42
	Рак легких	14
	Рак печени	7
Финляндия	Мезотелиомы	23
	Опухоли ГМ	150
США	Опухоли головы и шеи	29
	Опухоли ГМ	135
Швеция	Меланома кожи	6
	Опухоли ГМ	52
Нидерланды	Опухоли ГМ	22
Тайвань	Опухоли головы и шеи	10
Аргентина	Меланома кожи	7
Китай	Меланома кожи	3
Италия	Рак печени	2

Таблица 3

**Результаты клинического применения НЗТ
опухолей головы и шеи**

	Кол-во пациентов	Препарат	Регрессия, %
Kato et al. 2009	26	БФА+BSH БФА	88 (ПР 46, ЧР 38)
Kankaanranta et al. 2012	30	БФА	76 (ПР 45, ЧР 31)
Aihara et al. 2014	20	БФА	90 (ПР 55, ЧР 35)
Suzuki et al. 2014	62	БФА+BSH БФА	58 (ПР 28, ЧР 29)
Wang et al. 2016	17	БФА	71 (ПР 35, ЧР 35)

Примечание: ПР – полная регрессия опухоли, ЧР – частичная регрессия опухоли

хотях ГМ. Японские исследователи использовали другую схему НЗТ опухолей ГМ. Пациентам хирургически удаляли основной объем опухоли, а затем проводилось облучение ложа опухоли методом НЗТ. Такой подход позволил повысить медиану продолжительности жизни до 23,5 мес [3].

Опухоли головы и шеи

Применение НЗТ к лечению опухолей головы и шеи было начато в 2001 г. в Японии под руководством профессора Като [7]. С 2001 г. по настоящее время был проведен ряд клинических исследований по НЗТ опухолей головы и шеи в Японии [8, 9], Финляндии [10] и Тайвани [11] (табл. 3).

Как правило, НЗТ опухолей головы и шеи проводилось для пациентов с неоперабельными опухолями. Двухлетняя выживаемость для разных исследований составила от 24 до 37 %. Применение НЗТ для лечения опухолей головы и шеи на настоящий момент показало самую высокую эффективность по сравнению с химиотерапией и лучевой терапией. Именно для опухоли головы и шеи было показано применение НЗТ как первой линии лечения [12].

Клинический пример. У 53-летней пациентки была обнаружена низкодифференцированная карцинома носовой полости 7,4×6,7×4,4 см. Опухоль заполнила носовую полость и проросла в обе глазницы в непосредственной близости от обоих глазных нервов. ПЭТ с ¹⁸F-L-БФА показала, что опухоль накапливает в 5,6 раза больше БФА, чем прилегающие нормальные ткани. Был проведен однократный сеанс НЗТ. Через две недели после БНЗТ опухоль существенно уменьшилась в размерах, что позволило провести курс химиолучевой терапии (рис. 2). Через 1 год после лечения признаков опухоли не наблюдалось.

В настоящее время НЗТ опухолей головы и шеи (включая меланому слизистых тканей головы и шеи) является наиболее развивающимся направлением НЗТ в Японии и Финляндии [13, 14].

Меланома кожи

Удобство применения НЗТ к лечению меланомы кожи заключается в ее поверхностном расположении, в связи с чем для ее облучения возможно использование пучков не надтепловых, а тепловых нейтронов, об-

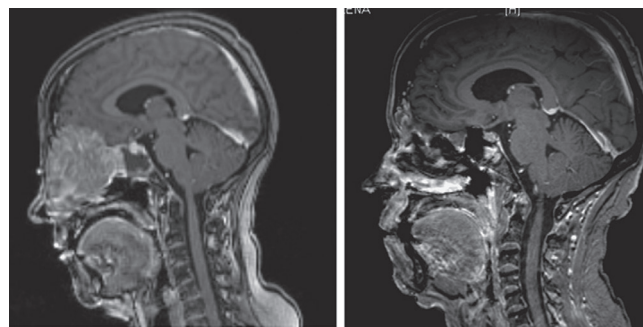


Рис. 2. Томограммы пациента с низкодифференцированной карциномой носовой полости до проведения НЗТ (слева) и спустя 5 мес после НЗТ (справа) [12]

ладающих сравнительно слабой проникающей способностью, но при этом более высокой избирательностью поглощения на ядрах ¹⁰B и ¹⁵⁷Gd. Лечение меланомы методом НЗТ проводится только с использованием препарата БФА. Полная регрессия опухоли наблюдалась у 75 % больных. Наблюдалось существенное различие в эффективности НЗТ при лечении меланомы кожи для узловой и неузловой форм. Полная регрессия неузловой меланомы наблюдалась в 83 % случаев, тогда как для узловой формы – всего лишь в 33 %. В случае полной регрессии опухоли продолжительность жизни пациентов составляла более 4 лет [15]. Таким образом, НЗТ с БФА является высокоэффективным методом лечения злокачественной меланомы кожи.

Для большинства случаев применения НЗТ, независимо от типа опухоли и последующей продолжительности жизни, у пациентов наблюдалось улучшение качества жизни: снижение болей, улучшение состояния нарушенных физиологических функций. Таким образом, НЗТ обладает еще и выраженным паллиативным действием.

Источники нейтронов для НЗТ

Как уже упоминалось выше, в настоящее время в НЗТ наблюдается переход от ядерных реакторов к нейтронным генераторам на основе протонных ускорителей в качестве источника нейтронного излучения. Несмотря на то, что есть прецедент установки специализированного малоомощного ядерного реактора (30 кВт) в медицинском учреждении (госпиталь Центрального южного университета, Чаньша, Китай) [16], такая практика вряд ли будет иметь широкое распространение в ближайшие несколько десятилетий. По этой причине в разных странах ведутся активные работы по созданию нейтронных генераторов на основе ускорителей (табл. 4).

В России разработкой нейтронного генератора для НЗТ занимаются в Новосибирске в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера РАН. На двух нейтронных генераторах (в госпитале Фукусимы и в Университете Киото) начаты клинические испытания НЗТ первой фазы [3]. В Финляндии также ведутся работы по установке нейтронного генератора для НЗТ взамен выведенного из эксплуатации в 2013 г. реактора FiR1. Таким образом, в ближайшие годы, возможно, начнется но-

Таблица 4

Мировые центры, проводящие разработки нейтронных генераторов для НЗТ [17]

Расположение	Тип ускорителя	Мишень	Энергия пучка, МэВ	Сила тока пучка, мА
Япония, Киото	Циклотрон	Бериллий	30	1
Япония, Цукуба	Линейный	Бериллий	8	10
Япония, Токио	Линейный	Твердый литий	2,5	20
Япония, Фукусима	Циклотрон	Бериллий	30	1
Япония, Осака	Циклотрон	Жидкий литий	2,5	–
Япония, Нагоя	Динамитрон	Твердый литий	–	–
США	Линейный	Твердый литий	2,6	30
Россия, Новосибирск	Линейный tandemный	Твердый литий	2	2
Израиль, Сорек	Линейный	Жидкий литий	4	1
Италия, Линьяро	Линейный	Бериллий	4–5	30
Аргентина, Буэнос-Айрес	Линейный tandemный	Бериллий, Твердый литий	1,4 2,5	30 30

вый этап развития НЗТ с использованием нейтронных генераторов в качестве источника нейтронного излучения для НЗТ. Использование нейтронных генераторов вместо ядерных реакторов позволит создавать центры НЗТ непосредственно в медицинских центрах крупных городов, что, безусловно, положительно скажется на развитии, распространенности и повышении эффективности НЗТ злокачественных опухолей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // Amer. J. Roentgenol. Radium Ther. 1936. Vol. 36. № 1. P. 1–13.
- Farr L.E., Sweet W.H., Locksley H.B., Robertson J.S. Neutron capture therapy of gliomas using boron-10 // Trans. Amer. Neurol. Assoc. 1954. Vol. 79. P. 110–113.
- Miyatake S.-I., Kawabata S., Hiramatsu R. et al. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 2016. P. 361–371. doi:10.2176/nmc.ra.2015–0297.
- Kumada H. Development for accelerator-based BNCT devices in University of Tsukuba // In: BNCT Workshop, 22th of May, Bialystok, Poland. – Bialystok. 2017.
- Barth R.F., Vicente M.G.H., Harling O.K. et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer // Radiat. Oncol. 2012. Vol. 7. P. 1–21.
- Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H. et al. I-Boronophenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: A phase I study // Int. J. Radiat. Oncol. 2011. Vol. 80. № 2. P. 369–376. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.031.
- Kato I., Fujita Y., Maruhashi A. et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies // Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67. Suppl. 7–8. doi:10.1016/j.apradiso.2009.03.103.
- Aihara T., Morita N., Kamitani N. et al. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer // Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 88. P. 12–15. doi:10.1016/j.apradiso.2014.04.007.
- Suzuki M., Kato I., Aihara T. et al. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer // J. Radiat. Res. 2014. Vol. 55. № 1. P. 146–153. doi:10.1093/jrr/rrt098.
- Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial // Int. J. Radiat. Oncol. 2012. Vol. 82. № 1. P. e67–e75. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.057.
- Wang L.-W., Chen Y.-W., Ho C.-Y. et al. Fractionated boron neutron capture therapy in locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial // Int. J. Radiat. Oncol. 2016. Vol. 95. № 1. P. 396–403. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.028.
- Kankaanranta L., Saarilahti K., Mäkitie A. et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) followed by intensity modulated chemoradiotherapy as primary treatment of large head and neck cancer with intracranial involvement // Radiother. Oncol. 2011. Vol. 99. № 1. P. 98–99. doi:10.1016/j.radonc.2011.02.008.
- Haapaniemi A., Kankaanranta L., Saat R. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of recurrent laryngeal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. 2016. Vol. 95. № 1. P. 404–410. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.11.010.
- Moss R.L. Critical review, with an optimistic outlook, on boron neutron capture therapy (BNCT) // Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 88. P. 2–11. doi:10.1016/j.apradiso.2013.11.109.
- Fukuda H., Hiratsuka J., Kobayashi T. et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor // Australas Phys. Eng. Sci. Med. 2003. Vol. 26. № 3. P. 97–103. doi:10.1007/BF03178777.
- Yong Z., Song Z., Zhou Y. et al. Boron neutron capture therapy for malignant melanoma: first clinical case report in China // Chin. J. Cancer Res. 2016. Vol. 28. № 6. P. 634–640. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.10.
- Kreiner A.J., Bergueiro J., Cartelli D. et al. Present status of accelerator-based BNCT // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2016. Vol. 21. № 2. P. 95–101. doi:10.1016/j.rpor.2014.11.004.

Current Status of Clinical Neutron Capture Therapy

A.A. Lipengolts^{1,2,3}, E.Yu. Grigorieva¹, S.M. Ivanov¹, V.N. Kulakov², I.N. Sheino²

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: lipengolts@mail.ru

2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

3. National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute)

Abstract

Neutron capture therapy (NCT) is a method of beam radiotherapy like conventional radiotherapy and proton therapy. The main advantage of NCT over other methods is its high self targeting tumor selectivity based on physical phenomenon of neutron capture. NCT has been used for curing cancer in patients in nine countries. Currently four countries continue treating patients with NCT. Most of the patients treated with NCT were treated in nuclear reactors. At present new accelerator-based neutron sources for NCT are being developed. Shift from nuclear reactor based neutron source to accelerator based neutron source can be observed all around the world. First clinical trials of NCT with accelerator based neutron sources are being held in Japan. Brain tumors and head and neck cancer are the major subject for NCT by now. Clinical outcomes of NCT are reviewed. Annual number of patient as well as number of tumor types are treated with NCT are increasing in Japan. Future prospects of NCT in curing malignancies are analyzed.

Key words: radiotherapy, neutron capture therapy, brain tumors, head and neck cancer, melanoma, neutron generators, clinical trials

**М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, Н.Б. Вихрова, Д.И. Невзоров, Э.А. Нечипай, Е.А. Кобякова,
Н.А. Мещерякова, П.Е. Тулин, А.А. Оджарова**

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С ^{18}F -ХОЛИНОМ ПРИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: mdolgushin@mail.ru

Реферат

Цель: Оценить диагностическую ценность метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -холином у больных с глиальными опухолями головного мозга.

Материал и методы: В исследование включены результаты исследований ПЭТ/КТ и МРТ 30 пациентов с внутримозговыми опухолями: глиобластомы – у 9 (30 %), анапластические астроцитомы – у 9 (30 %), глиомы GrII – у 7 (23,3 %), доброкачественные астроцитомы GrI – у 5 (16,7 %). Всем пациентам было выполнено ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -холином и минимум два исследования МРТ в динамике. ПЭТ/КТ проводили на аппарате Biograph mCT Siemens (КТ – 300 мА, 120 кВ, КТ в спиральном режиме: шаг среза при реконструкции 1,2 мм, ПЭТ – на 4-рядном кольце детекторов на основе ортосиликата лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, время сканирования на первом этапе 5 мин/slab, на втором – 10 мин/slab). Первый этап проводили сразу после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) с помощью автоматического инжектора для РФП Intego 2010, второй – через 45–55 мин. Вводимая активность составляла 300 МБк. Количественную оценку maxSUV проводили offline на рабочей станции SyngoVia с использованием протокола Oncology.

Результаты: Наиболее высокие средние значения накопления РФП (maxSUV_1) были получены в анапластических астроцитомах и глиобластомах – 5,07 и 4,89 соответственно, наибольший средний прирост значений maxSUV_2 отмечался в глиобластомах – 15,46 %, наиболее низкие значения maxSUV_1 были в глиомах GrI – 0,76.

Выводы: ПЭТ/КТ-исследование с использованием различных РФП предоставляет уникальную информацию о функциональном состоянии опухолей по ряду биологических процессов. ^{18}F -холин – это мембранный маркер, который позволяет оценить активность формирования мембраны клетки. В неизменном веществе головного мозга ^{18}F -холин практически не накапливается. Методика двухэтапного ПЭТ-сканирования с ^{18}F -холином головного мозга у больных с внутримозговыми опухолями позволила предположить степень их злокачественности, которая зависит как от уровня накопления РФП на первом этапе, так и от степени увеличения значения на втором этапе. Таким образом, «прирост» значений maxSUV может иметь прогностическое значение в диагностике опухолевой активности новообразований головного мозга.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{18}F -холин, глиома, головной мозг

Введение

Учитывая современные возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ), выявление патологических изменений в структурах головного мозга не составляет особых трудностей. Сложности возникают на этапе определения природы выявленных изменений, а именно при проведении дифференциальной диагностики между опухолевым и неопухолевым поражением, а при подозрении на неопластическую природу изменений – при определении степени злокачественности новообразования. Внедрение в повседневную практику таких методик, как МР-спектроскопия, МР-перфузия, диффузионно-взвешенная МР-томография (ДВИ), SWI, ASL, а также КТ-перфузия, позволяет количественно оценить гемодинамические свойства опухоли и в ряде случаев предположить ее гистологическую принадлежность.

МРТ и КТ позволяют визуализировать структурно-анатомические изменения в опухоли, такие как центральный некроз – повышение Lip-Lac комплекса на МР-спектрах (Lip-липидный, Lac – лактат), формирование патологических сосудистых структур (артериовенозные шунты) на SWI или повышение скорости кровотока – CBF (cerebral blood flow) в злокачественных опухолях. Небольшие размеры образований, наличие в них геморрагических изменений, базальное или конвексальное расположение (близость к костным структурам) ограничивают спектр возможностей МР и КТ-методик, вследствие чего полученные данные не всегда являются достаточными для проведения дифференциальной диагностики.

Метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) на сегодняшний день является одним из наи-

более активно развивающихся. Он предоставляет уникальную информацию о функциональном состоянии тканей, позволяя оценивать такие процессы, как метаболизм глюкозы, синтез белка / ДНК, скорость синтеза мембран клеток, ангиогенез или гипоксию и т.д. Оценка состояния этих процессов в головном мозге представляет значительный интерес как для дифференциальной диагностики внутримозговых опухолей, так и для дифференциации остаточной опухолевой ткани от посттерапевтических изменений.

В диагностике глиальных опухолей с использованием ПЭТ наиболее широкое применение получили радиофармпрепараты (РФП) на основе меченых аминокислот – ^{11}C -метионин, ^{18}F -тирозин [1–4]. Данные РФП позволяют оценивать скорость транспорта аминокислот, участвующих в делении ядра клетки и формировании цепей ДНК, на основании чего можно судить о пролиферативной активности ткани. Кроме того, низкий уровень поглощения аминокислот в нормальной ткани головного мозга при использовании указанных РФП позволяет четко отграничить опухоль от неизмененной ткани головного мозга.

Одним из радиофармпрепаратов, вызывающих наибольший интерес и нашедших свое практическое применение в диагностике глиальных опухолей, является ^{18}F -холин (N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний). Это трейсер, позволяющий оценивать скорость формирования клеточных мембран. Холин включается в мембранные фосфолипиды в виде фосфатидилхолина, который является одним из основных компонентов билипидного слоя плазматических мембран в клетках млекопитающих. Как известно, клетки мозга взрослого человека практически не делятся, поэтому в неизмененном мозговом веществе

^{18}F -холин или ^{11}C -холин практически не накапливаются. Впервые это было обнаружено Gauthier в 1985 г. [5]. Напротив, любые процессы, связанные с формированием «новых» клеток и их элементов в веществе головного мозга, приводят к повышенному накоплению указанного РФП.

Материал и методы

В данную работу были включены результаты ПЭТ/КТ и МРТ 30 пациентов с внутримозговыми опухолями: 9 – глиобластомы, 9 – анапластические астроцитомы, 7 – глиомы GrII, у 5 – доброкачественные астроцитомы GrI. У 14 пациентов была проведена гистологическая верификация после хирургического лечения, у 8 проведена пункционная биопсия, в остальных случаях диагноз основывался на данных динамических МРТ-исследований, включая МР-спектроскопию и ДВИ, а также на данных КТ-перфузии. Всем пациентам была выполнена ПЭТ с ^{18}F -холином и по два МРТ-исследования в динамике.

Наработку радионуклида ^{18}F проводили на циклотроне IBA Cyclone18/9. В качестве мишенного вещества использовали обогащенную воду по изотопу ^{18}O (H_2^{18}O). Синтез радиофармпрепарата осуществляли на двух автоматизированных модулях IBA SyntherA II, расположенных в защитном шкафу BBS. Процесс синтеза включал два основных этапа. На первом этапе – образование ^{18}F -фторбромметана [$\text{CH}_2^{18}\text{FBr}$] при реакции ^{18}F -фтора и дибромметана [CH_2Br_2], на финальном этапе – синтез ^{18}F -фторметилхолина [N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний] из промежуточного продукта ^{18}F -фторбромметана и диметиламиноэтанола. Очистку продукта проводили посредством поочередной промывки этанолом и водой.

ПЭТ/КТ-исследования выполнялись в два этапа на ПЭТ/КТ-томографе Biograph mCT фирмы Siemens (КТ – 300 мА, 120 кВ, в спиральном режиме: шаг среза при реконструкции 1,2 мм). ПЭТ проводили на 4-рядном кольце детекторов на основе ортосиликата лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, продолжительность сканирования на первом этапе 5 мин/slab, на втором 10 мин/slab). Первый этап проводился сразу после внутривенного введения РФП пациенту, второй – через 45–55 мин после введения РФП. Введение РФП осуществлялось с помощью автоматического инжектора Intego 2010. Вводимая активность в среднем составляла 300 МБк. Количественная оценка maxSUV проводилась на рабочей станции Syngo Via с использованием протокола Oncology. Оценивались два параметра накопления РФП: maxSUV_1 – значения, фиксируемые на первом этапе (через 5 мин после введения), и maxSUV_2 – значения в динамике (через 45–55 мин после внутривенного введения РФП). Исследовались солидная часть опухоли и зона центрального некроза. Полученные значения сравнивались с фоновым накоплением РФП в контралатеральной области (в неизменном веществе головного мозга).

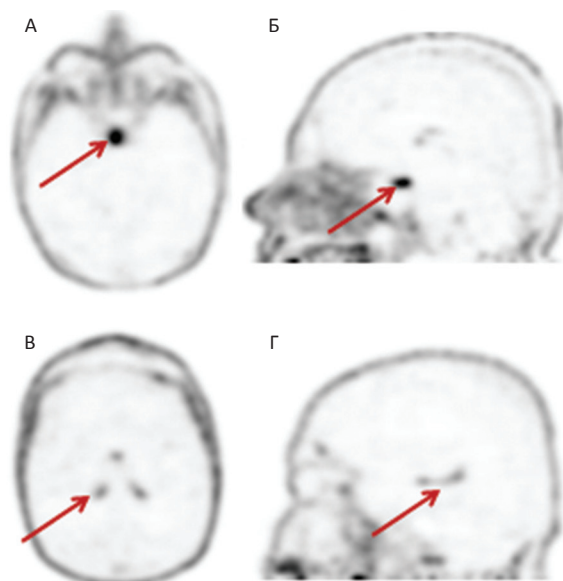


Рис. 1. ПЭТ-изображения в аксиальной проекции. На ПЭТ-томограммах отмечается физиологическое накопление ^{18}F -холина в гипофизе (А, Б) и хориоидальных сплетениях головного мозга (В, Г)

Также всем пациентам проводилась МРТ на томографе фирмы Siemens (Skyra) с магнитной индукцией 3 Тл. Стандартный МР-протокол включал T_1 , T_2 , ДВИ, FLAIR последовательности до внутривенного введения контрастного вещества и $T_1\text{vibe}$ (ширина шага 1,2 мм) после введения препарата Омнискан из расчета 0,1 мг/кг.

Результаты

У всех пациентов определялось физиологически повышенное накопление ^{18}F -холина в хориоидальных сплетениях головного мозга, крупных венозных синусах и гипофизе. На рис. 1 представлены ПЭТ-изображения головного мозга в норме; стрелками указано физиологическое накопление РФП в хориоидальных сплетениях и гипофизе. По данным ряда авторов, необходимая концентрация холин-содержащих РФП (^{11}C -холина и ^{18}F -холина) в веществе головного мозга достигается очень быстро (от 2 мин) после внутривенного введения [6, 7].

Проведен количественный анализ уровня накопления РФП в неизменном белом веществе больших полушарий головного мозга (далее – норма или фоновые значения). Средние значения maxSUV_1 составили 0,36 на 1 этапе, при этом на 2 этапе показатели maxSUV_2 либо незначительно снижались, либо оставались стабильными со средним значением – 0,27.

Показатель maxSUV_1 в мозжечке и стволе головного мозга (субтенториально) относительно больших полушарий был ниже, чем в других отделах, что может быть связано с менее активным кровоснабжением структур задней черепной ямки.

Во всех наблюдениях, включенных в исследование, отмечалось снижение показателей maxSUV_2 в неизменном веществе головного мозга (контралатеральные отделы). В солидной структуре опухолей значения

Таблица 1

Средние значения maxSUV_1 в солидном компоненте опухолей

Гистологический тип опухоли	Среднее значение maxSUV_1
Астроцитома GrI	0,76
Астроцитома GrII	1,43
Анапластическая астроцитома	5,07
Глиобластома	4,89

maxSUV_1 во всех наблюдениях выраженно превышали показания, полученные в области непораженного вещества головного мозга, за исключением астроцитом GrI, где значения maxSUV_1 либо имели схожие показатели, либо превышали их незначительно. В некротических участках опухолей значения maxSUV_1 были ниже, чем в солидных фрагментах образования. Средние абсолютные значения maxSUV_1 в различных внутримозговых опухолях представлены в табл. 1.

Средние значения maxSUV_1 в структуре доброкачественных глиом (GrI) составляли 0,76, в одном наблюдении показатели maxSUV_1 были близки к показателям в неизмененном мозговом веществе. Указанные показатели maxSUV отражают крайне низкую пролиферативную активность, что не требует немедленного хирургического вмешательства [3]. Динамические МРТ-исследования также не показали каких-либо изменений в течение 6 мес – ни со стороны структуры опухоли, ни при оценке ее размеров.

В наблюдениях пациентов с глиальными опухолями GrII значения maxSUV_1 превышали показатели нормы, средние значения maxSUV_1 составили 1,43. Показатели maxSUV_2 повышались неравномерно, в единичных наблюдениях достигали 16 % относительно первичных значений.

У пациентов с анапластическими астроцитомами (GrIII) и глиобластомами (GrIV) значения maxSUV_1 в солидной части опухолей значительно превышали показатели нормы и в среднем составляли 5,07 и 4,89 соответственно. Отмечалось выраженное увеличение показателей maxSUV_2 в динамике, что в процентном соотношении составило 11,3 % и 15,5 % соответственно. На рис. 2 представлено наблюдение пациента с глиобластомой левой височно-теменной области.

Солидный компонент опухоли характеризуется интенсивным накоплением контрастного вещества при МРТ-исследовании. В трех наблюдениях отмечалось несоответствие объема зоны патологического накопления контрастного вещества при МРТ и зоны повышенного накопления РФП, которая при ПЭТ была больше, что свидетельствует об инфильтративном характере роста опухоли.

Следует обратить внимание, что, несмотря на схожие значения maxSUV_1 в солидной структуре анапластических астроцитом и глиобластом, в структуре последних повышение данных показателей на 2 этапе (maxSUV_2) было всегда более выраженным, что подтверждает большую пролиферативную активность опухолевого процесса. При этом в наблюдениях пациентов с доброкачественными астроцитомами значения maxSUV_1 незначительно отличались от нормы. Это

позволило предположить низкую пролиферативную активность опухоли, следовательно, отсутствие необходимости назначения экстренного хирургического лечения. Однако даже незначительное повышение показателей все же свидетельствует в пользу активного опухолевого процесса, тем более, если эти показатели повышались от первого этапа сканирования ко второму.

Таким образом, повышенное накопление РФП в опухолях отображает наличие гиперметаболической ткани, в которой происходит активное деление клеток. Проведение двухэтапного исследования с анализом увеличения значений maxSUV_2 на втором этапе позволило отметить четкую зависимость степени злокачественности глиальных опухолей от динамики значений РФП. Обращает на себя внимание довольно большой прирост средних значений в астроцитомах GrII, возможно, связанный с выраженной гетерогенностью новообразований и потенциальным переходом в GrIII. Самые высокие показатели увеличения накопления РФП от первого этапа ко второму были отмечены при глиобластомах.

Обсуждение

Характерной особенностью радионуклидных методов, в том числе ПЭТ, является ориентация на визуальную и количественную оценку биологических процессов в клетке. Если при МРТ или КТ-перфузии мы можем предполагать степень злокачественности или жизнеспособности тканей опухоли по ее структурным

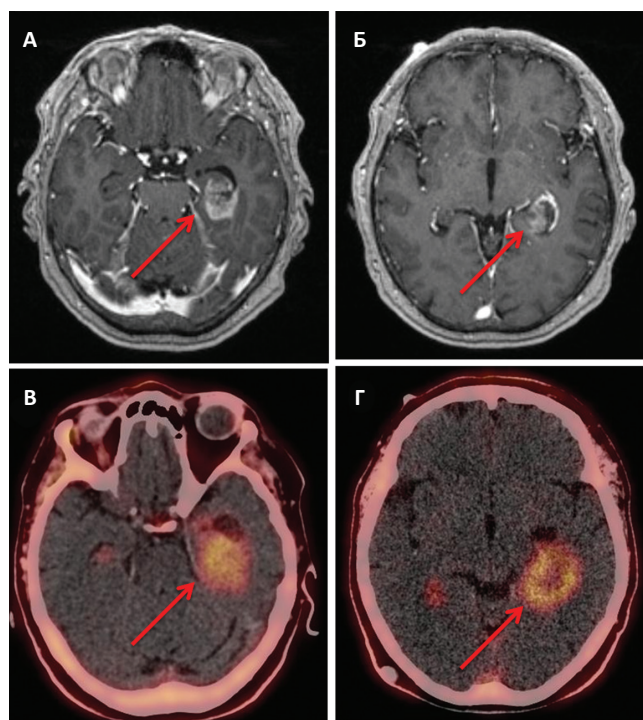


Рис. 2. Глиобластома височно-теменной области слева: МРТ (А, Б) и ПЭТ/КТ (В, Г) в аксиальной проекции. На T_1 -ВИ с контрастным усилением (А, Б) отмечается выраженное, преимущественно кольцевидное, накопление МР-контрастного препарата в объемном образовании височной и теменной долей слева, соответственно накоплению РФП (В, Г)

характеристикам или гемодинамическим показателям, то ПЭТ с ^{18}F -холином позволяет оценить интенсивность формирования клеточных мембран, в том числе клеток сосудов, еще до формирования патологической сосудистой сети. Кроме того, при ПЭТ-исследованиях металл или другие инородные тела в организме не являются противопоказаниями к проведению исследования и не дают искажений на изображениях, как при КТ или МРТ.

Основным компонентом клеточной мембраны является липидный бислой. Фосфолипид или фосфотидилхолин имеет гидрофильную «головку» и гидрофобный «хвост». Гидрофильные «головки» ориентированы на внешние слои мембраны (как на внутреннюю, так и на наружную поверхность клетки), гидрофобные хвосты внутрь самой мембраны. Один из самых распространенных элементов клеточных мембран – холин. В состав фосфолипидов холин включается в фосфорилированной форме. Одна из первых реакций АТФ-зависимого фосфорилирования в цепочки включения холина катализируется ферментом холинкиназой [8–10]. ^{18}F -холин – это флюорометилованный аналог холина, меченный радиоактивным ^{18}F . В головном мозге холин входит также в состав ацетилхолина, участвующего в передаче импульсов в холинергических нервных окончаниях [11, 12]. В ряде работ отмечалось, что довольно большое количество холина аккумулируется в эндотелии церебральных сосудов [13–16]. Таким образом, фоновое накопление РФП обусловлено перечисленными выше структурами.

Холин не только является компонентом мембран, но он необходим и для транспорта веществ в клетку. Таким образом, при ПЭТ-исследованиях мы дополнительно можем судить об активности транспорта веществ, что не обязательно может быть связано с пролиферацией.

По результатам некоторых исследований, повышенное накопление ^{18}F -холина отмечается при воспалительных изменениях (включая васкулиты различной этиологии) [17]. Мы предположили, что накопление РФП и динамические изменения maxSUV при воспалительных и опухолевых процессах различны. Так, в зонах воспалительных изменений накопление РФП происходит в относительно стабильных количественных значениях, без существенной динамики показателей при сравнении SUV на двух этапах исследования. При доброкачественных внутримозговых опухолях абсолютные показатели SUV и их динамические изменения также должны быть невысоки. При злокачественных же новообразованиях, клетки которых интенсивно делятся, значения maxSUV должны быть высокими уже на первом этапе, с приростом показателей во времени [17–19].

ПЭТ-изображения опухолей с применением холин-содержащих РФП впервые были представлены на примере новообразований головного мозга и простаты с использованием ^{11}C -холина [20, 21], однако короткий период полураспада (20 мин) значительно ограничивал его применение на практике. Первое исследование

с ^{18}F -холином (период полураспада 110 мин) было проведено при раке предстательной железы в 2001–2002 гг. Nara и DeGrado [22, 23]. Первые работы по использованию холин-содержащих трейсеров в диагностике опухолей головного мозга начали публиковаться с 1997 г. [6, 20, 21, 24]. Авторами было отмечено, что концентрация РФП в соотношении 10:1 в опухоли и кортикальных отделах мозга достигаются уже на 5 минуте после введения ^{18}F -холина.

Большой интерес представляют работы по использованию ^{18}F -холина в дифференциальной диагностике метастатических и внутримозговых опухолей, где были показаны не только более высокие значения SUV в метастатических опухолях, но и признаки перитуморального накопления при глиобластомах, превышающие площадь зоны патологического накопления контрастного вещества при МРТ, что подтверждает теорию инфильтративного распространения глиом [25–30].

Заключение

Применение двухэтапной методики ПЭТ-сканирования головного мозга с ^{18}F -холином у больных с внутримозговыми неопластическими процессами позволяет предположить степень злокачественности опухоли, которая зависит как от уровня накопления РФП на первом этапе, так и от степени увеличения этих значений в динамике. Прирост значений maxSUV может иметь прогностическое значение при диагностике опухолевой активности новообразований. Полученные данные открывают широкие перспективы для применения ^{18}F -холина в неинвазивном определении биологических свойств опухоли, а также для оценки локально достигнутого эффекта на фоне проводимой терапии. Комплексное использование методов МРТ и ПЭТ с ^{18}F -холином несомненно повышает качество диагностики, а в некоторых случаях позволяет исключить необходимость проведения биопсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wester H.J., Herz M., Weber W. et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging // J. Nucl. Med. 1999. Vol. 40. P. 205–212.
2. Langen K.J., Jarosch M., Muhlensiepen H. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas // Nucl. Med. Biol. 2003. Vol. 30. P. 501–508.
3. Moore K.R., Harnsberger H.R., Shelton C., Davidson H.C. “Leave me alone” lesions of the petrous apex // Amer. J. Neuroradiol. 1998. Vol. 19. P. 733–738.
4. Pyka T., Gempt J., Hiob D. et al. Textural analysis of pretherapeutic [^{18}F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. Vol. 43. P. 133–141.
5. Gauthier S., Diksic M., Yamamoto L. et al. Positron emission tomography with [^{11}C]choline in human subjects // Can. J. Neural. Sci. 1985. Vol. 12. P. 214.
6. De Grado T.R., Baldwin S.W., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of ^{18}F -labeled choline analogs as oncologic PET tracers // J. Nucl. Med. 2001. Vol. 42. P. 1805–1814.
7. Haubrich D.R., Wang P.F.L., Wedeking P.W. Distribution and metabolism of intravenously administered choline[methyl- ^3H]

- and synthesis *in vivo* of acetylcholine in various tissues of guinea pigs // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1975. Vol. 193. P. 246–255.
8. Katz-Brull R., Degani H. Kinetics of choline transport and phosphorylation in human breast cancer cells; NMR application of the zero transmethod // Anticancer Res. 1996. Vol. 16. P. 1375–1380.
 9. Nakagami K., Uchida T., Ohwada S. et al. Increased choline kinase activity and elevated phosphocholine levels in human colon cancer // Jpn. J. Cancer Res. 1999. Vol. 90. P. 419–424.
 10. Ramirez de Molina A., Rodriguez-Gonzalez A., Gutierrez R. et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. Vol. 296. P. 580–583.
 11. Yavin I. Regulation of phospholipid metabolism in differentiating cells from rat brain cerebral hemispheres in culture: patterns of acetylcholine, phosphocholine and choline phosphoglycerides labeling from [C]cholin // J. Biol. 1976. Vol. 251. P. 1392–1397.
 12. Slack B.E., Richardson U., Nitsch R.M., Wurtman R.J. Dioctanoylglycerol stimulates accumulation of [methyl-¹⁴C]choline and its incorporation into acetylcholine and phosphatidylcholine in a human cholinergic neuroblastoma cell line // Brain Res. 1972. Vol. 585. P. 169–176.
 13. Amane S.P., Honig M.A., Milner T.A. et al. Sites of acetylcholine synthesis and release associated with microvessels in cerebral cortex: ultrastructural and neurochemical studies // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1987. Vol. 7. P. 5330.
 14. Hamel E., Assumel-Luridin C., Edvinsson L. et al. Neuronal versus endothelial origin of vasoactive acetylcholine in pial vessels // Brain Res. 1987. Vol. 420. P. 391–396.
 15. Estrada C., Bready J., Berliner J., Cancilla P.A. Choline uptake by cerebral capillary endothelial cells in culture // J. Neurochem. 1990. Vol. 54. P. 1467–1473.
 16. Galea E., Estrada C. Ouabaine-sensitive choline transport system in capillaries isolated from bovine brain // J. Neurochem. 1992. Vol. 59. P. 936–941.
 17. Wyss M. T., Spaeth N., Biollaz G. et al. Uptake of ¹⁸F-Fluorocholine, ¹⁸F-FET, and ¹⁸F-FDG in C6 gliomas and correlation with ¹³¹I-SIP(L19), a marker of angiogenesis // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. № 4. P. 608–614.
 18. Vanpouille C., Le Jeune N., Kryza D. et al. Influence of multidrug resistance on ¹⁸F-FCH cellular uptake in a glioblastoma model // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. Vol. 36. № 8. P. 1256–1264.
 19. Assimakopoulos A., Polyzoidis K., Sioka C. Positron emission tomography imaging in gliomas // Neuroimmunol. Neuroinflammation. 2014. Vol. 1. № 3. P. 107–114.
 20. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline // J. Nucl. Med. 1998. Vol. 39. P. 990–995.
 21. Hara T., Kosaka N., Shinoura N. et al. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C]choline // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38. P. 842–847.
 22. Hara T., Kosaka N., Kishi H. Development of ¹⁸F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: Synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging // J. Nucl. Med. 2002. Vol. 43. P. 187–199.
 23. De Grado T.R., Coleman R.E., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: Initial findings in prostate cancer // Cancer Res. 2001. Vol. 61. P. 110–117.
 24. Shinoura N., Nishijima M., Hara T. et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET // Radiology. 1997. Vol. 202. № 2. P. 497–503.
 25. Kwee S.A., Ko J.P., Jiang C.S. et al. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET // Radiology. 2007. Vol. 244. P. 557–565.
 26. Ohtani T., Kurihara H., Ishiuchi S. et al. Brain tumour imaging with carbon-11 choline: Comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging // Eur. J. Nucl. Med. 2001. Vol. 28. P. 1664–1670.
 27. Goebell E., Paustenbach S., Vaeterlein O. et al. Low-grade and anaplastic gliomas: Differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging // Radiology. 2006. Vol. 239. P. 217–222.
 28. Provenzale J.M., McGraw P., Mhatre P. et al. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging // Radiology. 2004. Vol. 232. P. 451–460.
 29. Burtcher I.M., Skagerberg G., Geijer B. et al. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: An evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings // Amer. J. Neuroradiol. 2000. Vol. 21. P. 84–93.
 30. Herholz K. Brain tumors: an update on clinical PET research in gliomas // Semin. Nucl. Med. 2017. Vol. 47. P. 5–17.

¹⁸F-choline PET/CT in Cerebral Gliomas

M.B. Dolgushin, A.I. Pronin, N.B. Vihrova, D.I. Nevzorov, E.A. Nechipai, E.A. Kobayakova, N.A. Meshcheryakova, P.E. Tulin, A.A. Odzharova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Moscow, Russia. E-mail: mdolgushin@mail.ru

Abstract

Purpose: To evaluate the diagnostic value of PET with ¹⁸F-choline in patients with glial brain tumors.

Material and methods: The analysis was based on data generated from PET/CT and MRI examinations of 30 patients with intracerebral tumors: glioblastomas – 9 (30 %) cases, anaplastic astrocytomas – 9 (30 %) cases, gliomas GrII – 7 (23.3 %) cases, benign astrocytomas GrI – 5 (16.7 %) cases. All patients with brain neoplasms underwent a selective brain ¹⁸F-choline PET/CT and MRI follow up at minimum two time points: for at least 6 months. All PET/CT studies were performed with Biograph mCT Siemens (multidetector (64) helical CT scanner, 120 kV, 300 mA, slice thickness 1.2 mm; PET acquisitions occurred at 4 ring positions (48 lutetium orthosilicate based units each), scan slab – 21.6 cm, at the first stage 5 min / slab, the second 10 min / slab). The first registration was performed immediately after intravenous injection of the radiopharmaceutical (RP) using an automatic RP injector Intego 2010. Then patient were scanned again with the same protocol 45–55 min after injection. Administered activity was 300 MBq. Images visually and semiquantitatively assessment, with maximum standardized uptake value registration (maxSUV₁ – on the first stage and maxSUV₂ – on the second), was performed offline on a SyngoVia workstation using Oncology protocol.

Results: The highest average maxSUV₁ were observed in anaplastic astrocytomas and glioblastomas – 5.07 and 4.89, respectively, but the highest average growth (in %) of maxSUV₂ observed in glioblastomas – 15.46 %. The lowest maxSUV₁ 0.76 was registered in low-grade gliomas GrI.

Conclusion: PET using different radiopharmaceuticals, provides unique information on the functional status of tumors for a variety of biological processes. ¹⁸F-choline is a marker of cell membrane lipid metabolism, so it could allow estimating the activity of cell membranes formation. An unaffected brain substance almost does not accumulate ¹⁸F-choline. Two-stage PET technique of brain scanning with ¹⁸F-choline enabled us to assume the grade of malignancy of intracranial tumors which depends on both the level of accumulation of tracer in the first stage (maxSUV₁) and the degree of uptake increase in the second stage (maxSUV₂). Thus, the increment of maxSUV₂ may be useful in the evaluation of tumor activity.

Key words: PET, ¹⁸F-choline, glioma, brain

**А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин, В.Б. Матвеев, А.И. Михайлов, Н.А. Мещерякова,
Д.И. Невзоров, Е.Н. Соколов**
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФТОРХОЛИНОМ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: mdnadya@gmail.com

Реферат

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фторхолином, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), основанная на оценке биораспределения фосфатидилхолина, является эффективным методом диагностики при биохимических рецидивах рака предстательной железы (РПЖ). По результатам нашего исследования, основанном на анализе 79 наблюдений пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ (уровень простатспецифического антигена в сыворотке крови 1,775 нг/мл), чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 %, доверительный интервал 95 % (ДИ) 55,3–78,0, при специфичности 80 % (ДИ 44,9–100,0), общая точность метода колебалась от 56,7 до 78,5 %. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах РПЖ.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, рак предстательной железы, ^{18}F -фторхолин, биохимический рецидив, радикальная простатэктомия

Введение

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России раком предстательной железы (РПЖ) удельный вес заболевания увеличился с 1,5 % в 1998 г. до 5,2 % в 2010 г. и занял 4-е место после злокачественных новообразований органов дыхания, желудка, кожи. РПЖ занимает третье место (6,2 %) в структуре смертности мужского населения России от онкологических заболеваний, уступая раку легкого и желудка. В минувшее десятилетие наметилась тенденция к увеличению частоты распространенности РПЖ у мужчин сравнительно молодого и работоспособного возраста – более 30 % больных погибают в возрасте моложе 60 лет, что свидетельствует о чрезвычайно высокой медико-социальной значимости ранней диагностики, профилактики и лечения больных с этим видом опухоли [1–4]. На ранних стадиях РПЖ характеризуется длительным бессимптомным течением – у 90–97 % пациентов с подтвержденным при биопсии РПЖ может не быть никаких клинических проявлений [5]. На момент постановки диагноза от 10 до 20 % пациентов имеют отдаленные метастазы, которые чаще всего определяются в костях, легких, печени [6, 7].

Аденокарциномы предстательной железы отличаются от большинства других злокачественных новообразований тем, что пролиферация опухолевых клеток в существенной мере зависит от внешних регуляторных сигналов, а именно от андрогенной стимуляции. Хирургическая или лекарственная кастрация обеспечивает резкое снижение концентрации циркулирующих андрогенов, что сопровождается немедленным замедлением роста опухоли. Однако молекулярные механизмы феномена приводят к тому, что опухоль постепенно адаптируется к новой ситуации и обретает способность увеличиваться в условиях низкого содержания андрогенов – развивается гормонорефрактерный рак [8].

К основным методам ранней диагностики РПЖ относятся: пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и определение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови [9, 10]. Пальцевое исследование – самый простой, недорогой и безопасный метод диагностики рака предстательной железы. Однако результаты исследования во многом

определяются размерами опухоли и ее локализацией, поэтому специфичность исследования не высока. Выявление пальпируемых изменений при ПРИ у пациентов с уровнем ПСА < 2 нг/мл имеет скудную положительную прогностическую ценность – 5–30 % [11]. С учетом современных возможностей, данные ПРИ необходимо оценивать в комплексе с определением уровня ПСА и данными ТРУЗИ [10, 12, 13].

С введением в практику скринингового анализа оценки уровня ПСА в крови кардинально улучшилась диагностика РПЖ. По данным Etzioni et al, в условиях отсутствия анализа ПСА 75 % пациентам не был бы поставлен диагноз на доклиническом этапе [5]. Кроме того, данный маркер может использоваться не только для первичной диагностики заболевания, но и для оценки эффекта терапии и диагностики рецидивов болезни после проведенного радикального лечения (простатэктомии, лучевой терапии, брахитерапии и т.д.) [13, 14]. Рецидивы после радикального лечения наблюдаются у 27–53 % больных [11]. Биохимический рецидив практически всегда опережает появление клинического рецидива, что делает ПСА основным методом наблюдения за пациентами после проведенного радикального лечения. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологии (EAU), биохимическим рецидивом РПЖ считается увеличение уровня ПСА более чем на 0,20 нг/мл при двух последовательных измерениях [13]. Важно помнить, что у пациентов, прошедших радикальные виды лечения по поводу РПЖ, высокую прогностическую ценность имеет время удвоения уровня ПСА [13, 15–17]. Быстрое повышение уровня ПСА (короткое время удвоения) может свидетельствовать о появлении отдаленных метастазов, в то время как более медленное и позднее увеличение концентрации ПСА с большей вероятностью предполагает развитие местного рецидива [18, 19].

Среди методов визуализации наибольшее распространение в первичной диагностике заболеваний предстательной железы получило ультразвуковое исследование, выполняемое трансректально (трансабдоминальное исследование уступает ему в диагностической точности). На сегодняшний день около половины опухолей более 1 см в диаметре выявляются с помощью ТРУЗИ. К сожалению, метод оператор-зависимый и имеет низкую чувствительность (60–85 %) и

специфичность (49–79 %) для субклинических стадий заболевания [20]. Поэтому направленная биопсия очагов предполагаемого поражения под УЗИ-контролем не является эффективной заменой многофокусной систематической биопсии [13].

В последнее время особую роль в ранней, а также в уточняющей диагностике РПЖ приобрела магнитная резонансная томография (МРТ). Анализ результатов гистологического материала, полученного после радикальной простатэктомии, показал как высокую чувствительность мультипараметрической МРТ, включающей T_2 -взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамическое контрастное усиление и 1H -спектроскопию, при РПЖ с Глисон более 7, так и точность определения местной распространённости, в том числе пенетрации капсулы железы, прорастания семенных пузырьков и сосудисто-нервных пучков. При размерах опухолей менее $0,5\text{ см}^3$ и более $2,0\text{ см}^3$ и показателях Глисон менее 6 значения чувствительности, специфичности и точности МРТ-диагностики составили 21–29, 43–54 и 67–75 %, при Глисон, равном 7, – 63, 82–88 и 97 %, при Глисон более 8 – 80, 93 и 100 % соответственно [21–24].

Мультипараметрическая МРТ хорошо зарекомендовала себя для выявления опухолей предстательной железы передней локализации (фибромускулярной зоны), которые даже при систематической биопсии могут быть не включены в зону интереса [11]. По данным Ноекс, у 265 пациентов с подозрением на РПЖ, подвергнутых повторной биопсии, образцы, полученные при навигации МРТ, были положительными в 41 %, а 87 % находок были признаны клинически значимыми [25]. Прицельные биопсии с использованием данных МРТ, по сравнению с систематическими, показывают большее количество клинически значимых положительных результатов (67 vs 52 %, $p < 0,0011$) [26].

МРТ имеет некоторые ограничения, из-за которых этот метод нельзя широко использовать в стадировании РПЖ, например, трудности при интерпретации изменений, связанных с геморрагическими, воспалительными процессами в предстательной железе после биопсии. Деформированные периферические зоны при крупных аденомах, артефакты от имплантантов после брахитерапии, артефакты от металлических скрепок в ложе после радикальной простатэктомии также влияют на качество МР-исследований [27–31].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ, а также гибридные технологии – ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, – заняли важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей. При РПЖ интерес вызывают радиофармпрепараты (РФП) на основе холина, меченные ^{11}C или ^{18}F . Биологической основой для накопления меченого холина клетками РПЖ является избыточная экспрессия в них фермента холинкиназы, которая осуществ-

ляет фосфорилирование холина до фосфатидилхолина – основного компонента клеточных мембран. Соответственно, поглощение холина в опухолях коррелирует со степенью клеточной пролиферации и митотической активности [31–38].

^{11}C -холин в качестве РФП впервые был применен в 1998 году Т. Нара et al для диагностики РПЖ. Согласно результатам ряда исследований, ПЭТ с ^{11}C -холином является достаточно точным и чувствительным методом в предоперационном стадировании, рестадировании, диагностике рецидивов, выявлении метастазов РПЖ и потенциально может исключить необходимость применения КТ и/или сканирования костей [38, 39].

С другой стороны, ^{18}F -фторхолин отличается большей секрецией через мочевыводящие пути, что создает определенные трудности в визуализации ложа предстательной железы, по сравнению с ^{11}C -холином, однако больший период полураспада (110 vs 20 мин) позволяет оценить распределение РФП в динамике [37, 40, 41]. Установлено, что увеличение или стабильное накопление ^{18}F -холина в выявленных патологических очагах (ложе предстательной железы, лимфатические узлы) на втором этапе соответствует злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП связано с доброкачественным процессом (например, гиперплазия). Впервые этот феномен описан Beheshti et al, которые наблюдали снижение накопления ^{18}F -холина в регионарном лимфатическом узле при отсроченном исследовании. Метастатическое поражение было исключено на основании гистологического исследования [42, 43]. В 2013 г. Tilki et al на основе анализа 1149 лимфатических узлов подтвердили высокую специфичность (96 %) применения ^{18}F -холина для дифференциации нормальных и пораженных лимфатических узлов при рецидивах РПЖ [44].

Уровень накопления ^{18}F -холина при двухэтапном исследовании снижается в неизменной ткани простаты, узлах гиперплазии и семенных пузырьках. Kwee et al в 2006 г. предложили в качестве возможного объяснения данного эффекта процесс дефосфорилирования ^{18}F -холина простатической кислотой фосфатазой – ферментом, являющимся одним из компонентов семенной жидкости, содержание которого в узлах гиперплазии повышено, а в раковых клетках, напротив, снижено [45].

Оптимальный алгоритм исследований при РПЖ и его рецидивах до сих пор обсуждается, так как каждый из методов имеет свои ограничения. Значительные трудности возникают при достоверном биохимическом рецидиве у больных после радикальной простатэктомии, когда стандартные методы визуализации позволяют выявить какие-либо значимые отклонения, даже при использовании всего спектра методик и технологий [7, 11, 13, 20, 28, 46].

Целью нашего исследования является оптимизация двухэтапного протокола ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -холином у больных с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии.

Материал и методы

В исследование было включено 79 пациентов, перенесших в разные сроки (не ранее 6 нед до исследования) радикальную простатэктомию по поводу РПЖ, у которых был установлен биохимический рецидив, либо по данным УЗИ, МРТ, КТ – подозрение на рецидив. Из них 35 пациентов (44,3 %) дополнительно подвергались гормональной и спасительной лучевой терапии. Возраст пациентов составил от 50 до 80 лет (медиана 64 года), уровень ПСА в сыворотке крови – 1,775, сумма баллов Глисон = 7.

Все пациенты соблюдали «безхолиновую» диету в течение нескольких суток перед исследованием (исключались продукты с повышенным содержанием холина – яйца, печень и субпродукты, бобовые и т.д.) [47].

ПЭТ/КТ-исследования проводились в два этапа, перед каждым сканированием пациент опорожнял мочевого пузыря.

Первый этап исследования выполнялся непосредственно после внутривенного введения РФП и включал ПЭТ/КТ-исследование области таза в течение 4 мин. Второй этап сканирования начинался через 40 мин после первого этапа (т.е. через 50 мин после внутривенного введения РФП) – исследование всего тела в стандартном режиме от основания черепа до середины бедра в течение 3 мин.

Всем пациентам в/в введение РФП проводили непосредственно на столе томографа с помощью автоматического инжектора Intego 2010, с одномоментным запуском ПЭТ-гантри.

Исследования проводились на ПЭТ/КТ-томографе Biograph mCT (Siemens, Германия). КТ – в спиральном режиме 70 мАс, 120 кВ, ПЭТ – на 4-рядном кольце детекторов на основе ортосиликата лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) составляла 21,6 см.

Наработку радионуклида ^{18}F для синтеза РФП проводили на циклотроне IBA Cyclone18/9. В качестве мишени использовали обогащенную воду по изотопу ^{18}O (H_2^{18}O). Синтез радиофармпрепарата осуществляли на двух автоматизированных модулях синтеза IBA SynthERA II, расположенных в защитном шкафу BBS. Процесс синтеза включал два основных этапа: образование ^{18}F -фторбромметана [$\text{CH}_2^{18}\text{FBr}$] при реакции ^{18}F -фтора и дибромметана [CH_2Br_2], а на финальном этапе – синтез ^{18}F -фторметилхолина [N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний] из промежуточного продукта ^{18}F -фторбромметана и диметиламиноэтанола. Очистку продукта проводили посредством поочередной промывки этанолом и водой.

В среднем вводимая пациенту активность РФП составляла 380–420 МБк.

Количественный анализ патологического накопления РФП проводили путем вычисления максимального стандартизированного уровня накопления (maxSUV). Значения maxSUV определялись на обоих этапах исследования в следующих зонах интереса:

очаги в ложе предстательной железы, лимфатические узлы малого таза, забрюшинные лимфатические узлы.

Значения, фиксируемые на первом этапе, обозначались как maxSUV₁, на втором этапе – maxSUV₂. Для анализа динамического изменения уровня накопления РФП вычислялось процентное соотношение значений maxSUV₁ к maxSUV₂. Оценка состояния тазовых лимфатических узлов основывалась на визуальной оценке соответствия очагового повышения накопления ^{18}F -холина в лимфатических узлах, определяемых на КТ. Лимфатические узлы с очаговым повышением накопления ^{18}F -холина считались патологическими, а лимфатические узлы без накопления РФП признавались доброкачественными, без учета их размеров по данным КТ. Увеличение или стабильное накопление ^{18}F -холина в выявленных очагах в терминах maxSUV₂ (ложе ПЖ или регионарные лимфатические узлы) на втором этапе соответствовало злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП расценивалось как гиперпластический процесс.

На втором этапе исследования, кроме изменений в малом тазу, оценивали наличие отдаленных метастазов, в первую очередь – в забрюшинных лимфоузлах и костях.

95 %-е доверительные интервалы (ДИ) использовали как для описания и визуализации изучаемых признаков, так и в качестве критериев значимости. Данные на рисунках и в таблицах представлены как медиана (2,5 перцентиль; 97,5 перцентиль). Доверительные интервалы для долей строили с использованием биномиального распределения и z-статистики. Для сравнения данных применяли U-критерий Манна-Уитни, критерий Данна. Для выявления принадлежности изучаемых признаков нормальному распределению сравнивали выборочные средние и медианы, выборочные коэффициенты асимметрии и эксцесса с критическими значениями для нормального распределения ($p = 0,05$). При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Количественную обработку данных проводили с использованием программы электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 с пакетом «Анализ данных», он-лайн калькуляторов Clinical Decision Making Calculators, 2004 University of Oklahoma Health Sciences Center, [<http://www.fammed.ouhsc.edu/robhamm/cdmcalc.htm>].

С учетом рекомендаций EAU (2014), у пациентов после радикальной простатэктомии биохимическим рецидивом РПЖ считали увеличение уровня ПСА более чем на 0,20 нг/мл [34]. Истинно положительным результатом считалось выявление причины повышения ПСА более 0,20 нг/мл. Истинно отрицательным результат считался тогда, когда опухолевого субстрата выявлено не было при ПСА менее 0,20 нг/мл. Ложноположительный результат – рецидив выявлен по данным ПЭТ при ПСА менее 0,20 нг/мл; ложноотрицательный результат – не выявлено опухолевой патологии при ПСА более 0,20 нг/мл.

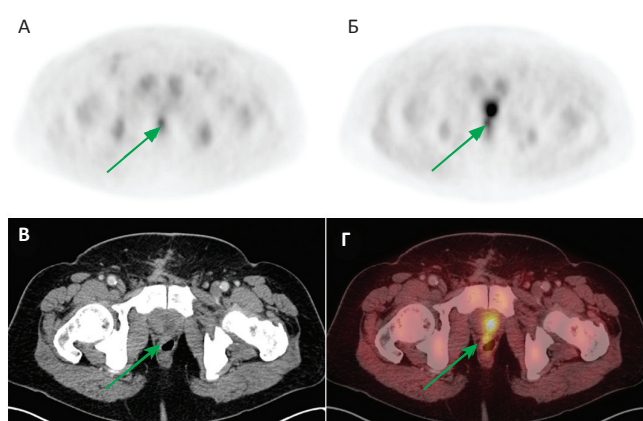


Рис. 1. Рецидив в ложе удаленной опухоли. А, Б – на ПЭТ-исследованиях в аксиальной проекции на первом и втором этапах в ложе предстательной железы (кзади от цистуретероанастомоза) отмечается очаговое повышение накопления РФП до maxSUV 3,12 и 3,55 соответственно; В – КТ с в/в контрастированием в аксиальной проекции: в ложе удаленной предстательной железы визуализируется узловое образование до $1,8 \times 1,1$ см с умеренным накоплением рентгеноконтрастного препарата; Г – ПЭТ/КТ в аксиальной проекции (второй этап): отмечается очаговое накопление РФП в ложе удаленной предстательной железы, соответственно определяемому на КТ узловому образованию

Результаты

Чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 % (ДИ 55,3 – 78,0 %) при специфичности 80 % (ДИ 44,9 – 100,0 %). Таким образом, с достоверностью 95 % точность метода будет составлять от 56,7 до 78,5 %. Прогностическая ценность положительного результата, т.е. вероятность наличия рецидива при положительном (патологическом) результате ПЭТ/КТ, составила 93,4–100,0 %. Прогностическая ценность отрицательного результа-

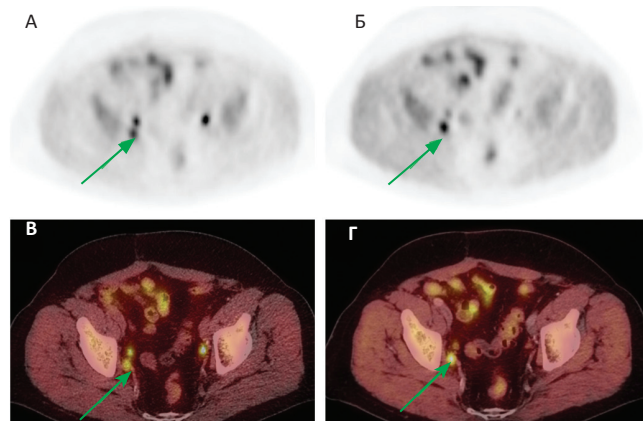


Рис. 2. Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии. ПЭТ (А, Б) и ПЭТ/КТ (В, Г) изображения в аксиальной проекции. Определяется очаг патологического накопления РФП в одиночном внутреннем подвздошном лимфатическом узле справа. А, В – I этап: накопление РФП в одиночном внутреннем подвздошном лимфатическом узле справа (кзади от мочеточника) до maxSUV 4,25; Б, Г – II этап: отмечается увеличение уровня накопления РФП на втором этапе в указанном лимфатическом узле до maxSUV 5,80

та, т.е. вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате ПЭТ/КТ составила 15,4–29,2 %.

Повышенное накопление ^{18}F -холина в ложе удаленной предстательной железы было выявлено у 24 пациентов (30,4 %) (рис. 1), в лимфатических узлах таза – у 18 больных (22,8 %), в лимфатических узлах таза и костях у 7 мужчин (8,9 %), отдаленные метастазы были выявлены в 27 наблюдениях (34,2 %) (в том числе у 14 пациентов (17,8 %) при отсутствии патологических изменений в малом тазу).

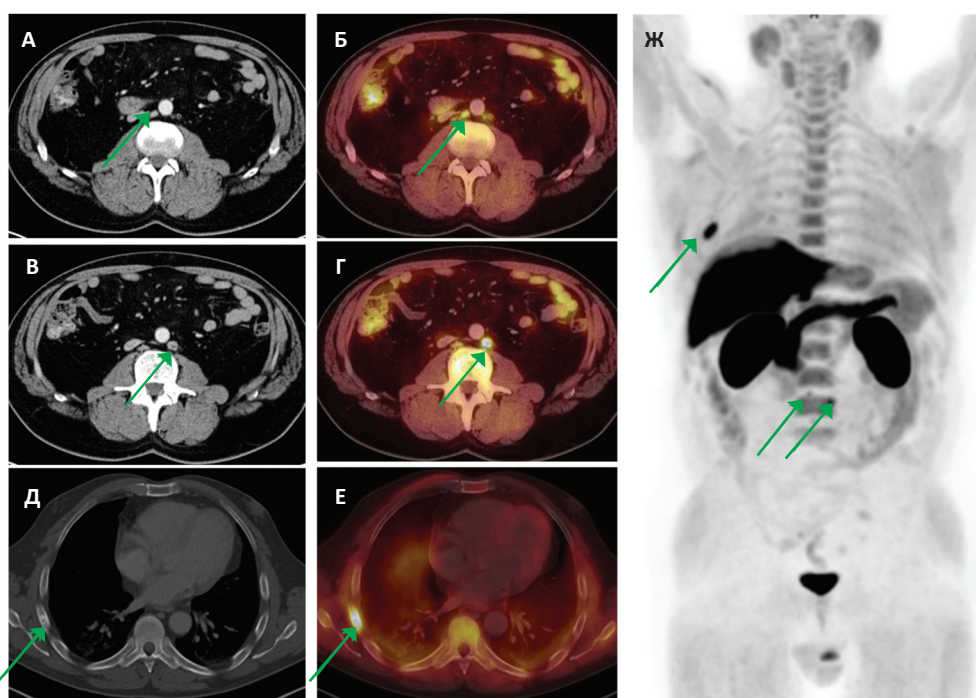


Рис. 3. Биохимический рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии, метастазы в забрюшинных лимфатических узлах и задне-боковом отрезке 6 ребра справа. КТ (А, В, Д) и ПЭТ/КТ (Б, Г, Е) изображения в аксиальной проекции; Ж – ПЭТ-реконструкция (MIP) всего тела. Определяются очаги патологического накопления ^{18}F -фторхолина в забрюшинных лимфатических узлах на уровне L2–L4 (А, Б, В, Г) с maxSUV 7,26 до 1,3 см, в задне-боковом отрезке 6 ребра справа (Д, Е) с maxSUV 10,59, соответственно зоне смешанной деструкции по КТ

Медиана значений $\max\text{SUV}$ в очагах местного рецидива составила 2,58 (1,11; 10,38) на первом этапе и 4,5 (1,58; 10,97) на втором. Прирост накопления РФП составил 28,4 (4,5; 60,2) %. $\max\text{SUV}_1$ и $\max\text{SUV}_2$ в пораженных лимфатических узлах таза – 2,08 (1,22; 17,41) и 3,12 (1,47; 20,81), соответственно, с приростом в 17,8 (4,1; 44,5) % (рис. 2). Отдаленные метастазы характеризовались более высокой медианой $\max\text{SUV}$ 5,73 (1,96; 18,97) и 5,57 (1,88; 15,33) соответственно.

У всех пациентов отдельно был проведен анализ результатов ПЭТ/КТ только второго этапа (всего тела), который определил, что чувствительность метода в целом не изменилась (66,7 %), в то время как специфичность значительно снизилась из-за увеличения числа ложноположительных результатов до 16,7 – 46,5 %, прежде всего, за счет отсутствия возможности дифференцировать гиперплазированные лимфатические узлы таза (рис. 3).

Обсуждение

На сегодняшний день общепринята методика двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином. Но разработке подобного протокола предшествовало множество работ, в которых были предложены различные модели протоколов ПЭТ для изучения динамики накопления РФП с проведением целого ряда повторных исследований, вплоть до так называемой 5-ступенчатой модели [49].

На основании полученных результатов был сделан вывод, что оптимальным режимом исследования является двухфазный протокол на основе ранних (3–5 мин) и отсроченных (до 1 ч) сканов. Раннее исследование позволяет получать изображения для визуализации рецидивов заболевания в ложе предстательной железы (объективнее оценивать наличие или отсутствие рецидивов) и в то же время избегать ложноположительных результатов, связанных с экскрецией мочи. При отсроченном сканировании всего тела возможно оценить не только область малого таза, но и наличие отдаленных метастазов.

По результатам ряда исследований, чувствительность, специфичность и общая точность ПЭТ/МРТ с ^{18}F -холином в среднем составила 96,6, 76,5 и 93,3 % соответственно, в то время как МРТ, включая режим сканирования всего тела (ДВИ), – 78,4, 94,1 и 81,0 %. ПЭТ с ^{18}F -холином имеет высокую корреляцию с ДВИ и показывает высокую эффективность в диагностике метастазов в лимфатических узлах и костях. Преимуществом МРТ является детальная анатомическая визуализация, а ПЭТ-исследование дает четкое выявление патологических очагов. Поэтому сочетание этих методов позволяет получить максимально возможную диагностическую информацию [30, 31, 41, 50–54].

Разработка новых РФП для ПЭТ открывает широкие возможности в оценке различных аспектов опухолевого процесса. Перспективными биомаркерами для РФП при РПЖ могут быть жирные кислоты и аминокислоты, например, ^{18}F -анти-FACBC, антигены (простатспецифический мембранный антиген ^{68}Ga -PSMA); простатспецифический антиген стволовых клеток (PSCA), рецепторы андрогенов (^{18}F -FDHT), маркеры ангиогенеза, гипоксии, синтеза ДНК (^{18}F -FMAU). Некоторые из этих радиоактивных индикаторов находятся на ранних этапах оценки их эффективности, на уровне доклинических исследований, а некоторые из них уже внедряются в клиническую практику [46, 55–58].

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином может быть использована как для первичной диагностики рака предстательной железы, например, в случаях неоднократных отрицательных результатах биопсий, или невозможности использования мультипланарной МРТ, так и для выявления опухолевого процесса при биохимических рецидивах после реализации радикальных методов лечения (радикальной простатэктомии или лучевой терапии).

Двухэтапное ПЭТ/КТ-исследование позволяет не только дифференцировать изменения в лимфатических узлах малого таза (опухолевые и гиперпластические), но и выявлять отдаленные метастазы.

Насегодняшний день в России двухэтапная ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -холина – наиболее перспективная методика радионуклидной диагностики в алгоритме мониторинга РПЖ, особенно у больных с биохимическим рецидивом.

Внедрение новых интегрированных ПЭТ/МРТ-систем с использованием мультипараметрических МРТ-методик (диффузионно-взвешенных исследований, МР-спектроскопии и т.д.), а также новых высокоспецифичных РФП позволит значительно расширить возможности диагностики РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. № 21.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2011. 256 с.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2014.
4. Budiharto T., Joniau S., Lerut E. et al. Prospective evaluation of ^{11}C -choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. P. 125–130.
5. Etzioni R., Cha R., Feuer E.J., Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer // Amer. J. Epidemiol. 1998. Vol. 148. № 8. P. 775–785.
6. Cimitan M., Bortolus R., Morassut S. et al. [^{18}F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients // Eur. J. Nucl. Med. 2006. Vol. 33. № 12. P. 1387–1398.
7. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline // J. Nucl. Med. 1998. Vol. 39. № 6. P. 990–995.

8. Basch E. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 30. P. 3436–3448.
9. Котляров П.М. Лучевая диагностика рака предстательной железы // *Росс. онкол. журнал.* 2008. № 2. С. 49–53.
10. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA.* 1992. Vol. 267. № 16. P. 2215–2020.
11. Leventis K., Shariat S.F., Slawin K.M. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings // *Radiology.* 2001. Vol. 219. № 2. P. 432–439.
12. Hudson M.A., Bahnson R.R., Catalona W.J. Clinical use of PSA in patients with prostate cancer // *J. Urol.* 1989. Vol. 142. № 4. P. 1011–1017.
13. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Update April 2014. European Association of Urology. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Accessed 25 April 2014.
14. Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L. et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time // *J. Urol.* 2012. Vol. 179. № 6. P. 2181–2185.
15. Schmid D.T., John H., Zweifel R. et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience // *Radiology.* 2005. Vol. 235. P. 623–628.
16. Schmid H.-P., McNeal J.E., Stamey T.A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume // *Cancer.* 1993. Vol. 71. № 6. P. 2031–2040.
17. Sanz G., Rioja J., Zudaire J. et al. PET and prostate cancer // *World J. Urol.* 2004. Vol. 22. P. 351–352.
18. Theodorescu D., Broder S.R., Boyd J.C. et al. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate // *J. Urol.* 1997. Vol. 158. № 1. P. 131–137.
19. MacGrogan D., Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer // *Semin. Cancer Biol.* 1997. Vol. 8. № 1. P. 11–19.
20. Karam J.A., Mason R.P., Koenen K.S. et al. Molecular imaging in prostate cancer // *J. Cell Biochem.* 2003. Vol. 90. P. 473–483.
21. Turkbey B., Pinto P.A., Mani H. et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3T for detection – histopathologic correlation // *Radiology.* 2010. Vol. 255. № 1. P. 89–99.
22. Turkbey B., Mani H., Shah V. et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 5. P. 1818–1824.
23. Selnaes K.M., Heerschap A., Jensen L.R. et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3T: unbiased cancer identification by matching to histopathology // *Invest. Radiol.* 2012. Vol. 47. № 11. P. 624–633.
24. Bratan F., Niaf E., Melodelima C. et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study // *Eur. Radiol.* 2013. Vol. 23. № 7. P. 2019–29.
25. Hoeks C.M., Schouten M.G., Bomers J.G. et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. № 5. P. 902–909.
26. Puech P., Rouviere O., Renard-Penna R. et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric mr-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy-Prospective Multicenter Study // *Radiology.* 2013. Vol. 268. № 2. P. 461–469.
27. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. P. 2031–2041.
28. Husarik D.B., Miralbell R., Dubs M. et al. Evaluation of [^{18}F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008. Vol. 35. P. 253–263.
29. Effert P.J., Bares R., Handt S. et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with ^{18}F -labeled deoxyglucose // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 994–998.
30. Wetter A., Lipponer C., Nensa F. et al. Evaluation of the PET component of simultaneous [^{18}F]choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with [^{18}F]choline PET/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41. № 1. P. 79–88.
31. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy // *Clin. Oncol.* 2013. Vol. 25. № 4. P. 252–264.
32. Джужа Д.А. Позитронная эмиссионная томография в онкоурологии // *Лучевая диагностика и терапия.* 2013. № 2/3. С. 67–75.
33. Mease R.C. Radionuclide based imaging of prostate cancer // *Curr. Top Med. Chem.* 2010. Vol. 10. P. 1600–1616.
34. Heidenreich J., Bellmunt M., Bolla K. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59. № 1. P. 61–71.
35. Emonds K.M., Swinnen J.V., Mortelmans L., Mottaghy F.M. Molecular imaging of prostate cancer // *Methods.* 2009. Vol. 48. P. 193–199.
36. Gutman F., Aflalo-Hazan V., Kerrou K. et al. ^{18}F -choline PET/CT for initial staging of advanced prostate cancer // *AJR.* 2006. Vol. 187. P. W618–W621.
37. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al. ^{18}F -choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer // *Nucl. Med. Commun.* 2010. Vol. 31. P. 39–44.
38. Sutinen E., Nurmi M., Roivainen A. et al. Kinetics of ^{11}C -choline uptake in prostate cancer: a PET study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004. Vol. 31. P. 317–324.
39. Chiti A. The rising PET: the increasing use of choline PET/CT in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 38. P. 53–54.
40. Greco C., Cascini G. L., Tamburini O. Is there a role for positron emission tomography imaging in the early evaluation of prostate cancer relapse? // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2008. Vol. 11. P. 121–128.
41. Piccardo A., Paparo F., Picazzo R. et al. Value of fused ^{18}F -choline-PET/MRI to evaluate prostate cancer relapse in patients showing biochemical recurrence after EBRT: Preliminary results // *BioMed. Res. Intern.* Article ID 103718, 9 pages, 2014. doi:10.1155/2014/103718
42. Beheshti M., Langsteger W., Fogelman I. Prostate cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases // *Semin. Nucl. Med.* 2015. Vol. 48. P. 73–79.
43. Beheshti M., Imamovic L., Broiger G. et al. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients // *Radiology.* 2010. Vol. 254. P. 925–933.
44. Tilki D., Reich O., Graser A. et al. ^{18}F -fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 63. P. 792–796.
45. Kwee S. A. et al. Localization of primary prostate cancer with dual-phase ^{18}F -fluorocholine PET // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. № 2. P. 262–269.
46. O'Brien M.F., Cronin A.M., Fearn P.A. et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 22. P. 3591–3597.

47. Zeisel S.H. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology // *Ann. Rev. Nutr.* 1981. Vol. 1. P. 95–121.
48. Carolan P., Hunt C., McConnell D. et al. Radiation exposure reduction to PET technologists with the use of an automated dosage infusion system // *J. Nucl. Med. Meeting Abstracts*. 2012. Vol. 53. P. 2185.
49. Massaro A. et al. Optimising ^{18}F -choline PET/CT acquisition protocol in prostate cancer patients // *N. Amer. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 4. № 9. P. 416–424.
50. Vali R., Loidl W., Pirich C. et al. Imaging of prostate cancer with PET/CT using ^{18}F -Fluorocholine // *Amer. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. Vol. 5. № 2. P. 96–108.
51. Beaugregard J.-M., Pouliot F. New developments in the imaging of metastatic prostate cancer // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2014. Vol. 8. № 3. P. 265–270.
52. Evangelista L., Cervino A.R., Guttilla A. et al. ^{18}F -fluoromethylcholine or ^{18}F -fluoroethylcholine PET for prostate cancer imaging: which is better? A literature revision // *Nucl. Med. Biol.* 2015. Vol. 42. № 4. P. 340–348.
53. Beheshti M., Haroon A., Bomanji J.B., Langsteger W. Fluorocholine PET/computed tomography: physiologic uptake, benign findings, and pitfalls // *PET Clin.* 2014. Vol. 9. № 3. P. 299–306.
54. Beaugregard J.-M., Beaulieu A. How we read FCH-PET/CT for prostate cancer? // *Cancer Imaging*. 2016. Vol. 16. № 1. P. 44–51.
55. Agarwal N., Sonpavde G., Sternberg C.N. Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. P. 950–960.
56. Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Haufe S. PET imaging with a [^{68}Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013. Vol. 40. P. 486–495.
57. Hong H., Zhang Y., Sun J., Cai W. Positron emission tomography imaging of prostate cancer // *Amino Acids*. 2010. Vol. 39. P. 11–27.
58. Rauscher I., Maurer T., Fendler W.P et al. ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report // *Cancer Imaging*. 2016. Vol. 16. P. 14. doi:10.1186/s40644-016-0072-6.

^{18}F -fluorocholine PET/CT for Recurrences of Prostate Cancer

**A.A. Odzharova, M.B. Dolgushin, V.B. Matveev A.I. Mihailov, N.A. Meshcheryakova,
D.I. Nevzorov, E.N. Sokolov**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: mdnadya@gmail.com

Abstract

PET/CT with ^{18}F -fluorocholine, based on the assessment of phosphatidylcholine biodistribution, is an effective method in the diagnosis of biochemical recurrence of prostate cancer. According to results of our study on 79 patients (PSA level 1.775 ng/mL), the sensitivity of two-stage PET/CT with ^{18}F -fluorocholine was 66.7 % (CI 55.3–78.0 %), and specificity – 80 % (CI 44.9–100.0 %), the overall accuracy of the method ranged from 56.7 to 78.5 %. The results show the feasibility of two-staged PET/CT with ^{18}F -fluorocholine in biochemical recurrence of prostate cancer.

Key words: PET/CT, prostate cancer, ^{18}F -fluorocholine, biochemical recurrence, prostatectomy

А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, С.В. Ширяев
РОЛЬ СЦИНТИГРАФИИ С ^{99m}Tc -ТЕХНЕТРИЛОМ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. E-mail: krilovas@rambler.ru

Реферат

Цель: Определить диагностические и лечебно-прогностические возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в исследовании сарком мягких тканей.

Материалы и методы: В исследование включены 37 первичных пациентов. Проведено двухфазное сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом.

Результаты: Определена взаимосвязь между уровнем аккумуляции РФП в опухоли и степенью её дифференцировки. Определена взаимосвязь между уровнем «вымывания» РФП из опухоли до лечения и степенью её лечебного патоморфоза.

Заключение: 1. Взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли и степенью её дифференцировки слабая ($r = -0,2177, p < 0,05$). 2. Взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и химиотерапевтическим ответом слабая ($r = -0,1964, p < 0,05$).

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом

Использованные сокращения:

СМТ – саркомы мягких тканей

МРТ – магнитно-резонансная томография

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

КВ – контрастное вещество

РФП – радиофармпрепарат

ЯМ – ядерная медицина

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома

ПХТ – полихимиотерапия

гМЛУ – ген мультилекарственной устойчивости

ОН_{ср} – среднее относительное накопление

ИВ – индекс «вымывания»

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ/РКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — группа различных по своим клиническим и морфологическим признакам злокачественных новообразований, происходящих из любых неэпителиальных внескелетных тканей. В эту группу также включены опухоли из шванновских клеток примитивной эктодермы и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды и мезотелий. Группа СМТ гетерогенна, что обусловлено их широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом поведении мягкотканых сарком ведут себя по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинико-морфологические варианты ее существенно различаются между собой по агрессивности и клиническому поведению.

На саркомы мягких тканей приходится приблизительно 1 % всех злокачественных новообразований человека. Приблизительно треть заболевших составляют лица моложе 30 лет. Летальность на 1-м году достигает 22,3 %. При профилактическом осмотре выявляется только 6,3 % случаев СМТ. В детском возрасте саркомы мягких тканей по частоте занимают пятое

место среди всех злокачественных новообразований (девочки 6,4 %, мальчики – 5,1 %) [1].

Прогноз при СМТ неблагоприятный, что связано с их склонностью к раннему метастазированию. При IV стадии сарком мягких тканей 5-летняя выживаемость не превышает 20 %. Своевременная комплексная диагностика СМТ является залогом успешного лечения и повышает 5-летнюю выживаемость [1].

Методы структурной визуализации, такие как УЗИ, рентгенологическое исследование, РКТ, МРТ дают точную информацию о топографии и кровоснабжении опухоли, её связи с окружающими анатомическими структурами.

Особое внимание, благодаря возможности выявления патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется методу ядерной медицины (ЯМ) [2]. Методики функциональной визуализации (гамма-сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография) позволяют количественно оценивать уровень биологической активности опухоли и контролировать эффективность проводимой химиотерапии на ранних стадиях (начиная с первого курса) [2–4].

Наиболее перспективной методикой диагностики опухолей мягких тканей в ядерной медицине является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ, которая обладает высокой чувствительностью, а диагностическая аппаратура — высокой разрешающей способностью [2, 3, 5]. В России в клинической практике для диагностики мягкотканых опухолей помимо ПЭТ с ^{18}F -ФДГ используются два туморотропных радиофармпрепарата (РФП): ^{67}Ga -цитрат и ^{99m}Tc -технетрил (международное название ^{99m}Tc -MIBI) [2, 3]. ^{99m}Tc -технетрил является удобным для применения РФП как с физической, так и с технологической точек зрения (низкие лучевые нагрузки, удобство приготовления, быстрая аккумуляция в опухоли через 15–20 мин после внутривенного введения). Однако из-за физиологических особенностей биораспределения данный РФП имеет ограничения в диагностике опухолей живота и малого таза. Из обзора научной литературы известно, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом может использоваться для решения нескольких диагностических задач:

- дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных образований путём определения биологической активности опухоли;
- стадирование опухолевого процесса;
- оценка перфузии опухоли;
- оценка эффективности противоопухолевого лечения;
- прогнозирование эффективности химиотерапии.

^{99m}Tc -MIBI является транспортным субстратом Р-гликопротеина, и поглощение его снижается в клетках, которые содержат ген мультилекарственной устойчивости (гМЛУ). Экспрессия гМЛУ может быть ответственна за снижение уровня поглощения РФП. Механизм резистентности опухоли к химиотерапии отражается в снижении уровня захвата РФП, а уровень «вымывания» РФП из этих опухолей напрямую коррелирует с уровнем экспрессии Р-гликопротеина на поверхности клетки [6–9].

Несмотря на то, что ^{99m}Tc -технетрил уже давно и с успехом применяется в ядерной медицине, некоторые его диагностические аспекты остаются неизученными. На основании личного опыта применения ^{99m}Tc -технетрила в диагностике опухолей мягких тканей и обзора научной литературы были сформулированы цель и задачи настоящей работы [10, 11].

Цель исследования: определить диагностические и лечебно-прогностические возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в исследовании сарком мягких тканей.

Задачи:

- Установить взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли и степенью её дифференцировки;
- Установить взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и эффективностью химиотерапии.

Материал и методы

В наше исследование были включены 37 пациентов в возрасте от 19 до 45 лет с диагнозом саркома мягких тканей (синовиальная саркома – 15, злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) – 6, злокачественная шваннома – 4, липосаркома – 4, опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО – 3, лейомиосаркома – 3, рабдомиосаркома – 2).

С целью получения достоверных результатов исследования применяли следующие критерии отбора пациентов:

- гистологическая верификация опухоли до лечения с определением степени её дифференцировки (Grade) и определением степени лечебного патоморфоза опухоли по окончании комплексного лечения;
- размер опухолевого образования ≥ 2 см в наибольшем измерении (связано с разрешающей способностью диагностической аппаратуры);
- до исследования больные не получали противоопухолевого лечения.

В настоящем исследовании использовалась стандартная методика полипозиционной сцинтиграфии.

В качестве индикатора использовался туморотропный РФП ^{99m}Tc -технетрил. Вводимая активность составляла 370–740 МБк в зависимости от массы тела пациента. Исследования проводились на двухдетекторной гамма-камере фирмы Siemens (Symbia E) с использованием стандартной программы для обработки результатов Example Static. РФП вводили внутривенно струйно. Первая статическая фаза исследования начиналась через 15 мин после внутривенного введения РФП. Это время максимального накопления РФП в опухолевых клетках. На этой фазе исследования определялась степень биологической активности опухоли путём расчёта уровня аккумуляции РФП в ней. Длительность I фазы составляла от 3 до 10 мин в зависимости от скорости набора импульсов. Число импульсов на одну проекцию ≥ 500 тыс.

Через 3 ч после внутривенного введения РФП выполнялась II фаза (отсроченная) длившаяся также 3–10 мин. В этой фазе определяли уровень «вымывания» РФП из опухоли. Быстрое «вымывание» ^{99m}Tc -технетрила из опухоли связано с экспрессией Р-гликопротеина, кодируемого гМЛУ. Количественное определение уровня Р-гликопротеина в опухоли не проводилось. Результаты II фазы сцинтиграфии сопоставлялись со значениями лечебного патоморфоза, определяемого по окончании радикального лечения.

Обработка полученных результатов осуществлялась стандартными приемами путем сглаживания и контрастирования изображения. На первом этапе обработки проводилась визуальная оценка сцинтиграмм, которая заключалась в определении наличия или отсутствия гиперфиксации РФП соответственно опухоли. Также учитывался характер распределения индикатора в очаге. Далее проводили количественный анализ уровня накопления РФП в патологическом очаге. Для этого на мониторе компьютера выбирались две зоны интереса. Первая зона интереса соответствовала патологическому очагу, а вторая отмечалась на симметричном участке в проекции здоровых тканей. Рассчитывали среднее относительное накопление ($\text{ОН}_{\text{ср}}$) РФП в очаге по сравнению с симметричной здоровой областью. В работе учитывался только средний уровень накопления РФП во всей опухоли. Показатель $\text{ОН}_{\text{ср}}$ рассчитывался для двух фаз исследования. Индекс «вымывания» (ИВ) вычисляли по формуле:

$$\text{ИВ} (\%) = (\text{ОН}_{\text{срIфаза}} - \text{ОН}_{\text{срIIфаза}}) / \text{ОН}_{\text{срIфаза}}$$

Всем пациентам также была выполнена магнитно-резонансная томография.

Результаты и обсуждение

В соответствии с поставленной первой задачей исследования была определена взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли (показатель $\text{ОН}_{\text{срIIфаза}}$) и степенью её дифференцировки (Grade) (табл. 1).

Для статистической обработки данных использовался ранговый корреляционный анализ по методу

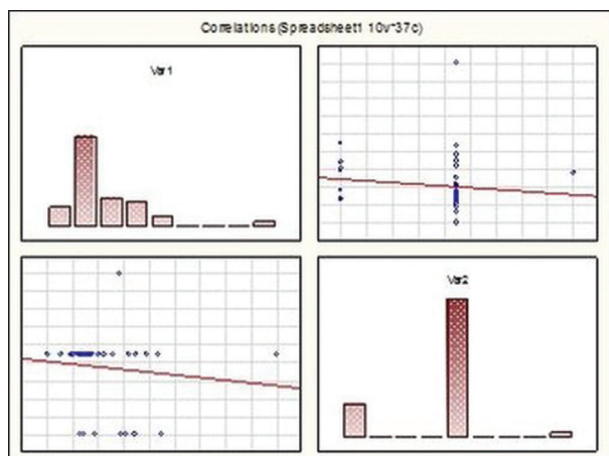


Рис. 1. Диаграмма, отражающая корреляционную связь между уровнем аккумуляции РФП в опухоли и степенью дифференцировки последней.
 $r = -0,2177$ ($p < 0,05$), $r^2 \times 100 = -4,7$ %

Таблица 1

Степень дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли (Grade)	Количество пациентов
G ₁	0
G ₂	7
G ₃	29
G ₄	1

Пирсона с определением рангового коэффициента корреляции r . Корреляционный анализ – это метод обработки статистических данных, с помощью которого измеряется теснота связи между двумя или более переменными. Коэффициент корреляции показывает, в какой степени изменение значения одного признака сопровождается изменением значения другого в данной выборке. Для обработки исходных данных использовалась программа Statistica Ver.10.

Установлена обратная слабая корреляционная зависимость (рис. 1). Доля объясняемой дисперсии – 4,7 %. Следует пояснить, что значения коэффициента r изменяются в интервале от –1 до 1. Крайние значения указывают на линейную зависимость признаков, нуль – на её отсутствие. Знак плюс или минус при коэффициенте указывает на направление связи. Доля объясняемой дисперсии – это доля вариальности одного признака, зависящая от вариальности другого.

Несмотря на то, что рассчитанная связь оказалась слабой, она все же отражает определённую тенденцию. Чем выше дифференцировка опухоли, тем менее она агрессивна и менее интенсивно накапливает РФП. И наоборот: чем ниже дифференцировка, тем агрессивнее опухоль и выше её потенциал к захвату ^{99m}Tc -технетрила.

Соответственно второй задаче исследования была определена взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и эффективностью химиотера-

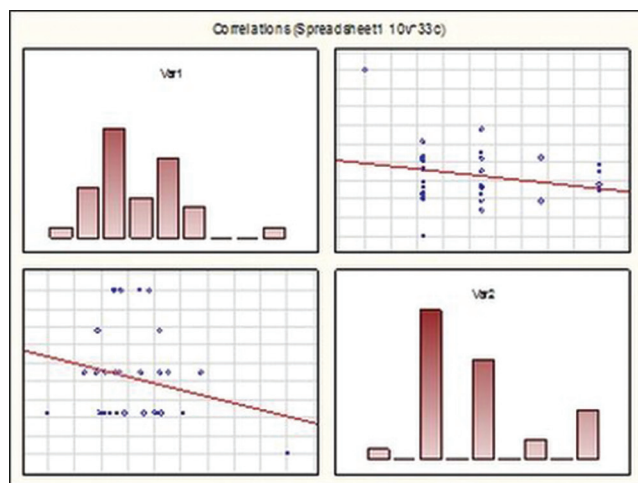


Рис. 2. Диаграмма, отражающая корреляционную связь между индексом «вымывания» РФП из опухоли и лечебным патоморфозом, $r = -0,1964$ ($p < 0,05$), $r^2 \times 100 = -3,9$ %

Таблица 2

Лечебный патоморфоз опухоли по окончании лечения

Степень лечебного патоморфоза	Количество пациентов
I	15
II	12
III	2
IV	4

пии (лечебный патоморфоз). Исследовано 33 пациента (табл. 2).

У всех пациентов, включенных в исследование, лечение было закончено радикальным удалением опухоли с определением степени её лечебного патоморфоза.

Таким образом, используемые нами методики сопоставлялись с «золотым» стандартом диагностики в онкологии – морфологической верификацией.

Установлена обратная слабая корреляционная зависимость. Доля объясняемой дисперсии – 3,9 %. (рис. 2). То есть чем дольше задерживается ^{99m}Tc -технетрил в опухоли, тем выше вероятность успеха химиотерапевтического лечения с ожиданием 3 или 4 степени лечебного патоморфоза. И наоборот.

Ниже приведен клинический пример.

Пациент с диагнозом ЗФГ мягких тканей правого коленного сустава (G₃). Состояние после хирургического лечения. Через год выявлен рецидив заболевания с метастатическим поражением лёгких и мягких тканей обеих голеней.

При обследовании: МРТ. В мягких тканях обеих голеней определяются опухолевые узлы неоднородной солидной структуры – справа по передне-наружной поверхности верхней трети голени размером 71×33×37 мм, слева по передне-наружной поверхности средней трети голени размером 60×36×29 мм (рис. 3). Гистологический диагноз подтверждён – рецидив ЗФГ. Пациент госпитализирован в клинику для проведения ПХТ.

Пациенту проведено 5 курсов ПХТ по схеме HD AI (ифосфомид, месна, доксорубин, нейпомакс). При контрольном обследовании методом МРТ выявлено изменение структуры и сокращение размеров опухолевых узлов, которые при настоящем исследовании представлены в виде фиброзных тяжей, размерами 54×1×9 и 28×7×7 мм соответственно (рис. 6).

После 5 курсов ПХТ пациенту выполнена радикальная операция по удалению двух опухолевых узлов. Гистологическое заключение: клиничко-морфологическая картина рецидива ЗФГ (G₃), плеоморф-

ного варианта с признаками IV степени лечебного патоморфоза.

Таким образом, были получены следующие результаты:

1. Взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли и степенью её дифференцировки слабая ($r = -0,2177$, $p < 0,05$);

2. Взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и химиотерапевтическим ответом слабая ($r = -0,1964$, $p < 0,05$).

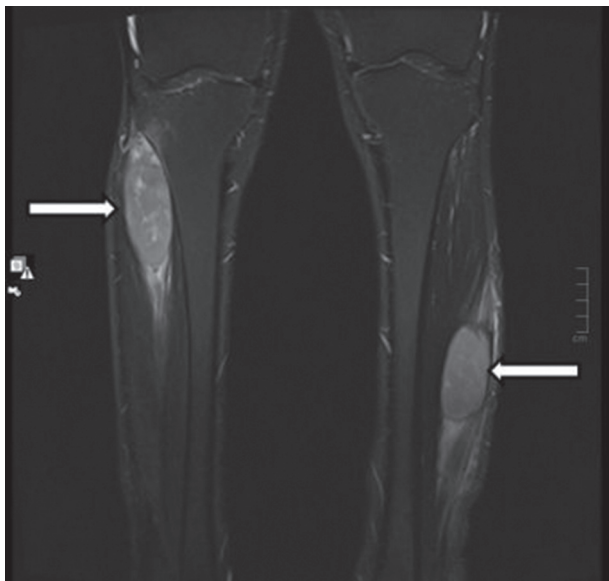


Рис. 3. МРТ-изображения T₂ тирм голени до лечения в коронарной проекции

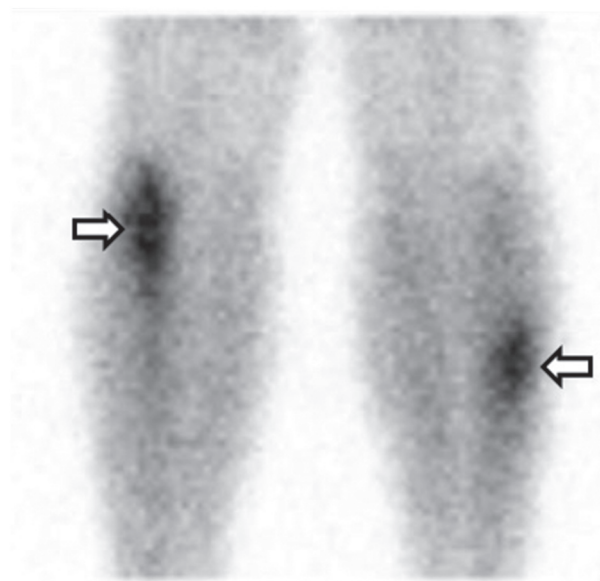


Рис. 4. Тот же пациент. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом. I фаза исследования, через 15 мин после внутривенного введения РФП. В верхней трети правой голени и средней трети левой определяется патологическая гиперфиксация ^{99m}Tc-технетрила соответственно опухолевым образованиям. Накопление РФП в очаге в правой голени ОН_{ср} = 197 %

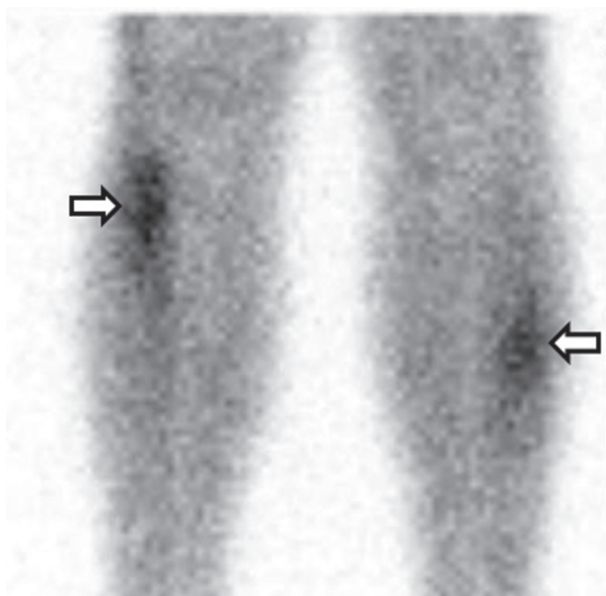


Рис. 5. Отсроченная II фаза исследования через 3 ч после внутривенного введения РФП. Уровень накопления ^{99m}Tc-технетрила в опухоли снизился: ОН_{ср} = 168 %. Индекс «вымывания» составил 14,7 %

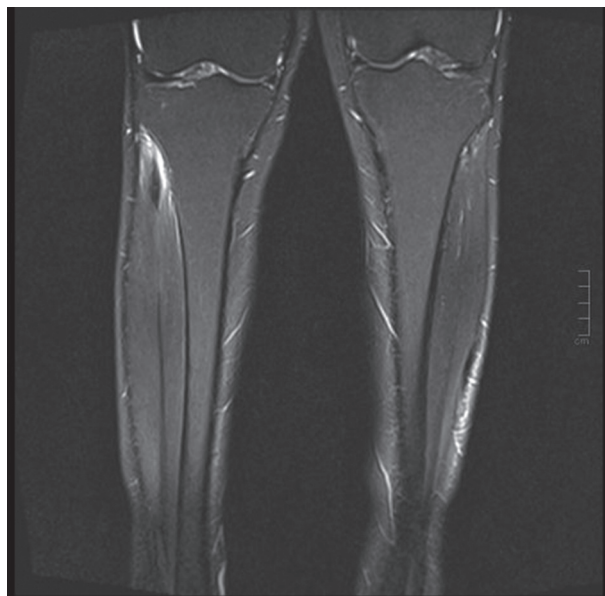


Рис. 6. МРТ-изображение T₂ тирм голени после химиотерапии в коронарной проекции

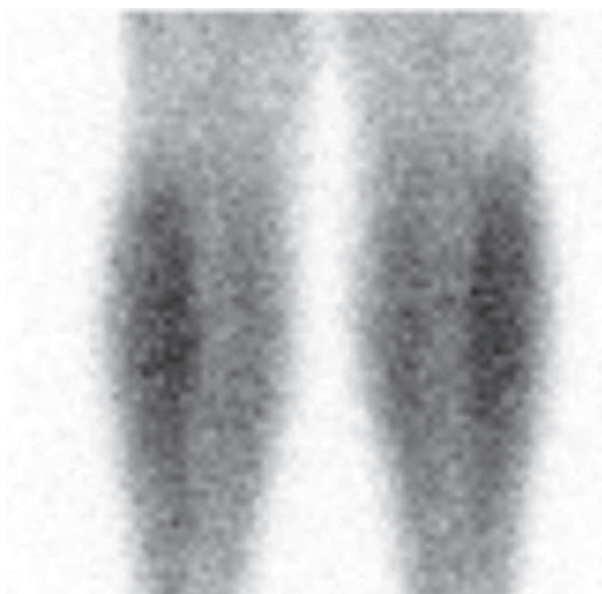


Рис. 7. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом. I фаза исследования через 15 мин после внутривенного введения РФП. Опухоль не визуализируется. $\text{ОН}_{\text{ср}} = 100\%$

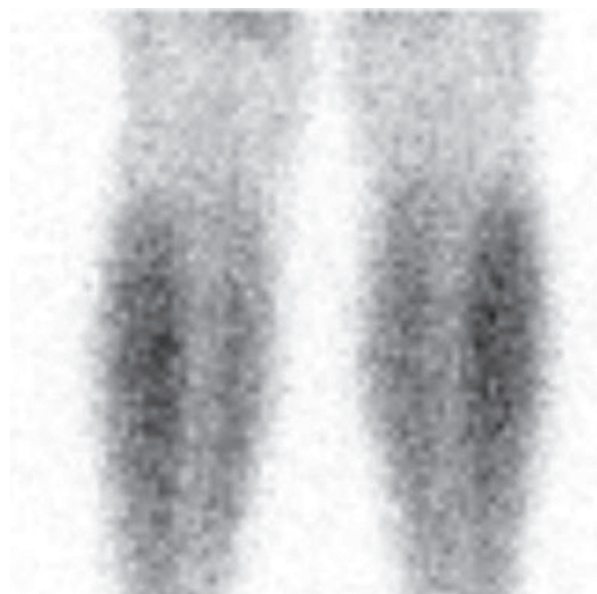


Рис. 8. Отсроченная II фаза исследования через 3 ч после внутривенного введения РФП. Опухоль не визуализируется. $\text{ОН}_{\text{ср}} = 100\%$

Заключение

^{99m}Tc -технетрил является наиболее предпочтительным РФП в традиционной радионуклидной диагностике с физической точки зрения, поскольку ^{99m}Tc обладает малым периодом полураспада ($T_{1/2} = 6,02$ ч). Кроме того, препарат является общедоступным, а исследование может быть выполнено вскоре после внутривенного введения. Как опухолевый РФП ^{99m}Tc -технетрил используется уже пару десятков лет и хорошо себя зарекомендовал в вопросах дифференциальной диагностики опухолевых поражений, а также в оценке эффективности противоопухолевого лечения. К недостаткам метода можно отнести затруднения в визуализации опухолей живота и малого таза. Однако для частичного решения этой проблемы возможно применение гибридной технологии однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/РКТ) и без нее (ОФЭКТ) при условии оснащения лаборатории соответствующей техникой.

Moustafa H. et al изучили диагностические возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI в оценке эффективности лечения костных и мягкотканых опухолей ($n = 28$). Учёные установили, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI является хорошим индикатором опухолевого ответа на проводимое лечение. Так, уровень аккумуляции РФП в опухоли напрямую зависел от степени патоморфоза ($r = 0,77$) [12].

Garcia R. et al изучили возможности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MIBI в диагностике злокачественных опухолей мягких тканей и установили, что противоопухолевое лечение приводит к значительному снижению уровня аккумуляции РФП опухолью, что может быть использовано в качестве критерия эффективности лечения. У 9 из 48 пациентов РФП не накопился в опухоли.

При дальнейшем наблюдении было установлено, что четверо из этих пациентов не ответили на проводимое лечение, и у них была обнаружена гиперэкспрессия Р-гликопротеина, отвечающего за химиорезистентность и быстрое «вымывание» РФП из клетки, как аналога химиопрепарата [13].

Известно, что опухоль с гиперэкспрессией Р-гликопротеина плохо отвечает на химиотерапию, а быстрое «вымывание» ^{99m}Tc -технетрила из такой опухоли может служить прогностическим фактором неэффективности химиотерапии [14].

Вызывает интерес обзорная статья Mohan H. и Miles K., посвященная анализу сцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI для прогнозирования химиотерапевтического ответа больных раком лёгкого для снижения экономических расходов на лечение [15]. Авторы полагают, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI может играть значительную роль в определении тактики ведения таких пациентов. Рассчитывая уровень «вымывания» РФП из опухоли до начала лечения, можно разделять пациентов по группам. Пациенты с низким «вымыванием» РФП являются кандидатами на неоадьювантную химиотерапию, с высоким – на лучевую терапию, со средними значениями – на комбинированную. Авторы показывают, что применение этой методики даже без определения уровня экспрессии Р-гликопротеина опухолевыми клетками позволяет существенно сократить медицинские расходы путем коррекции схем лечения пациентов с раком лёгкого [15].

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом уже давно используется в онкологии для стадирования опухолевого процесса и оценки эффективности проводимого лечения. Также известно, что уровень аккумуляции РФП в опухоли напрямую зависит от её агрессивности, иными словами, от степени дифференцировки [4, 13].

Перспективы развития методики

I. Мы считаем, что применение сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом для моделирования прогноза эффективности предстоящей ПХТ у пациентов с саркомами мягких тканей является до конца не изученным вопросом. В научной литературе ссылок, указывающих на изучение подобной проблемы, нет. Много статей посвящено проблеме неинвазивной диагностики мультилекарственной устойчивости у больных раком молочной железы, меньше работ для рака лёгкого. Принимая во внимание широкую вариабельность СМТ, считаем, что целесообразно продолжить изучение взаимосвязи между уровнем «вымывания» РФП из опухоли и эффективностью ПХТ на более широкой выборке пациентов. Также считаем, что целесообразно при планировании будущей работы определять не только лечебный патоморфоз опухоли, но и уровень экспрессии Р-гликопротеина, трансмембранного белка, который отвечает за «вымывание» посторонних агентов (РФП, химиопрепарат) из клетки в межклеточное пространство. Если будет установлена стабильная связь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и уровнем экспрессии Р-гликопротеина, то настоящую двухфазную методику сцинтиграфии у больных с СМТ можно будет широко использовать для прогнозирования эффективности ПХТ.

II. Большой проблемой в онкологии является развитие резистентности к химиотерапии во время проводимого лечения. У пациентов, которым невозможно радикально удалить опухоль, и у которых запланировано несколько курсов ПХТ, постепенно накапливается количество опухолевых клеток, резистентных к химиопрепаратам. Смена химиотерапевтических схем на какое-то время решает эту проблему, но, в конечном счете, развивается устойчивая лекарственная резистентность. Помочь таким пациентам крайне сложно. Скорость развития резистентности у разных пациентов отличается и зависит от экспрессии гМЛУ, кодирующего Р-гликопротеин. Использование сцинтиграфии ^{99m}Tc -технетрилом для определения развития химиорезистентности опухоли в процессе ПХТ, на наш взгляд, также является актуальным вопросом, заслуживающим дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОНЦ. 2014. 226 с.
2. Ширияев С.В. Ядерная медицина в онкологии // Энциклопедия Клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова – М.: РЛС. 2004. С. 117–125.
3. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск: STT. 2004. С. 370.
4. Hicks R.J., Toner G.C., Choong P.F. Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation // *Cancer Imaging*. 2005. № 5. P. 66–72.
5. Moon L., McHugh K. Advances in pediatric tumors imaging // *Arch. Dis. Child*. 2005. Vol. 90. № 6. P. 608–611.
6. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Boccia J. et al. Expression of multidrug-resistance gene product (p-glycoprotein) in human normal and tumor tissues // *J. Histochem. Cytochem.* 1990. Vol. 38. P. 1144–1150.
7. Vecchio S.D., Ciarmiello A., Potena M.I. et al. *In vivo* detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by ^{99m}Tc sestamibi scan in untreated breast cancer patients // *Eur. J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 37. P. 286–289.
8. Salvatore M., Del Vecchio S. Dynamic imaging: scintimammography // *Eur. J. Radiol.* 1998. Vol. 27. № 2. P. 259–264.
9. Sergieva S.B., Timcheva K.V., Hadjiolov N.D. ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients // *J BUON*. 2006. Vol. 11. № 1. P. 61–68.
10. Крылов А.С., Поляков В.Г., Ширияев С.В. Сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом и ^{99m}Tc -технетрилом в первичной диагностике сарком мягких тканей у детей // *Детская онкология*. 2011. № 1. С. 23–32.
11. Крылов А.С., Поляков В.Г., Ширияев С.В. Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и ^{67}Ga -цитратом // *Онкопедиатрия*. 2014. № 2. С. 42–48.
12. Moustafa H., Riad R., Omar W. et al. ^{99m}Tc -MIBI in the assessment of response to chemotherapy and detection of recurrences in bone soft tissue tumours of the extremities // *Q. J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 47. P. 51–57.
13. Garcia R., Kim E.E., Wong F.C. et al. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium- 99m -MIBI SPECT in evaluation of musculo-skeletal sarcomas // *J. Nucl. Med.* 1996. Vol. 37. P. 1476–1479.
14. Sergieva S.B., Timcheva K.V., Hadjiolov N.D. ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients // *J BUON*. 2006. Vol. 11. № 1. P. 61–68.
15. Mohan H.K., Miles K.A. Cost-effectiveness of ^{99m}Tc -sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis // *J. Nucl. Med.* 2009. Vol. 50. № 3. P. 376–381.

The Role of ^{99m}Tc -MIBI Scintigraphy in the Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas

A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, Ja.A. Shchipakhina, S.V. Shiryaev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: krilovas@rambler.ru

Abstract

Purpose: To determine the diagnostic and therapeutic prognostic possibilities of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in the study of soft tissue sarcomas.

Material and methods: The study included 37 primary patients. All conducted two-phase ^{99m}Tc -MIBI scanning.

Results: It was defined the correlation between the level of accumulation of radiopharmaceuticals in the tumor from the degree of tumor differentiation. It was defined the relationship of the level of “washout” of the ^{99m}Tc -MIBI from the tumor before treatment and the degree of therapeutic pathomorphosis.

Conclusion: 1. The relationship between ^{99m}Tc -MIBI affinity to the tumor and degree of differentiation is weak ($r = -0,2177, p < 0.05$).

2. The relationship between the rate of ^{99m}Tc -MIBI “washout” from the tumor and chemotherapy response is weak ($r = -0,1964, p < 0.05$).

Key words: soft tissues sarcomas, ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy

Б.М. Медведева, А.Б. Лукьянченко**ВОЗМОЖНОСТИ МРТ С ГЕПАТОТРОПНЫМ КОНТРАСТНЫМ ПРЕПАРАТОМ
В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА**Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: m-diagnostica@yandex.ru**Реферат**

Цель: Уточнение возможностей применения гепатоспецифического контрастного препарата гадоксетовой кислоты и методики диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) в диагностике гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Результаты: На основании полученных нами данных был выявлен комплекс семиотических признаков, позволяющих наиболее корректно дифференцировать гепатоцеллюлярный рак:

- гипоинтенсивность опухоли в T_1 ($p > 0,1$);
- гиперинтенсивность опухоли при ДВ-МРТ ($p < 0,001$);
- диффузное гетерогенное контрастирование всего объема опухоли в ранние фазы исследования ($p < 0,001$);
- гипоинтенсивность отображения опухоли в гепатоспецифическую фазу ($p = 0,013$).

Выводы: Комплекс семиотических признаков, основанных на применении гепатотропного контрастного препарата гадоксетовой кислоты в сочетании с методикой ДВ-МРТ, позволяет уверенно распознавать ГЦР среди других новообразований печени (чувствительность 100 %, специфичность 91,7 %, точность 97,1 %).

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, гепатотропные контрастирующие препараты, гепатоцеллюлярный рак

Введение

В настоящее время наиболее часто для уточненной диагностики гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) используют рентгеновскую компьютерную (РКТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) с обязательным внутривенным введением соответствующих контрастных препаратов. Как при РКТ, так и при МРТ применение контрастных препаратов значительно повышает возможности общей и дифференциальной диагностики различных новообразований в печени, и, в частности, ГЦР. В то же время, корректная дифференциальная диагностика ГЦР с регенераторными или диспластическими узлами на фоне цирроза печени с помощью стандартных контрастных препаратов может быть значительно затруднена [1, 2].

Поэтому в последние годы для уточненного распознавания очаговых образований в печени стали использовать специальные гепатотропные МР-контрастные препараты, в частности: Multi Hance (Gd-BOPA, гадобената димеглумин) фирмы Bracco и Primovist (Gd-EOB-DTPA, гадоксетовая кислота) фирмы Bayer. Как известно, подобные препараты обладают двойным механизмом действия. На первом этапе, распространяясь с током крови, они «работают» аналогично стандартным экстрацеллюлярным контрастными препаратами, на втором этапе они накапливаются в гепатоцитах, благодаря чему значительно упрощается дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярных и негепатоцеллюлярных новообразований. При этом препарат гадоксетовой кислоты обладает более высокой степенью T_1 -релаксации (что облегчает выявление очаговых изменений в печени), а гепатоспецифическая фаза наступает раньше (через 10–20 мин против 1–2 ч по сравнению с другими препаратами).

В то же время, следует понимать, что повышение интенсивности МР-сигнала от очаговых образований печени в гепатоспецифическую фазу (за счет накопления контрастного препарата в неизменных гепатоцитах) не может являться абсолютным признаком их доброкачественности, равно как и отсутствие его ак-

кумуляции (в ту же фазу) не считается проявлением злокачественности процесса. В частности, в зависимости от количества сохранных в опухоли гепатоцитов, хорошо дифференцированный ГЦР и фиброла-меллярный рак могут сохранять гиперинтенсивность в гепатоспецифическую фазу подобно нодулярной гиперплазии и регенераторным узлам [3, 4].

Сравнительно новой методикой в абдоминальной радиологии считается диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ). При использовании данной методики показатели истинного коэффициента диффузии (ИКД/ADC) не коррелируют со степенью злокачественности ГЦР, хотя и создается впечатление о некотором повышении уровня сигнала на ДВ-изображениях по мере возрастания упомянутой степени, однако достоверно предсказывать дифференцировку опухолей дооперационно невозможно вследствие значительного разброса значений ИКД [5]. Ряд авторов отмечает, что значение и возможности ДВ-МРТ в диагностике ГЦР еще не определены [6].

Цель работы – уточнение возможностей применения гепатоспецифического контрастного препарата гадоксетовой кислоты и методики диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) в диагностике ГЦР.

Материал и методы

В основу работы положен анализ комплексного клинического обследования 49 больных ГЦР с последующей морфологической верификацией в 40 из 49 случаев (81,6 %). В 9 случаях (18,4 %), морфологическая верификация не представлялась возможной ввиду выраженной тромбоцитопении у пациентов с цирротической трансформацией печени (в данной группе имел место динамический контроль в течение 0,5–1,5 лет). МР-исследования выполнялись на томографах Avanto и Espree 1,5 Тл (Siemens) по стандартным протоколам, включающим ДВ-МРТ. В качестве контрастного препарата при МРТ использовалась гадоксетовая кислота (Primovist, Bayer) с оценкой особенностей отображе-

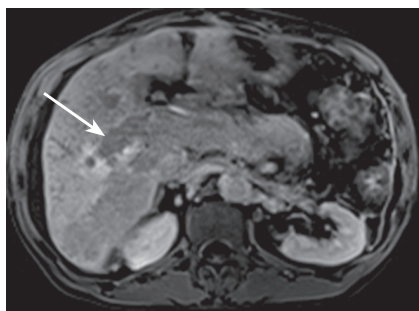


Рис. 1. Аксиальные МР-томограммы пациента К. 55 лет. Гепатоспецифическая фаза. ГЦР. Диффузно-инфильтративная форма. Опухолевый тромбоз воротной вены

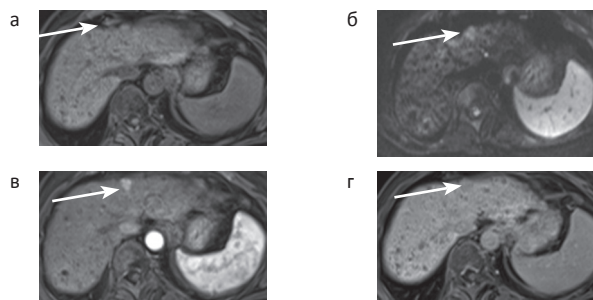


Рис. 2. Аксиальные МР-томограммы пациента С. 59 лет. ГЦР на фоне цирроза. Узловой тип. а – умеренная гипоинтенсивность опухоли в нативную фазу на T1 В1; б – гиперинтенсивность опухоли на ДВ-МРТ; в – диффузное гетерогенное контрастирование опухоли в артериальную фазу; г – гипоинтенсивность опухоли в гепатоспецифическую фазу

ния очаговых образований в артериальную, венозную, отсроченную и гепатоспецифическую (через 10 и 20 мин) фазы исследования.

Результаты и обсуждение

Из 49 человек с ГЦР мужчин было 43, женщин 6. Средний возраст пациентов равнялся 53 годам (30–76 лет). Наличие вирусных гепатитов (С, В) было выявлено у 32 из 49 человек (65,3 %), цирроз диагностирован у 36 из 49 пациентов (73,5 %).

Из 49 человек с ГЦР узловая форма опухоли выявлена у 31 пациента (63,3 %), диффузно-инфильтративная – у 18 (36,7 %). При этом наименьший размер морфологически верифицированных узлов составил 0,6 см, а наибольший достигал 17 см.

Можно отметить, что у 9 из 18 пациентов с диффузно-инфильтративной формой был выявлен опухолевый тромбоз воротной вены (рис. 1).

В большинстве случаев ГЦР были свойственны мультифокальность поражения (35 из 49 – 71,4 %) с преимущественной локализацией опухоли в правой доле (31 из 49 – 63,3 %), гипоинтенсивность отображения в T₁ (38 из 49 – 77,5 %) и умеренная гиперинтенсивность отображения в T₂ (28 из 49 – 57,1 %). Диффузное гетерогенное контрастирование опухолевой массы в ранние фазы исследования отмечено у 47 из 49 пациентов (95,9 %), гипоинтенсивность их отображения в гепатоспецифическую фазу – у 46 из 49 (93,9 %).

Применение методики ДВ-МРТ в наших 49 наблюдениях позволило установить, что все выявленные опухоли (49 из 49, т.е. 100 %) были изоинтенсивными или умеренно гипоинтенсивными на ИКД-картах (ADC). На ДВ-изображениях (при b = 50, 400 и 800 с/мм²) у 29 больных (59,2 %) опухоли были гиперинтенсивными и у 20 больных (40,8 %) – практически изоинтенсивными.

На основании полученных нами данных был выявлен комплекс семиотических признаков (рис. 2), по-

зволяющих наиболее корректно дифференцировать гепатоцеллюлярный рак (чувствительность 100 %, специфичность 91,7 %, точность 97,1 %):

- гипоинтенсивность опухоли в T₁ ($p > 0,1$);
- гиперинтенсивность опухоли при ДВ-МРТ ($p < 0,001$);
- диффузное гетерогенное контрастирование всего объема опухоли в ранние фазы исследования ($p < 0,001$);
- гипоинтенсивность отображения опухоли в гепатоспецифическую фазу ($p = 0,013$).

Выводы

Комплекс семиотических признаков, основанных на применении гепатотропного контрастного препарата гадоксетовой кислоты в сочетании с методикой ДВ-МРТ, позволяет уверенно распознавать ГЦР среди других новообразований печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Шабанов М.А. и соавт. Современные подходы к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака // Мед. визуализация. 2013. № 4. С. 36–53.
2. Медведева Б.М., Лукьянченко А.Б. Возможности МРТ в диагностике гепатоцеллюлярного рака у пациентов с циррозом печени // Росс. электрон. ж. лучевой диагностики. 2013. Т. 3. № 2. С. 63–67.
3. Seale M.K., Catalano O.A., Saini S. et al. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree // RadioGraphics. 2009. № 29. P. 1725–1748.
4. Lee M.H., Kim S.H., Park M.J. et al. Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease // AJR. 2011. Vol. 197. № 11. P. W868–W875.
5. Lee J.M., Trevisani F., Vilgrain V., Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma // Liver Transplantation. 2011. Vol. 17. № 10. Suppl. 2. P. S34–S43.
6. Nasu K., Kuroki Y., Tsukamoto T. et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade // AJR. 2009. Vol. 193. P. 438–444.

Gadoxetic Acid-Enhanced MRI for the Detection of Hepatocellular Carcinoma**B.M. Medvedeva, A.B. Lukyanchenko**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Abstract

Purpose: To specify the possibilities for application of the liver-specific contrast agent (gadoxetic acid) in MRI with diffusion-weighted images (DWI) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

Results: On the basis of the data obtained, we identified a complex of semiotic features that allow the tumor to be correctly differentiated as a HCC, namely:

- hypointensity on T_1 -weighted images ($p > 0.1$)
- hyperintensity on DWI ($p < 0.001$)
- diffuse heterogeneous enhancement in the early phases ($p < 0.001$)
- hypointensity in the hepatobiliary phase ($p = 0.013$)

Conclusions: The complex of revealed semiotic features based on the combination of the liver-specific contrast agent (gadoxetic acid) in MRI with DWI makes it possible to reliably recognize the HCC among other neoplasms of the liver (sensitivity 100 %, specificity 91.7 %, accuracy 97.1 %).

Key words: MRI, hepatotropic contrast agents, hepatocellular carcinoma

А.В. Борсуков**МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2015 Г. ПО ЭЛАСТОГРАФИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ОЦЕНКА ПРИМЕНИМОСТИ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск. E-mail: bor55@yandex.ru

Реферат

Приведены основные положения рекомендаций по эластографии, разработанных в 2015 г. Всемирной федерацией экспертов ультразвуковой диагностики в медицине и биологии. Основное внимание уделяется обсуждению 22 основных положений с попыткой найти пути адаптации рекомендаций к возможностям отечественной ультразвуковой диагностики. Подчеркивается тесная связь показателей эластографии молочной железы с системой BI-RADS, где показатели диагностической эффективности разных методик оцениваются с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: эластография, мировые рекомендации, молочная железа

Введение

Развитие новых технологий в лучевой диагностике расширило диагностические возможности в маммологии. В последнее время внедряются новые рентгенологические методики (томосинтез); более широко применяются радионуклидные способы визуализации (сцинтиграфия молочной железы и регионарных лимфоузлов). Расширение диапазона применения метода УЗИ движется в сторону мультипараметрических исследований на основе комплексного применения нескольких методик УЗИ, позволяющих получить информацию для клинической интерпретации с последующим формированием заключений в формате категорий BI-RADS. Наибольшее внимание привлекают две методики: УЗИ с контрастным усилением и эластография. Мы остановимся на последней, ввиду того, что Всемирная ассоциация специалистов УЗ диагностики в медицине и биологии подготовило в 2015 г. рекомендации по применению различных методик эластографии при заболевании внутренних органов: печени, молочной железы, щитовидной железы, предстательной железы [1]. В широком доступе эти Рекомендации появились в 2016 г., однако официального перевода на русский язык пока нет, а практическое здравоохранение у нас в стране требует регламентирующих документов по функциональным возможностям различных методик эластографии. Это особенно важно в онкологии, т.к. ранняя диагностика злокачественных опухолей молочной железы – крайне актуальная задача.

Особенностями УЗ диагностики в РФ является то, что закупки медицинского оборудования проходят децентрализованно, и в ЛПУ поступают УЗ-аппараты с различной комплектацией датчиков и режимов исследования.

Сейчас эластография уже подразделяется на несколько методик: компрессионная, точечная сдвиговой волны и двумерная эластография сдвиговых волн. Каждая методика имеет свои особенности технологии получения изображения и интерпретации, что приводит к системному снижению воспроизводимости результатов за счет появления большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов в формировании категорий BI-RADS очаговых изменений молочной железы по данным УЗИ. Попытка осмысления мирового опыта по вышеуказанным проблемам путем анализа 22 основных положений

рекомендаций с возможностью адаптации их для отечественных врачей и есть основная цель настоящей публикации.

Основой для рекомендаций 2015 г. стали европейские и японские рекомендации по эластографии 2013 г. [2, 3]. Во введении эксперты подчеркивают, что эластография позволяет не только проводить дифференциальную диагностику «добро-зло», но и оценивать гистологическую структуру органа и очага, что очень актуально для оценки патоморфоза на фоне химиотерапии злокачественных новообразований. В рекомендациях 2015 г. приводится классификация для методик эластографии: компрессионная (SE), точечная сдвиговой волны (pSWE) (или ее синоним ARFI) и двумерная эластография сдвиговых волн (2D-SWE). Приводятся физико-технические аспекты и особенности различных методик визуализации. Достаточно подробно описывается в каких единицах измерения проводится полуколичественная оценка эластографического изображения.

По нашему мнению, базовые основы методики уже широко известны специалистам в нашей стране. Существует уже достаточно большое количество видеоматериалов мастер-классов в Интернете по проведению эластографии [4]. По SE эластографии поверхностных органов, включая молочную железу, в свободном доступе существуют рекомендации стран СНГ 2016 г., где в полном объеме даны методика и система интерпретации, аналогичная международной, а также рассмотрены вопросы ограничений методики и краткая характеристика категорий заболеваний молочной железы по BI-RADS [5]. Данные рекомендации адаптированы для отечественных ЛПУ с привлечением ведущих онкологических учреждений страны – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Поэтому мировые рекомендации 2015 г. здесь интересны с позиции анализа научного опыта. В них мировые эксперты рассматривают отдельные методики эластографии по всему диапазону их возможностей и ограничений.

Компрессионная эластография

Ввиду отсутствия официального перевода на русский язык мы не можем дословно пересказать весь текст. Мы представили всю информацию по SE в виде 11 резюмирующих положений с указанием авторов

данных положений, чтобы каждый читатель мог найти публикации интересующих его исследователей.

Положение 1

Применение SE позволяет повысить или понизить категорию по классификации BI-RADS (Chiorean. 2008, Tan, Teh et al. 2008)

Положение 2

SE может использоваться не только для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей, но может быть эффективной для оценки противоопухолевой терапии и для диагностики вторичных осложнений на фоне опухолевого процесса (Nakashima, Moriya. 2012)

Положение 3

Для характеристики опухолей молочной железы как доброкачественных, так и злокачественных были предложены шкала Tsukuba (шкала эластичности), коэффициент соотношения EI/B, коэффициент деформации (SR) (Itoh, Ueno et al. 2006, Ueno E. 2007)

Положение 4

Чувствительность, специфичность и точность шкалы Tsukuba для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями составляет 86,5, 89,9 и 88,3 % соответственно (Itoh, Ueno et al. 2006)

Положение 5

Точность SE отличается в зависимости от глубины расположения образования, поэтому необходим контроль точности измерений (Chang, Moon et al. 2011)

Положение 6

Размер доброкачественных опухолей в режиме эластографии меньше, чем соответствующее изображение в В-режиме, а размер злокачественных опухолей больше (Hall, Zhu et al. 2003)

Положение 7

Коэффициент соотношения EI/B < 1,0 характерен для доброкачественных образований, ≥ 1,0 характерен для злокачественных образований. Чувствительность 99 % и специфичность 87 % (Barr, Destounis et al. 2012)

Положение 8

При использовании коэффициента деформации (SR) чувствительность составляет 88 %, специфичность 83 % (Sadigh, Carlos et al. 2012)

Положение 9

Коэффициент деформации (SR) преимущественно больше при злокачественных образованиях и составляет $3,04 \pm 0,9$, чем при доброкачественных – $1,91 \pm 0,75$ (Stachs, Hartmann et al. 2013)

Положение 10

SE эффективна для оценки внутрипротокового компонента и для определения распространенности опухоли при планируемой органосохраняющей операции (Nakashima, Moriya. 2012)

Положение 11

При проведении SE необходимо выбрать область интереса (ROI), которая включает в себя различные типы тканей (жир, фиброгlandулярную ткань, грудную мышцу) и в которой поражение составляет не более ¼ от ROI. ROI не должна включать в себя легкие и ребра (Barr. 2012)

Эксперты единодушны во мнении, что эластография молочной железы четко вписывается в ультразвуковую систему BI-RADS (табл. 1). Очень важен коэффициент EI/B: размеры очага по эластографии и размер очага при серошкальном исследовании, что отражено в положениях 3 и 7. Для нашей страны важно понимание терминологии, как эластометрической, так и стандартной ультразвуковой и маммографической (табл. 2), т.к. классический европейский радиолог имеет теоретические и практические навыки в маммографии, УЗИ и МСКТ. У нас, как правило, это два разных специалиста: рентгенолог и врач УЗИ. Эти специалисты разделены зачастую структурно и территориально, что снижает эффективность преемственности в лучевой диагностике. Поэтому знание рентген-семиотики и УЗ-семиотики позволяет более точно выстраивать систему интерпретации эластографической картины одному и тому же врачу.

При анализе положений 8 и 9 обращает на себя внимание то, что эксперты в тексте рекомендаций пишут о статистической сравнимости методик качественной и полуколичественной оценок. По нашему мнению, методика с определением коэффициента SR более предпочтительна, т.к. у нас парк УЗ-моделей более разнороден как по качеству, так и по времени эксплуатации прибора, что влечет за собой большую вариабельность цветовой гаммы при качественной оценке патологии. По нашим данным, воспроизводи-

Таблица 1

УЗ-система BI-RADS оценки новообразований молочной железы
(Breast Imaging Reporting and Data System) [8]

Категория BI-RADS	Риск злокачественности	Тактика ведения
0 Неполное исследование	–	Дополнительное обследование (маммография, МРТ и т.д.)
1 Отрицательная	0 %	Плановый скрининг
2 Доброкачественное образование	0 %	Плановый скрининг
3 Вероятно, доброкачественное образование	0–2 %	Наблюдение через короткие промежутки (3–6 мес)
4 Подозрение на злокачественное образование	4А (низкая степень) 2–10 %	Биопсия
	4В (средняя степень) 10–50 %	
	4С (высокая степень) 50–95 %	
5 Крайне высокая вероятность злокачественности	> 95 %	Биопсия
6 Гистологически подтвержденное злокачественное образование	100 %	Лечение

Таблица 2

Ультразвуковая и маммографическая терминология

Маммография – терминология		
Фоновая структура ткани молочной железы	<u>ACR I</u> – жировая ткань (< 25 % железистой ткани) <u>ACR II</u> – отдельные участки фиброзно-железистой ткани (железистая ткань 25–50 %) <u>ACR III</u> – фиброзно-железистая ткань равномерно распределена во всем объеме (железистая ткань 51–75 %) <u>ACR IV</u> – высокая плотность молочной железы (железистая ткань > 25 %)	
Образование	Форма Края Плотность	Круглая, овальная, неправильная Четкие, нечеткие, мелкодольчатые, лучистые Гиподенсное, гиперденсное, изоденсное, жировая
Асимметрия	Очаговая, тотальная	
Изменение архитектоники	Изменение структуры молочной железы без видимого образования	
Кальцинаты	Морфологии Подозрительные Типично злокачественные Распределение	Типично доброкачественные
		Диффузно, локально, сгруппировано, линейно, сегментарно
Сопутствующие признаки	Втяжение кожи, втяжение соска, утолщение кожи, утолщение перегородок (трабекул), образования на коже, аксиллярная лимфоаденопатия	
УЗ-терминология		
Фоновая эхоструктура ткани молочной железы	Жировая Фиброзно-железистая Смешанная	
Образование	Форма Края Ориентация Эхоструктура Дистальные характеристики УЗ-сигнала	Круглая, овальная, неправильная Четкий, нечеткий, мелкодольчатые, зубчатые, лучистые Горизонтальная, вертикальная Анэхогенная, изоэхогенная, гиперэхогенная, гипоехогенная, смешанная Отсутствие изменения, усиление, акустическая тень, смешанная картина
Сопутствующие признаки	Изменение протоков, изменение связок Купера, отек, изменение архитектоники ткани, утолщение кожи, втяжение соска	

мость качественной методики SE у опытных операторов достигает 0,75, у начинающих врачей колеблется между 0,51–0,6. А при полуколичественной оценке воспроизводимость достигает у опытных операторов 0,88, у начинающих – колеблется от 0,7 до 0,76. Мы считаем необходимым привести в статье характеристику качественной оценки очаговых изменений в молочной железе Ueno E. по шкале Tsukuba 2006 (рис. 1), которой пользуются при оценке SE (положения 3 и 4).

Положение 9 дискуссионно, т.к. пороговые значения могут изменяться при появлении новых научных данных. В некоторых отечественных работах по SE при злокачественных опухолях молочной железы приводятся пороговые значения от 4,5 до 3,5 у.е. [6, 7]. Конечно, общее правило, что злокачественные очаги более жесткие, чем доброкачественные, не подвергается сомнению абсолютным большинством исследователей. Поэтому пороговые значения дифференциальной диагностики «зло–добро» актуальны.

Полезным для практики предоперационного планирования является положение 7, т.к. разница в раз-

мерах очага при эластографии достигает 10–50 % от результатов, полученных при серошкальном исследовании. Это качественно может изменить объем операции и вообще всю тактику дальнейшего лечения. Эксперты большое внимание уделяют возможностям SE в оценке внутрипротокового компонента как злокачественной, так и не опухолевой природы (положение 10). Концепция мировых экспертов направлена на поддержку органосохраняющих операций при злокачественных опухолях молочной железы. Тактика отечественных хирургов более радикальна. Мы думаем, что внедрение в практическую медицину положения 10 у нас преждевременно. В рекомендациях 2015 г. уделено внимание тому, что по показателю SE можно дифференцировать неоднородные структуры в кисте как доброкачественный процесс, что может уменьшить количество биопсий. Ограничения SE заключаются в том, что точность исследования различна для зон интереса, расположенных на разной глубине. Разные специалисты приводят различные данные о порогах отсечения при оценке коэффициента SR, поэтому тре-

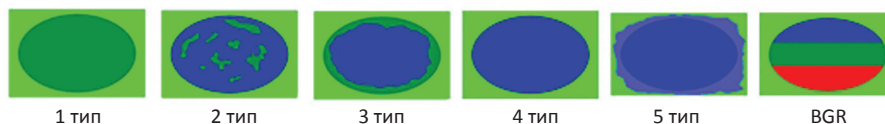


Рис. 1. Типы качественной оценки очагов по Ueno E., Tsukuba, 2006

Первый тип характеризуется равномерным окрашиванием очага в зеленый цвет – эластографические признаки мягко-эластической структуры очага.

Второй тип характеризуется мозаичной структурой, включающей как синие, так и зеленые оттенки цвета – эластографические признаки неоднородности структуры очага с преобладанием мягко-эластического компонента.

Третий тип характеризуется тем, что центральная часть образования окрашивается синим цветом, а его периферическая часть – зеленым – эластографические признаки жестко-неоднородного очага.

Четвертый тип характеризуется интенсивным синим окрашиванием всего образования – эластографические признаки жесткого однородного очага.

Пятый тип характеризуется однородным интенсивным синим окрашиванием с распространением на периферические участки – эластографические признаки жесткого однородного очага, большего по размеру по сравнению со серошкальным режимом.

Шестой тип характеризуется трехслойным окрашиванием образования: синий, зеленый, красный (BGR) – эластографические признаки кистозного образования

буется дальнейшее накопление клинического опыта. Метод SE часто приводит к ложноотрицательным и ложноположительным результатам в диагностике муцинозного и коллоидного рака молочной железы.

Эластография сдвиговой волны

Положение 12

При проведении 2D SWE, было определено пороговое значение 80 кПа (5,2 м/с) между категориями BI-RADS 3 и BI-RADS 4a (Berg, Cosgrove et al. 2012)

Положение 13

Когда SWE применяют для уточнения категории по классификации BI-RADS, повышается точность диагностики изображений в В-режиме (Berg, Cosgrove et al. 2012)

Положение 14

SWE должна сочетаться с функциями В-режима, они не должны использоваться по отдельности (Berg, Cosgrove et al. 2012)

Положение 15

Все образования категории BI-RADS 3 с высокой жесткостью ($E_{\text{макс.}} > 160$ кПа (7,3 м/с) или картируемые красным цветом) могут быть повышены в категории BI-RADS для проведения биопсии (Berg, Cosgrove et al. 2012)

Положение 16

Образования категории BI-RADS 4a с низкой жесткостью могут быть понижены в категории для последующего наблюдения (Berg, Cosgrove et al. 2012)

Положение 17

Средние значения эластичности выше в злокачественных образованиях (153 ± 58 кПа), чем в доброкачественных образованиях (46 ± 43 кПа). Оптимальное пороговое значение при этом 80 кПа (5,2 м/с), при чувствительности 88,8 % и специфичности 84,9 % (Chang, Moon et al. 2011)

Положение 18

Добавление SWE к традиционному УЗИ может быть использовано для уменьшения количества биопсий при доброкачественных опухолях (Athanasίου, Tardivon et al. 2010)

Положение 19

При использовании SWE чувствительность и специфичность достигает 97 и 83 %, а при использовании только В-режима чувствительность и специфичность составляет 87 и 78 % соответственно (Evans, Whelehan et al. 2010)

Положение 20

При использовании pSWE с ARFI с пороговым значением 3,6 м/с (38 кПа) была достигнута чувствительность 91 % и специфичность 80,6 % (Tozaki, Isobe et al. 2012)

Положение 21

При использовании pSWE, когда одно измерение проводится для небольшой ROI, невозможно опреде-

лить область с наибольшей жесткостью в В-режиме (Barr. 2012)

Положение 22

Сдвиговые волны не распространяются в жидкостях с низкой вязкостью, поэтому простые кисты не будут иметь цветовую кодировку (Barr. 2012)

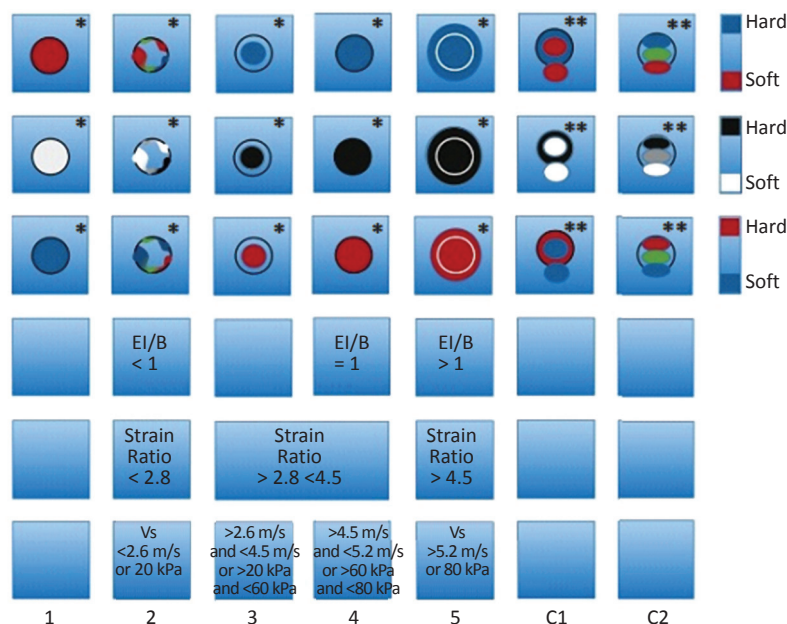
Большинство экспертов считает, что область применения SWE, pSWE/ARFI, 2D-SWE – изменение категории в BI-RADS 3 и 4A, т.е. как увеличение градации категории, так и снижение ее градации. Крайне важным для правильного применения SWE являются агрессивные и консервативные правила (см. выше). Думаем, что это должно лежать в основе внедрения метода SWE в любом ЛПУ нашей страны. Ограничение методики SWE – невозможность оценки жесткости всего объема очага при однократном измерении из-за физических основ SWE. При исследовании жидких объектов с низкой вязкостью результатов эластометрии не будет получено. Это же относится и к очень жестким очагам, что, по мнению Barr (2012), является признаком злокачественности.

Режим SWE не позволяет выполнить цветовую кодировку и получить адекватные цифровые значения, если зона интереса попадает на фрагмент ребра. Все это требует получения сначала качественной визуализации в В-режиме с последующим анализом эластографии устойчивого ультразвукового изображения.

Мировые эксперты выделяют в отдельный раздел оценку факторов качества SWE. Некоторые модели УЗ-оборудования укомплектованы программными комплексами, позволяющими оценить качество генерируемых волн в выбранной зоне интереса с автоматическим определением адекватности получаемого результата в кПа или м/с. В других УЗ-аппаратах при выведении количественных параметров эластометрии, кроме средних суммарных показателей, даются границы вариационного ряда измерений, которые может интерпретировать сам врач-оператор и решить, когда достоверны полученные результаты, а когда нет. Этот раздел еще раз подчеркивает необходимость предварительного обучения эластографии перед началом практической работы врача. В итоговом информационном блоке эксперты приводят наиболее часто возникающие вопросы по эластографии с краткими ответами на них.

В ответах подчеркивается, что эластография входит в состав мультипараметрических УЗИ молочной железы и не должна применяться в качестве монометода. По мнению экспертов, методы SE и SWE соизмеримы по эффективности. Однако больших мультицентровых сравнительных исследований пока не проводилось, хотя применение двух методик повышает уверенность в полученных результатах. Влияние эластографии на изменение категории BI-RADS имеет свои пределы: снижение В3 и В4А возможно, тогда как снижение В4В-В4С и В5 не рекомендуется. Если на все диагностические вопросы отвечают результаты УЗИ в В-режиме в категории В2, то применение эластографии

Рис. 2. Соответствие данных различных типов эластографии к категориям BI-RADS
SE – компрессионная эластография,
EI/B – коэффициент соотношения размера очага при SE и серошкальном режиме (В-режим),
SR – полуколичественная оценка при SE – коэффициент деформации,
2D SWE – количественная оценка при двумерной эластографии сдвиговой волны в м/с и кПа.
*Стандартизированные типы качественной оценки очага при SE (Ueno E., Tsukubo. 2006)
**Качественная оценка кист BGR по двум типам эластографии:
– трехцветное кодирование кисты;
– двухцветное кодирование кисты с изменением вне кисты



избыточно. Зоны интереса, расположенные ближе, чем 3,0 мм к поверхности кожи, невозможно исследовать методом эластографии. Метод SE неэффективен при очаге больше, чем активная зона исследования. Очень важным является оценка эластичности, жесткости перифокальной зоны, т.к. изменение жесткости этой зоны может характеризовать процесс как злокачественный, даже если по самому очагу информация по SE и SWE будет неполной. В рекомендациях приведена суммарная таблица (рис. 2) сравнения категории BI-RADS с различными методами эластографии. В заключение эксперты говорят об относительности полученных на настоящий момент положений, их динамическом развитии. Закономерным является процесс изменения в будущем диагностической тактики применения эластографии при заболеваниях молочной железы.

Такой динамичный формат заключения мировых рекомендаций очень импонирует, т.к. позволяет отечественным специалистам встроиться в научный процесс набора клинического опыта эластографии в маммологии и предложить свои обоснованные диагностические алгоритмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barr R.G., Nakashima K. et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 2 // Breast 2015. Vol. 41. № 5. P. 1148–1160.
2. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology // Ultraschall Med. 2013. Vol. 34. № 2. P. 169–184. doi: 10.1055/s-0033-1335205. Epub 2013 Apr 4.
3. Nakashima K., Shiina T. et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: breast // J. Med. Ultrason. 2013. Vol. 40. № 4. P. 359–391. doi: 10.1007/s10396-013-0457-0. Epub 2013 Jul 31.
4. Shiina T., Nightingale K.R., Palmeri M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology // Ultrasound Med. Biol. 2015. Vol. 41. № 5. P. 1126–1147. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009. Epub 2015 Mar 21.
5. Борсуков А.В., Бусько Е.А. и соавт. Рекомендации по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндоскопии. – Смоленск. ПНИЛ СГМА. 2015. 28 с.
6. Бусько Е.А., Семенов И.И., Семиглазов В.В. Возможности соноэластографии в диагностике опухолей молочных желез размерами до 2 см // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. № 3. С. 359–362.
7. Бусько Е.А. и соавт. Соноэластография – новая ультразвуковая методика. Коэффициент жесткости в дифференциальной диагностике образований молочной железы // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11. № 1. С. 31–32.
8. American College of Radiology. <https://www.acr.org/>

World Recommendations 2015 on Breast Elastography: an Assessment of the Applicability Feasibility in Domestic Radiology A.V. Borsukov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: bor55@yandex.ru

Abstract

The article contains the main recommendations of the elastography recommendations of the World Federation of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine and Biology experts prepared in 2015. The main attention is paid to the discussion of 22 summarizing recommendations with an attempt to find ways to adapt the Recommendations to the possibilities of domestic radiology. It is emphasized that there is a close relationship between the parameters of the breast elastography and the BI-RADS system, where the diagnostic efficacy of different methods is evaluated from the perspective of evidence-based medicine.

Key words: elastography, world recommendations, mammary gland

Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Э.Р. Виршке, Д.В. Мартынков
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ В ПЕЧЕНИ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: generaloncology@rambler.ru

Реферат

Цель: Оценка безопасности и эффективности применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении неоперабельных больных увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени при излеченном первичном очаге.

Материал и методы: В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с 2000 г. 31 пациент получил лечение с метастазами увеальной меланомы в печени. Из них: мужчины 13 (42 %), женщины – 18 (58 %). Средний возраст 45,1±13,2 лет, диапазон 23–71 лет. Объем поражения печени был до 25 % у 11 больных, до 50 % у 13, до 75 % у 7 больных. Всего было выполнено 62 ТАХЭ-вмешательства. В качестве эмболизирующей составляющей использовались: у 31 пациента – липиодол 10 мл в 53 случаях, микросферы – в 17 случаях (размеры частиц варьировались от 100 до 500 мкм), у 6 пациентов были использованы комбинации представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата выступал доксорубин в дозировке 100 мг, или гемзар 1–2 г, или карбоплатин 450 мг.

Результаты: В 100 % случаев ТАХЭ была технически успешной. Осложнений, связанных с техническим выполнением трансартериальной химиоэмболизации, не наблюдалось. Локальный ответ наблюдался у 21/31 (67,7 %) пациента с метастазами увеальной меланомы. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ была от 2 до 60 мес. Медиана наблюдения при этом составила 10 мес. Общая 1-летняя выживаемость составила 51,0 ± 9,5 %, 2-летняя 34,0 ± 15,2 %. Медиана выживаемости – 12,9 мес. 20 пациентов живы на момент исследования, 11 умерли от прогрессирования заболевания.

Выводы: В нашем исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 68 % пациентов, причем медиана общей выживаемости сопоставима с таковой, представленной в литературных данных.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, метастазы в печени, трансартериальная химиоэмболизация

Введение

Увеальная меланома является наиболее распространенной первичной злокачественной внутриглазной опухолью у взрослых. Уровень заболеваемости, по данным различных авторов, колеблется от 2,3 до 13,3 чел на 1 млн населения [1]. В России этот показатель в разных регионах колеблется от 6,2 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [2]. На момент постановки диагноза более 95 % больных имеют опухоль, ограниченную глазом, а средний возраст составляет 62 года. Опухоль редко бывает наследственной. Нет убедительной связи с ультрафиолетовым излучением, но есть слабая ассоциация с кожной меланомой [1, 3, 4].

90 % этих опухолей расположены в сосудистой оболочке, тонком сосудистом слое между склерой и сетчаткой. Традиционными методами лечения являются хирургия, брахитерапия или дистанционная лучевая терапия. Энуклеация выполняется при больших размерах опухоли с экстраокулярным распространением, или у пациентов с выраженными клиническими симптомами, например, при значительной боли [4].

По сводным литературным данным, 5-летняя выживаемость с момента постановки диагноза первичной опухоли составляет около 70 %, а общая 10-летняя выживаемость – 60 %. Не менее половины всех пациентов к моменту выявления опухоли глаза имеют системные проявления заболевания. Метастазами опухоли поражаются легкие, кости, мозг, подкожные ткани, брюшина и другие внутренние органы. Печень – это основная мишень метастазирования у более чем 90 % пациентов. Причем, являясь первым органным рубежом гематогенной диссеминации, у половины больных она остается единственным местом метастазирования, и именно состояние опухоли в печени определяет кли-

ническое течение заболевания у большинства пациентов. Показатель общей выживаемости после развития метастазов в печени составляет от 2 до 9 мес [3, 5].

Лечение пациентов с метастазами меланомы требует комплексного подхода, включающего системное воздействие. Однако на сегодняшний день химиотерапия имеет ограниченную эффективность, по причине высокой первичной/вторичной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В отличие от кожной меланомы, для метастатической увеальной меланомы пока еще не выработаны оптимальные режимы системного лекарственного лечения. Кроме того, отсутствует и эффективная адъювантная терапия для пациентов с высоким риском развития метастазов [3, 5].

Неудовлетворительные результаты системного лечения больных диссеминированной увеальной меланомой побуждают к поиску альтернативных/дополнительных методов воздействия. В настоящее время идет активное изучение возможностей локорегионарного лечения при изолированном метастатическом поражении печени. Используют регионарную химиотерапию, иммуноэмболизацию, изолированную перфузию печени, химиоэмболизацию. Последняя методика интересна тем, что, помимо ишемического влияния на ткань позволяет достигнуть большей, чем при системной химиотерапии, концентрации препарата в опухоли, что повышает цитотоксический эффект непосредственно в опухоли и снижает системную токсичность. В качестве эмболизирующей составляющей лечебной композиции могут быть использованы различные материалы, такие как липиодола ультрафлюид, поливиниловые частицы и микросферы. Применение метода вселяет умеренный оптимизм у специалистов, так как предварительные результаты лечения в ряде исследо-

ваний демонстрируют достоверное увеличение общей выживаемости. Однако пока еще недостаточно систематизированных данных для объективной оценки эффективности этого метода.

Целью данного исследования была оценка безопасности и эффективности применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении неоперабельных больных увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени при излеченном первичном очаге.

Материал и методы

В НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина МЗ РФ с 2000 г. 31 пациент получил лечение по поводу изолированного поражения печени метастазами увеальной меланомы. Из них: мужчины – 13 (42 %), женщины – 18 (58 %). Средний возраст $45,1 \pm 13,2$ лет, диапазон 23–71 лет. Лечение первичной опухоли было, в основном, хирургическим. В группе больных с увеальной меланомой было произведено 19 энуклеаций глаза, а в 12 случаях – брахитерапия. Адьювантное лечение по поводу первичного очага было у 10 пациентов, в основном в виде иммунотерапии. В дальнейшем все пациенты находились под динамическим наблюдением. Время выявления метастатического поражения печени после лечения первичной опухоли составило от 2 до 180 мес, медиана – 23 мес.

При обследовании по поводу вторичного поражения печени у всех пациентов был изучен анамнез заболевания, выполнены анализы крови (общеклинический, биохимический, коагулограмма), рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, КТ или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ головного мозга, 6 больным выполнена ПЭТ/КТ всего тела. Во всех случаях была нормальная функция печени, отмечалось не более чем двукратное превышение печеночных трансаминаз, статус по Карновски 60 % или более.

На момент лечения у всех пациентов не было экстрапеченочных поражений. Кроме того, обязательными критериями включения пациентов в данное исследование являлось отсутствие тромбоза портальных вен и признаков обструкции желчных путей, объем поражения печеночной ткани – менее 75 %.

Из общего числа 31 пациента объем поражения печени был до 25 % у 11, до 50 % – у 13 и до 75 % – у 7 больных. Чаще всего встречалось билобарное поражение. Количество узлов в печени – от 1 до 25.

Оценка клинического статуса проводилась до проведения лечения и через месяц после. Оценка ответа опухоли на лечение проводилась по модифицированным критериям RECIST (mRECIST).

Трансартериальная химиоэмболизация в качестве первой линии лечения выполнена 9 больным, а 22 больным на первом этапе лечения проводилась химиоиммунотерапия, и ее неэффективность (увеличение размеров и количества опухолевых очагов в пределах печени) рассматривалась как показание для ТАХЭ.

Всего было выполнено 62 ТАХЭ-вмешательства. В зависимости от объема поражения, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение, больным выполнялось от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 13 пациентов одна ТАХЭ, у 11 – две, у 3 – три, у 2 – четыре и у 2 – пять ТАХЭ. При билобарном поражении печени обычно выполнялось не менее двух вмешательств: последовательно оказывалось воздействие на одну и вторую доли (этапная эмболизация).

Рентгенэндоваскулярное вмешательство выполнялось по стандартной методике. Выполнялась чрескожная пункция бедренной артерии по Сельдингеру, с последующей диагностической ангиографией печени, оценкой артериальной анатомии, локализации и количества питающих опухоль сосудов, объема поражения и состояния воротной системы. Для масляной эмболизации производилась как селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий, так и суперселективная катетеризация с использованием микрокатетерной техники.

В качестве эмболизирующего материала использовались: только липиодол 10 мл в 45 случаях, только микросферы – в 11 случаях ТАХЭ (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), в 6 случаях одновременно в ходе одного и того же вмешательства вводили комбинацию представленных выше эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата использовали доксорубицин в дозировке 100 мг, или гемзар 1–2 г, или карбоплатин 450 мг.

Результаты

В 100 % случаев процедура ТАХЭ была технически успешной: пациентам вводился необходимый объем химиоэмболизирующей смеси в питающие опухоль сосуды печени. Осложнений, связанных с техническим выполнением ТАХЭ, не наблюдалось. Постэмболизационный синдром (ПЭС: подъем температуры тела и артериального давления, тошнота, рвота, боли в области печени) в различной степени выраженности присутствовал у большинства пациентов (28 больных – 90,3 %). Консервативное лечение было эффективно во всех случаях. У половины больных в первые сутки после ТАХЭ отмечались умеренно интенсивные боли в правом подреберье и эпигастрии, купируемые наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Другие симптомы ПЭС, а также повышение уровня ферментов печени купировались в течение 2–7 сут. Тяжелых интра- или постоперационных осложнений не было.

Локальный ответ в виде уменьшения опухолевых узлов в печени (PR – частичный ответ) или стабилизации (SD) наблюдался после проведенного рентгенэндоваскулярного лечения у 21/31 (67,7 %) пациента. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ была от 2 до 60 мес. Медиана наблюдения при этом составила 10 мес. Общая выживаемость у данной группы пациентов, рассчитанная методом Kaplan–Meier, составила: 1-летняя $51,0 \pm 9,5$ %; 2-лет-

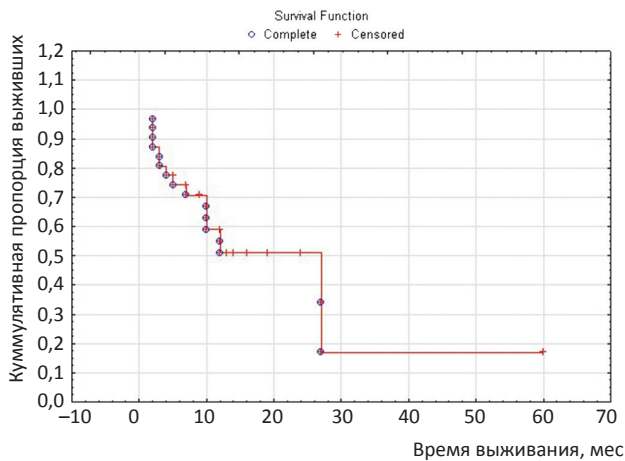


Рис. 1. График общей выживаемости пациентов с изолированным метастатическим поражением печени увеальной меланомой после ТАХЭ печени

няя $34,0 \pm 15,2$ %. Медиана выживаемости – 12,9 мес. 20 пациентов живы через 1 год, 11 умерли от прогрессирования заболевания (в основном пациенты с поражением 50–75 % объема).

На рис. 1 представлена кривая общей выживаемости для данной группы пациентов.

Клинический пример № 1

Пациентка Н., 61 л. По поводу меланомы хориоидеи левого глаза в 1997 г. выполнена энуклеация левого глаза. При обследовании в 2012 г. выявлены метастазы в печени. Проведено 4 курса ПХТ по схеме CVD (цисплатин+винбластин+ДТИК). Стабилизация. Проведено 4 курса химиоэмболизации.

- 1) 31.10.2012 химиоэмболизация артерий печени (гемзар 1,5 г + липиодол 10 мл);
- 2) 30.11.2012 химиоэмболизация артерий печени (гемзар 1,5 г + липиодол 10 мл);
- 3) 29.03.2013 химиоэмболизация артерий печени (гемзар 1,5 г + липиодол 10 мл);
- 4) 02.09.2013 химиоэмболизация артерий печени (гемзар 1,5 г + липиодол 10 мл).

В настоящее время стабилизация. Длительность наблюдения 36 мес.

На рис. 2 представлены ангиограммы печени до начала внутриартериального лечения – определяется массивная неоднородно контрастируемая опухоль в правой доле печени. На рис. 3 – результаты КТ до ТАХЭ, через 15 и 36 мес после ТАХЭ. За время наблюдения размеры опухоли существенно не изменились, вместе с тем, в структуре опухолевого узла появились обширные зоны некроза.

Рис. 2. Ангиография печени до ТАХЭ. Слева – артериальная фаза, справа – венозная фаза

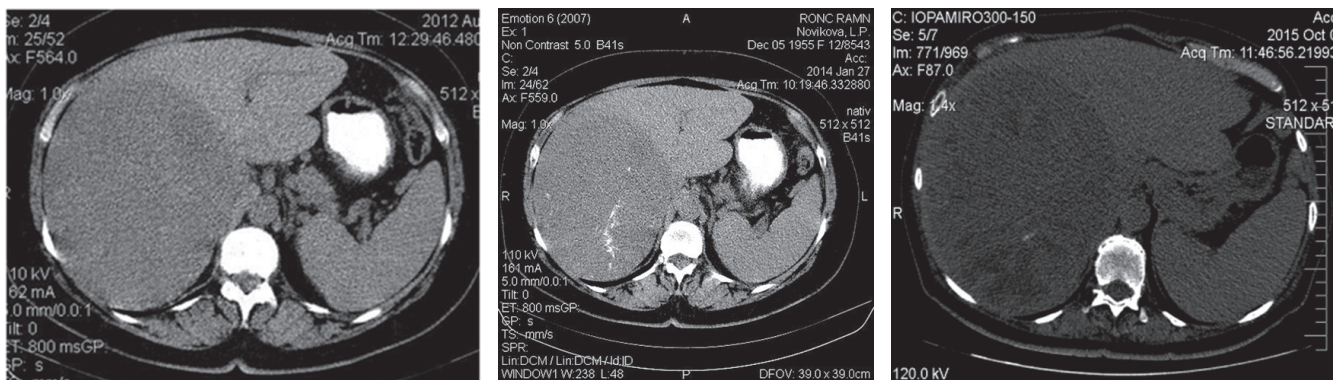
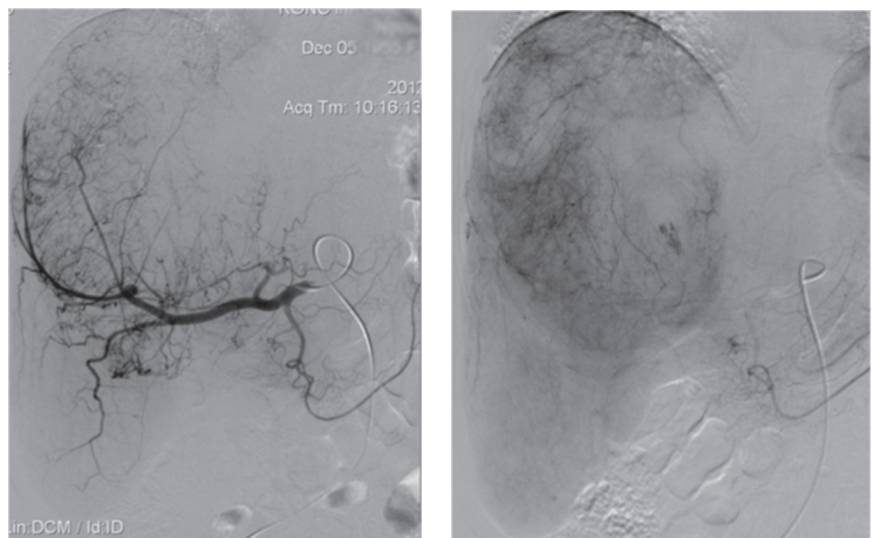


Рис. 3. КТ-изображение печени до лечения (слева), через 15 и 36 мес после ТАХЭ соответственно

Клинический пример № 2

Пациентка М., 40 лет. В апреле 2011 г. при осмотре в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца выявлена меланома цилиарного тела, при дообследовании – без признаков отдаленного метастазирования. С 27.05.2011 по 03.06.2011 – курс протонной терапии с СОД = 65 Гр по 80 %-й изодозе за 5 фракций, а также в/в капельно низкодозная химиотерапия 5-ФУ № 11. В апреле 2013 г. выявлена киста в печени, в 2014 г. – множественные метастазы в печень. 13.05.2014 – пункционная биопсия образования в печени. Гистологически и иммуногистохимически – метастазы меланомы. Мутации в генах GNAQ и GNA11 не обнаружены. Получила 4 курса ПХТ по схеме паклитаксел 225 мг/м² ОД = 360 мг в/в капельно в день, карбоплатин АУС 6 в/в капельно в день ОД = 700 мг. Отмечалась некоторая отрицательная динамика в виде увеличения количества и размера узлов в печени.

- 1) 19.09.2014 химиоэмболизация печени (доксорибицин 100 мг + липиодол 10 мл);
- 2) 07.11.2014 химиоэмболизация печени (доксорибицин 100 мг + гепасферы 50 мг);
- 3) 30.01.2015 химиоэмболизация печени (доксорибицин 100 мг + гепасферы 50 мг);
- 4) 27.03.2015 химиоэмболизация печени (доксорибицин 100 мг + гепасферы 50 мг);
- 5) 19.06.2015 химиоэмболизация печени (карбоплатин 450 мг + липиодол 10 мл).

У пациентки отмечена стабилизация опухолевого процесса в печени. Длительность наблюдения 14 мес.

На рис. 4 – ангиографическое исследование печени до 2-го курса ТАХЭ (хорошо васкуляризированный узел в правой доле печени) и сразу после ТАХЭ с применением микросфер (отмечается практически полное отсутствие артериального контрастирования опухоли). На рис. 5 – результаты КТ печени до лечения (слева) и после двух курсов ТАХЭ (справа). Отмечается уменьшение размеров опухолевых узлов, некроз части узлов.

Обсуждение

В нашем исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 68 % пациентов, причем медиана общей выживаемости сопоставима с таковой, представленной в литературных данных. Комбинация химиотерапевтических препаратов с эмболизирующими материалами, такими как липиодол или микросферы, в варианте селективной или суперселективной ТАХЭ удобна для использования и удовлетворительно переносима пациентами. Тщательная эмболизация питающих артерий, особенно при наличии множества кол-



Рис. 4. Ангиография печени до ТАХЭ (слева) и сразу после ТАХЭ (справа)

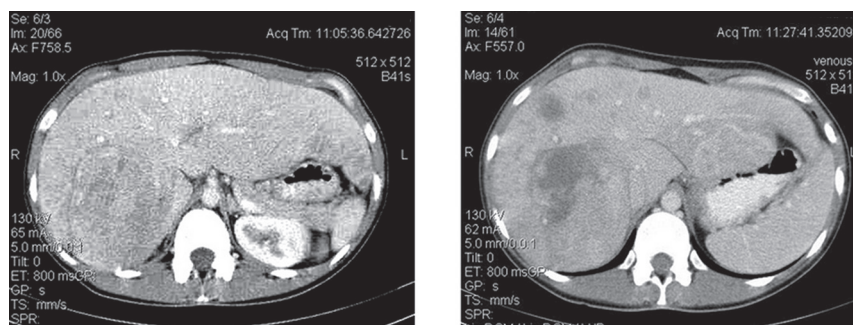


Рис. 5. КТ печени, венозная фаза, до лечения (слева) и после лечения (справа). Отмечается уменьшение размеров опухолевых узлов, некроз части узлов

латералей, необходима для достижения адекватного эффекта.

Даже в случаях изолированного метастатического поражения печени при увеальной меланоме хирургия и методы локальной деструкции (аблации) редко бывают применимы по причине мультифокальности изменений. В двух исследованиях у пациентов, которым проводилась хирургическая резекция печени при метастазах в сроки менее 3,75 лет [6] или менее 5 лет [7] после постановки диагноза опухоли печени, развился ранний рецидив заболевания.

Об использовании ТАХЭ для контроля роста метастатических опухолей меланомы в печени впервые сообщено в 1986 г. За прошедшие 30 лет было несколько попыток использования данного метода в лечении больных с метастазами увеальной меланомы в печени и была показана возможность повышения общей выживаемости таких больных. В различных исследованиях для химиоэмболизации использовались различные химиотерапевтические агенты в сочетании с разными эмболизирующими материалами.

В 1986 г. Carrasco C. et al сообщили первые результаты химиоэмболизации с использованием цисплатина и частиц поливинилового спирта для контроля роста метастазов увеальной меланомы в печени [17]. У двух пациентов была продемонстрирована значительная регрессия метастазов в печени, продолжавшаяся 6 и 19 мес соответственно.

В 1988 г. Mavligit G. et al использовали тот же метод уже в большей серии ($n = 30$) пациентов [8]. Общий ответ после химиоэмболизации составил 46 %. При этом один пациент (3 %) показал полный ответ, а 13 пациентов (43 %) – частичный. Медиана общей выживаемости составила 11 мес, с 14-месячной (диапазон 9–54 мес) медианой общей выживаемости для отреагировавших пациентов по сравнению с 6-месячной (диапазон 2–19 мес) медианой общей выживаемости для пациентов, которые не ответили на лечение. Хотя эти результаты были обнадеживающими, Sato T. et al из этого же института не удалось добиться аналогичных результатов при химиоэмболизации с тем же химиотерапевтическим агентом. Медиана общей выживаемости в их исследовании ($n = 14$) была 6,6 мес с 0 % уровнем ответа [11].

В исследовании Bedikian A. et al у 201 пациента с метастазами увеальной меланомы в печени сравнивались системная терапия, внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация. Для пациентов с химиоэмболизацией была достигнута частота ответа 36 %, в то время как системные методы лечения показали уровень ответов менее 1 %. Хотя разница в общей выживаемости для двух групп пациентов не была статистически значимой (медиана 6,0 против 5,0 мес, $p = 0,2$), у ответивших на химиоэмболизацию пациентов общая выживаемость была значительно больше, чем у пациентов, которые не среагировали на химиоэмболизацию (медиана 14,5 против 5,0 мес; $p = 0,003$) или у пациентов, которые получали внутривенную системную химиотерапию (медиана 14,5 в сравнении с 5,0 мес; $p = 0,003$). Авторы пришли к выводу, что по сравнению с другими методами лечения химиоэмболизация продемонстрировала более эффективные результаты и должна быть методом выбора для пациентов с метастазами в печени увеальной меланомы [10].

По результатам отдельного исследования 30 пациентов Patel K. et al опубликовали результаты 2 фазы исследований с использованием 100 мг 1,3-бис(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевины (BCNU) с Gelfoam [12]. BCNU был выбран из-за высоких темпов печеночной экстракции и эффективности в лечении меланомы. Медиана общей выживаемости в этом исследовании составила 5,2 мес (диапазон от 0,1 до 27,6 мес). Авторы объясняют такую короткую общую выживаемость включением в оценку всех пациентов, в том числе и тех, которые не закончили даже один курс лечения из-за быстрого прогрессирования заболевания в печени. Если бы эти пациенты были исключены, медиана общей выживаемости увеличилась до 7,4 мес (диапазон от 1,6 до 27,6 мес). Подобно исследованию Mavligit G. et al, общая выживаемость значительно различалась в зависимости от ответа на лечение. Пациенты, у которых наблюдался полный или частичный ответ, показали общую выживаемость 21,9 мес (диапазон от 7,4 до 27,6 мес), со стабилизацией – 8,7 мес (диапазон от 2,9 до 14,4 мес), а пациенты, у которых было прогрессирование, достигли общей выживаемости всего 3,3 мес (диапазон от 1,6 до 5,6 мес).

Преимущество в выживаемости и в ответе на химиоэмболизацию также было связано с объемом мета-

Таблица 1

Сводные литературные данные о применении метода ТАХЭ в лечении больных увеальной меланомой с метастатическим поражением печени

Исследование	Количество пациентов	Препараты	ОВ ответивших, мес	ОВ неответивших, мес	Медиана ОВ, мес
Mavligit et al [8]	30	Cisplatin	14	6	11
Cantore et al [9]	8	Carboplatin	–	–	15
Bedikian et al [10]	44	Cisplatin	14,5	5	6
Sato et al [11]	14	Cisplatin	–	–	6,6
Patel et al [12]	24	BCNU (100 mg)	21,9	3,3	5,2
Huppert et al [13]	14	Cisplatin/Carboplatin	14,5	10	11,5
Vogl et al [14]	12	Mitomycin C	21	16,5	21
Dayani et al [15]	21	Mitomycin C, cisplatin, doxorubicin	12,7	3,7	7,6 (средн.)
Gupta et al [16]	125	В основном cisplatin	15,8	6,1	6,7

Примечание: ОВ – общая выживаемость

стазов в печени. Для пациентов с менее чем 20 % опухолевого поражения печени ($n = 6$), уровень отклика (полный ответ плюс частичный ответ) был 33,3 %, а для пациентов с опухолевым поражением более 20 % ($n = 18$) уровень ответа составил 16,7 %.

Таким образом, пациенты с ограниченной распространенностью опухоли в печени (менее 20 %) показали более высокую общую выживаемость, чем те, у кого было более распространенное поражение. Пациенты с ограниченной распространенностью опухоли показали лучший ответ на лечение, чем те, у кого была более распространенная болезнь. Следует отметить, что у двух пациентов в этом исследовании с более чем 50 % опухолевого распространения был значительный регресс метастазов в печени после химиоэмболизации.

Пациенты с большим объемом опухоли, которые отреагировали на химиоэмболизацию, имели хороший общий статус, нормальный билирубин и обычную архитектуру сосудов печени. Поэтому авторы рекомендовали химиоэмболизацию с BCNU в качестве лечения при массивном поражении (более 50 % опухолевого замещения) у пациентов с вышеперечисленными характеристиками. Основываясь на этих результатах, авторы в течение нескольких лет лечили пациентов с более чем 50 % поражения печени методом химиоэмболизации с использованием высокой дозы (200 мг) BCNU. Авторы отметили обнадеживающие результаты у этой конкретной популяции пациентов с 22 % выживаемостью более 1 года после обработки обеих долей печени.

В исследовании Monsky W. et al показано, что даже объем липиодола коррелируется с последующим некрозом опухоли, снижением в целом объема опухоли и с выживаемостью пациента [18].

В 2007 г. Vogl T. et al оценили применение липиодола (Гербе, Villepinte, Франция) по распространению и накоплению в печени и ответу на лечение у 12 пациентов с метастазами в печени увеальной меланомы после химиоэмболизации с 10 мг/м² митомицина С и рассасывающихся микросфер [14]. Пациенты, которые достигли частичной ремиссии ($n = 3$) или стабилизации заболевания ($n = 5$), имели гиперваскуляризированные опухоли со значительным поглощением липиодола, в то время как пациенты с относительно гиповаскулярными опухолями и минимальным поглощением липиодола чаще демонстрировали прогрессирование заболевания ($n = 4$). Кроме того, медиана общей выживаемости у пациентов, которые продемонстрировали частичный ответ на лечение, была значительно больше, чем у тех, кто не ответил на химиоэмболизацию (медиана 21 против 16,5 мес соответственно, $p < 0,01$).

В 2008 г. Sharma K. et al выполняли процедуры химиоэмболизации, используя композиции с 50 мг цисплатина, 50 мг доксорубина и 10 мг митомицина-С с липиодолом с последующим введением либо gelfoam, либо частиц поливинилового спирта, чтобы замедлить артериальный поток [19]. Из 20 пациентов у 13 (65 %) была достигнута стабилизация, а 7 пациентов (35 %) показали прогрессирование. Медиана общей

выживаемости составила 271 сут. Пациенты с опухолями узлового вида при ангиографии, имели лучшую общую выживаемость, чем больные с рассыпным типом сосудов (медиана 750 и 109 сут; $p = 0,0002$). Авторы предположили, что ангиографические результаты и последующая выживаемость могут соответствовать биологическому профилю метастатической опухоли и что инфильтративная картина чаще наблюдается при более агрессивной опухоли.

В 2009 г. та же группа оценивала ангиографические модели пациентов для прогнозирования выживаемости после химиоэмболизации [15]. Они разделили пациентов в тех же рамках, как и при их первоначальном исследовании: узловая модель с четко очерченными опухолями ($n = 11$) и диффузно инфильтративной ($n = 9$) моделью распределения метастазов. Результаты показали большую общую выживаемость пациентов с узловым паттерном (средняя 12,7 мес), чем с инфильтративной картиной заболевания (средняя 3,7 мес). Кроме того, общая однолетняя выживаемость для пациентов с узловым паттерном была 58 %, в то время как никто из пациентов с инфильтративным характером распределения не пережил 1 года. Авторы еще раз заключают, что ангиографический характер проявления метастазов в печени позволяет четко прогнозировать общую выживаемость после химиоэмболизации.

В отличие от своего первоначального исследования, для определения гистопатологических и генетических особенностей метастазов печени были взяты биопсии. Результаты биопсии были впоследствии сравнены с типом распределения метастазов. Эпителиоидный тип, свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе, был найден у пяти пациентов с инфильтративным рисунком и только у одного пациента с узловым характером метастазов. Оценка генетических особенностей ($n = 9$) также продемонстрировала более агрессивное поведение опухолевых клеток у пациентов с инфильтративными опухолями. Делеция метастатического гена-супрессора на хромосоме 8p была найдена у четырех пациентов с инфильтративным типом и ни у одного с узловым паттерном метастазов. Хотя эти результаты не достигли статистической значимости, но для инфильтративного типа показана тенденция к большей агрессивности гистопатологических и генетических особенностей, чем для узлового, что коррелирует с выживаемостью.

Другие исследовательские группы также показали эффективные результаты химиоэмболизации в лечении метастазов в печени увеальной меланомы (см. табл. 1). В этих работах было показано, что общая выживаемость у пациентов после химиоэмболизации была больше, чем у тех, кому химиоэмболизация не проводилась.

За последние несколько лет появились сообщения об использовании для лечения метастазов увеальной меланомы в печени микросфер с лекарственным покрытием, нагруженных иринотеканом или доксорубицином. Гранулы с лекарственным покрытием получают из гидрогеля поливинилового спирта, который был

модифицирован с сульфонатными группами для контролируемой загрузки и доставки химиотерапевтических агентов. Таким образом, эмболизация сосудов опухоли сферами с лекарственным покрытием позволяет локально доставить и длительно высвободить цитотоксические лекарственные средства непосредственно в опухоль, одновременно оказывая ишемическое повреждение.

В 2009 г. Fiorentini G. et al представили свои исследования фазы 2, используя иринотекан (100 мг) с микросферами для лечения 10 пациентов [20]. После химиоэмболизации у всех пациентов наблюдался частичный ответ на лечение (по данным RECIST). Три пациента показали лучший ответ с уменьшением размера опухоли на 90 %, три пациента – уменьшение опухоли на 80 %, и четыре пациента – уменьшение опухоли на 60–70 % после ТАХЭ. Пациенты с ограниченным распространением опухоли (менее 25 % объема печени) сразу после первой химиоэмболизации показали наибольший отклик на лечение (90 %); пациенты с большей распространенностью опухоли (не более 75 % объема печени) продемонстрировали менее выраженный ответ на лечение. Медиана общей выживаемости составила 6,5 мес (диапазон от 4 до 9 мес). Восемь пациентов были живы на момент анализа. Два пациента с 60 % и 75 % распространением опухоли после химиоэмболизации умерли через 6 и 4 мес соответственно из-за опухолевой прогрессии.

Совсем недавно Venturini M. et al опубликовали данные о 80 %-м уровне ответа после лечения пяти пациентов микросферами с иринотеканом (100 мг) [21]. У одного пациента был полный ответ, у двух пациентов – частичный, один пациент достиг стабилизации заболевания, и у одного – прогрессирование. Последующее наблюдение варьировало по времени в сроки от 8 до 13 мес (в среднем 10,6 мес). Все пациенты были живы на момент последнего наблюдения.

Недавно в Америке была завершена 2-я фаза многоцентрового клинического исследования ($n = 20$ пациентов) для метастатической меланомы в печени с использованием микросфер DcBead, насыщенных доксорубицином. Авторы утверждают, что для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой в печени ТАХЭ с доксорубицином со сферами в настоящее время является методом выбора для пациентов с поражением печени более 50 %.

Как видно, проблема лечения неоперабельных больных метастатической увеальной меланомой печени не теряет своей актуальности. Многие вышеуказанные авторы в своих работах сообщают о клинических успехах трансартериальной химиоэмболизации при метастазах увеальной меланомы в печени, но их подход основан на эмпирических данных и предпочтениях в технике и комбинации препаратов конкретного специалиста и не являются статистически достоверными. Несмотря на многолетний международный клинический опыт, до настоящего времени отсутствуют стандартные протоколы и сравнительные клинические испытания, демонстрирующие превосходство резуль-

татов какого-либо конкретного химиотерапевтического средства над другим. В России имеются лишь единичные сообщения о применении ТАХЭ у больных с метастазами увеальной меланомы в печени [22, 23].

Очевидна необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований для стандартизации подходов к лечению пациентов данной сложной категории.

Заключение

Рентгенохирургический или интервенционный радиологический метод химиоэмболизации (ТАХЭ), может создавать оптимальные возможности для эффективной доставки лекарственных средств и эмболизирующих частиц по артериям в пораженный орган, в данном случае, в печень.

Данные об эффективности метода ТАХЭ в лечении изолированного неоперабельного поражения печени при увеальной меланоме, полученные в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ в ходе представленного исследования, свидетельствуют о существенном увеличении показателя общей выживаемости по сравнению с группой исторического контроля, а также об его безопасности.

Представленные результаты дают основания для разработки новых стандартов лечения метастатической меланомы, сочетающие в себе возможности системного воздействия и локальной трансартериальной химиоэмболизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118. P. 1881–1885; Epub 2011/06/28.
2. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы // *Вестник офтальмологии* 2006. № 1. С. 13–15.
3. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma // *Semin. Oncol.* 2010. Vol. 37. № 2. P. 127–138.
4. Shields C.L., Shields J.A. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect // *Clin.Dermatol.* 2009. Vol. 27. № 1. P. 122–133.
5. Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. // *Cancer Treat. Rev.* 2012. Vol. 38. № 5. P. 549–553.
6. Hsueh E.C., Essner R., Foshag L.J. et al. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma // *Cancer*. 2004. Vol. 100. № 1. P. 122–129.
7. Aoyama T., Mastrangelo M.J., Berd D. et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma // *Cancer*. 2000. Vol. 89. № 7. P. 1561–1568.
8. Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H. et al. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge // *JAMA* 1988. Vol. 260. № 7. P. 974–976.
9. Cantore M., Fiorentini G., Aitini E. et al. Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver. Report of a phase II study. *Tumori* 1994. Vol. 80. № 1. P. 37–39.
10. Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G. et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors // *Cancer*. 1995. Vol. 76. № 9. P. 1665–1670.

11. Sato T., Nathan F.E., Berd D. et al. Lack of effect from chemoembolization for liver metastasis from uveal melanoma // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 1995. Vol. 14. P. 415–412.
12. Patel K., Sullivan K., Berd D. et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study // Melanoma Res. 2005. Vol. 15. № 4. P. 297–304.
13. Huppert P.E., Fierlbeck G., Pereira P. et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma // Eur. J. Radiol. 2010. Vol. 74. № 3. P. e38–e44.
14. Vogl T., Eichler K., Zangos S. et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2007. Vol. 133. № 3. P. 177–184.
15. Dayani P.N., Gould J.E., Brown D.B. et al. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127. № 5. P. 628–632.
16. Gupta S., Bedikian A.Y., Ahrar J. et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors // Amer. J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 33. № 5. P. 474–480.
17. Carrasco C.H., Wallace S., Charnsangavej C. et al. Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin // JAMA. 1986. Vol. 255. № 22. P. 3152–3154.
18. Monsky W.L., Kim I., Loh S. et al. Semiautomated segmentation for volumetric analysis of intratumoral Ethiodol uptake and subsequent tumor necrosis after chemoembolization // Amer. J. Roentgenol. 2010. Vol. 195. № 5. P. 1220–1230.
19. Sharma K.V., Gould J.E., Harbour J.W. et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. // Amer. J. Roentgenol. 2008. Vol. 190. № 1. P. 99–104.
20. Fiorentini G., Aliberti C., Del Conte A. et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. // In Vivo. 2009. Vol. 23. № 1. P. 131–137.
21. Venturini M., Pilla L., Agostini G. et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients // J. Vasc. Interv. Radiol. 2012. Vol. 23. № 7. P. 937–941.
22. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В. и соавт. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах меланомы в печени // Материалы 19 Российского онкологического Конгресса, Москва 17–19 ноября 2015 г. С. 270.
23. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В. Метастазы меланомы в печени: возможности трансартериальной химиоэмболизации // Материалы 9 научно-практической конференции «Интервенционная радиология в онкологии», Москва, 29 мая 2016.

Possibilities of Using Transarterial Chemoembolization in Patients with Metastases of Choroidal Melanoma in Liver

B.I. Dolgushin, V.Yu. Kosirev, E.R. Virshke, D.V. Martynkov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: generaloncology@rambler.ru

Abstract

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of transarterial chemoembolization method (TACE) in the treatment of inoperable patients with uveal melanoma with isolated liver metastases with cured the primary focus.

Material and methods: In N.N. Blokhin NMRCO since 2000, 31 patients received treatment with metastatic uveal melanoma in the liver. Among them: men 13 (42 %), women 18 (58 %). The average age of 45.1 ± 13.2 years, range 23–71 years. Liver lesion volume was 25 % in patients 11 to 50 % in 13 to 75 % in 7 patients. Total 62 TACE intervention was performed. As used embolizing materials: 31 patients lipiodol 10 ml in 53 cases, microspheres – in 17 cases (particle sizes ranged from 100 to 500 microns), combinations presented embolizing materials have been used in 6 patients. As the chemotherapy Doxorubicin performed at a dosage of 100 mg, or Gemzar 1–2 g, or Carboplatin 450 mg.

Results: 100 % of the TACE was technically successful. Complications related to the technical implementation not observed. Local response was observed in 21/31 (67.7 %) patients with metastatic uveal melanoma. Duration of monitoring of patients after TACE was held from 2 to 60 months. Overall 1-year survival in this group of patients was 51.0 ± 9.5 %. 2-year 34.0 ± 15.2 %. The median survival – 12.9 month. 20 patients were alive at the time of the study, 11 died from progression.

Conclusions: In our study transarterial chemoembolization in patients with metastatic uveal melanoma in the liver has established itself as an effective and well-tolerated treatment. Objective response or stabilization process in the liver was observed in 68 % of patients. A median overall survival was comparable to that provided in the literature.

Key words: choroidal melanoma, metastases in liver, transarterial chemoembolization

В.А. Черкасов¹, Б.И. Долгушин¹, Ю.Г. Андреев², О.В. Сомонова¹
КАВА-ФИЛЬТР «КОРОНА»: ПРИМЕНЕНИЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ,
ОСОБЕННОСТИ КОНСТРУКЦИИ И ТЕХНИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.

E-mail: medic42_49@mail.ru

2. Российская инженерная академия, Москва

Реферат

Для профилактики тромбоэмболии легочных артерий более тысячи двухсот онкологическим больным был имплантирован отечественный каво-фильтр (КФ) модели «Корона». Лишь у одного больного (0,08 %) возникло осложнение – перфорация стенки нижней полой вены (НПВ) и клинически значимое выхождение лучиков КВ за пределы венозной стенки, потребовавшее перимплантации устройства в другой отдел НПВ. После установки ловушки для эмболов в НПВ тромбоэмболия легочных артерий произошла у 5 больных (0,4 %). Обсуждаются технические особенности имплантируемого устройства «Корона», а также сравниваются данные эффективности с другими моделями КФ по доступной нам литературе. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности отечественной модели КФ.

Ключевые слова: каво-фильтр, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз, профилактика, онкология, осложнения

Введение

Известно, что венозные тромбоэмболические осложнения у онкологических больных развиваются в 6–7 раз чаще, чем у людей без онкологического заболевания [2–4]. Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – одно из наиболее частых и опасных осложнений, возникающее, как минимум, у 4–20 % онкологических больных и являющееся одной из основных причин смертельного исхода [5, 6]. Риск ТЭЛА зависит как от морфологических характеристик опухоли, так и от стадии опухолевого процесса, увеличиваясь при появлении метастазов в 4–13 раз. При этом каждая десятая клинически значимая ТЭЛА заканчивается смертью больного [6, 7]. Изучение кровообращения легких у онкологических больных с имеющимся тромбозом методом радионуклидной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-макроагрегатом альбумина показало, что у половины из них диагностируется ТЭЛА, протекающая бессимптомно или под маской пневмонии [2, 3, 8].

Дело в том, что опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевой фактор и специфический раковый прокоагулянт, непосредственно активирующий фактор X. Активацию системы гемостаза вызывают и разные цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1), поступающие в кровоток в процессе роста опухоли [9].

Однако ряду больных проведение антикоагулянтной медикаментозной профилактики противопоказано. Кроме того, лечение антикоагулянтами не гарантирует надежной профилактики развития ТЭЛА [7].

Эффективным методом профилактики ТЭЛА является имплантация КФ в НПВ [3, 4, 10–12]. Существует множество модификаций КФ. И хотя их конструкции постоянно совершенствуются, имплантация большинства из них сопряжена с опасностью развития осложнений, что, собственно, и вынуждает сужать показания к их применению [4, 10, 13–15]. Наиболее частые

осложнения: образование тромбов на самом КФ [16, 17], миграция устройства в полости сердца и легочную артерию [16, 17], разрушение КФ [16–20], перфорация стенок НПВ с выходом элементов устройства в окружающую НПВ клетчатку, а также в рядом расположенные органы [5, 20, 21].

Цель исследования – изучить клинические результаты применения у онкологических больных КФ модификации «Корона» и оценить технические и методологические особенности его использования.

Материал и методы

С 2003 по 2017 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ 1252 больным был имплантирован КФ «Корона» с целью профилактики тромбоэмболии легочных артерий.

У 130 больных (10,5 %) до имплантации КФ были единичные или множественные эпизоды ТЭЛА. У 1053 (85,5 %) больных определялся острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, таза и нижней полой вены без признаков ТЭЛА. У 471 (42 %) из них тромбоз имел флотирующий характер. У остальных 52 (4,2 %) – были хронические изменения в глубоких венах нижних конечностей и таза (табл. 1). Им КФ имплантировались перед проведением специального противоопухолевого химиотерапевтического лечения, облучения или перед оперативным вмешательством.

Характеристики и методика имплантации КФ «Корона» были подробно описаны в статье «Опыт имплантации каво-фильтра «Корона», как метода профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у онкологических больных» [1].

В настоящее время мы полностью перешли на использование более современной модели КФ «Корона» – «Корона-овал» (заявка на патент на полезную модель № 2017/104253 от 10.03.2017 г. с получением подтверж-

Таблица 1

Тромботические осложнения у 1252 больных

Количество больных	Острый тромбоз		Хронический тромбоз	ТЭЛА
	Без флотации	С флотацией		
	591 (55 %)	474 (45 %)		
	1065 (85,1 %)		54 (4,3 %)	133 (10,6 %)
ИТОГО			1252	

дения на приоритет). Эта модель отличается от предыдущей тем, что устройство в своем сечении имеет овальную форму. Эта форма кава-фильтра оптимально подходит под конфигурацию сечения НПВ на уровне имплантации КФ. Доставляющее устройство теперь снабжено рентгеноконтрастной гибкой петлей. На верхушке КФ прикреплен крючок, к которому свободно фиксируется гибкая петля во время доставки КФ в НПВ. Та же петля используется для переустановки КФ, если это необходимо в ходе имплантации, а также для его удаления.

Результаты

Результаты проведения профилактики ТЭЛА с помощью имплантации КФ «Корона» свидетельствуют о его высокой эффективности. Из 1252 больных, которым в НПВ был имплантирован кава-фильтр, ТЭЛА развилась только у 5 (0,4 %), при этом у четырех из них имелся декомпенсированный ДВС-синдром. В одном наблюдении ТЭЛА произошла опухолевыми массами, проросшими сквозь КФ по просвету НПВ. Летальность от ТЭЛА после постановки КФ 0,2 % (3 больных).

Самостоятельного тромбообразования на кава-фильтре ни у одного больного не отмечено. В случаях проникновения тромботических масс через КФ на фоне выраженной активации тромбообразования

(при ДВС-синдроме) элементы КФ оставались свободными от фибрина.

В то же время, при антикоагулянтном лечении, КФ «Корона» не препятствовал процессу реканализации и восстановления проходимости НПВ.

В отдаленном периоде, несмотря на существенную разницу в передне-заднем и поперечном размерах НПВ, выхождения фиксирующих и позиционирующих элементов устройства за пределы стенок сосуда в подавляющем большинстве случаев не отмечалось (рис. 1).

Всего у 5 (0,4 %) больных при КТ с контрастированием выявлено выхождение передних лучиков КФ за пределы стенки НПВ на 2–3 мм (рис. 2) без образования гематом.

При рентгенологическом контроле в отдаленном периоде в 25 % случаев наблюдался наклон КФ кпереди или кзади (рис. 3). У больных, которым был имплантирована модель КФ «Корона-овал», этого наклона не отмечалось.

У 4 больных произошло разрушение одного из 6 фиксирующих лучиков КФ, фрагмент которого у каждого больного был локализован в стенке НПВ рядом с КФ. У двух из них это произошло через 1 год после имплантации, у одного – через 1,5 года и у одного – через 9 лет после имплантации.

В связи с особенностью устройства и возможностью многократно устанавливать и снимать КФ во время имплантации, у 44 больных эта возможность

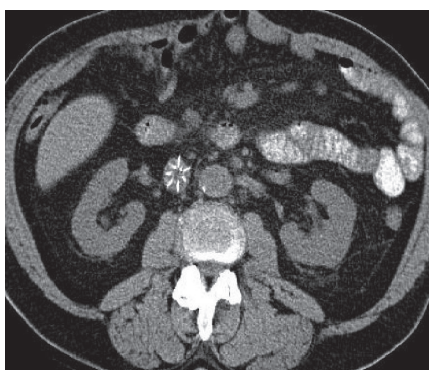


Рис. 1. Отсутствие выхождения фиксирующих лучиков за пределы стенки нижней полой вены. Компьютерная томография, выполненная через 9 мес после имплантации

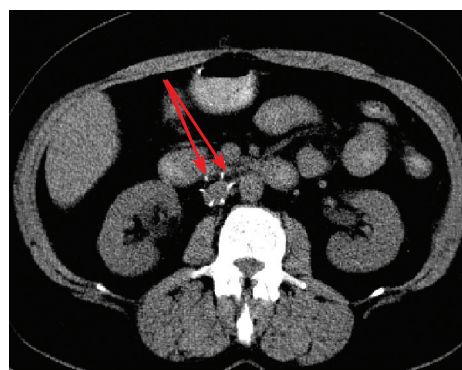


Рис. 2. Выхождение фиксирующих лучиков за пределы стенки нижней полой вены. Компьютерная томография, выполненная через 1,5 года после имплантации. (указано стрелками)

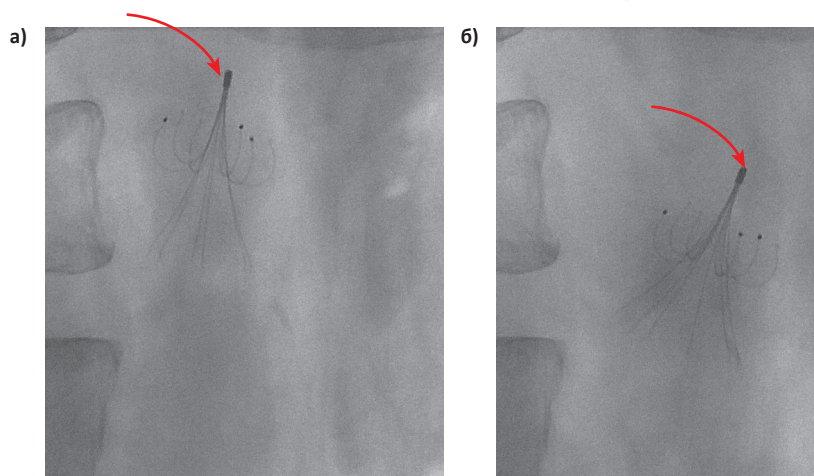


Рис. 3. Обзорная рентгенография в боковой проекции, выполненная через 11 сут после имплантации КФ «Корона». Наклон устройства кпереди (а), более выраженный на вдохе (б)

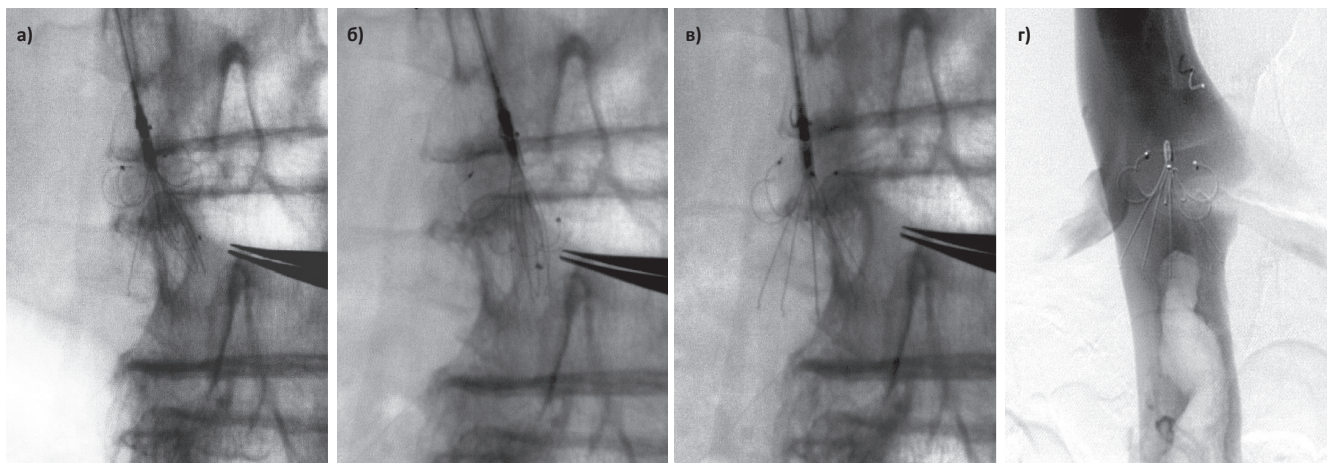


Рис. 4. Управляемость кава-фильтром «Корона» во время имплантации. (а и б) две неудачные попытки позиционирования КФ «Корона» в просвете нижней полой вены до его отсоединения от доставляющего устройства – раскрытие неадекватное. (в) третья (удачная) попытка позиционирования КФ «Корона»; (г) каваграфия – КФ расположился в инфраренальном отделе нижней полой вены сразу над флотирующей верхушкой тромба

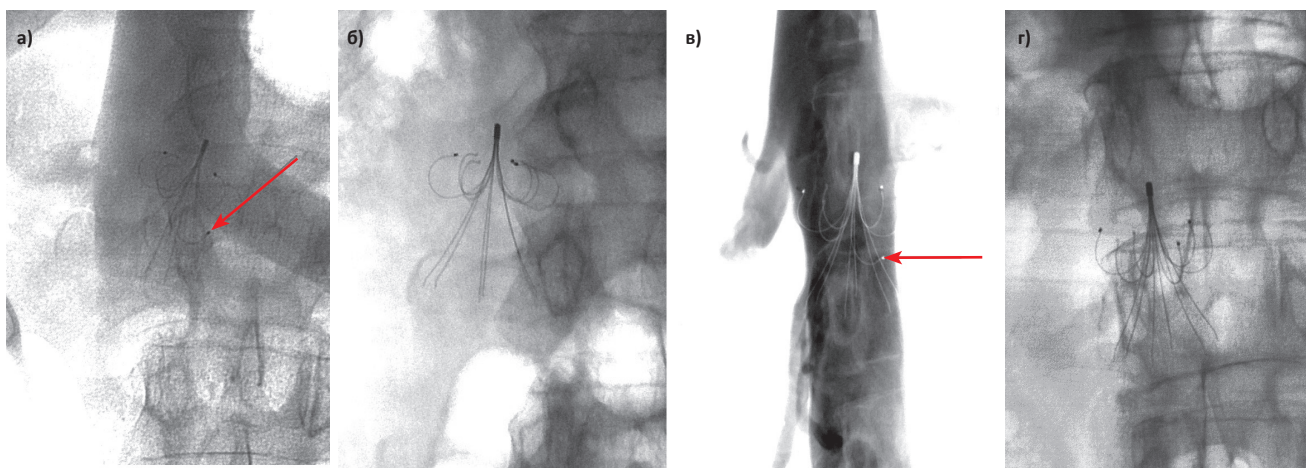


Рис. 5. Самопроизвольная коррекция положения кава-фильтра «Корона» в отдаленном периоде. (а) положение КФ «Корона» сразу после имплантации – один из центрующих лучиков зацепился за стенку нижней полой вены (указано стрелкой); наклон КФ 25° относительно оси нижней полой вены; (б) рентгенологический контроль через 1 год – КФ принял адекватное положение; (в) один из центрующих лучиков не принял адекватное положение в связи с щелевидной формой просвета НПВ, зацепившись за переднюю ее стенку (указано стрелкой); (г) рентгенологический контроль через 2 мес и 1 неделю – КФ принял адекватное положение

была реализована с целью выбора правильного уровня имплантации и полноценного раскрытия устройства. Количество изменений позиции КФ в просвете НПВ варьировало от 2 до 10 (рис. 4).

Осложнение в виде выхода фиксирующих лучиков КФ за пределы просвета НПВ и попадания их в просвет прилоханочного отдела мочеточника у одной больной в ближайшем постимплантационном периоде было успешно ликвидировано реимплантацией КФ в другой отдел НПВ.

Из 155 (13 %) больных, у которых сразу после имплантации оставался наклон КФ относительно срединной оси НПВ, в 140 случаях впоследствии устройство само принимало центральное положение (рис. 5).

Благодаря наличию в конструкции двухуровневой системы опоры на стенки НПВ, КФ «Корона», как правило, имплантируется в ее просвет без наклона. При этом стенок вены касаются как центрующие лучики, упирающиеся в венозную стенку гладкими участками,

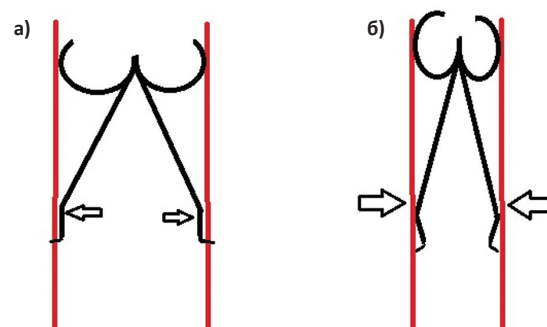


Рис. 6. Механизм, препятствующий перфорации стенки нижней полой вены. (а) адекватное положение КФ «Корона» в просвете нижней полой вены. Участки фиксирующих лучиков, расположенные за изгибом лучиков, упираясь в стенку сосуда, предотвращают ее перфорацию – острые крючки только цепляются за внутреннюю оболочку вены; (б) при изменении просвета нижней полой вены в акте дыхания, либо при надавливании на ее стенки извне, благодаря вышеописанному изгибу фиксирующих лучиков, крючки КФ не только не впииваются в венозную стенку, но и несколько отстраняются от нее, препятствуя возникновению перфорации

так и фиксирующие лучики участками, которые перед мелкими (0,6 мм) крючками имеют изгиб 2–3 мм (в зависимости от размера КФ) и располагаются параллельно стенке сосуда. Эти участки фиксирующих лучиков КФ, упираясь в венозную стенку, препятствуют ее перфорации острыми крючками. Последние лишь цепляются за интиму сосуда.

При изменении просвета НПВ либо при акте дыхания, либо при сдавливании извне, срабатывает механизм, предотвращающий перфорацию стенки сосуда фиксирующими лучиками. При уменьшении просвета НПВ крючки КФ не погружаются в толщу ее стенки, а, наоборот, частично отходят от нее (рис. 6).

При имплантации модели КФ «Корона-овал» во время выхода центрирующих лучиков устройства (до момента расправления фиксирующих лучиков) происходит спонтанное позиционирование фильтра эквидистантно форме полый вены. Это происходит из-за того, что крючок фильтра находится в свободном соединении с петлей доставляющего устройства. КФ при этом может свободно вращаться по своей оси практически на 90° по или против часовой стрелки. Тем самым достигается оптимальное положение КФ в просвете НПВ на уровне имплантации.

КФ «Корона» имеет 4 типоразмера, что позволяет не перерастягивать стенки НПВ и, в то же время, надежно фиксировать к ним устройство. Давление лучиков КФ на стенки НПВ изнутри (при условии правильного выбора размера КФ) очень слабое, так как они имеют достаточную длину, небольшую толщину (0,26 мм) и выполнены из гибкой стали марки 40КХНМ, на которую отсутствует реакция крови и, следовательно, тромбообразование.

Описываемая модель КФ позволяет манипулировать им по ходу имплантации, и пока фильтр не отсоединен от доставляющего устройства, его можно выводить из просвета НПВ, а также заводить обратно. После отделения устройства шесть фиксирующих крючков надежно прикрепляют его к стенкам НПВ.

Способность КФ к самоцентрированию в просвете НПВ действует как во время имплантации, так и в последующем периоде. КФ «Корона» универсален – он может быть удален в общепринятые сроки или оставлен навсегда.

При оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, выполняемых после имплантации КФ без выделения НПВ оперативным путем, изменение его положения в просвете НПВ и перфорации венозной стенки не наблюдалось. В двух случаях оперативного вмешательства по поводу опухоли забрюшинной локализации и выделения НПВ оперативным путем, часть фиксирующих лучиков вышла за пределы венозной стенки. В одном случае удалось мануально заправить лучики КФ в просвет НПВ. В другом – хирургии просто отсекали вышедшую вне вены часть лучика КФ. Гематом и кровотечения при этом отмечено не было.

Обсуждение

Онкологическое заболевание является стимулирующим фактором для развития флеботромбозов. Применяемые для лечения основного (онкологического) заболевания технологии служат дополнительными факторами риска развития тромботических осложнений, включая ТЭЛА. Все это делает проблему профилактики ТЭЛА с помощью имплантации КФ в НПВ у онкологических больных наиболее актуальной. В то же время, использование этого метода профилактики ТЭЛА ограничено строгими показаниями в связи с возникающими в последующем осложнениями.

Самым грозным осложнением после имплантации КФ является рецидив ТЭЛА, обусловленный отрывом тромботических масс, образовавшихся на КФ. Yan-Juan Guo et al [22] пришли к выводу, что невозможно установить – образование тромбов на КФ обусловлено тромбозом на самом КФ или связано с тромбофлебитом (тромбоэмболия в КФ). Авторы убеждены, что выявляемые тромбы на КФ являются результатом проведения неадекватной антикоагулянтной терапии. Kuo W.T. et al [4] на примерах КФ различных модификаций при электронной микроскопии в 96 % случаев (срок нахождения КФ в НПВ в среднем 815 дней) на поверхности КФ выявили разрастания неоинтимы и фиброзных наслоений. Однако назначение адекватной антикоагулянтной терапии позволило предотвратить фиброзные наслоения у 97 % больных.

Ни в одном из случаев аутопсии с КФ «Корона» фиброзных наслоений на элементах КФ выявлено не было. Даже, несмотря на окутывание КФ тромботическими массами (тромбоэмболы, прорастание тромботических масс сквозь КФ) его лучики оставались блестящими – свободными от фиброзных наслоений.

Мы не согласны с тем утверждением некоторых исследователей, что имплантация КФ в НПВ показана только в случаях невозможности проведения антикоагулянтной терапии [23–25]. Без антикоагулянтной терапии, особенно у больных с ДВС-синдромом, как бы ни был безопасен КФ, он фильтрует только первый тромбоэмбол и не предотвращает прогрессирования тромбообразования над КФ с переходом в более массивную ТЭЛА.

С появлением более совершенных моделей КФ случаи его миграции становятся крайне редкими. В основном речь идет о миграции фрагментов КФ в легочную артерию фрагментами КФ [26].

По данным Kuo W.T. et al [4], разрушение КФ отмечается в сроки, в среднем, 1082 сут. В сроки до 408 сут разрушения КФ не наблюдалось. Более половины разрушенных элементов КФ выходили за пределы НПВ, что авторами расценивается как фактор, способствующий разрушению КФ.

Из четверых больных с разрушением КФ «Корона» ни в одном случае отломившийся лучик КФ не перфорировал стенку НПВ. Достоверного объяснения причины разрушения КФ «Корона», произошедшего всего

Таблица 2

Сводные литературные данные осложнений КФ различной модификации

Авторы	Тромбоз КФ	Перфорация НПВ	Разрушение КФ	Миграция КФ
Zhou D. 2012 (620 больных)	15 (42 %)	99 (86,1 %)	0	5 (1 %)
Kuo W.T. 2013 (50 больных)	46	50	31	15
Yan Juan Guo 2011 (82 больных)	18 (22 %)	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Sarosiek S. 2013 (952 больных)	13 (7,8 %)	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Godoy J.M. 2013 (112 больных)	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Dinglasan L. 2013 (48 больных)	неизвестно	13 (27 %)	неизвестно	неизвестно
Wada H. 2012 (обзор)	4 (10,2 %)	неизвестно	неизвестно	4 (10,2 %)
Han Nil 2013 (обзор)	6–30 %	9–24 %		3–69 %
Lyon S.M. 2016 (обзор)	2–65 %	0–100 %	0–50 %	0–25 %
Черкасов В.А. 2017 (1252 больных)	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	4 (0,32 %)	0

в 0,36 % наблюдений в сроки, в среднем, 1230 сут, мы не нашли.

Для сравнения следует отметить, что, по данным Zhou D. et al [27], у больных с имплантированным КФ Celect перфорация стенок НПВ отмечена в 86,1 % случаев. Однако при этом разрушения КФ авторы не наблюдали. В 24 % случаев проникновение его лучиков в 12-перстную кишку, аорту и почки было бессимптомным. Kassis C., Kalva S.P. [14] описали бессимптомное проникновение лучиков КФ в почечную лоханку. Возможно, если бы в нашем единственном наблюдении проникновения двух лучиков КФ «Корона» не было мочевого гипертензии, вызванной сдавлением мочеточников крупной опухолью, то это осложнение также было бы бессимптомным. При этом не потребовалась бы переимплантации КФ в другой отдел НПВ.

В табл. 2 представлены сведения об осложнениях после имплантации КФ различной модификации по данным доступной нам литературы. При этом обсуждается опыт работы с такими КФ, как TrapEase, Vena Tech, Gunter Tulip, G2X, G2, Eclips, Recovery, Celect, Brail Biomedico, «Корона» и другие современные модели.

Миграция КФ, в связи с постоянным совершенствованием каждой новой модели, становится казуистикой. А вот разрушение устройств, которое большинство авторов связывают с фиксацией отдельных элементов фильтра за пределами венозной стенки и повышенным механическим воздействием при изменении конфигурации НПВ в акте дыхания, движении тела, является большой проблемой. При этом снижается надежность действия КФ. Поэтому большинство исследователей рекомендуют имплантировать КФ на время, а при необходимости выполнять его имплантацию повторно. Сама по себе перфорация венозной стенки не носит негативный прогностический характер и протекает без клинических проявлений. Исключением является лишь КФ Celect, который на фоне практически 90 % выхода элементов устройства за пределы вены не разрушается.

Большой диапазон частоты развития тромбоза под устройством может быть связан с неадекватно проводимой антикоагулянтной терапией или с особенностями той или иной модели устройства. Спорно – тромбоз возникает на КФ или является следствием «подстреливания» тромбозов.

Одна из наших больных была вынуждена прекратить прием антикоагулянтных препаратов. За это время развился тотальный венозный тромбоз до КФ. Однако при возобновлении медикаментозного воздействия на свертывающую систему крови произошло полное восстановление венозной проходимости.

При контрольном УЗИ брюшной полости, систематически проводимом у наших онкологических больных, примерно у 15 % из них выявляются тромботические массы на КФ в различную фазу лизиса. Тем не менее, тромбозомболические осложнения, в т.ч. ТЭЛА, отмечались чрезвычайно редко и в основном у больных с ДВС-синдромом.

Таким образом, опыт использования различных современных моделей КФ свидетельствует о том, что эффективность и безопасность этого вида профилактики ТЭЛА напрямую зависит от технологических характеристик КФ. Более современные модели устройств отличаются меньшим числом осложнений по сравнению с ранними моделями. В то же время, процесс их усовершенствования не завершен. Однако любые устройства имеют свои достоинства и недостатки. При создании КФ «Корона» мы постарались учесть все эти факторы. В результате удалось резко снизить показатель клинически значимых осложнений (0,08 %) и уменьшить количество ТЭЛА (0,4 %).

Особенности КФ «Корона» делают его применение максимально безопасным и эффективным, что позволяет расширить показания к его использованию у онкологических больных.

Подтверждением необходимости более активной тактики профилактики ТЭЛА с помощью имплантации КФ (имеется в виду «Корона») является сравнение данных аутопсии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за 2014 и 2016 гг. В 2014 г. более чем в трети наблюдений причиной смерти явилась ТЭЛА. КФ этим больным не имплантировался. За 2016 г. ТЭЛА послужила причиной смерти всего в одном случае, где КФ также не был имплантирован.

Такие результаты были связаны с изменением тактики ведения больных с венозными тромбозомболическими осложнениями. Если в 2014 г. их лечение начинали с антикоагулянтной терапии, а КФ имплантировали при отрицательной динамике, то в 2016 г. тактика из-

менилась – КФ стали имплантировать сразу после выявления венозных тромбоэмболических осложнений.

Следует еще раз подчеркнуть отличие протекания венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических и неонкологических больных. Если у неонкологических больных адекватная антикоагулянтная и дезагрегантная терапия может закончиться ликвидацией не только тромбоза, но и флебита, как источника тромбоза, то у онкологических больных исчезновение флебита, который обусловлен повреждающим действием жизнедеятельности опухоли (пока не выполнено радикальное лечение) невозможно. При наличии опухолевого процесса, и, в особенности, при его диссеминации, у больного нет шансов на надежную ликвидацию флебита. И этот флебит будет служить постоянным источником венозных тромбоэмболических осложнений. Поэтому, чем раньше имплантировать КФ, тем лучше результаты.

Показаниями для установки КФ онкологическим больным служат:

1. Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза с или без эпизодов ТЭЛА.
2. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза в процессе его реканализации перед проведением оперативного, химиотерапевтического или лучевого лечения.
3. Невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии у больных с острым тромбозом магистральных (глубоких) вен нижних конечностей и таза с или без эпизодов ТЭЛА.
4. Даже если оперативное вмешательство будет носить явно радикальный характер, имплантация КФ показана при наличии массивного тромбоза магистральных вен нижних конечностей, а также с менее массивным тромбозом, но с признаками ТЭЛА. В таком случае тромбоз следует расценивать как потенциально опасный источник ТЭЛА, который может проявить себя под влиянием операционной травмы.

Однако в послеоперационном периоде в случаях радикального хирургического лечения и при отсутствии ТЭЛА и флотирующего компонента тромба можно ограничиться консервативной терапией без имплантации КФ. У таких больных следует придерживаться общепринятых рекомендаций лечения тромбоэмболических осложнений.

Имплантация КФ противопоказана:

1. При септических тромбозах и эмболиях, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен.
2. При двустороннем подвздошно-бедренном венозном тромбозе у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства.
3. При распространении тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

Заключение

Опыт применения КФ «Корона» у больных злокачественными новообразованиями свидетельствует о безопасности и высокой эффективности профилактики такого тяжелого, зачастую смертельного осложнения, как ТЭЛА. Не следует именно у онкологических больных пытаться справиться с тромбоэмболическими осложнениями только с помощью антикоагулянтной терапии. Необходимо сразу прибегать к имплантации КФ в нижнюю полую вену совместно с лекарственным воздействием на свертывающую систему крови пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Черкасов В.А., Долгушин Б.И., Андреев Ю.Г. Опыт имплантации кава-фильтра «Корона» как метод профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у онкологических больных // Онкогинекология. 2014. № 1. С. 46–63.
2. Nicolaidis A.N. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence // Int. Angiol. 2006. Vol. 26. P. 101–161.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений. Под ред. И.Н. Бокарева, В.С. Савельева, Л.В. Поповой. – М. 2006.
4. Kuo W.T., Robertson S.W., Odegaard J.I., Hofmann L.V. Complex retrieval of fractured, embedded, and penetrating inferior vena cava filters: a prospective study with histologic and electron microscopic analysis // J. Vasc. Interv. Radiol. 2013. Vol. 13. P. 41–49.
5. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J. Thromb. Haemost. 2007. Vol. 5. P. 632–634.
6. Alcalay A., Wun T., Khatri V. et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 1112–1118.
7. Spyropoulos A.C., Brotman D.J., Amin A.N. et al. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient // Cleve Clin. J. Med. 2008. Vol. 75. P. 17–26.
8. Levine M.N., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer // In: Amer. Society of Clin. Oncol. 41 Annual Meeting. 2005. May 13–17. P. 748–777.
9. Vandy F., Rectenwald J.E., Criado E. Late gastrointestinal complications of inferior vena cava filter placement: case report and literature review // Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther. 2011. Vol. 23. № 4. P. 261–264.
10. Прокубовский В.И. Первый отечественный фильтр нижней полой вены «РЭПТЭЛА» // Диагностическая интервенционная радиология. 2007. № 1. С. 9–16.
11. Kinney T.B. Update on inferior vena cava-filters // JVIR. 2003. 14(9). P. 425–440.
12. Dinglasan L.A., Oh J.C., Schmitt J.E. et al. Complicated inferior vena cava filter retrievals: associated factors identified at preretrieval CT // Radiology. 2013. Vol. 266. № 1. P. 347–354.
13. Kassis C., Kalva S.P. Inferior vena cava filter penetration resulting in renal pelvis rupture with urinoma formation // Vasc. Endovasc. Surg. 2013. Vol. 47. № 1. P. 70–72.
14. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. P. 2276–2315.
15. Mandalà M., Falanga A., Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22. Suppl 6. P. vi85–92.
16. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 9. P. 316–324.

18. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: Amer. Coll. Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. P. 419–435.
19. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: Amer. Soc. Clin. Oncol. clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. P. 2189–2197.
20. Engman C.A., Zacharski L.R. Low molecular weight heparins as extended prophylaxis against recurrent thrombosis in cancer patients // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2008. Vol. 6. P. 637–648.
21. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. A clinical outcome based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project // Ann. Surg. 2006. Vol. 243. P. 89–95.
22. Ya-Juan Guo, Jun Feng, Tian-Rong Qu et al. *Vena cava* thrombosis after *vena cava* filter placement: Incidence and risk factors // J. Geriatr. Cardiol. 2011. Vol. 8. № 2. P. 99–103.
23. de Godoy J.M., Menezes da Silva A.A., Reis L.F. et al. Braille *vena cava* filter and greenfield filter in terms of centralization // Open Cardiovasc. Med. J. 2013. Vol. 7. P. 9–11.
24. Greenfield L.J., Rutherford R.B. Recommended reporting standards for *vena caval* filter placement and patient follow-up: the *vena caval* filter consensus conference // J. Vasc. Int. Radiol. 1999. Vol. 10. P. 1013–1019.
25. Girard P., Stern J.B., Parent F. Medical literature and *vena cava* filters so far so weak // Chest. 2002. Vol. 122. P. 963–967.
26. Vossen J.A., Thawait Sh.K., Golia J.S. et al. Recurrent fracture of a recovery inferior *vena cava* filter with pulmonary migration // Yale J. Biol. Med. 2012. Vol. 85. № 2. P. 255–259.
27. Zhou D., Spain J., Moon E. et al. Retrospective review of 120 celect inferior *vena cava* filter retrievals: experience at a single institution // J. Vasc. Interv. Radiol. 2012. Vol. 23. № 12. P. 1557–1563.

Cava Filter “Korona”: Application in Cancer Patients, Design Features and Techniques

V.A. Cherkasov¹, B.I. Dolgushin¹, Y.G. Andreev², O.V. Somonova¹

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: medic42_49@mail.ru

2. Russian Engineering Academy, Moscow, Russia

Abstract

A home-produced *vena cava* filter after model Korona was implanted into more than one thousand two hundred oncologically sick people for preventive treatment the thromboembolism of pulmonary arteries. And only one patient (0.08 %) got complications which had set in perforation of the IVC wall and into clinically significant cropping out of *cava filter*'s radiates beyond the vein's wall. The reimplantation of the device into the other part of IVC was necessary. After installation of a trap for emboli in IVC the thromboembolism of pulmonary arteries happened to 5 patients (0.4 %). The structural features of the implanted device Korona are being discussed and their data of effectiveness are also compared with the other models of *cava filters* on available literature. The achieved results testify to safety and effectiveness of the home produced model of *cava filter*.

Keywords: *vena cava filter, thromboembolism of pulmonary arteries, tromboflebitis, preventive treatment, oncology, complications*

Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, В.Ю. Косырев
ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИЕЙ ГЦР (BSLC B)

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
 E-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Реферат

В настоящее время для лечения больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) в подавляющем большинстве случаев применяются интервенционные радиологические (ИР) технологии. Локорегионарные технологии могут быть применены практически на всех этапах лечения больных с ГЦР. Выполнение того или иного ИР-вмешательства зависит от распространенности опухолевого поражения, соматического статуса пациента и этапа лечения. Наиболее важное значение имеют ИР-методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, одним из которых является трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Современные лечебные учреждения располагают основным арсеналом терапевтических методик (включая локорегионарные), благодаря чему выбор метода лечения в каждом конкретном случае во многом зависит от технологических возможностей клиники и клинического опыта врача. Несмотря на то, что локорегионарные методики применяются уже достаточно длительный период времени, до сих пор не разработан оптимальный алгоритм их использования для лечения больных с ГЦР.

Сегодня интервенционные радиологические технологии, применяемые в качестве локорегионарной терапии, позволяют расширить возможности потенциально радикальных методов лечения (резекция, трансплантация печени) и проводить специальное противоопухолевое лечение у большинства неоперабельных больных ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, интервенционные радиологические технологии, локорегионарное лечение, трансартериальная химиоэмболизация

Современная стратегия лечения больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) в подавляющем большинстве случаев подразумевает использование тех или иных интервенционных радиологических (ИР) технологий в зависимости от распространенности опухолевого поражения, соматического статуса пациента и этапа лечения. Направленность применения ИР-технологий можно разделить на три основные группы: I – методики, позволяющие расширить хирургические показания путем уменьшения опухолевого объема либо инициирования гипертрофии непораженной доли печени, к этой группе можно отнести и противоопухолевые технологии, применяемые в качестве т.н. «бридж-терапии» для больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени; группа II – это пункционные и внутрисосудистые вмешательства (и их комбинация), применяемые в качестве специального противоопухолевого лечения; к III-й группе можно отнести все ИР-вмешательства, направленные на купирование осложнений хирургического лечения либо трансплантации, а так же гиперспленизма и механической желтухи при их развитии.

На рис. 1 представлены ИР-вмешательства, применяемые на различных этапах лечения больных ГЦР.

Как видно, различные ИР-технологии применяются практически на всех этапах, но наиболее важное значение имеют методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, так как подавляющее большинство пациентов с ГЦР не подлежат ни трансплантации, ни резекции печени, и всего несколько лет назад они рассматривались как инкурабельные.

В настоящее время современные крупные лечебные учреждения располагают большим арсеналом терапевтических методик (включая и ИР), потому выбор метода лечения в каждом конкретном случае во многом зависит от технологических возможностей клиники и клинического опыта врача [1, 2].

При ранней стадии заболевания больному может быть предложено оперативное лечение (резекция или трансплантация). Неоперабельные больные, в зависимости от опухолевой распространенности и соматического статуса могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения локальной абляции (путем чрескожной радиочастотной – РЧА, микроволновой – МВА либо криодеструкции), трансартериальной химио- либо радиоэмболизации – ТАХЭ и ТАРЭ соответственно.



Рис. 1. Применение ИР-вмешательств на различных этапах лечения больных ГЦР.

1. Локальный контроль опухолевого роста для пациентов, ожидающих трансплантацию («бридж-терапия»).
 2. Уменьшение опухолевого объема для увеличения резектабельности.
 3. Гипертрофия интактной доли печени для увеличения резектабельности.
 4. Лечение специфических осложнений после резекции или трансплантации печени.
 5. Увеличение выживаемости путем применения ИР-технологий специального противоопухолевого лечения у неоперабельных больных.
 6. Купирование симптомов гиперспленизма.
 7. Чрескожное дренирование желчных протоков.
- Здесь: РЧА – радиочастотная абляция; МВА – микроволновая абляция; ЧИЭ – чрескожные инъекции этанола; ХЭ – химиоэмболизация; РЭ – радиоэмболизация

Многочисленные исследования показали, что общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ГЦР при солитарных опухолях размерами до 5 см после резекции печени несколько выше, чем в группе после РЧА (51,9 % против 41,3 % и 23,8 % против 18,4 % соответственно). Однако при солитарных опухолях менее 3 см эти результаты практически одинаковы [3]. Для большей эффективности лечения при опухолях ГЦР размерами от 3 см до 5 см сегодня рекомендуется проводить РЧА с предварительной ТАХЭ. Показатель общей 5-летней выживаемости больных, перенесших такое лечение, более чем в три раза превосходит таковой после применения только РЧА (49,3 % против 15,4 %) [4]. Аналогичным образом улучшаются общая и безрецидивная 4-летняя выживаемость у больных с солитарными опухолями ГЦР до 7 см при РЧА и РЧА+ТАХЭ (61,8 % против 45,0 % и 54,8 % против 38,9 % соответственно) [5]. Интересно, что результаты комбинированного лечения (ТАХЭ+РЧА и ТАХЭ+МВА) у больных ГЦР практически не отличаются [6].

В соответствии с рекомендациями Европейской (EASL) и Американской (AASLD) ассоциаций по лечению рака печени, ТАХЭ рекомендуется в качестве первой линии терапии для больных BCLC стадии В, которые не являются кандидатами для резекции, трансплантации или абляции [7, 8]. Артериальная химиоэмболизация выполняется неоперабельным больным с ГЦР при отсутствии внеорганного распространения и сохраненной функции печени. Основными противопоказаниями к этому лечению являются декомпенсированный цирроз (Child—Pugh C), активное желудочно-кишечное кровотечение, не купируемый асцит, блок ствола портальной вены.

Однако до сих пор не разработан стандартизированный протокол для ТАХЭ. До конца не определены оптимальное количество курсов химиоэмболизации и интервалы между ними. Кроме того, существующая сегодня вариативность применения эмболизирующих агентов значительно ограничивает оценку их эффективности при эндоваскулярном локорегионарном лечении. ТАХЭ может выполняться через определенные промежутки времени или «по требованию» при подтверждении отрицательной динамики опухолевого процесса. Окончательно не установлено, сколько раз можно повторять ТАХЭ. Однако существует мнение, что если после 2 курсов ТАХЭ не получено, по меньшей мере, частичного ответа (по mRECIST), то стратегия лечения должна быть изменена [9]. В таких случаях целесообразно проведение системной химиотерапии [10]. До сих пор в литературе не представлены исследования, в которых были бы определены максимальные размеры опухоли, при которых возможно достигнуть полного некроза в результате выполнения ТАХЭ. Только в двух рандомизированных исследованиях [11, 12], было показано увеличение выживаемости больных с ГЦР после проведения ТАХЭ при средних размерах опухолевых узлов 5–7 см. Тотальный некроз опухоли после ТАХЭ наблюдается редко, а частота развития

местных рецидивов в течение одного года достигает 60 % [13]. У большинства пациентов стадии BCLC В имеет место мультифокальное поражение. В этих случаях им показано проведение ТАХЭ как первой линии лечения. Лучшими кандидатами являются пациенты с несколькими узлами, имеющими небольшой размер до 5 см, но не более 5 узлов [14]. По результатам многоцентрового европейского исследования, DEB-ТАХЭ является более эффективным локорегионарным методом лечения по сравнению с с-ТАХЭ у пациентов Child-Pugh В, при наличии билобарного поражения или рецидива ГЦР [15]. Однако в этом исследовании не были продемонстрированы различия в выживаемости пациентов, которым выполнялись вышеуказанные эндоваскулярные методики. Аналогичные результаты исследований приводят и другие авторы [16, 17].

Выбор метода эндоваскулярного лечения пациентов с ГЦР должен быть основан на учете клинических данных – количества и локализации очагов, объема поражения и функциональных резервов печени, состояния пациента. В зависимости от типа эмболизирующего агента в нашей клинике у больных ГЦР применяются следующие виды артериальной химиоэмболизации: масляная (доксорубин ± митомицин С ± др. ± липиодол); комбинированная (раствор цитостатика + липиодол + микросферы ПВА, др.); эмболизация с микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB). Выбор эмболизирующего агента для ТАХЭ зависит от объема поражения печени (количества и размеров опухолевых узлов). Кроме того, процесс артериальной эмболизации регулируется объемом вводимого агента и уровнем введения (степенью селективности). Это определяет кратность введения (однократная/двукратная плановая эмболизация одной зоны), либо этапность (подолевая эмболизация).

Масляная ТАХЭ применяется у пациентов с мультинодулярным моно- либо билобарным поражением объемом не более 70 % паренхимы печени. Интервалы между курсами одномоментной ТАХЭ составляют 6–8 нед. Кратность введения – не менее 3 курсов при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания.

ТАХЭ с микросферами DEB выполняется больным ГЦР при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50 % паренхимы печени. Однократная ТАХЭ позволяет достигнуть тотального некроза при размерах опухоли не более 5 см. При сохранении васкуляризации в опухоли (частичный некроз) – выполняется повторная ТАХЭ по той же схеме с последующей оценкой эффективности через 4 нед.

Комбинированная (этапная ТАХЭ) может выполняться в двух вариантах. Вариант А: 1-й этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2-й этап – масляная (селективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе). Вариант Б: 1-й этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2-й этап – DEB (се-

лективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе).

Локарегионарные технологии являются также важным компонентом лечения ГЦР у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию. Известно, что сроки до трансплантации могут значительно увеличиваться из-за проблемы дефицита донорских органов. В такой ситуации применение локарегионарного лечения позволяет достигнуть более длительной безрецидивной выживаемости за счет замедления роста опухоли и снижения риска прогрессирования болезни [18, 19].

Таким образом, интервенционные радиологические методики, применяемые в качестве локарегионарной терапии, позволяют расширить возможности потенциально радикальных методов лечения (резекция, трансплантация печени) и проводить специальное противоопухолевое лечение у большинства неоперабельных больных ГЦР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cormier J.N., Thomas K.T., Chari R.S. et al. Management of hepatocellular carcinoma // *J. Gastrointest. Sur.* 2006. Vol. 10. № 5. P. 761–780.
2. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. // *Liver Transplantation*. 2004. Vol. 10. Suppl. 1. P. 115–120.
3. Zhou Y., Zhao Y., Li B. et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma // *BMC Gastroenterol.* 2010. Vol. 10. P. 78–89.
4. Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 24. P. 3872–388.
5. Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S. et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 4. P. 426–32.
6. Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K. et al. Comparison of combination therapies in the management of hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation versus microwave ablation // *Radiol. J. Vasc. Intervent.* 2015. Vol. 26. № 3. P. 330–341.
7. Marelli L., Stigliano R., Triantos C. et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007. Vol. 30. P. 6–25.
8. Bargellini I., Florio F., Golfieri R. et al. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2014. Vol. 37. P. 438–444.
9. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma // *Semin. Liver Dis.* 2010. Vol. 30. P. 52–60.
10. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. P. 908–943.
11. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. P. 1164–1171.
12. Llovet J.M., Real M.I., Montaña X. et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 1734–1739.
13. Terzi E., Golfieri R., Piscaglia F. et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed “on demand” // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. P. 1258–1267.
14. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.F. et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions // *Semin. Liver Dis.* 2012. Vol. 32. P. 348–359.
15. Lammer J., Malagari K., Vogl T. et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010. Vol. 33. P. 41–52.
16. Xie F., Zang J., Guo X. et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 138. P. 455–462.
17. Golfieri R., Giampalma E., Renzulli M. et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma // *Brit. J. Cancer* 2014. Vol. 111. P. 255–264.
18. Chok K.S., Cheung T.T., Lo R.C. et al. Pilot study of high-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients wait-listed for liver transplantation // *Liver Transpl.* 2014. Vol. 20. P. 912–921.
19. Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M., Pinna A.D. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. P. 609–618.

Interventional Radiological Technologies in the Treatment of Patients with an Intermediate Stage of HCC (BCLCB)

B.I. Dolgushin, E.R. Virshke, V.Yu. Kosirev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Abstract

Currently, in the treatment of the patients with HCC in the vast majority of cases, interventional radiological (IR) technologies are used. Locoregional technologies can be applied practically at all stages of the treatment of the patients with HCC. The performance of a particular IR intervention depends on the prevalence of the tumor lesion, the patient's somatic status and the stage of the treatment. The most important are the IR techniques used as a special antitumor treatment, one of which is transarterial chemoembolization (TACE). Modern medical institutions have the main arsenal of therapeutic methods (including locoregional) and the choice of method of the treatment in each specific case largely depends on the technological capabilities of the clinic and the clinical experience of physicians. Despite the fact that locoregional techniques have been performed for quite a long period of time, an optimal algorithm for their application in the treatment of patients with HCC has not yet been developed.

Today, interventional radiological technologies used as locoregional therapy allow to expand the possibilities of potentially radical methods of the treatment (resection, liver transplantation) and to conduct special antitumor treatment in the majority of inoperable patients with HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma, interventional radiological technologies, locoregional treatment, transarterial chemoembolization

Е.Р. Ветлова, С.М. Банов, А.В. Голанов
МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ГОЛОВНОЙ МОЗГ.
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва.
E-mail: evetlova@nsi.ru

Реферат

Метастазы в головной мозг колоректального рака – редкое клиническое событие. По данным литературы, общая выживаемость пациентов с метастазами колоректального рака в головной мозг существенно ниже по сравнению с пациентами, имеющими метастазы в головной мозг рака легких, молочной железы или меланомы. Представлен аналитический обзор литературных данных, касающихся особенностей диагностики, тактики лечения пациентов с метастазами колоректального рака в головной мозг.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в головной мозг, стереотаксическая лучевая терапия, хирургия, облучение всего головного мозга

Введение

Метастазы в головной мозг – достаточно редкое клиническое событие, которое регистрируется менее чем у 4 % больных с колоректальным раком (КРР). В большинстве случаев метастазы в головной мозг развиваются у мужчин, пациентов старше 65 лет и у пациентов с низкодифференцированными опухолями [1, 2].

Пациенты с первоначально диагностированной стадией D (Dukes) и развитием легочных метастазов в течение первого года после постановки диагноза имеют повышенный риск развития метастазов в головной мозг (МГМ). Большинство метастазов КРР в головной мозг у пациентов с уже имеющимися метастазами в печень локализуется супратенториально, тогда как у пациентов без метастазов в печени метастазы в головном мозге чаще локализуются субтенториально. После проведения химиолучевой терапии прогноз общей выживаемости лучше, чем у пациентов после проведения только лучевой или химиотерапии [3].

Частота развития метастазов КРР в головной мозг зависит от локализации первичного очага. В случае расположения первичного очага в слепой и восходящей части ободочной кишки частота МГМ составляет 15 %, в поперечно-ободочной кишке – 1 %, в нисходящей части ободочной кишки – 4 %, в сигмовидной кишке – 23 %, в ректосигмоидном отделе – 9 %, в прямой кишке – 33 % [4].

Степень выраженности неврологического дефицита на момент установления диагноза ассоциируется с худшей выживаемостью пациентов с метастазами КРР в головной мозг [5].

По данным Alden T.D. et al, общая выживаемость пациентов с метастазами КРР в головной мозг существенно ниже по сравнению с больными, имеющими метастазы в головной мозг от рака легких, молочной железы или меланомы [6].

Диагностика метастазов в головной мозг

Основанием заподозрить метастатическое поражение головного мозга у онкологического больного является появление неврологической симптоматики. Клинической особенностью метастазов КРР в головной мозг является быстрый рост интракраниального

очага, вызывающего головную боль, очаговую неврологическую симптоматику и эпилептические приступы (рис. 1). Нейропсихологическое тестирование показывает наличие когнитивных нарушений в 65 % случаев, чаще у пациентов с наличием множественных метастазов [7].

Диагноз подтверждается данными МРТ головного мозга с контрастированием. Обычно интракраниальные метастазы на МРТ выглядят как зоны пониженного или изоинтенсивного сигнала в режиме T_2 с наличием зоны перифокального усиления сигнала (зона отека) и зоной повышенного сигнала в режиме T_1 с контрастным усилением. Метастатическая опухоль при КРР часто ассоциирована с интратуморальными кровоизлияниями и выраженным перифокальным отеком (рис. 1).

Наличие солитарного очага, выявленного при МРТ или КТ у больных со злокачественной опухолью, не является однозначным признаком метастатического поражения головного мозга. В сомнительных случаях показано исследование особенностей метаболического обмена и кровоснабжения в патологическом очаге с помощью МР-спектроскопии, КТ/МРТ-перфузии и/или ПЭТ. Также применяется стереотаксическая биопсия для верификации морфологического диагноза.

В 15 % случаев внутричерепные метастазы являются первым проявлением онкологического заболевания, поэтому при неизвестном первичном очаге, учитывая

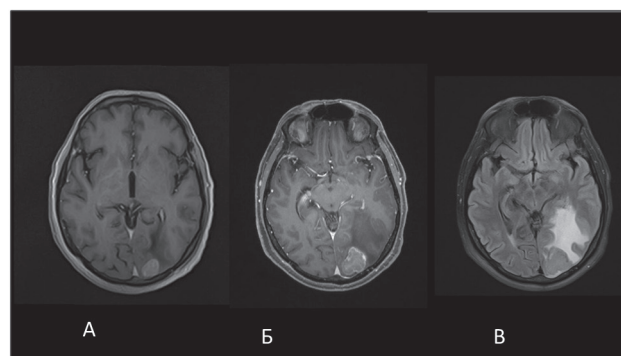


Рис. 1. Пациент П. 56 лет. Рак прямой кишки ст III. Прогрессия: Метастаз в левую затылочную долю. МРТ: А – взвешенное по T_1 МРТ-изображение с контрастным усилением (КУ) при выявлении очага; Б и В – через 1 мес перед началом стереотаксической радиотерапии – быстрый рост, выраженный перифокальный отек (T_1 с контрастным усилением и T_2 /FLAIR режимы)

наиболее вероятные источники метастазирования в ЦНС, необходимо проведение скрининга с целью выявления первичной опухоли. Определение источника метастазирования помогает уточнить в ряде случаев результаты гистологического и иммуногистохимического исследования удаленного интракраниального очага.

При МР-сканировании для проведения радиохирургического лечения с применением двойных доз МР-контраста удается визуализировать на 34–40 % больше МГМ, чем было на предыдущих МРТ-исследованиях. При дополнительном применении МР-режима с толщиной срезов 1–2 мм, у 6 % пациентов обнаруживаются дополнительные МГМ. Контрастное усиление – динамический процесс: задержка сканирования на 10–15 мин после введения контраста позволяет у 41,2 % пациентов визуализировать от 1 до 14 дополнительных метастатических очагов [8].

Лечение пациентов с метастазами КРР в головной мозг

Стратегия лечения пациентов с метастазами КРР в головной мозг заключается в комбинации локального и системного методов лечения или в проведении только поддерживающей (симптоматической) терапии. Системная противоопухолевая терапия направлена на лечение (или профилактику) экстракраниальных метастазов, а целью локальной терапии является контроль метастатических очагов в головном мозге, восстановление неврологических функций, сохранение качества жизни и улучшение выживаемости пациентов. В настоящее время нейрохирургическая операция, стереотаксическая лучевая терапия, облучение всего головного мозга чаще всего используются в качестве локального лечения.

Поддерживающая терапия проводится для лечения осложнений, вызванных метастатическими очагами, таких как судороги, отек головного мозга, психические расстройства, тромбоз глубоких вен и пр. [9].

Оптимальная лечебная стратегия для каждого конкретного пациента зависит от различных клинических аспектов, таких как факторы прогноза общей выживаемости, реакции опухоли на предыдущие методы лечения, а также его предполагаемой реакции метастазов на планируемое лечение.

Хирургическое лечение

Имеются исследования, показывающие преимущества хирургического удаления метастазов КРР в головном мозге [10–15].

Нейрохирургическое вмешательство проводится для: установления гистологического диагноза, достижения стойкого локального контроля интракраниальных метастазов, снижения или стабилизации неврологической симптоматики, сохранения функционального статуса пациентов, улучшения качества жизни и увеличения выживаемости [16, 17].

Локализация метастатических очагов вне функциональных зон мозга, наличие возможности тотального удаления очага единым блоком, проведения послеоперационной визуализации для оценки полноты объема удаления опухоли и дальнейшего послеоперационного наблюдения являются наиболее важными прогностическими факторами для достижения хорошего локального контроля метастазов в головном мозге [18].

У пациентов с благоприятными прогностическими факторами, такими как одиночный метастатический очаг, хороший функциональный статус (индекс Карновского 80 и более) хирургическое лечение является оптимальной лечебной опцией. В двух проспективных рандомизированных исследованиях, проведенных Patchell et al [19] и Vecht et al [20], показано, что хирургическое лечение является методом выбора у пациентов с одиночными метастазами в головном мозге.

Положительная роль хирургического лечения МГМ колоректального рака показана в исследовании Farnell et al [11], где пациенты после хирургического удаления одиночного метастаза в головном мозге имели лучшую выживаемость по сравнению с только облучением всего головного мозга.

Локальный рецидив метастатических очагов в ложе удаленного метастаза возникает у 46–58 % пациентов. В этой клинической ситуации для лечения интракраниального рецидива применяются различные варианты лучевой терапии. Применение облучения всего головного мозга (ОВГМ) снижает риск локального рецидива и дистантного метастазирования. При этом 6-месячный локальный контроль у пациентов с метастазами КРР в головном мозге в случае остаточной метастатической опухоли после хирургического лечения достигается у 17 % пациентов. Однако ОВГМ вызывает нейрокогнитивные расстройства, снижает качество жизни и не увеличивает общую выживаемость пациентов.

Адьювантная стереотаксическая лучевая терапия на ложе удаленного метастатического очага, согласно опубликованным исследованиям, может заменить профилактическое ОВГМ. При этом подведение высоких доз на небольшой объем окружающих нормальных тканей мозга вокруг ложа опухоли повышает локальный контроль и обеспечивает приемлемый уровень токсичности (рис. 2, 3) [21].

Послеоперационное стереотаксическое облучение является оптимальным вариантом лечения пациентов с единичным интракраниальным метастазом. Проведение МРТ-мониторинга после стереотаксической лучевой терапии и, при необходимости, проведение повторных курсов облучения увеличивает выживаемость, улучшает качество жизни в сравнении с адьювантным облучением всего головного мозга [22].

По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, факторами прогноза лучшей выживаемости являются: наличие 1–2 метастатических очагов в сравнении с наличием 3 и более очагов ($p < 0,01$), отсутствие экстракраниальных метастазов ($p < 0,02$), наличие резервов

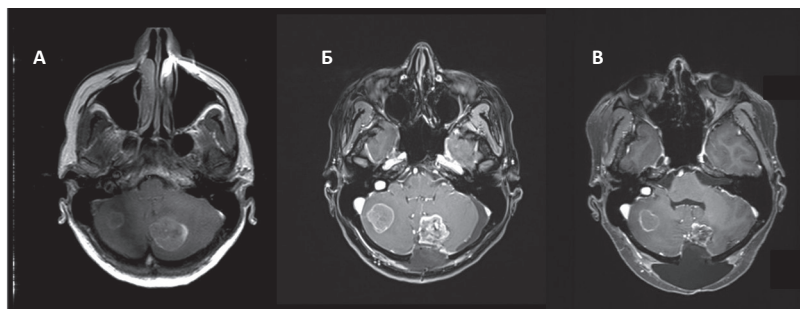


Рис. 2. Пациентка П. 50 лет. Рак прямой кишки. Прогрессия: Метастаз в левую и правую гемисферы мозжечка. МРТ режим T_1 с КУ: А – при выявлении очагов до операции; Б – через 1 мес: после операции перед началом стереотаксической радиотерапии; В – через 2 мес после проведения радиотерапии. Стереотаксическая лучевая терапия проведена в режиме гипофракционирования на аппарате «Кибер-нож» на область метастаза в правой гемисфере мозжечка (РОД = 5 Гр до СОД = 35 Гр) и на ложе удаленного метастаза с краевым захватом 2 мм (РОД = 4,5 Гр до СОД = 31,5 Гр)

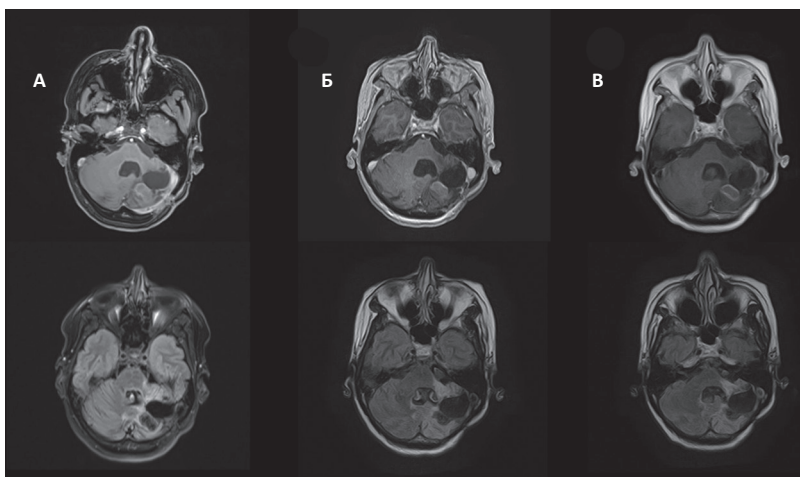


Рис. 3. Пациентка П. 53 года. Рак прямой кишки ст. IV. Прогрессия: Метастаз левой гемисферы мозжечка. МРТ режим T_1 с КУ и режим T_2 /FLAIR: А – рецидив после 3 операций по поводу локальных рецидивов, до стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования; Б – через 2 мес после проведения лучевой терапии; В – через 19 мес после проведения лучевой терапии. По данным МРТ – стабилизация болезни, по данным СКТ-перфузии – полная регрессия (постлучевые изменения). Стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования проведена на аппарате «Кибер-нож» на метастатический очаг в правой гемисфере мозжечка (РОД = 6 Гр до СОД = 30 Гр)

лекарственного лечения ($p < 0,001$). Подчеркивается важность удаления МГМ методом en-bloc в сравнении с фрагментарным удалением метастатического очага, когда частота локального рецидива составила 6,9 и 46,7 % соответственно. Медиана общей выживаемости в группах хирургического, консервативного и симптоматического лечения составила 14, 8 и 3 мес. соответственно, а одногодичная выживаемость – 61,5, 25 и 0 % соответственно. Полученные результаты исследования поддерживают имеющиеся данные о преимуществе хирургического лечения пациентов с метастазами КРР в головной мозг [23].

Для пациентов с множественными МГМ хирургическое лечение не является методом выбора, однако в случае наличия крупного метастатического очага (более 3 см в диаметре), или при наличии очага любого размера, вызывающего симптоматику масс-эффекта, хирургическое лечение становится методом, цель которого – коррекция неврологической симптоматики и улучшение качества жизни пациентов.

Облучение всего головного мозга

ОВГМ является одним из вариантов лечения пациентов с МГМ, часто используемым у больных с экстракраниальной прогрессией болезни, множественными МГМ и с плохим прогнозом общей выживаемости [24, 25].

ОВГМ позволяет как улучшить локальный контроль, так и снизить риск развития новых (дистантных) метастазов в головном мозге и увеличить медиану общей выживаемости по сравнению с поддер-

живающей или стероидной терапией, а также снизить потребность в salvage-терапии [18, 26, 27].

Чтобы избежать отсроченной нейротоксичности, снижения нейрокогнитивных функций, ОВГМ обычно не используют в качестве первичной терапии у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости. Общепринятыми схемами фракционирования ОВГМ являются 30 Гр за 10 фракций или 37,5 Гр за 15 фракций [28].

В исследовании Heisterkamp et al [29] показано преимущество применения дозо-эскалированного графика ОВГМ (20 × 2 Гр/15 × 3 Гр) в отношении выживаемости пациентов с метастазами КРР в головной мозг. Общая выживаемость на сроке 6 мес составила 17 % у пациентов в случае проведения ОВГМ в стандартном режиме дозирования (10 × 3 Гр) и 50 % в случае проведения ОВГМ в дозо-эскалированном режиме. Однако остается неясным: сохраняется ли преимущество дозо-эскалированных режимов ОВГМ на более поздних сроках наблюдения. Кроме того, проведенный в 2012 г. метаанализ результатов лечения больных с МГМ не показал преимуществ проведения дозо-эскалированных режимов ОВГМ в общей группе онкологических пациентов с МГМ [28–30].

По данным НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, медиана общей выживаемости после проведения ОВГМ составляет 7,5 мес. Время до интракраниальной прогрессии после лечения составило 4,5 мес, а 6-месячная общая выживаемость – 50 %.

Полученные результаты исследования поддерживают имеющиеся данные о низкой эффективности применения ОВГМ для лечения метастазов КРР в го-

ловной мозг. Однако ОВГМ в ряде случаев применяется как компонент комбинированного лечения после радикального хирургического удаления одиночного метастатического очага, с целью профилактики развития новых (дистантных) метастатических очагов [19, 23].

Стереотаксическая радиотерапия/ радиохирургия

Стереотаксическая радиотерапия – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающих прецизионную доставку максимальной дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. Стереотаксическая радиотерапия может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию или в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько фракций (чаще от 2 до 7). Стереотаксическая радиотерапия в режиме радиохирургии применяется при наличии очагов до 2,5–3 см в диаметре, а в режиме гипофракционирования – при наличии очагов более 2,5 см в максимальном диаметре, локализованных в функциональных зонах мозга.

Проведение радиохирургического лечения с высоким индексом конформности позволяет значительно увеличить дозу облучения МГМ и обеспечить высокий уровень локального контроля. В свою очередь, контроль МГМ может иметь значение для сохранения нормального неврологического статуса и качества жизни пациентов. Локальный контроль не всегда оказывает прямое влияние на выживаемость пациента, которая чаще определяется активностью и распространенностью экстракраниальной болезни [31].

Локальный контроль метастазов КРР в головной мозг после проведения радиохирургии достигается в 84–96 % случаев лечения на аппарате «Кибер-нож». Добавление к радиохирургии ОВГМ улучшает интракраниальный контроль метастатических очагов, но не улучшает общую выживаемость [32–34].

Fokas et al [35] сообщили о локальном контроле 12 мес у 85 % пациентов, которые получали стереотаксическую радиохирургию.

Matsunaga et al [36] описали радиохирургическое лечение 152 пациентов с метастазами КРР в головной мозг. Медиана общей выживаемости составила 6 мес, а показатель локального контроля на сроке 6 мес – 91,2 %.

В исследовании Kim et al [37] локальный контроль был достигнут у 90 % пациентов после операции и у 68,2 % пациентов после радиохирургии. Частота снижения проявлений неврологического дефицита в течение 3 мес после лечения была выше в группе хирургического лечения в сравнении с пациентами группы радиохирургического лечения.

По данным отделения радиологии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, локальный

контроль составляет 70,8 % у пациентов с метастазами КРР после радиохирургического лечения на аппарате «Кибер-нож». Локальный контроль метастазов КРР в головном мозге зависит от размеров облученных очагов и составляет 81,9, 81,7 и 67,8 % при размерах очагов до 1, 1–4 и 4 см³ и более соответственно [38].

В нескольких исследованиях показана лучшая выживаемость пациентов с ограниченными МГМ по сравнению с пациентами с множественными МГМ после проведения радиохирургии [35; 39]. Результаты исследования Kruser et al [14] показывают отсутствие влияния количества метастатических очагов в головном мозге на общую выживаемость.

Neider et al [40] показали лучшую выживаемость пациентов с одиночным метастазом в головном мозге в сравнении с 2–4 очагами и более очагами. Аналогичные результаты показаны в исследовании Noura et al [39], где наличие у пациентов 1–2 метастатических очага в головном мозге в значительной степени ассоциировано с лучшей выживаемостью.

Ограниченное метастатическое поражение головного мозга также имеет большое значение для общей выживаемости, как это показано в наших собственных исследованиях. Пациенты с наличием 4 и менее метастазов КРР в головной мозг имеют медиану общей выживаемости 10 мес, в сравнении с 3,1 мес у пациентов с 5 и более МГМ ($p = 0,0475$). Кроме того, важным фактором прогноза радиохирургического лечения является функциональный статус на момент проведения лечения. У пациентов с высоким функциональным статусом (индекс Карновского 80 и выше) медиана общей выживаемости была 11,8 мес, в сравнении с 4,5 мес у пациентов с низким функциональным статусом ($p < 0,0001$) [38].

Медиана общей выживаемости пациентов с метастазами КРР в головной мозг после хирургического (НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и радиохирургического лечения (НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко) составила 9 и 8,7 мес соответственно. Общая выживаемость на сроке 6; 12; 24 и 36 мес в группе хирургического лечения составила 58,3; 41,7; 16,7 и 8,3 % соответственно, а в группе радиохирургического лечения – 64,6; 34,7; 7,8 и 3,9 % соответственно. Прямое сравнение эффективности хирургического и радиохирургического лечения необходимо проводить с учетом преобладания в хирургической группе пациентов с ограниченными (до 3 очагов) МГМ – 66 (94,3 %) пациентов, в сравнении с 42 (60,9 %) пациентами в группе радиохирургического лечения [23, 38].

Рецидивы метастазов КРР после проведения радиохирургии или появление новых (дистантных) МГМ является важным фактором, увеличивающим риск смерти от интракраниальной прогрессии, поэтому лечение интракраниальных рецидивов (salvage-терапия) приводит к увеличению общей выживаемости пациентов. Локальные рецидивы у пациентов группы радиохирургического лечения развились у 7 (12,9 %) пациентов, одновременное развитие локальных рецидивов и

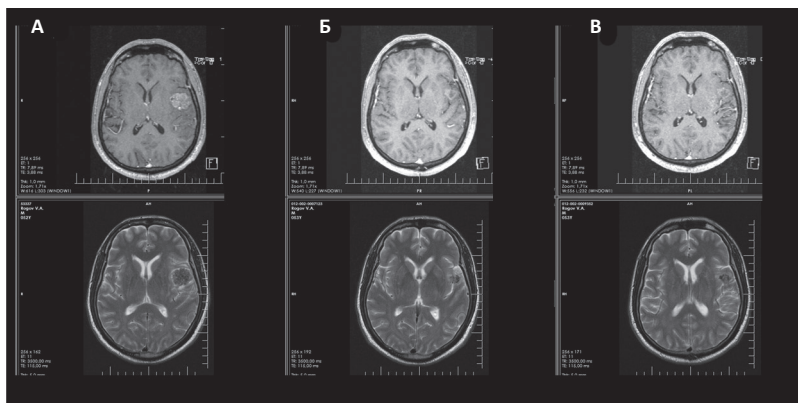


Рис. 4. Пациентка Р. 52 года. Рак прямой кишки ст III. Прогрессия: Метастаз в левую лобную долю. МРТ режим T_1 с КУ и режим T_2 ; А – до лучевой терапии; Б – через 6 мес после проведения радиотерапии; В – через 17 мес после проведения радиотерапии. По данным МРТ – частичная регрессия, по данным СКТ-перфузии – полная регрессия (постлучевые изменения). Стереотаксическая лучевая терапия проведена в режиме гипофракционирования на аппарате «Кибер-нож» на область МГМ в правой гемисфере мозжечка с РОД = 6 Гр до СОД = 30 Гр

дистантных метастазов – у 9 (16,7 %) пациентов, развитие только дистантных метастазов – у 15 (27,8 %) пациентов, отсутствие интракраниальной прогрессии – у 23 (42,6 %) пациентов. В группе пациентов без salvage-терапии (23 пациента) медиана общей выживаемости составила 4,8 мес, в группе повторного радиохирургического лечения – 10 мес, а в группе повторной радиохирургии и хирургического лечения – 15 мес ($p = 0,0007$). Полученные данные подчеркивают важность проведения МРТ-мониторинга головного мозга целью раннего выявления интракраниального рецидива и проведения salvage-терапии [38].

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования является опцией выбора при облучении послеоперационной полости удаленного метастаза КРР, а также в случае неоперабельных симптоматических метастазов в головном мозге, которые не подходят для проведения радиохирургии в связи с большими размерами очагов. По данным отделения радиологии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, у таких пациентов локального контроля удается достигнуть в 78 % случаев после проведения стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования. Особенностью локального контроля облученных очагов у таких пациентов является длительное сохранение участка накопления контрастного вещества при МР-исследовании в режиме T_1 , который по перфузионным показателям соответствует постлучевым изменениям головного мозга (рис. 3, 4).

Заключение

Прогноз для пациентов с метастазами КРР в головном мозге в первую очередь зависит от тяжести опухолевого заболевания. Эффективность системной терапии, в том числе химиотерапии, все еще недостаточна, чтобы применять ее как самостоятельный метод лечения у этой группы пациентов, однако достижение стабилизации экстракраниальной болезни после проведения системного лечения снижает риск дистантного метастазирования и является важным фактором прогноза лучшей выживаемости.

Быстро нарастающие данные клинических исследований показывают, что хирургическое и радиохирургическое лечение обеспечивают высокий уровень локального контроля опухоли как для одиночных, так и для множественных метастазов КРР в головной мозг. Крупные метастазы (более 10 см³) следует подвергать хирургическому лечению, однако в случае небольших метастазов (до 4 см³) радиохирургическое лечение является адекватной альтернативой хирургическому лечению.

Адьювантное ОВГМ снижает риск развития новых (дистантных метастазов), однако ухудшает когнитивные функции и качество жизни пациентов и не увеличивает общую выживаемость.

Стереотаксическая радиотерапия, применяемая как послеоперационная или в самостоятельном варианте лечения, обеспечивает удовлетворительный локальный контроль метастазов КРР в головной мозг. Возможность многократного применения в амбулаторных условиях делает стереотаксическую радиотерапию оптимальной лечебной опцией для интракраниальных рецидивов (salvage-терапии) и обеспечивает увеличение общей выживаемости пациентов за счет снижения риска смерти от интракраниальной прогрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sundermeyer M. L., Meropol N. J. et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer // Clin. Colorectal Cancer. 2005. Vol. 5. № 2. P. 108–113.
2. Tanriverdi O., Kaytan-Saglam E. et al. The clinical and pathological features of 133 colorectal cancer patients with brain metastasis: a multicenter retrospective analysis of the Gastrointestinal Tumors Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG) // Med. Oncol. 2014. Vol. 31. № 9. P. 152–158.
3. Sun Z., Sun Y. et al. Clinical features and prognostic factors of brain metastasis from colorectal cancer // Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]. 2016. Vol. 38. № 1. P. 63–68.
4. Metastatic colorectal carcinoma // In: Sawaya Red. Intracranial Metastases, Current Management Strategies. Chapter 16. – Balasingam V M. I. 2004.
5. Tan W.-S., Ho K.-S. et al. Brain metastases in colorectal cancers // World J. Surgery. 2009. Vol. 33. № 4. P. 817–821.
6. Alden T. D., Gianino J. W. et al. Brain metastases from colorectal cancer // Dis. Colon & Rectum. 1996. Vol. 39. № 5. P. 541–545.
7. Mehta M. P., Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 13. P. 2529–2536.

8. Hanssens P., Karlsson B. et al. Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences // *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 115. № 3. P. 499–504.
9. El Kamar F. G., Posner J. B. Brain metastases // *Semin. Neurol.* 2004. Vol. 24. № 4. P. 347–362.
10. Aprile G., Zanon E. et al. Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 135. № 3. P. 451–457.
11. Farnell G. F., Buckner J. C. et al. Brain metastases from colorectal carcinoma // *Cancer.* 1996. Vol. 78. № 4. P. 711–716.
12. Fowler A., Cook R. et al. Survival of patients following neurosurgical treatment of colorectal adenocarcinoma metastasis in the Northern Sydney-Central Coast area // *J. Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 15. № 9. P. 998–1004.
13. Jensen C.A., Chan M.D. et al. Cavity-directed radiosurgery as adjuvant therapy after resection of a brain metastasis // *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 114. № 6. P. 1585–1591.
14. Kruser T.J., Chao S.T. et al. Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study // *Cancer.* 2008. Vol. 113. № 1. P. 158–165.
15. Kye B.-H., Kim H. J. et al. Brain metastases from colorectal cancer: the role of surgical resection in selected patients // *Colorect. Disease.* 2012. Vol. 14. № 7. P. 378–385.
16. Black P. M., Johnson M. D. Surgical resection for patients with solid brain metastases // *J. Neurooncol.* 2004. Vol. 69. 1–3. P. 119–124.
17. Shaffrey M.E., Mut M. et al. Brain metastases // *Current Problems in Surgery.* 2004. Vol. 41. № 8. P. 665–741.
18. Roberge D., Petrecca K. et al. Whole-brain radiotherapy and tumor bed radiosurgery following resection of solitary brain metastases // *J. Neurooncol.* 2009. Vol. 95. № 1. P. 95–99.
19. Patchell R.A., Tibbs P.A. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *New England J. Med.* 1990. Vol. 322. № 8. P. 494–500.
20. Vecht C. J., Haaxma-Reiche H. et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? // *Ann. Neurol.* 1993. Vol. 33. № 6. P. 583–590.
21. Lima L., Sharim J. et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery and radiotherapy to large resection cavity of metastatic brain tumors // *World Neurosurg.* 2016.
22. Wang C.-C., Floyd S.R. et al. Cyberknife hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) of resection cavity after excision of large cerebral metastasis: efficacy and safety of an 800 cGy × 3 daily fractions regimen // *J. Neurooncol.* 2012. Vol. 106. № 3. P. 601–610.
23. Митрофанов А.А. Хирургическое и комплексное лечение церебральных метастазов колоректального рака. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. 2015. 22 с.
24. Platta C.S., Khuntia D. et al. Current treatment strategies for brain metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature // *Amer. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 33. № 4. P. 398–407.
25. Richards G.M., Khuntia D. et al. Therapeutic management of metastatic brain tumors // *Critical Rev. Oncol. Hematol.* 2007. Vol. 61. № 1. P. 70–78.
26. Andrews D. W., Scott C. B. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet.* 2004. Vol. 363. № 9422. P. 1665–1672.
27. Kondziolka D., Niranjan A. et al. Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: the patients' perspective regarding complications // *Amer. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 28. № 2. P. 173–179.
28. Tsao M. N., Lloyd N. et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases // *Cochrane Database System. Rev.* 2012. № 4. CD003869.
29. Heisterkamp C., Haatanen T. et al. Dose escalation in patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from colorectal cancer // *Strahlentherapie und Onkologie.* 2010. Vol. 186. № 2. P. 70–75.
30. Meyners T., Heisterkamp C. et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors // *BMC cancer.* 2010. Vol. 10. № 1. P. 829–838.
31. Голанов А.В., Банов С.М. и соавт. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // *Вопросы онкологии.* 2015. Т. 61. № 4. P. 530–545.
32. Da Silva A. N., Nagayama K. et al. Gamma Knife surgery for brain metastases from gastrointestinal cancer // *J. Neurosurg.* 2009. Vol. 111. № 3. P. 423–430.
33. Hasegawa T., Kondziolka D. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from gastrointestinal tract cancer // *Surg. Neurol.* 2003. Vol. 60. № 6. P. 506–515.
34. Matsunaga S., Shuto T. et al. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from gynecologic cancer // *World Neurosurg.* 2016.
35. Fokas E., Henzel M. et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases // *J. Neurooncol.* 2012. Vol. 109. № 1. P. 91–98.
36. Matsunaga S., Shuto T. et al. Gamma Knife surgery for brain metastases from colorectal cancer // *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 114. № 3. P. 782–789.
37. Kim H. J., Huh J. W. et al. Clinical outcome with gamma-knife surgery or surgery for brain metastases from colorectal cancer // *J. Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 20. № 10. P. 1417–1421.
38. Стереотаксическая радиотерапия в лечении больных колоректальным раком с метастазами в головной мозг. Сост. Голанов А.В. – <http://www.rosoncweb.ru/events/2016/04/14/>, 2016.
39. Noura S., Ohue M. et al. Brain metastasis from colorectal cancer: prognostic factors and survival // *J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 106. № 2. P. 144–148.
40. Nieder C., Pawinski A. et al. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome // *Oncology.* 2009. Vol. 76. № 5. P. 369–374.

Brain Metastasis of Colorectal Cancer. Diagnosis and Treatment

E.R. Vetlova, S.M. Banov, A.V. Golanov

N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia. E-mail: evetlova@nsi.ru

Abstract

Brain metastases of colorectal cancer are a rare clinical event. According to the literature data, the overall survival rate in patients with colorectal cancer brain metastases is significantly lower than in patients with metastases in the brain of lung, breast cancer or melanoma. In this article the review of the literature data was analyzed according to the peculiarity of diagnostics and treatment of patients with metastases in the brain of colorectal cancer.

Key words: rectal cancer, brain metastases, stereotactic radiotherapy, surgery, whole brain irradiation

**Ф.А. Коссов¹, Б.Ш. Камолов³, И.И. Абдуллин³, Б.П. Олимов¹, О.С. Орлов⁴, В.О. Панов^{1,2},
Ю.В. Буйденко², Б.И. Долгушин^{1,2}, И.Е. Тюрин^{1,2}**

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МРТ/УЗИ FUSION-БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва. E-mail: fil-doc@yandex.ru
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва
3. Европейский медицинский центр, Москва
4. Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова, Москва

Реферат

Частота выявления рака предстательной железы при применении стандартной биопсии колеблется от 31 до 42 %, однако число ложноотрицательных результатов остается чрезмерно высоким. Современные урологические тренды в диагностике рака предстательной железы сводятся к выявлению наиболее злокачественного опухолевого узла (index lesion), который, по сути, и будет определять прогноз заболевания и тактику лечения конкретного больного. В данной работе описана методика проведения и продемонстрированы первые результаты применения МРТ/УЗИ fusion биопсии – технологии, позволяющей выполнять прицельную биопсию предстательной железы из узловых образований, выявленных в ходе проведения мультипараметрической МРТ. Применение данной технологии может увеличить число выявленных случаев рака среднего и высокого рисков (клинически значимого рака), что, в свою очередь, позволит применять более персонализированный подход к лечению этой группы пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, МРТ/УЗИ fusion-биопсия, мультипараметрическая МРТ, стандартная биопсия, клинически значимый рак

Введение

Стандартная биопсия при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ), с последующим гистологическим исследованием в настоящее время является неотъемлемой частью диагностики рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Частота выявления РПЖ при стандартной биопсии колеблется от 31–42 %, однако количество ложноотрицательных результатов остается чрезмерно высоким [2].

По данным М.А. Bjurlin et al, число ложноотрицательных результатов при выполнении стандартной ТРУЗИ-биопсии ПЖ достигает 30–35 %, при этом часто пропускаются клинически значимые формы РПЖ (раки среднего и высокого риска), что приводит к ошибкам в стратификации групп риска до 30 % случаев и к необходимости выполнения повторных биопсий [3]. В проведенных исследованиях В. Djavan et al с выборкой около 1051 мужчин выявляемость РПЖ при первичной биопсии составила 22 % (253/1051), при повторной биопсии 10 % (83/820), при третьей биопсии 5 % (36/737), при четвертой биопсии 4 % (4/94) [4].

Исследования, направленные на повышение выявляемости РПЖ путем увеличения количества пункционных точек при выполнении биопсии (расширенная и сатурационная биопсии), показали, что использование данной методики существенно не улучшило обнаружение клинически значимого рака, в то время как выявляемость клинически незначимых форм рака значительно выросла [5, 6].

В 2015 г. Американская урологическая ассоциация представила результаты рандомизированных исследований [7], где сравнивались различные подходы к ведению пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска. В материал исследований входили три группы пациентов: 1) после проведенной радикальной

простатэктомии; 2) после проведенной лучевой терапии; 3) находящиеся на активном наблюдении – active surveillance (симптоматическая терапия, проведение мультипараметрической МРТ (мпМРТ), регулярные осмотры урологом, контроль ПСА). Согласно полученным результатам, пятилетняя выживаемость как у групп с применением радикальных методик лечения (хирургические методики и лучевая терапия), так и у группы больных, находящихся на активном наблюдении, была сопоставима между собой [7]. Исходя из полученных данных, была сформулирована концепция клинически значимого рака ПЖ, т.е. РПЖ, обязательно требующего применения радикальных методик лечения (хирургические методы, лучевая терапия), и клинически незначимого рака – РПЖ, для которого предпочтительнее применение методики активного наблюдения.

В настоящее время происходит внедрение в клиническую практику мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в комбинации с использованием гибридных технологий. В качестве таковой была использована так называемая fusion-биопсия: компьютерное совмещение МРТ- и УЗИ-изображений с последующим проведением прицельной биопсии по комбинированным изображениям. Согласно литературным данным, при проведении такой прицельной биопсии ПЖ можно существенно повысить выявляемость агрессивных форм РПЖ (рак среднего и высокого риска), причем как при первичной биопсии ПЖ, так и у пациентов с отрицательными биопсиями в анамнезе [8, 9], а также улучшить диагностику РПЖ в целом.

В связи с этим цель работы – оценить потенциальные возможности fusion-биопсии ПЖ в выявлении клинически значимых форм РПЖ в сравнении со стандартной ТРУЗИ-биопсией.

Материал и методы

Был обследован 21 больной с подозрением на РПЖ. Анализ полученных данных включал больных с первичной и ранее отрицательной стандартной ТРУЗИ-биопсией в анамнезе. Исследуемую популяцию составляли мужчины в возрасте от 44 до 71 года (медиана возраста 62 года). Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение всех диагностических манипуляций, сбор данных и анализ результатов.

Критериями включения в состав исследования являлись:

- 1) изменения лабораторных показателей (повышения уровня ПСА, РН1);
- 2) данные мпМРТ (PI-RADS ≥ 3);
- 3) положительные/сомнительные результаты пальцевого ректального исследования (ПРИ).

Критериями для выполнения мпМРТ ПЖ являлись: повышенный уровень ПСА и/или наличие положительных/подозрительных результатов ПРИ. Согласно полученным данным, при мпМРТ ПЖ у всех включенных пациентов был выявлен по крайней мере один подозрительный очаг с показателем PI-RADS ≥ 3 , согласно системе PI-RADS v.2 [10].

Исследования проводилось в четыре этапа:

- 1) проведение мпМРТ ПЖ;
- 2) процедура совмещения УЗ- и МРТ-изображений;
- 3) прицельная fusion-биопсия ПЖ;
- 4) проведение стандартной ТРУЗИ-биопсии ПЖ.

мпМРТ-исследования ПЖ были проведены на МР-системе Magnetom Aera 1.5T, (Siemens, Германия) с применением многоканальной 12-элементной приемной катушки для всего тела, длительность МРТ-исследования ПЖ составляла около 40 мин. В протокол сканирования входили T_2 -взвешенные изображения (T_2 ВИ) и диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты). Проводили серию динамических сканирований с получением T_1 -взвешенных изображений (T_1 ВИ) после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного агента, т.е. динамическую МРТ с контрастным усилением (ДМРКУ). Временное разрешение между сканами составляло менее 9 с. Протокол исследования полностью соответствовал требованиям к техническим параметрам, рекомендованных ESUR [11], главными из которых являлись: соблюдение парной геометрии построения изображений, единая толщина срезов, отсутствие расстояния между срезами (distance factor). Каждое МР-исследование оценивалось двумя врачами МРТ. Очаговые изменения стратифицировались согласно системе унифицированного подхода к интерпретации мпМРТ ПЖ (PI-RADS v.2). 5 пациентам была выполнена радикальная простатэктомия.

Техника выполнения fusion-биопсии

Технология fusion позволяет совмещать/наслаивать изображения двух модальностей. Данные мпМРТ в формате DICOM загружали в базу данных УЗ-аппа-

рата, где происходила процедура совмещения УЗ-изображений и T_2 ВИ ПЖ пациента, полученных ранее при выполнении мпМРТ. Далее проводили процедуру прицельной биопсии путем прицельного взятия биоптатов из узлов, выявленных в ходе мпМРТ под контролем УЗИ, т.е. МРТ/УЗИ fusion-биопсию. Для каждого такого узла выполнялись минимум по 3 пункции (от 3 до 5). Гистологические препараты помечались как прицельные. На следующем этапе выполнялась обычная ТРУЗИ-биопсия ПЖ по 12 точкам, согласно установленной стандартной схеме.

При использовании системы fusion-биопсии были поставлены следующие задачи:

- 1) Добиться при совмещении двух изображений (УЗИ и МРТ) максимального падения анатомических контуров ПЖ.
- 2) Улучшить картографию точек взятия биопсии ПЖ.
- 3) Контролировать ход иглы при биопсии, а также процедуру прицельного взятия гистологического материала из подозрительного узла, выявленного при выполнении мпМРТ.

Статистический анализ

Для анализа корреляции результатов различных методов выполнения биопсии (прицельной и стандартной ТРУЗИ-биопсий), их взаимосвязи с данными мпМРТ использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения выявляемой при различных вариантах биопсий степени злокачественности гистологического материала (по шкале Глисона) был применен регрессионный анализ. При сравнении числа вколов, объема собранного материала, результатов биопсии с послеоперационными данными гистологического исследования применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Результаты

МРТ/УЗИ fusion-биопсия начиналась с выполнения совмещения изображений двух модальностей (УЗ и МРТ). В первую очередь, совмещали изображения в аксиальной плоскости, в том числе с применением функции наслаивания изображений overlay (рис. 1). Далее проводилась калибровка ранее совмещенных изображений в сагиттальной плоскости (рис. 2). В результате получали полное совмещение изображений двух модальностей (МРТ и УЗ) (рис. 3), после чего выполняли прицельную биопсию ПЖ (рис. 4).

В 30,3 % случаев была диагностирована железистостромальная доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) в активной фазе, иногда в сочетании с лимфоидной инфильтрацией. В 69,7 % случаев был выявлен РПЖ.

Данные мпМРТ, оцененные по системе PI-RADS v.2, показали статистически достоверную корреляцию с данными прицельной биопсии ($p < 0,02$, коэффициент корреляции 0,7) (табл. 1).

Данные гистологического исследования, полученные при выполнении прицельной и стандартной биопсии ПЖ показаны в табл. 2 и более наглядно представлены на гистограмме (рис. 5). Результаты прицельной

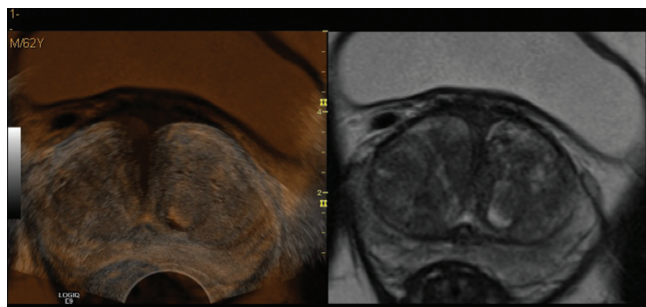


Рис. 1. Совмещение Т₂ВИ и УЗ-изображения в режиме overlay (наложение Т₂ВИ на УЗ-изображения): изображения слева – УЗИ при поперечном сканировании и Т₂ВИ в аксиальной проекции с применением функции overlay; изображения справа – исходное Т₂ВИ предстательной железы в аксиальной плоскости

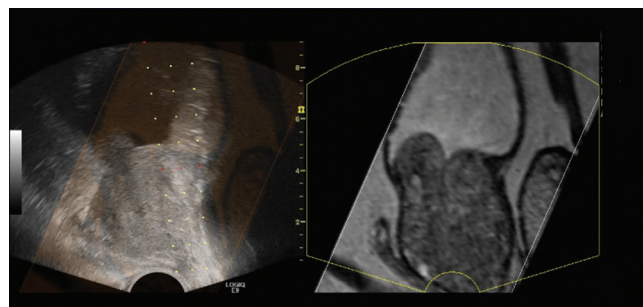


Рис. 2. Совмещение Т₂ВИ и УЗ-изображения в сагиттальной плоскости: изображения слева – УЗ-изображение при продольном сканировании с наложением на Т₂ВИ в сагиттальной проекции с применением функции overlay; изображение справа – мультипланарная реконструкция Т₂ВИ предстательной железы в сагиттальной плоскости

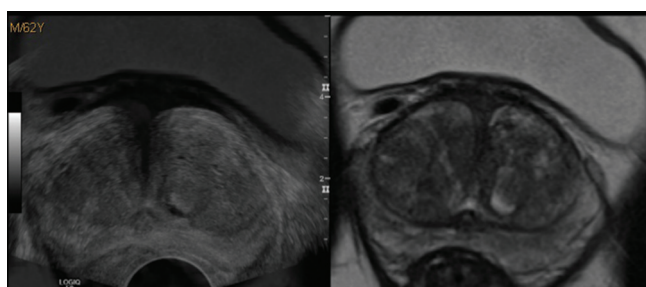


Рис. 3. Изображение слева – полностью совмещенные Т₂ВИ в аксиальной проекции и УЗ-изображения. Изображение справа – исходное Т₂ВИ в аксиальной плоскости



Рис. 4. Выполнение прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии из узлового образования в переходной зоне ПЖ справа (указано стрелкой): изображения слева – УЗИ при поперечном сканировании; изображения справа – Т₂ВИ предстательной железы в аксиальной плоскости

Таблица 1

Распределение пациентов (в % от общего числа пациентов с РПЖ) по данным мпМРТ при оценке по системе PIRADS v.2 в сопоставлении с результатами гистологического исследования биоптатов по шкале Глисона, полученных при выполнении прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии ПЖ

Градации PIRADS v.2 по данным мпМРТ	Суммарный бал по шкале Глисона, %			
	6	7	8	9
2	0	0	0	0
3	88	32	0	0
4	12	54	34	53
5	0	14	66	47
Итого, %	100	100	100	100

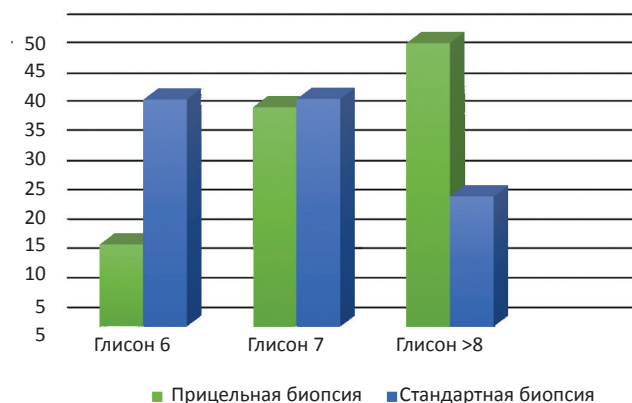


Рис. 5. Гистограмма распределения пациентов (в % от общего числа пациентов с ТРУЗИ) с различной степенью агрессивности, оцененной по шкале Глисона, по данным гистологического исследования при прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии и стандартной ТРУЗИ-биопсии предстательной железы

Таблица 2

Распределение пациентов (в % от общего числа пациентов с РПЖ) с различными по типу риска РПЖ по результатам гистологического исследования при прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии и данным стандартной ТРУЗИ-биопсии ПЖ

Типы выявленного рака ПЖ	Прицельная fusion-биопсия	Стандартная ТРУЗИ-биопсия
Рак ПЖ высокого риска (по шкале Глисона ≥ 8)	48,4	22,3
Рак ПЖ среднего риска (по шкале Глисона = 7)	37,5	38,9
Клинически незначимый рак ПЖ (по шкале Глисона = 6)	14,1	38,8

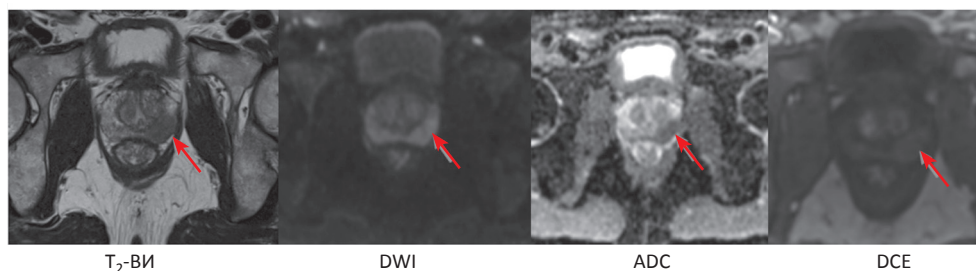


Рис. 6. Показаны МРТ-изображения ПЖ в аксиальной плоскости. В периферической зоне ПЖ слева, на уровне средней трети железы (в секторе 3–5 часов условного циферблата в аксиальной проекции) выявлено плотное узловое образование (указано стрелкой), с нечеткими, неровными контурами, размерами более 15 мм, с признаками быстрого и активного накопления контрастного препарата

биопсии статистически достоверно (коэффициент корреляции Спирмена – 0,8, $p < 0,0002$) не уступает стандартной ТРУЗИ-биопсии по выявлению агрессивных форм РПЖ. Согласно результатам регрессионного анализа, точность выявления РПЖ высокого риска при выполнении прицельной fusion-биопсии оказалась статистически выше в сравнении со стандартной ТРУЗИ-биопсией ($p < 0,0002$).

Данные, полученные у 5 пациентов с клинически значимым раком ПЖ, были дополнительно подтверждены результатами постоперационного гистологического исследования.

Применение прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии продемонстрировало большую чувствительность в выявлении агрессивных форм РПЖ в сравнении со стандартной ТРУЗИ-биопсией. Использование методики МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволяет выполнять меньшее количество биопсийных вколов для получения гистологического материала с наивысшим потенциалом злокачественности. Таким образом, прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия оказалась более эффективной в диагностике клинически значимых форм РПЖ, что делает ее одним из наиболее значимых факторов в выборе стратегии и тактики ведения пациентов с РПЖ.

Клинические примеры

Клинический случай 1

Пациент Л., 60 лет, уровень общего ПСА 3,79 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДГПЖ. Пациент был направлен на выполнение мпМРТ, по результатам которой был обнаружен подозрительный очаг в периферической зоне предстательной железы слева диаметром более 15 мм с МР-признаками, соответствующими специфическому неопластическому процессу (PI-RADS 5).

При выполнении стандартной ТРУЗИ-биопсии ПЖ был получен гистологический материал с оценкой по шкале Глисона 3+4. При выполнении МРТ/УЗИ fusion-биопсии из выявленного очага на мпМРТ индекс по шкале Глисона составил 4+4 (рис. 6).

Клинический случай 2

Пациент Е., 66 лет, уровень общего ПСА 6,9 нг/мл. Пациент был направлен на выполнение мпМРТ малого таза. Выявлено узловое образование в передних отделах периферической зоны ПЖ слева, размерами около 7×5 мм с МР-признаками, соответствующими специфическому неопластическому процессу (PI-RADS 4). При выполнении стандартной ТРУЗИ-биопсии был получен гистологический материал с оценкой по шкале Глисона 3+4. При выполнении МРТ/УЗИ fusion-биопсии из выявленного очага на мпМРТ показатель по шкале Глисона составил 4+5. Пациенту была проведена робот-ассистированная простатэктомия. Послеоперационное гистологическое заключение показало ацинарную аденокардину предстательной железы различной степени дифференцировки, в том числе с градацией по шкале Глисона 4+5 (Grade 5), занимающую менее 5 % всей железы. Таким образом, применение технологии МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволило верифицировать рак высокого риска даже при наличии единичного мелкого фокуса, что позволило верно стратифицировать риски и корректно определить тактику лечения данного больного.

Клинический случай 3

Пациент А., 48 лет, уровень общего ПСА 6,6 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДГПЖ. Индекс здоровья простаты (PHI) = 27 %. Пациенту была проведена мпМРТ, при которой было выявлено узловое образо-

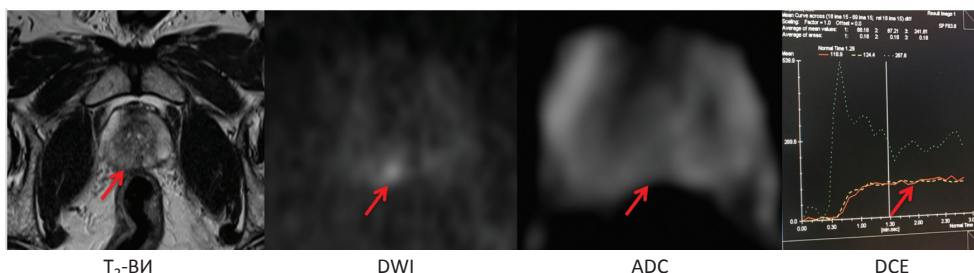


Рис. 7. Показаны МРТ-изображения ПЖ в аксиальной плоскости. В периферической зоне ПЖ справа (на 6–7 часах условного циферблата в аксиальной проекции) выявлено плотное узловое образование (указано стрелкой), с нечеткими неровными контурами, размерами до 9 мм, без признаков быстрого и активного накопления контрастного препарата

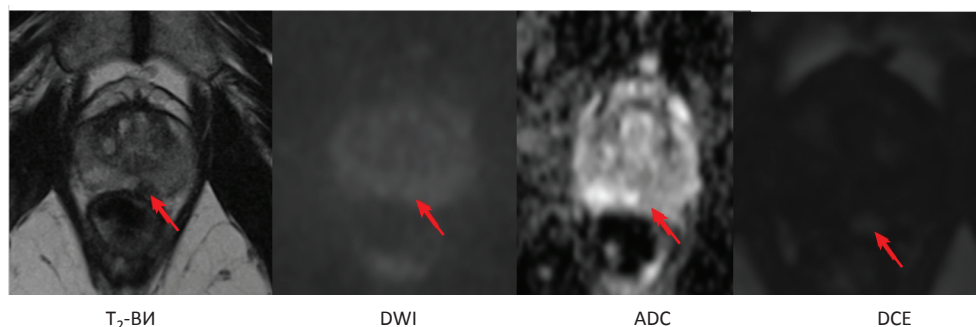


Рис. 8. Показаны МРТ-изображения ПЖ в аксиальной плоскости. В периферической зоне ПЖ слева (на 5–6 часах условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой), с нечеткими неровными контурами, размерами до 11 мм, с быстрым и активным накоплением контрастного препарата

вание в периферической зоне ПЖ справа, размером до 9 мм без признаков быстрого и активного накопления МР-контрастного препарата (PI-RADS 3) (рис. 7).

Клинический случай 4

Пациент Б., 55 лет, уровень общего ПСА 7,4 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДГПЖ. Индекс здоровья простаты (PHI) составил 46 %. Пациенту была проведена мпМРТ, при которой было выявлено узловое образование в периферической зоне ПЖ слева, размером до 11 мм, с быстрым и активным накоплением МР-контрастного препарата (PI-RADS 4) (рис. 8).

При проведении стандартной ТРУЗИ-биопсии ПЖ у обоих пациентов (случаи 3 и 4) был получен гистологический материал с оценкой по шкале Глисона 3+3. Таким образом, на основании описанных выше данных, согласно классификации TNM, обоим пациентам была выставлена одна и та же стадия заболевания T_{2a}. При проведении МРТ/УЗИ fusion-биопсии из описанных очагов на мпМРТ у первого пациента был получен гистологический материал, содержащий ацинарную аденокарциному с суммой баллов по шкале Глисона 6 (3+3) Grade 1, с содержанием опухолевой ткани в двух столбиках менее 20 %. У второго пациента была выявлена ацинарная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 9 (5+4) Grade 4. Таким образом, первому пациенту может быть показано активное наблюдение, второму пациенту – радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией.

Обсуждение

Совершенствование технологий медицинской визуализации и активное развитие гибридных технологий предоставили возможность прицельного взятия гистологического материала из конкретных анатомических зон – так называемая концепция «зрячей» или прицельной биопсии. Главной ее задачей является выявление агрессивных форм рака (рак высокого и среднего рисков). Данная проблема является чрезвычайно актуальной, т.к. может помочь стратифицировать больных для выбора методик радикального лечения (лучевая терапия, радикальная простатэктомия) или для активного наблюдения, что может позволить своевременно останавливать распространение специ-

фического неопластического процесса уже на ранних этапах его развития.

Опубликовано большое количество исследований, посвященных техническим параметрам выполнения мпМРТ, сравнению методик МР-сканирования, в т.ч. с использованием протоколов сканирования эндоректальной катушкой и без нее, сравнению эффективности использования МР-систем с магнитной индукцией 1,5 и 3 Тл, и т.д.) [12–14]. Однако необходимо подчеркнуть, что существуют официальные рекомендации, опубликованные Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR), где изложены все базовые принципы, протоколы сканирования и методики проведения исследования [11].

Внедрение методики оценки структуры ПЖ по PI-RADS v.2 может значительно расширить междисциплинарную коммуникацию, помогая урологам и лучевым диагностам «говорить на одном языке».

Стандартная ТРУЗИ-биопсия ПЖ обладает низкой чувствительностью в верификации РПЖ ввиду большого риска получения ложноотрицательных результатов и/или недооценки степени агрессивности опухолевой ткани [15].

В настоящее время внедряются различные технологии прицельного взятия гистологического материала: таргетная биопсия под контролем МРТ, МРТ/УЗИ fusion-биопсия, когнитивная fusion-биопсия и др. Однако каждая из этих методик имеет свои объективные преимущества и недостатки, и еще только предстоит определить показания к применению тех или иных методик в клинической практике.

Одной из наиболее перспективных технологий является МРТ/УЗИ fusion-биопсия.

По данным Н. Cash et al [16], использование МРТ/УЗИ fusion-биопсии в комбинации с мпМРТ демонстрирует высокую выявляемость клинически значимых форм РПЖ. Было обследовано 408 пациентов в период с 2012 по 2015 гг. Распределение согласно градации PI-RADS составило: PI-RADS 2 $n = 32$ (8 %), PI-RADS 3: $n = 113$ (28 %), PI-RADS 4: $n = 152$ (37 %) и PI-RADS 5: $n = 111$ (27 %). Частота обнаружения клинически значимого рака составила 56 % (227/408). При совместном использовании прицельной и стандартной биопсий у пациентов с первичной биопсией она же составила 74 % (60/81) и 51 % (167/327) у пациентов с

отрицательной биопсией в анамнезе соответственно. Распределение полученного гистологического материала согласно классификации Глисона составила: 6 – 34 % (78/227), 7a (3+4) – 23 % (52/227), 7b (4+3) – 13 % (29/227) и > 8 – 30 % (68/227).

Как показывают первые результаты нашего исследования, использование методики МРТ/УЗИ fusion-биопсии демонстрирует значительное увеличение выявляемости агрессивных форм РПЖ как у пациентов с первичной биопсией, так и с отрицательными стандартными ТРУЗИ-биопсиями в анамнезе.

Заключение

Применение прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволяет верифицировать большое количество клинически значимых форм РПЖ по сравнению с применением рутинной ТРУЗИ-биопсией ПЖ. Данные мпМРТ (в совокупности с системой PI-RADS v.2) показали статистически достоверную корреляцию с результатами МРТ/УЗИ fusion-биопсии. Следует полагать, что дальнейший вектор развития выполнения биопсии ПЖ будет смещаться к концепции прицельной или «зрячей» биопсии, что, в свою очередь, может существенно повысить обнаружение агрессивных форм РПЖ, правильно стратифицировать риски, верно выставить клиническую стадию заболевания, что является существенно важным для лечения больных РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Scattoni V., Maccagnano C., Capitanio U. et al. Random biopsy: When, how many and where to take the cores? // World J. Urol. 2014. Vol. 32. P. 859–869. doi:10.1007/s00345-014-1335-0
- Presti J.C. Prostate biopsy: How many cores are enough? // Urol. Oncol.: Sem. Original Investig. 2003. P. 135–140. doi:10.1016/S1078-1439(03)00006-1
- Bjurlin M.A., Wysock J.S., Taneja S.S. Optimization of prostate biopsy: Review of technique and complications // Urol. Clin. North Amer. 2014. Vol. 41. P. 299–313. doi:10.1016/j.ucl.2014.01.011
- Djavan B., Milani S., Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update // Can. J. Urol. 2005. Vol. 12. Suppl 1.
- Rodríguez-Covarrubias F., González-Ramírez A., Aguilar-Davidov B. et al. Extended sampling at first biopsy improves cancer detection rate: Results of a prospective, randomized trial comparing 12 versus 18-core prostate biopsy // J. Urol. 2011. Vol. 185. P. 2132–2136. doi:10.1016/j.juro.2011.02.010
- Ploussard G., Nicolaiew N., Marchand C. et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy // Eur. Urol. 2014. Vol. 65. P. 154–161. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.049
- Weiner A.B., Patel S.G., Etzioni R. et al. National trends in the management of low and intermediate risk prostate cancer in the United States // J. Urol. 2015. Vol. 193. P. 95–102. doi:10.1016/j.juro.2014.07.111
- Pokorny M.R., De Rooij M., Duncan E. et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies // Eur. Urol. 2014. Vol. 66. P. 22–29. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.002
- Sonn G.A., Chang E., Natarajan S. et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen // Eur. Urol. 2014. Vol. 65. P. 809–815. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.025
- Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L. et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2 // Eur. Urol. 2016. Vol. 69. P. 16–40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052
- Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012 // Eur. Radiol. 2012. Vol. 22. P. 746–757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y
- Somford D.M., Hamoen E.H., Utterer J.J. et al. The predictive value of endorectal 3 tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer // J. Urol. 2013. Vol. 190. P. 1728–1734. doi:10.1016/j.juro.2013.05.021
- Delongchamps N.B., Zerbib M. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: Comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection // Eur. Urol. 2012. Vol. 61. P. 622–623. doi:10.1016/j.eururo.2011.12.038
- Hoeks C.M.A., Schouten M.G., Bomers J.G.R. et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: Detection of clinically significant prostate cancers // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. P. 902–909. doi:10.1016/j.eururo.2012.01.047
- Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P. et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR // J. Urol. 2016. Vol. 196. P. 1613–1618. doi:10.1016/j.juro.2016.06.079
- Cash H., Maxeiner A., Stephan C. et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy // World J. Urol. 2016. Vol. 34. P. 525–532. doi:10.1007/s00345-015-1671-8

The First Experience of Applying MR/US Fusion Biopsy in Prostate Cancer Diagnosis

F.A. Kossov¹, B.Sh. Kamolov³, I.I. Abdullin³, B.P. Olimov¹, O.S. Orlov⁴, V.O. Panov^{1,2}, O.S. Orlov, Yu.V. Bujdenok³, B.I. Dolgushin^{1,2}, I.E. Tyurin^{1,2}

1. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. E-mail: fil-doc@yandex.ru

2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

3. European Medical Center, Moscow, Russia

4. A.E. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

Abstract

The incidence of prostate cancer with standard biopsy ranges from 31 to 42 %, but the number of false-negative results remains excessively high. Modern urological trends in the diagnosis of prostate cancer are reduced to the identification of the most malignant tumor node (index lesion), which in fact will determine the disease prognosis and treatment tactics of a particular patient. In this paper, the technique of the procedure and the first results of the MRI / US imaging fusion biopsy – technology is described, which allows to perform targeted biopsy of the prostate gland from the nodules, revealed during the multiparameter MRI, are demonstrated. The use of this technology can increase the number of detected cases of middle and high risk cancer (clinically significant cancer), which allows a more personalized approach to the treatment of this group of patients.

Key words: prostate cancer, MRI/ultrasound fusion prostate biopsy, multiparametric MRI, standard prostate biopsy, clinically significant prostate cancer

Н.В. Позднякова¹, Д.В. Белых², И.С. Худяева², А.Б. Шевелев³
ВОДОРАСТВОРИМЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕТИЛПИРОФЕОФОРБИДА-А
С БЕЛКАМИ-НОСИТЕЛЯМИ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. E-mail: natpo2002@mail.ru
2. Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Сыктывкар
3. Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Реферат

Практическое использование фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии опухолей ограничивается недостаточной растворимостью тетрапиррольных красителей и их высокой гепатотропностью. Целью работы было исследование возможности использования модельного фотосенсибилизатора – метилпирофеофорбида-а, содержащего свободную карбоксильную группу (МПФФ-а) в виде комплексов с белками-носителями на основе альфа-фетопротейна человека АрЕ1 и АрЕ2. Было проведено сравнение характеристик комплекса АрЕ1-МПФФ-а и АрЕ2-МПФФ-а с характеристиками комплекса МПФФ-а с сывороточным альбумином. Был выявлен батохромный сдвиг флуоресценции МПФФ-а в комплексе с АрЕ1 и АрЕ2 по сравнению со свободным МПФФ-а. Этот сдвиг доказывает наличие плотного контакта красителя с ароматическими аминокислотами белка. Наличие такого сдвига позволяет ожидать высокой фотохимической активности комплексного фотосенсибилизатора *in vivo*. Полученные данные свидетельствуют о высокой устойчивости нековалентных комплексов белков-носителей АрЕ1 и АрЕ2 с модельным хлорином МПФФ-а, существенно превышающих прочность комплекса этого красителя с сывороточным альбумином. Это позволяет проводить препаративную очистку комплексов АрЕ1-МПФФ-а и АрЕ2-МПФФ-а, в том числе, с применением методов диализа и гель-хроматографии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, бактериохлорин, метилпирофеофорбид-а, альфа-фетопротейн, комплексообразование

Введение

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) завоевала прочные позиции в практике лечения такой агрессивной опухоли кожи, как меланома. Она рассматривается также в качестве перспективного подхода для лечения и ряда других типов опухолей [1]. Кроме того, имеются сообщения о попытках использовать ФДТ для лечения поражений кожи при дерматологических болезнях и при воздействии инфекционных агентов различной природы [2].

Первое поколение фотосенсибилизаторов (прежде всего, фотофрин) представляло собой производные порфиринов. В настоящее время они в основном вытеснены фотосенсибилизаторами 2-го поколения – бактериохлоринами (тетрагидропорфиринами), представляющими собой производные бактериохлорофилла из фототрофных бактерий, а отчасти – фталоцианинами (3-е поколение фотосенсибилизаторов). В отличие от производных гематопорфирина и производных хлорина, бактериохлорины поглощают свет в оптимальном диапазоне «терапевтического окна» 740–820 нм. Проблемой здесь является поиск устойчивых к хранению производных бактериохлорина, поскольку при гидрировании порфиринового кольца одновременно со спектральным смещением уменьшается и стабильность молекулы в реакциях окисления. Кроме того, практическое использование тетрапирролов и фталоцианинов в качестве фотосенсибилизаторов затрудняется их недостаточной растворимостью в воде и плазме крови [3]. При этом попытки получать гидрофилизированные производные этих соединений приводят к резкому снижению их фотохимической активности *in vivo* [4].

Возможное объяснение этому явлению содержится в работе [5], где представлены два наблюдения, сделанные при изучении образования индуцированных светом активных форм кислорода (АФК) в водных растворах WST11, водорастворимого производного фотосинтетического пигмента бактериохлорофилла а (Bchl). Использование нескольких эксперименталь-

ных методов, включая спектроскопию с временным разрешением в субпикосекундном и миллисекундном диапазоне, ЭПР-спектрометрию, электрохимические и спектроэлектрохимические методы детекции, оксиметрию, а также масс-спектрометрию белков, позволило впервые показать, что в водных растворах WST11 генерирует только супероксид ($^{\bullet}\text{O}_2^-$) и гидроксил ($^{\bullet}\text{OH}$) радикалы с полным отсутствием даже следовых количеств синглетного кислорода. Во-вторых, показано, что WST11 формирует нековалентный комплекс с сывороточным альбумином человека (ЧСА), и что этот комплекс функционирует как фотокаталитическая оксидоредуктаза в биологически значимых концентрациях, позволяющих осуществлять приблизительно 15 циклов переноса электрона от связанного ЧСА к молекулярному кислороду в растворе. Эти результаты исключают предположение о том, что эффект ФДТ с использованием порфиринов и хлорофилла обусловлен образованием синглетного кислорода, в частности при ФДТ, нацеленной на сосудистую систему опухоли, при использовании сенсибилизаторов, которые проходят фотоактивацию во время циркуляции в плазме крови, как, например, [Pd]Bacteriopheophorbide (WST09, Tookad).

В то же время, эти результаты открывают путь для новых подходов к дизайну сенсибилизаторов, так как $^{\bullet}\text{O}_2^-$ и $^{\bullet}\text{OH}$ радикалы – хорошо известные предшественники важных патофизиологических процессов, которые можно эффективно задействовать для поражения опухоли. Кроме того, открытие того, что белки являются акцепторами для дырок и электронов, будучи связанными с фотосенсибилизаторами, влияет на понимание механизма действия природных фотоактивируемых оксидоредуктаз, например, фотосинтетических реакционных центров.

Использование комплексов фотосенсибилизаторов с эндогенными белками крови человека позволяет сочетать требования к гидрофильности и биодоступности красителей с требованиями к высокому выходу супероксиданион-радикала при фотоактивации комплекса, поскольку, в отличие от циклодекстринов,

поливинилпирролидона и других гидрофильных полимеров, белки-носители содержат ароматические аминокислоты, способные выступать в качестве источника электронов и дырок в реакции передачи электрона с фотосенсибилизатора на кислород с образованием супероксиданион-радикала. Это обстоятельство существенно повышает фотохимическую активность комплексных фотосенсибилизаторов *in vivo*.

В качестве перспективного белка-носителя для формирования комплексов с фотохимически активными красителями может рассматриваться альфа-фетопроtein (АФП) человека или его укороченные производные, удобные для продукции в рекомбинантных системах экспрессии. Имеется ограниченное число работ об использовании альфа-фетопроteина в качестве носителя для доставки в опухоли антибиотика доксорубина [6] и одна работа об использовании изолированного домена 3 АФП, продуцируемого в *E. coli* (искусственный белок АрЕ1, продукт конструкции рAFP28D3PolyGlu), в качестве средства для доставки фотосенсибилизатора ряда бискарбоцианинов [7]. При этом опубликованные данные показывают, что комплексы обладают большей устойчивостью по сравнению с комплексом того же красителя с сывороточным альбумином, что обеспечивает им сохранность в присутствии большого молярного избытка альбумина, характерного для сыворотки крови. Аналогичного эффекта можно было ожидать и для комплекса белка АрЕ1 и его производного с добавленной на С-конце синтетической последовательностью (poly-Glu)₂₂. С учетом высокой устойчивости альфа-фетопроteина в крови человека *in vivo*, его полной иммунологической совместимости и биодоступности в кровотоке при отсутствии специфических рецепторов на поверхности нормальных клеток, комплексы АрЕ1 и АрЕ2 (аналог АрЕ1, содержащий (poly-Glu)₄₀) с бактериохлоринами могут рассматриваться в качестве перспективных комплексных фотосенсибилизаторов с низкой побочной токсичностью, обеспечивающих избирательную доставку в различные типы опухолей.

Поэтому была поставлена цель исследовать устойчивость и спектральные характеристики комплексов АрЕ1 и АрЕ2 с модельным хлорином – метилпирофеофорбидом-α, содержащим свободную карбоксильную группу (МПФФ), и сопоставить эти характеристики с таковыми для комплекса МПФФ с сывороточным альбумином. Была поставлена также задача исследовать наличие батохромного сдвига флуоресценции МПФФ в комплексе с АрЕ1 и АрЕ2, показывающего наличие у них плотного контакта с ароматическими аминокислотами белка. Наличие такого сдвига позволяет ожидать высокой фотохимической активности комплексного фотосенсибилизатора *in vivo*.

Материал и методы

Реактивы. В работе использовались человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) (Sigma-Aldrich, США), диметилсульфоксид (Sigma), гидрофос-

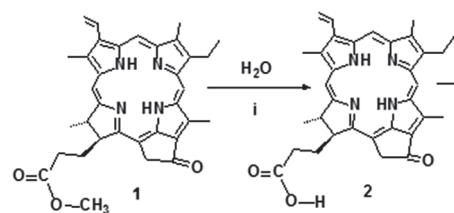


Рис. 1. Гидролиз сложноэфирной группы МПФФ. 1 – МПФФ, содержащий сложноэфирную группу, 2 – МПФФ, содержащий карбоксильную группу, где *i* – HCl, ацетон, 20 °C

фат натрия (Sigma-Aldrich), дигидрофосфат натрия (Sigma-Aldrich).

Получение рекомбинантных белков-носителей АрЕ1 и АрЕ2. Рекомбинантные белки АрЕ1 и АрЕ2 получали из биомассы штаммов-продуцентов с использованием метода, описанного ранее в [8]. Этот метод включал очистку с помощью ионообменной и металл-хелатной хроматографии.

Синтез МПФФ. МПФФ, содержащий сложноэфирную группу, был получен согласно [9]. Гидролиз сложноэфирной группы МПФФ был проведен в кислых условиях согласно [10] (рис. 1).

Получение комплексов МПФФ-белок. К 1 мл раствора белка-носителя (АрЕ1, АрЕ2 или ЧСА) в 10 мМ натрий-фосфатном буфере (pH 7,4) с концентрацией 1 мг/мл (38 мкМ) добавляли по каплям 30 мкл раствора МПФФ в диметилсульфоксиде (Sigma) с концентрацией 6,5 мМ до достижения молярного соотношения белок-краситель 1:5. Смешивание проводили при 37 °C с интенсивным перемешиванием. Затем инкубировали 1 ч в темноте при 37 °C. По окончании инкубации раствор центрифугировали на настольной центрифуге с 13,4 тыс. об/мин в течение 10 мин. Супернатант отбирали и диализовали против 500 мл 10 мМ натрий-фосфатного буфера, pH 7,4 в темноте 2 ч при комнатной температуре, затем в течение суток при +4 °C. Процедуру диализа проводили трижды со сменой буфера и центрифугированием. По окончании диализа растворы, содержащие комплексы, еще раз осветляли центрифугированием на настольной центрифуге при указанных выше условиях и проводили спектрофотометрические измерения.

Допускалось хранение растворов полученных комплексов при +4 °C в течение не более одного месяца.

Спектральный анализ комплексов МПФФ-белок. Качественный спектральный анализ комплексов МПФФ-белок проводился на спектрофотометре Cary 50 Scan UVVis в диапазоне 350–800 нм в одноразовой полистироловой кювете с длиной пути 1 см (Sigma, кат. № Z330418).

Электрофорез в денатурирующем полиакриламидном геле. Качественный состав белка в комплексах с МПФФ анализировали с помощью денатурирующего диск-электрофореза по Лэммли в 12,5 % полиакриламидном геле [11].

Количественное определение белка в составе комплексов. Количество белка оценивали методом денситометрии после электрофореза в денатурирующем полиакриламидном геле [12] с использованием программы GelAnalyzer. Стандартным калибровочным раствором служил раствор бычьего сывороточного альбумина.

Результаты и обсуждение

Фотосенсибилизаторы, вводимые в кровоток при подготовке к сеансу ФДТ, вступают во взаимодействие с различными белками крови [13], а также липопротеинами высокой и низкой плотности. Это взаимодействие во многом определяет характер дальнейшего биораспределения и путей метаболизации фотосенсибилизатора. Наличие белков-транспортеров липофильных соединений в крови способствует повышению растворимости тетрапирролов и других фотохимически активных красителей в физиологических условиях. Тем не менее, использование преформированных комплексов синтетических красителей со специальными белками-носителями в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ способно существенно расширить допустимые диапазоны концентраций, в которых красители вводятся в кровоток. С одной стороны, при необходимости могут быть достигнуты высокие концентрации, так как исключается риск возникновения почечной недостаточности и поражения сосудов из-за выпадения суспензии красителя в кровяном русле. С другой, создается возможность использовать краситель в предельно низких концентрациях, так как за счет улучшения адресности доставки фотосенсибилизатора в клетку и снижения скорости его выведения в желчь через печень снижается уровень его накопления вне поражаемой опухоли. Снижение действующих концентраций красителя уменьшает побочную токсичность лекарственного средства для больного.

Еще одним полезным для повышения эффективности ФДТ свойством прочных комплексов красителей с белками-носителями является наличие сопряженной системы переноса электрона в цепи белок-краситель-кислород, которая повышает квантовый выход супероксиданион-радикала при фотовозбуждении [5]. Результатом фотоактивации комплекса фотосенсибилизатор-белок является образование активных форм кислорода, повреждающих внутриклеточные структуры и, в конечном итоге, запускающих процессы клеточной гибели.

В качестве такого белка-носителя в данной работе были использованы два рекомбинантных белка: ArE1 – продукт конструкции rAFP28D3PolyGlu, представляющий собой третий домен альфа-фетопротина человека (остатки с 376 по 609 полноразмерного АФП человека), трансляционно слитый на конце с 6His-тагом и участком из 22 остатков глутаминовой кислоты, и ArE2, отличающийся от ArE1 наличием 40 вместо 22 остатков глутаминовой кислоты. Выбор этих белков в качестве носителей для МПФФа обусловлен в том числе и тем фактом, что третий домен АФП со-

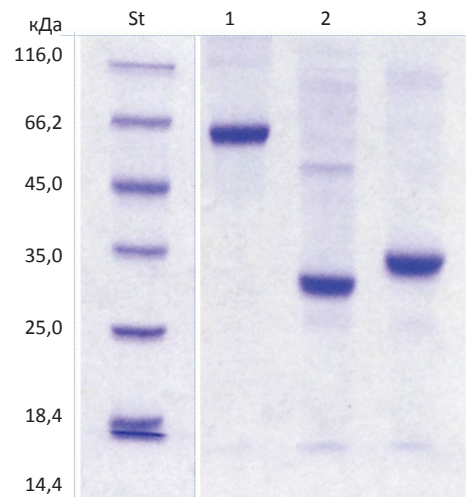


Рис. 2. Электрофорез в денатурирующем полиакриламидном геле комплексов ArE1-МПФФа, ArE2-МПФФа и ЧСА-МПФФа. St – Стандарты белковых масс (ThermoFisher Scientific); 1. ЧСА-МПФФа (38 мкМ по белку, 9 мкл), 2. ArE1-МПФФа (38 мкМ по белку, 3 мкл), 3. ArE2-МПФФа (38 мкМ по белку, 3 мкл)

держит в своем составе функциональные группы, отвечающие за транспорт и доставку некоторых гидрофобных компонентов крови, в том числе, например, жирных кислот и эстрогенов. Белком сравнения в работе служил ЧСА.

В качестве фотосенсибилизатора использовался модельный фотохимический активный краситель МПФФа из класса хлоринов, содержащий карбоксильную группу (см. позицию 2 на рис. 1).

Количественный анализ белков в комплексах. Денситометрия комплексов после электрофореза показала, что в ходе длительного диализа все белки в составе комплексов сохранялись в исходном количестве.

Спектральный анализ. Спектр поглощения красителей тетрапиррольного ряда имеет характерный вид [14]. В интервале 380–500 нм в нём присутствует так называемая полоса Соре (или полоса В), соответствующая переходу из основного уровня на второй возбужденный энергетический уровень. В интервале 500–750 нм имеется несколько уже более слабых полос поглощения – так называемые Q-полосы, соответствующие переходу с второго на первый возбужденный

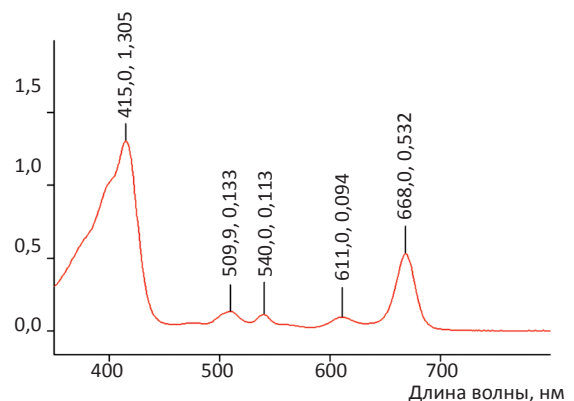


Рис. 3. Спектр поглощения МПФФа в диметилсульфоксиде

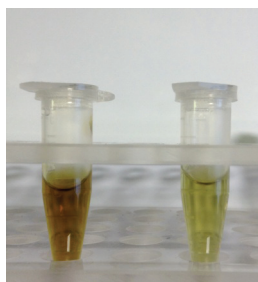


Рис. 4. Растворы комплексов АрЕ1-МПФФа и ЧСА-МПФФа.
Слева: АрЕ1-МПФФа, АрЕ1-38 мкМ, $OD_{706} = 5,97$.
Справа: ЧСА-МПФФа, ЧСА – 38 мкМ, $OD_{678} = 0,69$

уровень. Спектр поглощения МПФФа в диметилсульфоксиде характеризуется двумя основными максимумами поглощения – полосой Core (415 нм) и Q-полосой или полосой I (668 нм) (рис. 3).

Визуальная оценка интенсивности окраски растворов комплексов показана на рис. 4.

При одинаковом молярном содержании белков оптическая плотность МПФФа в полосе I в составе комплекса с АрЕ1 составляет 5,97 отн. ед. (максимум 706 нм), в составе комплекса с АрЕ2 – 4,30 отн. ед. (максимум 707 нм), в то время как в составе с ЧСА – только 0,69 отн. ед. (максимум 678 нм) (табл. 1).

Таблица 1

Оптическая плотность комплексов МПФФа с белками-носителями и с ЧСА

	Полоса поглощения I
АрЕ1-МПФФа	5,97
АрЕ2-МПФФа	4,30
ЧСА-МПФФа	0,69

Сохранение оптической плотности полос поглощения комплексов МПФФа с АрЕ1 и АрЕ2 по сравнению с альбуминовым комплексом при многократном длительном диализе против фосфатно-солевого буфера указывает на стабильность комплексов в физиологических условиях.

Сравнительный спектральный анализ МПФФа и его белок-содержащих комплексов (рис. 5) показал, что в составе комплекса с белками-носителями, в отличие от комплексов того же красителя с альбумином, наблюдается не только многократное повышение ко-

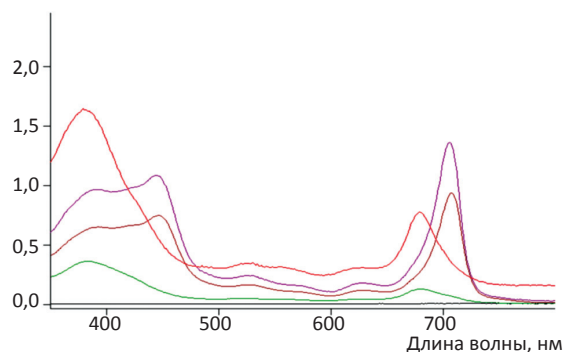


Рис. 5. Спектры поглощения: свободный МПФФа (красный), комплекс ЧСА-МПФФа (зеленый), комплекс АрЕ1-МПФФа (сиреневый) и комплекс АрЕ2-МПФФа (коричневый)

эффициента экстинкции, но и батохромный (красный) сдвиг основных максимумов поглощения на ~30 нм (табл. 2).

Эти явления могут свидетельствовать об изменении микроокружения молекул МПФФа при формировании комплекса с АрЕ1 АрЕ2. В частности, причиной довольно существенного батохромного сдвига в спектре поглощения МПФФа может являться высокая локальная поляризуемость среды вокруг молекулы фотосенсибилизатора, которая обеспечивается белком-носителем. Аналогичное явление описано ранее применительно к анализу спектров поглощения протонированного производного ретиналя с аминоксидом в различных растворителях. В растворителях с более высоким показателем преломления отмечается и более сильный батохромный сдвиг [15]. Интересно, что в электронных спектрах поглощения димеров также наблюдается батохромный сдвиг на 20–50 нм всех полос поглощения по сравнению с мономерными тетра-(отро- и мета- фенил) порфиринами, который объясняется авторами взаимным поляризующим действием двух порфириновых фрагментов [16].

Таблица 2

Сдвиг максимумов поглощения комплексов МПФФа с белками-носителями

	Полоса Core		Полоса I	
	λ , нм	Δ , нм	λ , нм	Δ , нм
МПФФа (ДМСО)	415	–	668	–
МПФФа (фосфатный буфер)	379	–36	679	11
АрЕ1-МПФФа	445	30	706	27
АрЕ2-МПФФа	446	31	707	28
ЧСА-МПФФа	383	–32	678	10

Кроме того, в комплексах МПФФа с АрЕ1 и АрЕ2 появляется максимум поглощения при 445 нм, который представляет собой сдвинутый на ту же величину порядка 30 нм пик 415 нм (пик Core), присутствующий в исходном спектре МПФФа (рис. 3).

Известно, что микроокружение влияет на фотоактивные свойства фотосенсибилизаторов [17].

Существенной характеристикой соединений, выдвигаемых в качестве кандидатов для использования в качестве лекарственных средств, является устойчивость при хранении. Поэтому были проведены эксперименты по изучению стабильности комплексов МПФФа с АрЕ1 и АрЕ2 в течение месяца хранения при +4 °С. Было установлено отсутствие видимых изменений как во внешнем виде спектра поглощения, так и в величине оптической плотности при основных максимумах.

Таким образом, можно ожидать, что использование белков-носителей АрЕ1 и АрЕ2 (но не сывороточного альбумина) позволяет получать водорастворимые устойчивые комплексы, потенциально обладающие высокой фотохимической активностью *in vivo*. Можно ожидать, что такие комплексы в течение длительного времени будут сохранять устойчивость в плазме крови, несмотря на присутствие в ней молярного избытка

альбумина, липопротеинов высокой и низкой плотности и других биомакромолекул. Наличие батохромного сдвига спектра флуоресценции МПФФа в комплексах с белками-носителями ApE1 и ApE2 позволяет считать, что контакт между красителем и ароматическими аминокислотами белка является тесным и стабильным во времени. За счет этого можно ожидать высокой фотохимической активности таких комплексов при их фотовозбуждении *in vivo*.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой устойчивости нековалентных комплексов белков-носителей ApE1 и ApE2 с модельным хлорином МПФФа, существенно превышающей прочность комплекса этого красителя с сывороточным альбумином. Это позволяет проводить препаративную очистку комплексов ApE1-МПФФа и ApE2-МПФФа, в том числе с применением методов диализа и гель-хроматографии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Megna M., Fabbrocini G., Marasca C., Monfrecola G. Photodynamic therapy and skin appendage disorders: A Review // *Skin Appendage Disord.* 2017. Vol. 2. № 3–4. P. 166–176. doi: 10.1159/000453273. Epub 2016 Dec 8. Review.
- Dehghan Esmatabadi M.J., Bozorgmehr A., Hajjari S.N. et al. Review of new insights into antimicrobial agents. // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2017. Vol. 28. № 63. № 2. P. 40–48. doi: 10.14715/cmb/2017.63.2.6.
- Zhiyentayev T.M., Boltaev U.T., Solov'eva A.B. et al. Complexes of chlorine with pluronic and polyvinylpyrrolidone: structure and photodynamic activity in cell culture // *Photochem. Photobiol.* 2014. Vol. 90. № 1. P. 171–182. doi: 10.1111/php.12181. Epub 2013 Nov 28.
- Mishra P.P., Patel S., Datta A. Effect of increased hydrophobicity on the binding of two model amphiphilic chlorine drugs for photodynamic therapy with blood plasma and its components // *J. Phys. Chem. B.* 2006. Vol. 110. P. 21238–21244.
- Ashur I. et al. Photocatalytic generation of oxygen radicals by the water-soluble bacteriochlorophyll derivative WST11, noncovalently bound to serum albumin // *J. Phys. Chem. A.* 2009. Vol. 113. № 28. P. 8027–8037.
- Pak V. Patent US 8071547 B2. 2011.
- Костюков А.А., Позднякова Н.В., Шевелев А.Б. и соавт. Комплексы альфа-фетопротейна и сывороточного альбумина с бискарбоцианиновым красителем // *Химия высоких энергий.* 2017. Т. 51. № 3. С. 248–250.
- Pozdniakova N.V., Gorokhovets N.V., Gukasova N.V. et al. New protein vector ApE1 for targeted delivery of anticancer drugs // *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. Vol. 2012. PMC 3357585.
- Osuka A., Wada U., Shinoda S. // *Tetrahedron.* 1996. Vol. 52. № 12. P. 4311.
- Тулаева Л.А., Белых Д.В., Яковлева Н.М. и соавт. Синтез и исследование производных хлорофилла, содержащих свободную карбоксильную группу // *Известия вузов. Химия и химическая технология.* 2006. Т. 49. № 4. С. 82–87.
- Laemli U.K. // *Nature.* 1970. Vol. 227. P. 680–688.
- Vincent S.G., Cunningham P.R., Stephens N.L. et al. Quantitative densitometry of proteins stained with coomassie blue using a HewlettPackard scanjet scanner and Scanplot software // *Electrophoresis.* 1997. Vol. 18. № 1. P. 67–71.
- Phillips D. // *Prog. React. Kinetics.* 1997. Vol. 22. P. 175–300.
- Giovannetti R. The Use of spectrophotometry UV-Vis for the study of porphyrins // In: *Nanotechnology and Nanomaterials.* Ed. by Jamal Uddin. 2012.
- Irving C.S., Byers G.W., Leermakers P.A. Spectroscopic model for the visual pigments. Influence of microenvironmental polarizability // *Biochemistry.* 1970. Vol. 9. № 4. P. 858–864.
- Syrbu S., Semeikin A., Lyubimova T., Stuzhin P. Unsymmetrical meso-phenyl substituted octamethyl porphyrins: synthesis by mixed condensation and chromatographic separation // *First Internat. Conf. Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-1).* Dijon. France. 2000. P. 576.
- Komagoe K., Katsu T. Porphyrin-induced photogeneration of hydrogen peroxide determined using the luminol chemiluminescence method in aqueous solution: a structure-activity relationship study related to the aggregation of porphyrin // *Anal. Sci.* 2006. Vol. 22. № 2. P. 255–258.

Water-Soluble Complexes of Methylpyro-Phaeophorbide- α with Carrier Proteins for Photodynamic Therapy

N.V. Pozdniakova¹, D.V. Belykh², I.S. Khudyaeva², A.B. Shevelev³

- N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: natpo2002@mail.ru
- Institute of Chemistry of the Komi Scientific Center, Urals Branch of RAS, Syktyvkar, Russia.
- N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS, Moscow, Russia

Abstract

Practical application of photosensitizers for photodynamic therapy of tumors is limited with insufficient solubility in water and hepatic tropism of tetrapyrrole dyes. The work pursued study of possibility of using a model photosensitizer methylpyro-phaeophorbide α bearing a free carboxylic moiety (MPPPa) in complexes with artificial proteins derived from human alpha-fetoprotein ApE1 and ApE2. Properties of ApE1-MPPPa and ApE2-MPPPa complexes were compared with properties of MPPPa complex with serum albumin. A bathochromic shift of fluorescence maximum of MPPPa in complexes with ApE1 and ApE2 was found in comparison with free MPPPa. This shift gives an evidence of a tight contact between the dye and aromatic amino acids in the carrier proteins. This shift allows expecting a high photochemical activity in the complex photosensitizer *in vivo*. A high stability of non-covalent ApE1-MPPPa and ApE2-MPPPa complexes substantially exceeding stability of MPPPa complex with serum albumin was demonstrated. Such stability allows preparative purification of these non-covalent complexes with dialysis and/or chromatography.

Key words: photodynamic therapy, bacteriochlorin, methylpyropheophorbide, α -fetoprotein, complexation

Б.Я. Наркевич^{1,2}**АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ
В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ**

1. Ассоциация медицинских физиков России, Москва. E-mail: narvik@yandex.ru

2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

Реферат

Проанализировано современное состояние и перспективы обеспечения радиационной безопасности в подразделениях ядерной медицины России. Приведены наиболее важные литературные данные, в том числе и основные результаты собственных исследований, по решению ряда проблем радиационной защиты пациентов, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды в подразделениях радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии. Рассмотрены также другие актуальные проблемы по обеспечению радиационной безопасности в ядерной медицине. Проведен анализ действующей в России нормативной документации в указанной области и представлены предложения по ее совершенствованию.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиационная безопасность, пациенты, персонал, население, окружающая среда, нормативная документация

Введение

Обеспечение радиационной безопасности (РБ) пациентов, персонала, населения и окружающей среды является обязательным условием развития и клинического использования средств и методов ядерной медицины, особенно в онкологических клиниках, где средства и технологии ядерной медицины используются наиболее широко.

Современный и адекватный уровень этого обеспечения требует выполнения целого ряда общих и специфических требований к технологиям радионуклидной диагностики (РНД) и радионуклидной терапии (РНТ), к средствам радиационных измерений, радиозащитному оборудованию, к квалификации персонала в области РБ, а также к разработке соответствующей нормативно-методической документации.

Кроме того, необходимость решения данных проблем обусловлена и постоянным увеличением количества новых центров ядерной медицины у нас в стране, профессиональная квалификация кадров которых в области РБ все еще остается недостаточной. При этом в действующих центрах ядерной медицины радиационно-гигиеническая грамотность подавляющего большинства врачей-радиологов, среднего медперсонала и даже руководителей подразделений ядерной медицины и администрации клиник заслуживает неудовлетворительной оценки. Другими факторами важности проблемы являются возросшие требования контролирующих организаций (Роспотребнадзора, Ростехнадзора, Минприроды и др.) к выполнению требований действующих нормативных документов в области РБ, а также сохраняющийся в настоящее время устойчивый уровень радиофобии пациентов после аварий на АЭС в Чернобыле и Фукусиме.

Профильные международные организации, прежде всего МКРЗ, МАГАТЭ, НКДАР ООН и ВОЗ, уделяют большое внимание проблемам обеспечения РБ в ядерной медицине. Достаточно отметить, что только за последние годы по разным аспектам обеспечения РБ как в РНД, так и в РНТ были напечатаны 11 Публикаций МКРЗ, а также более 40 рекомендаций и докладов МАГАТЭ.

Цель данной работы – рассмотрение современного состояния и перспектив развития средств и технологий обеспечения РБ в ядерной медицине по наиболее

важным литературным данным и по результатам собственных 15-летних исследований в этой области, а также анализ действующей в России нормативной документации с выработкой предложений по ее совершенствованию.

**Обеспечение радиационной безопасности
пациентов**

В основе всех аспектов проблемы обеспечения РБ пациентов при проведении радионуклидных диагностических и терапевтических процедур лежит требование правильного определения величины активности радиофармпрепарата, вводимого в организм пациента. В настоящее время разработана и широко используется система расчетного определения лучевых нагрузок на пациентов, основанная на математическом аппарате так называемого MIRD-формализма. Она основана на вычислении органных и очаговых доз в виде произведения двух сомножителей, один из которых учитывает геометрию облучения органа-мишени от органов-источников и радиационно-физические характеристики испускаемых излучений, а второй характеризует физиологическую составляющую процесса внутреннего облучения в виде так называемой функций удержания радиофармпрепарата в органах-источниках. Далее по значениям доз облучения всех органов-мишеней рассчитывается удельная эффективная доза на 1 МБк введенной активности РФП. Ее значения для 169 различных радиофармпрепаратов были табулированы в Публикациях 53, 80, 106 и 128 МКРЗ [1–4].

Основным достоинством такого подхода является удобство его практического применения, поскольку лучевая нагрузка на пациента вычисляется простым перемножением значений активности введенной порции радиофармпрепарата и табулированной удельной эффективной дозы. К другому достоинству следует отнести высокую точность определения значений радиационно-физического сомножителя в основной формуле MIRD-формализма. Этого удалось достигнуть за счет эффективного использования метода Монте-Карло-моделирования процессов эмиссии, переноса и поглощения бета- и гамма-излучения в геометрических и антропоморфных фантомах взрослых людей и детей различного возраста и пола, в том числе в voxel-сельных фантомах условного человека [5]. Такой под-

ход позволил также объективизировать выбор активности вводимых радиофармпрепаратов для детей в зависимости от массы тела, а не от возраста [6].

С целью уточнения данных МКРЗ по дозам облучения пациентов при РНД нами были проведены расчетные исследования вклада от низкоэнергетических электронов Оже, электронов внутренней конверсии и характеристического излучения, испускаемых при радиоактивном распаде 7 «чистых» гамма-излучающих радионуклидов ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{123}I , ^{125}I , ^{201}Tl , используемых в качестве метки для 22 различных диагностических радиофармпрепаратов. Расчеты выполнены по упрощенной линейной модели точечного мононаправленного источника и в рамках сферической модели облучения на основе литературных данных по Монте-Карло-моделированию переноса короткопробежного излучения. Результаты вычислений сравнены с данными Публикации 53 МКРЗ [1]. Показано, что вклад от низкоэнергетического излучения составляет в среднем не более нескольких процентов. Был сделан вывод, что такой вклад обуславливает нецелесообразность введения соответствующих поправок в нормативные документы по дозовым оценкам внутреннего облучения от радиофармпрепаратов [7].

Представляет определенный интерес установление статистической связи между значениями вводимых активностей различных диагностических радиофармпрепаратов и вероятностью возникновения у пациентов принципиально возможных, хотя и крайне маловероятных, радиационно-индуцированных поражений. К настоящему времени уже предложена стандартизованная методика расчета подобных радиационных рисков в зависимости от типа радиологической процедуры и возраста пациента [8].

Переходя к нерешенным проблемам обеспечения РБ пациентов в ядерной медицине, следует отметить, что наиболее актуальной является и будет долгое время оставаться таковой проблема разработки диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов с высокой тропностью к тканям различных патологических очагов, в том числе и разработки радиофармпрепаратов адресной доставки. За последнее время в этом направлении было сделано достаточно много, особенно в плане синтеза и клинического внедрения принципиально новых терапевтических радиофармпрепаратов, в том числе и с применением альфа-излучающих радионуклидов, и формирования так называемых тераностических пар радиофармпрепаратов, но указанные разработки по-прежнему нуждаются в дальнейшем развитии.

Вторая по важности проблема – индивидуализация значений вводимых пациентам активностей различных радиофармпрепаратов как часть более глобальной проблемы разработки средств и технологий персонализированной медицины. На основе такой индивидуализации будет решена еще одна актуальная задача – получение достоверной диагностической информации при РНД или клинически выраженного терапевтического эффекта при РНТ с минимизацией лучевой нагрузки на пациента в соответствии с основной

концепцией планирования медицинского облучения [9].

Оптимизировать величину активности вводимого каждому пациенту радиофармпрепарата в строгом смысле этого понятия не удастся вследствие принципиальной невозможности точного определения индивидуальной функции удержания диагностических радиофармпрепаратов для конкретных пациентов при РНД. Пока для решения этой сложной проблемы предложена концепция так называемых референсных диагностических уровней, выражаемых в терминах вводимой активности [10]. Указанные уровни определяются как 75-процентили статистического распределения вводимых активностей для одного и того же РНД-исследования, выполняемого по одному и тому же протоколу с одним и тем же радиофармпрепаратом на одной и той же гамма-камере для разных пациентов. Ясно, что конкретные значения таких уровней сильно зависят от конкретных условий, аппаратуры и режимов проводимых исследований, и поэтому могут носить только рекомендательный характер. В рекомендациях МАГАТЭ [11] табулированы референсные диагностические уровни для наиболее часто используемых РНД-исследований по типовым протоколам.

Если рассматривать только РНД, то среди пока еще нерешенных остается проблема необходимости повсеместного снижения популяционных доз облучения пациентов. Такое снижение должно проводиться за счет не только разработки новых радиофармпрепаратов с повышенной тропностью к патологическим очагам, но и минимизации или, в идеале, даже полного исключения клинически не обоснованных назначений на проведение РНД-исследований. Не секрет, что практически во всех подразделениях РНД России основной поток пациентов направляется на сцинтиграфию костей скелета. У 70–80 % таких пациентов результат отрицательный, что обуславливает не только неэффективное расходование дорогостоящего радиофармпрепарата и эксплуатационных ресурсов гамма-камер, но и неоправданное увеличение популяционных доз медицинского облучения населения.

По сравнению с РНД проблема обеспечения РБ больных при РНТ остается еще более актуальной, несмотря на определенные достижения в этой области. Это, прежде всего, разработка простых и, самое главное, более точных технологий дозиметрического планирования РНТ. Если при планировании внешнего дистанционного облучения онкологических больных общая неопределенность планирования и доставки дозы облучения к опухолевому очагу минимизируется до значений не более 3–5 %, то в настоящее время аналогичная неопределенность для РНТ обычно составляет несколько десятков процентов. Это обусловлено не только чисто технологическими трудностями проведения серии измерений накопленной в патологическом очаге активности терапевтического радиофармпрепарата, особенно «чистых» бета-излучающих радионуклидов типа ^{89}Sr , но и обнаруженного в многочисленных работах эффекта расхождения функций удержания при введении больному последовательно

диагностической и терапевтической активности одного и того же терапевтического радиофармпрепарата. Хотя при использовании тераностических пар радиофармпрепаратов, то есть двух радиофармпрепаратов на основе одного и того же фармацевтического соединения, но меченных диагностическим и терапевтическим радионуклидами соответственно, технология планирования несколько облегчается, но его точность по-прежнему остается недостаточной.

Как известно, наибольшее количество процедур РНТ в России и за рубежом выполняется с ^{131}I -йодидом натрия. Нами был проведен сравнительный анализ разных методик дозиметрического планирования РНТ с ^{131}I больных диффузным токсическим зобом и дифференцированным раком щитовидной железы [12]. В развитие этих исследований была разработана новая дозиметрическая модель транспорта ^{131}I в организме с учетом радиационного повреждения клеток щитовидной железы, основанная на математическом аппарате нелинейных дифференциальных уравнений. Разработан алгоритм и программа идентификации параметров предложенной математической модели. Разработанный подход был использован также для анализа различия кривых удержания при введении диагностической и терапевтической активности ^{131}I (так называемого *stunning*-эффекта) у больных раком щитовидной железы. Было показано, что указанное различие обусловлено снижением количества функционирующих нормальных и опухолевых клеток тиреоидных тканей в процессе накопления поглощенной дозы внутреннего облучения [13].

Для тераностической пары радионуклидов $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ была предложена методика дозиметрического планирования РНТ, основанная на определении в абсолютных единицах активности диагностического радиофармпрепарата с ^{123}I , накопленного в опухолевом очаге. Методика основана на сцинтиграфии шприца с содержащейся в нем диагностической активностью радиофармпрепарата, двухпроекционной сцинтиграфии пациента после инъекции этого радиофармпрепарата и определении накопления РФП при введении рассчитанной методом Монте-Карло поправки на поглощение и рассеяние гамма-излучения ^{123}I в теле пациента и в коллиматоре гамма-камеры. Была использована программа MCNP Монте-Карло-моделирования [14]. Методика была успешно апробирована при сцинтиграфическом исследовании с инъекцией 30 МБк ^{123}I -MIBG ребенку с нейробластомой [15].

Наконец, практически отсутствуют работы по дозиметрическому планированию РНТ с учетом ограничений на толерантные дозы облучения нормальных органов и тканей, особенно критических органов и тканей с высокой вероятностью возникновения лучевых осложнений вследствие системного воздействия введенных терапевтических радиофармпрепаратов высокой активности.

Также требует дальнейших исследований достоверность появившихся в некоторых работах утверждений о слабой коррелированности и даже об отсутствии взаимосвязи между терапевтическим эффектом РНТ

и запланированной дозой внутреннего облучения от введенной активности терапевтического радиофармпрепарата. Нужно идентифицировать причины подобных расхождений, среди которых наиболее вероятными представляются неоднозначность и качественный, а не количественный, характер клинических критериев оценки терапевтического эффекта, отсутствие информации об индивидуальной чувствительности больного к радиационному воздействию введенного радиофармпрепарата на патологический процесс, а также чрезмерно высокая общая неопределенность конечного результата дозиметрического планирования, т.е. оценки очаговой дозы внутреннего облучения.

Отдельной задачей является математическое моделирование радиационных аварий, связанных с экстравазальным введением (вместо запланированного внутривенного введения) терапевтических радиофармпрепаратов. При этом требуется на основе результатов расчета характеристик дозового поля в месте инъекции оценить вероятность возникновения тех или иных радиационно-индуцированных поражений органов и тканей с выработкой практических рекомендаций по минимизации негативных последствий подобных радиационных аварий для здоровья пациентов.

Обеспечение радиационной безопасности персонала

Многолетняя клиническая практика использования средств и технологий ядерной медицины позволила разработать эффективную систему мер по обеспечению РБ персонала подразделений РНД и РНТ. Это, прежде всего, разработка и широкое клиническое внедрение защитного оборудования и инструментария, разработка и унификация протоколов типовых РНД-исследований и процедур РНТ, оптимизация технологий работ с закрытыми и открытыми радионуклидными и генерирующими источниками ионизирующих излучений, в том числе и работ с очень высокой активностью, организация и выполнение общих и специфических требований к средствам и технологиям проведения РНД и РНТ. Эти и другие аспекты обеспечения РБ персонала нашли свое отражение в ряде международных рекомендаций [11, 16–20] и в отечественных нормативных документах [21–24].

Благодаря этому, в обеспечении РБ персонала уже нет проблем такой высокой степени актуальности, как в обеспечении РБ пациентов. Тем не менее, некоторые важные вопросы в этой области также требуют своего решения.

К ним относится, прежде всего, отсутствие в НРБ-99/2009 норматива по допустимому уровню загрязнения кожных покровов персонала и рабочих поверхностей помещений и оборудования «чистыми» гамма-излучающими радионуклидами, которые используются в качестве радиоактивной метки для подавляющего большинства РФП, используемых для РНД-исследований *in vivo*, и для соединений с ^{125}I , используемых для РНД *in vitro*. Приведенные в НРБ-99/2009 нормативы для регламентации загрязнений альфа- и бета-излучающими радионуклидами не при-

годны для оценки загрязнений «чистыми» гамма-излучающими радионуклидами, поскольку эти нормативы выражены в единицах частицы/см²×мин. С целью решения этого вопроса нами было проведено математическое моделирование геометрии и условий измерения типовых загрязнений 7 «чистыми» гамма-эмиттерами и 68 «смешанными» бета-гамма-излучающими радионуклидами. Было показано, что оценка уровней загрязнения гамма-излучателями должна проводиться по уровню мощности амбиентной эквивалентной дозы. Рассчитанные на ее основе нормативы соответствуют по своему радиационному воздействию нормативам для «чистых» бета-излучателей из НРБ-99/2009 [25].

Другой важной нерешенной проблемой является разработка научного обоснования оптимальных технологий профилактики и устранения последствий радиационных аварий в подразделениях ядерной медицины. Основой такой разработки должно быть математическое моделирование различных аварийных ситуаций, особенно в подразделениях РНТ, где последствия таких аварий всегда тяжелее, чем в подразделениях РНД, вследствие проведения работ с открытыми источниками ионизирующих излучений существенно более высокой активности. К ним относятся, прежде всего, различного рода неисправности и сбои работы системы очистки жидких радиоактивных отходов, когда требуется прогнозировать ожидаемый уровень аварийного облучения персонала, занятого устранением последствий подобных радиационных аварий, с выработкой соответствующих рекомендаций по их ликвидации.

Наконец, всегда остается «вечная» проблема кадрового обеспечения отечественной ядерной медицины. Причем здесь речь идет не столько об адекватной численности персонала в соответствующих подразделениях, сколько об уровне квалификации врачебного и среднего медицинского персонала в области обеспечения как собственной РБ, так и РБ пациентов. Многолетний опыт работы автора в отечественной ядерной медицине показывает, что радиационно-гигиенические знания врачей-радиологов и, в особенности, медицинских сестер не соответствуют тем требованиям, которые предъявляют современные технологии РНД и РНТ. Зачастую врачи-радиологи не понимают даже сути основных радиобиологических и дозиметрических понятий, а средний медперсонал часто работает под влиянием внушенной себе радиофобии. Требуемая нормативными документами переподготовка по РБ либо вообще не проводится вследствие отсутствия квалифицированных преподавателей из лицензированных организаций, либо проводится формально, без серьезной проверки уровня полученных знаний по РБ, в том числе и практических навыков по ликвидации последствий радиационных аварий.

Обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения и окружающей среды

Данному направлению профильные международные организации уделяют все более возрастающее внимание. Если в основополагающей Публикации 60

от 1990 г. [26] МКРЗ декларировала в качестве основных принципов использования источников ионизирующих излучений обоснованность, оптимизацию и нормирование, то в такой же Публикации 103 от 2007 г. [27] к ним еще добавился принцип охраны окружающей среды. Различные аспекты радиационной защиты отдельных лиц из населения и охраны окружающей среды при проведении ядерно-медицинских процедур с соответствующими практическими рекомендациями представлены в публикациях МАГАТЭ [10, 11, 28 – 32].

В соответствии с международными рекомендациями и с отечественным нормативным документом МУ 2.6.1.1892–04 [21] любой пациент после проведения РНД-исследований считается радиационно-безопасным для всех окружающих лиц, в том числе и для своих родственников и ухаживающих за ними лиц, в связи с чем не выдвигаются жесткие требования по ограничению контактов между ними и этим пациентом. Как следствие их избыточности, в документ [21] был включен пункт об отсутствии необходимости сбора и выдержки на распад жидких радиоактивных отходов в подразделениях РНД, поскольку при их непосредственном сбросе в хозяйственно-бытовую канализацию обеспечивается выполнение всех соответствующих нормативов по охране окружающей среды от радиоактивных загрязнений.

Однако при выписке пациентов из подразделений РНТ необходимо обеспечивать РБ отдельных лиц из населения, контактирующих с такими пациентами. Соответствующие международные рекомендации содержатся в Публикации 1417 МАГАТЭ [32] и Публикации 94 МКРЗ [33], а отечественные требования – в НРБ-99/2009 [9] и СанПиН 2.6.1.2135-06 [22]. В нормативном документе [9] приведены ограничения по мощности дозы гамма-излучения от тела пациента после курсов РНТ с радиофармпрепаратами, меченными только радионуклидами ¹³¹I, ¹⁵³Sm и ¹⁸⁸Re. В связи с этим нами были проведены расчетные исследования, в которых была определена возможность использования в амбулаторном режиме РНТ различных терапевтических радиофармпрепаратов, меченных одним из 19 бета-гамма-излучающих радионуклидов или из 6 альфа-бета-гамма-излучающих радионуклидов. Критерием допустимости амбулаторного режима была эффективная доза облучения отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с больным после введения ему радиофармпрепарата. На основе пределов таких доз, установленных в НРБ-99/2009, были вычислены максимально допустимые активности указанных радионуклидов для различных геометрий и сценариев облучения. Показано, что даже для наиболее консервативных условий облучения госпитализации подлежат больные, проходящие курсы радионуклидной терапии только с радионуклидами ¹¹¹In и ¹³¹I.

Как известно, в 2013 г. была официально принята и утверждена новая версия главного нормативного документа в области радиационной безопасности в целом и окружающей среды в частности – ОСПОРБ-99/2010 [35]. В ней были существенно ужесточены нормативы

по сбросу жидких радиоактивных отходов в окружающую среду. Для основного радионуклида ^{131}I , используемого в РНТ, такое ужесточение составило 162 раза, что было подвергнуто вполне обоснованной критике [36]. Тем не менее, данный норматив вступил в силу, из-за чего при проектировании станций спецочистки для подразделений РНТ отечественных радиологических клиник возникли определенные трудности. С целью облегчения такого проектирования с новым нормативом были предложены три различных подхода к расчету мощности станции очистки. Показано, что наиболее эффективный вариант проекта может быть определен в рамках подхода, основанного на математическом моделировании процессов выведения радиофармпрепарата из организма больного, а также накопления и выдержки на распад ЖРО в баках-накопителях станции с учетом потока госпитализируемых больных [37].

Нормативная документация

В настоящее время отечественная ядерная медицина функционирует в соответствии с основными нормативными документами Роспотребнадзора по обеспечению РБ [9, 35], а также с разработанными при нашем непосредственном участии профильными регламентирующими документами по радионуклидной диагностике *in vivo* [21], радионуклидной терапии [22], позитронной эмиссионной томографии [23] и по организации надзора и радиационного контроля в подразделениях РНД [38]. Кроме того, действуют нормативные документы по определению лучевой нагрузки на пациентов при радиодиагностических исследованиях *in vivo* [6] и по обеспечению РБ при радионуклидной диагностике *in vitro* [24], а также ряд соответствующих документов Ростехнадзора и Минприроды РФ. Таким образом, нормативное обеспечение подразделений ядерной медицины на сегодняшний день следует считать удовлетворительным.

Однако это не означает, что нормативная документация по обеспечению РБ в ядерной медицине не нуждается в совершенствовании. Прежде всего, это относится к необходимости устранения целого ряда противоречий не только между новой версией ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 г. [35] и принятыми ранее регламентирующими документами [21, 22, 24], но и противоречий даже между основополагающими документами по РБ [35] и НРБ-99/2009 [9]. В связи с этим остается актуальной проблема выработки научно обоснованных рекомендаций по устранению этих противоречий и перевод этих рекомендаций в статус регламентирующих требований и нормативов.

Особенно это касается целесообразности обязательного строительства станций спецочистки жидких радиоактивных отходов в подразделениях РНТ. Дело в том, что в международных рекомендациях МКРЗ [33] допускается прямой сброс жидких радиоактивных отходов из подразделений РНТ непосредственно в хозяйственно-бытовую канализацию без какой-либо предварительной очистки и (или) выдержки на распад. В рекомендациях подчеркивается, что благодаря силь-

нейшему разбавлению сбрасываемых отходов в коммуникациях и коллекторах канализации крупных городов концентрация радиоактивности, поступающей на городские станции аэрации, вполне соответствует принятым ограничениям МКРЗ. В этих рекомендациях МКРЗ отказ от систем очистки медицинских жидких радиоактивных отходов жестко не навязывается. Там указывается, что данный вопрос должен решаться в соответствии с национальным законодательством каждой страны. Но при этом указывается, что строительство и эксплуатация станций очистки в медицинских учреждениях экономически очень невыгодны, а реального выигрыша в обеспечении РБ населения и окружающей среды они практически не дают, приводя, кроме того, к неоправданному дополнительному повышению уровня профессионального облучения персонала при работе на подобных станциях.

Наконец, необходимо устранить неясности и разночтения в нормативной документации по оценке вредных условий труда в подразделениях ядерной медицины. После принятия федерального закона № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда» от 28 декабря 2013 г. [39] и соответствующих подзаконных актов возникла неопределенность относительно применимости принятой в них методики оценки условий труда для персонала подразделений РНД и РНТ. С целью устранения данного затруднения нами был разработан ряд конкретных предложений по совершенствованию указанных подзаконных актов [40].

Заключение

Анализ современного состояния проблемы обеспечения радиационной безопасности в отечественной ядерной медицине показывает, что в целом уже разработанные ранее технологии, средства, организационные мероприятия и нормативные документы позволяют гарантировать высокий уровень радиационной защиты пациентов, персонала, населения и окружающей среды при проведении любых диагностических и терапевтических процедур со всеми известными радиофармпрепаратами. Тем не менее, в этой области еще остается целый ряд вопросов, требующих своего решения на основе дальнейшего развития средств и методов радиационной гигиены для ядерной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP, 1988. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53 // Ann. ICRP. Vol. 18. № 1–4.
2. ICRP, 1998. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP Publication 53. ICRP Publication 80 // Ann. ICRP. Vol. 28. № 3.
3. ICRP, 2008. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106 // Ann. ICRP. Vol. 38. № 1–2.
4. ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128 // Ann. ICRP. Vol. 44. № 2S.
5. ICRP, 2009. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110 // Ann. ICRP. Vol. 39. № 2.
6. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований: Ме-

- тодические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2014. 36 с.
7. Наркевич Б.Я., Дергачева Б.А. Дозы внутреннего облучения от низкоэнергетических электронов и фотонов от инкорпорированных диагностических радиофармпрепаратов // Мед. физика. 2011. № 4 (52). С. 77–86.
 8. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. Методические рекомендации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2015. 34 с.
 9. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09.
 10. Applying of Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine. Safety Reports Series No. 40. IAEA. Vienna. 2005.
 11. Радиологическая защита при медицинском облучении ионизирующим излучением. Серия норм безопасности, № RS-G-1.5. МАГАТЭ. Вена. 2004.
 12. Липанова Н.Н., Клепов А.Н., Наркевич Б.Я. Проблемы дозиметрического сопровождения и математического моделирования радиойодотерапии щитовидной железы // Мед. физика. 2010. № 3 (47). С. 43–45.
 13. Липанова Н.Н., Клепов А.Н., Наркевич Б.Я. Дозиметрическое планирование и дозовый контроль в радиойодотерапии рака щитовидной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2012. Т. 57. № 3. С. 53–65.
 14. Лысак Ю.В., Климанов В.А., Наркевич Б.Я. Количественная сцинтиграфия для контроля доз внутреннего облучения патологических очагов при радионуклидной терапии // Мед. физика. 2016. № 4 (72). С. 63–71.
 15. Лысак Ю.В., Гончаров М.О., Наркевич Б.Я., Ширяев С.В. Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 1. С. 49–55.
 16. Radiation Protection in Newer Medical Imaging Techniques: PET/CT. Safety Reports Series No. 58. IAEA. Vienna. 2008.
 17. Оценка профессионального облучения вследствие поступления радионуклидов. Серия норм безопасности, № RS-G-1.2. МАГАТЭ. Вена. 1999.
 18. Радиационная защита при профессиональном облучении. Серия норм безопасности, № RS-G-1.1. МАГАТЭ. Вена. 1999.
 19. Оценка профессионального облучения от внешних источников ионизирующего излучения. Серия норм безопасности, № RS-G-1.3. МАГАТЭ. Вена. 1999.
 20. Methods for Assessing Occupational Radiation Doses due to Intakes of Radionuclides. Safety Reports Series No. 37. IAEA. Vienna. 2004.
 21. МУ 2.6.1.1892–04. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов.
 22. СанПиН 2.6.1.2368–08. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников.
 23. СанПиН 2.6.1.3288–15. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии.
 24. МУ 2.6.1.2808–10. Обеспечение радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики методами радиоиммунного анализа *in vitro*.
 25. Наркевич Б.Я., Малаева Н.С., Зиновьева Н.П. Радиоактивная загрязненность рабочих поверхностей «чистыми» гамма-излучателями: Концепция и технология нормирования // Мед. физика. 2000. № 8. С. 40–47.
 26. ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60 // Ann. ICRP. Vol. 21. № 1–3.
 27. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. Пер. с англ. – М.: Изд. ООО ПКФ «Алана». 2009. 344 с.
 28. Application of the Concepts of Exclusion, Exemption and Clearance: Safety Guide. Safety Standards Series No. RS-G-1.7. IAEA. Vienna. 2004.
 29. Основопологающие принципы безопасности. Серия норм безопасности, № SF-1. МАГАТЭ. Вена.
 30. Classification of Radioactive Waste: Safety Guide. Safety Standards Series No. GSG-1. IAEA. Vienna. 2009.
 31. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности. Серия норм безопасности МАГАТЭ № GSR Part 3. МАГАТЭ. Вена. 2015.
 32. Release of Patients after Radionuclide Therapy. Safety Reports Series No. 63. IAEA. Vienna. 2009.
 33. ICRP, 2004. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. ICRP Publication 94 // Ann. ICRP. Vol. 34. № 2.
 34. Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Лысак Ю.В. и соавт. Радиационно-гигиеническое обоснование радионуклидной терапии в амбулаторном режиме // Радиационная гигиена. 2014. Т. 7. № 2. С. 47–58.
 35. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612–10. (В ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).
 36. Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Крылов В.В. Повышает ли новая версия ОСПОРБ-99/2009 уровень радиационной безопасности в медицине? // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 6. С. 5–9.
 37. Наркевич Б.Я., Лысак Ю.В., Коновалов И.С. и соавт. Расчетные исследования проектной мощности станции очистки жидких радиоактивных отходов в подразделениях радионуклидной терапии // Мед. физика. 2015. № 4 (68). С. 60–68.
 38. МУ 2.6.1.2500–09. Организация надзора за обеспечением радиационной безопасности и проведение радиационного контроля в подразделениях радионуклидной диагностики.
 39. Федеральный закон РФ от 28 декабря 2013 г. № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда».
 40. Наркевич Б.Я., Костылев В.А., Бушманов А.Ю. Снова о вредных условиях труда в радиологических подразделениях медицинских учреждений // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 6. С. 72–77.

Analysis of Radiation Safety Problems in Nuclear Medicine

B.Ya. Narkevich^{1,2}

1. Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia. E-mail: narvik@yandex.ru
2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

The current state and prospects of ensuring radiation safety in Russian nuclear medicine units are analyzed. The most important literature data are presented, including the main results of their own research, on the solution of a number of radiation protection problems for patients, personnel, individuals from the population and the environment in radionuclide diagnostic units and radionuclide therapy. Other topical problems of ensuring radiation safety in nuclear medicine are also considered. The analysis of the regulatory documentation in force in the specified area in Russia is carried out and offers on its perfection are submitted.

Key words: nuclear medicine, radiation safety, patients, personnel, population, environment, regulatory documentation

**А.Д. Рыжков, С.М. Иванов, А.С. Крылов, С.В. Ширяев, Г.Н. Мачак, Н.В. Кочергина,
А.Б. Блудов, А.В. Назаренко, М.Е. Билик**
ОФЭКТ/КТ В КОНТРОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ОСТЕОСАРКОМЫ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: adryzhkov@yandex.ru

Реферат

Цель: С помощью метода ОФЭКТ/КТ показать возможности контроля эффективности лучевого лечения метастазов в кости остеосаркомы.

Материал и методы: ОФЭКТ/КТ-наблюдение за лечением больного с метастазами в костях остеосаркомы, проведенного методами дистанционной лучевой терапии, ультразвуковой абляции и кибер-ножа.

Результаты: В ранние сроки выявлены изменения ОФЭКТ/КТ-картины при лечении метастазов остеосаркомы в костях. Эффект от лечения, вызываемый абляцией, проявляется в ранние сроки (наблюдался через 1 мес). При лучевой терапии ОФЭКТ/КТ показала себя надёжным методом динамического контроля. Эффект от лечения при всех прослеженных методах заключается в уменьшении или отсутствии накопления остеотропного радиофармпрепарата, меченого ^{99m}Tc .

Выводы: ОФЭКТ/КТ-исследование является демонстративным методом раннего определения степени патологического метаболизма в костных метастазах остеосаркомы при лучевой терапии и ультразвуковой термоабляции, а также является эффективным методом контроля лечения метастазов в костях с помощью лучевых методов лечения.

Ключевые слова: остеосаркома, костные метастазы, ОФЭКТ/КТ, клинический случай

Использованные сокращения:

Гр – Грей
МРТ – магнитно-резонансная томография
КТ – компьютерная томография
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РД – разовая доза
РФП – радиофармпрепарат
СД – суммарная (курсовая) доза
УЗ – ультразвуковой
ЭД – эффективная доза
HIFU – High Intensive Focused Ultrasound – сфокусированный ультразвук высокой интенсивности
НУ – единицы Хаунсфилда

Введение

Внедрение в клиническую практику гибридных технологий, основанных на сочетании возможностей и преимуществ радионуклидных и рентгенологических методов исследования, открывает новые возможности не только более точной первичной диагностики, но и контроля эффективности лечения злокачественных опухолей.

Это особенно важно для выявления метастазов в костях. Общеизвестно, что костные метастазы являются угрозой жизни развитием опухолевого процесса, и раннее их обнаружение и контроль лечения позволяют снизить частоту и тяжесть скелетных осложнений.

Одними из самых трудно поддающихся лечению опухолями являются внутрикостные метастазы остеосаркомы. Совершенствование традиционных методов системного лечения (полихимиотерапия), с одной стороны, и привлечение методов локального воздействия, с другой стороны, позволяют надеяться, что эффективность лечения повысится.

Одним из стандартных методов локального лечения костных метастазов, если речь не идет о хирур-

гическом вмешательстве, является лучевая терапия. В последние годы для таких пациентов изучаются возможности различных видов термоабляции, в том числе ультразвуковой [1–6].

Опубликованные материалы свидетельствуют о том, что ультразвуковая абляция – High Intensive Focused Ultrasound или HIFU – является перспективным методом лечения как первичных костных опухолей, так и их метастазов в костях. Идея использовать высокоэнергетический сфокусированный ультразвук для разрушения патологической ткани родилась более 60 лет назад. Очаг некроза при целенаправленном сфокусированном ультразвуковом воздействии был получен в 1940 г. [7].

Воздействие на ткани ультразвуковой абляции базируется на трех известных механизмах. Основным является механизм абляции (лат. Ablatio, отнятие) – т.е. направленное разрушение ткани, например, опухоли, эктопического водителя ритма сердца, без физического удаления ткани; ультразвук высокой энергии при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне вызывает моментальное, в течение одной секунды, повышение температуры до 90 °C, достаточной для развития коагуляционного некроза [8].

Вторым является механизм акустической кавитации, приводящий к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса [9]. Повреждение сосудов опухоли, имеющее место в процессе ультразвуковой абляции, является третьим механизмом повреждения ткани [10, 11].

Мониторинг осуществляется с помощью радионуклидных методов функциональной визуализации (сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ) и методов анатомо-топографической визуализации (КТ, МРТ, цифровая разностная ангиография). В последнее десятилетие в клиническую практику активно внедряется комбинированный метод визуализации – ОФЭКТ/КТ [12–15]. Смысл применения биологически различных методов лучевой диагностики состоит в необходимости получения информации как о состоянии перфузии опухо-

левой ткани и клеточной функции, так и о пространственных и морфоструктурных изменениях в очаге опухолевого поражения [16, 17].

В этой связи интересным представляется применение гибридного ОФЭКТ/КТ-исследования в диагностике и контроле лечения внутрикостных метастазов остеосаркомы [18, 19].

Материал и методы

Возможности комбинированной ОФЭКТ/КТ-диагностики в выявлении признаков регрессии костных метастазов остеосаркомы демонстрирует следующий клинический пример.

Пациент 36 лет, диагноз: остеосаркома нижней трети правой бедренной кости, состояние после комбинированного лечения в 2011 г. неоадьювантной полихимиотерапии по схеме AP: 2 курса доксорубицин и цисплатин в/в, 3 курса цисплатин в/арт, после чего выполнено оперативное вмешательство – резекция нижней трети правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом правого коленного сустава. Гистологическое заключение: изменения соответствуют остеосаркоме бедренной кости с выраженным лечебным патоморфозом, объём некротизированной опухоли 93 %. Проведено 3 курса адьювантной химиотерапии по схеме IE: 1 курс цисплатин 170 мг в/в за 2 ч в 3 дня + циклофосфан 700 мг в/в за 1 час в 1 день + доксорубицин 90 мг за 2 ч в 1 день, 1 курс химиотерапии по схеме циклофосфан 700 мг в/в за 1 ч, доксорубицин 90 мг в/в за 48 часов.

В мае 2012 г. прогрессирование заболевания: выявлен солитарный метастаз в задних отделах крыла левой подвздошной кости (15.05.2012). Лучевая терапия области верхней половины левой подвздошной кости 20.11.2012–13.12.2012, РД – 2,5 Гр, СД изоэффективно 52 Гр при фракционированном облучении 5 раз в неделю разовой дозой 2 Гр.

В июне 2014 г. при МРТ выявлен метастаз остеосаркомы в головке 7-го правого ребра. Проведена стереотаксическая лучевая терапия на роботизированной радиохирургической системе CyberKnife с 14.07.2014 по 16.07.2014 на область правого реберно-позвоночного сочленения на уровне 7-го грудного позвонка тремя фракциями по 15 Гр по краю PTV (CTV+3 cm) на 77 % изодозу.

Комплексное обследование проводилось в 2 этапа. Первым этапом являлось получение скинтиграфического изображения скелета в режиме whole body с использованием с остеотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -фосфотех. Скintiграфия всего тела проводилась в положении больного лежа на спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Вводимая активность составила 444 МБк. Эффективная доза – 2,5 мЗв. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом окне 140 кэВ.

Исследования проводились через 3 ч после внутривенного введения РФП. Продолжительность пла-

нарного скинтиграфического исследования составляла 13–15 мин (скорость движения стола 15 см/мин). После получения скинтиграфического изображения всего тела производилась визуальная оценка полученного изображения с целью определения локализации очагов накопления РФП.

Вторым этапом проводилась ОФЭКТ/КТ, т.е. получение эмиссионных радионуклидных и трансмиссионных рентгеновских томограмм исследуемого участка тела, а также совмещённых изображений (fusion). Исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ системе SimbiaT2 фирмы Siemens (низкоэнергетичной) с 2-срезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60°360 0,8×0,4мм/8°, 0,8×0,7мм/8°). Использовались следующие параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 20 с. Интерпретация результатов ОФЭКТ/КТ проводилась по стандартной методике с использованием пакета программ системы Simbia.

Эффективная доза рассчитывалась по формуле $E = \text{CTDI} \times L \times K_1 \times K_2$, где CTDI – объёмный взвешенный индекс, L – длина сканирования в см, K_1 – поправка на возраст пациента, K_2 – поправка на размеры области исследования. Эффективная доза от КТ составила 1,95 мЗв, общая эффективная доза от РФП и КТ равна 4,45 мЗв.

Результаты

Пациенту неоднократно проводилась скинтиграфия костей с момента поступления в клинику перед лечением по поводу основного заболевания. В послеоперационном периоде лечился и наблюдался по поводу солитарного метастаза остеосаркомы в левой подвздошной кости (рис. 1).

Демонстрации по результатам обследования приведены ниже.

При очередном контрольном обследовании на скинтиграммах скелета 15.11.2013 выявлен очаг гипераккумуляции РФП в области хирургической шейки правой бедренной кости – рекомендовано рентгенологическое дообследование (рис. 2).

Выявленный очаг гипераккумуляции РФП в проксимальном отделе правой бедренной кости полностью соответствует метастазу остеосаркомы. Ввиду того, что картина при остеоскintiграфии плоскостная, не был исключён также вариант метастатического поражения пахового лимфоузла, что уже встречалось в нашей практике.

При следующем исследовании (06.02.2014) в проекции хирургической шейки правой бедренной кости уровень гипераккумуляции РФП в очаге повысился (рис. 3). Кроме того, при данном обследовании выявлен дополнительный очаг гипераккумуляции РФП в области правой половины 6-го грудного позвонка. Рекомендован рентгенологический контроль.

Рис. 1. При исследовании от 23.10.2012 г. выявлен очаг гипераккумуляции РФП в крыле левой подвздошной кости

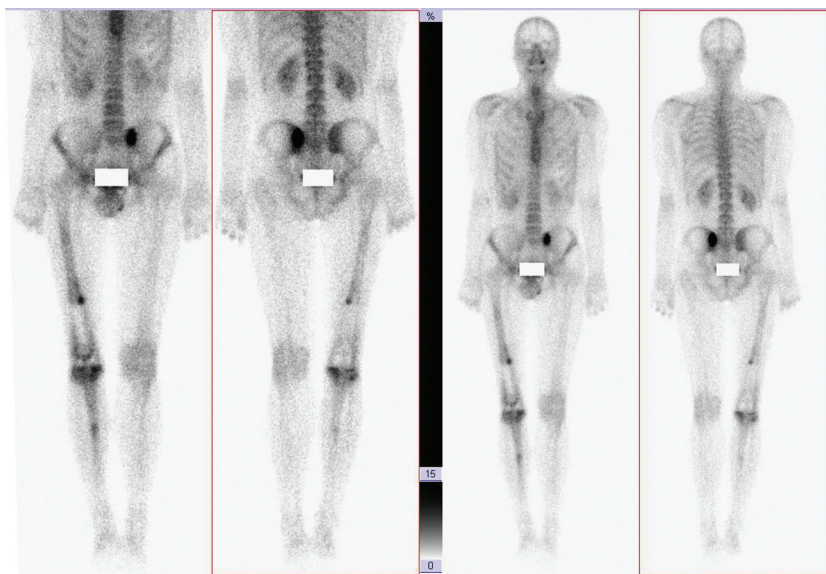


Рис. 2. Состояние после резекции правой бедренной кости с эндопротезированием правого коленного сустава. На обзорных скintiграммах определяется дефект накопления радиофармпрепарата соответственно установленному эндопротезу. На сканограммах определяется очаг неравномерно повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) в медиальном отделе крыла левой подвздошной кости – без динамики. Сохраняется неравномерное накопление РФП в правой подвздошной кости – без динамики. По сравнению с предыдущим исследованием появился новый очаг повышенного включения РФП в области хирургической шейки правой бедренной кости

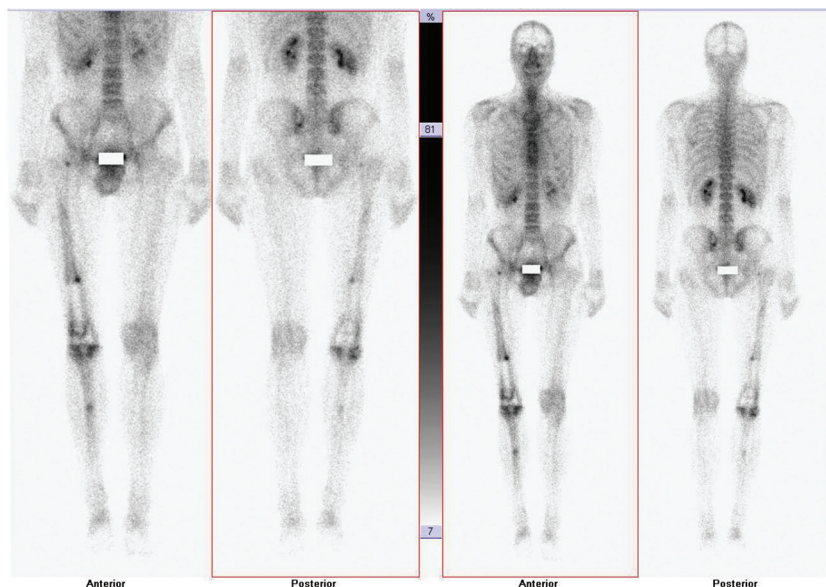
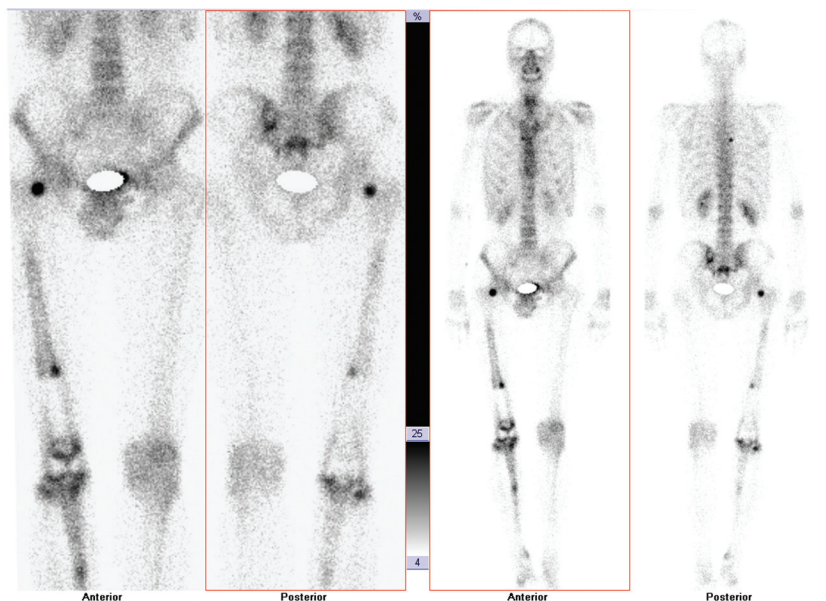


Рис. 3. На остеосцинтиграммах определяется дефект накопления РФП соответственно установленному эндопротезу с повышением аккумуляции РФП в местах его креплений. Определяются очаги повышенного накопления РФП в области крыла левой подвздошной кости – без динамики. Повысился уровень аккумуляции РФП в проекции хирургической шейки правой бедренной кости. Появились дополнительные зоны повышенного накопления РФП в крестце S 4–5 (возможно, посттравматические изменения), правой половине 6-го грудного позвонка



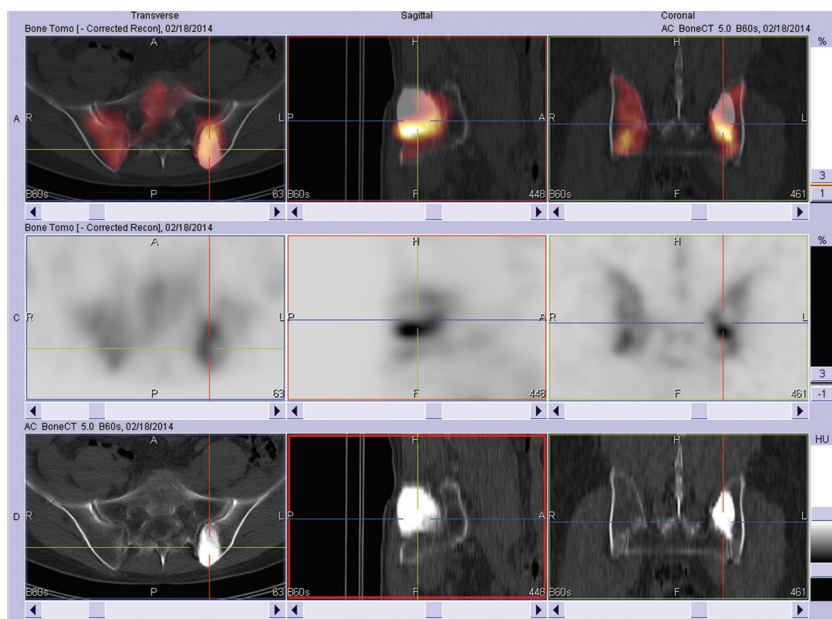


Рис. 4. На ОФЭКТ/КТ-срезах во внутренних отделах крыла левой подвздошной кости определяется высокоплотный очаг – метастаз остеосаркомы. Показатель относительного накопления РФП в центральном отделе очага 72 % (1133 HU), в нижних отделах очага – 188 % (1086 HU)

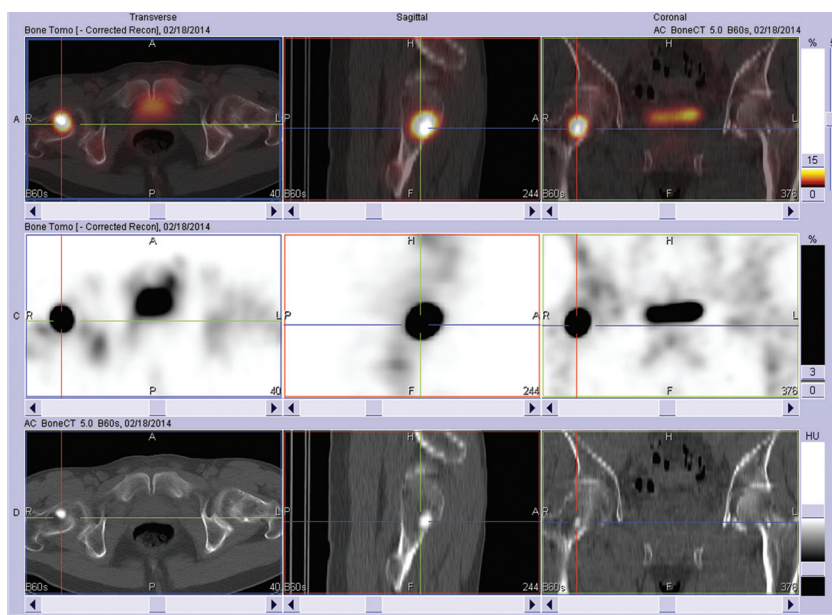


Рис. 5. В проксимальном метафизе правой бедренной кости (в области хирургической шейки) определяется очаг пластической деструкции с очень высоким уровнем накопления РФП 7500 % (958 HU)

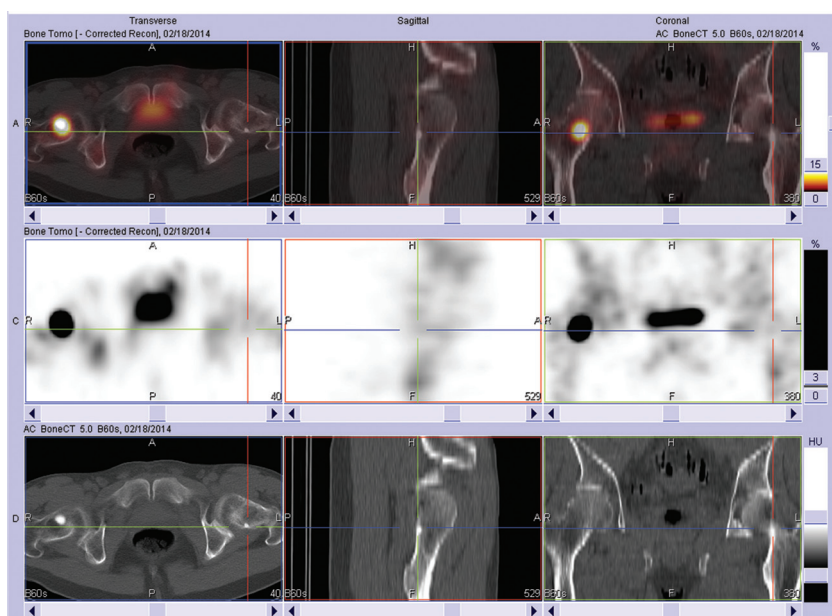


Рис. 6. Мелкий очаг с отсутствием гипераккумуляции РФП определяется контрлатерально, в проксимальном метафизе левой бедренной кости (909 HU). Заключение: метастаз остеосаркомы в левой подвздошной кости, состояние после лечения, метастаз остеосаркомы в правой бедренной кости

Рис. 7. На сцинтиграммах определяется очаг повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) в области правой половины 6-го грудного позвонка. В зоне ранее определявшегося очага в проксимальном отделе правой бедренной кости при настоящем исследовании патологической аккумуляции РФП не проявляется – уровень накопления ниже физиологического. Состояние левой подвздошной кости без динамики

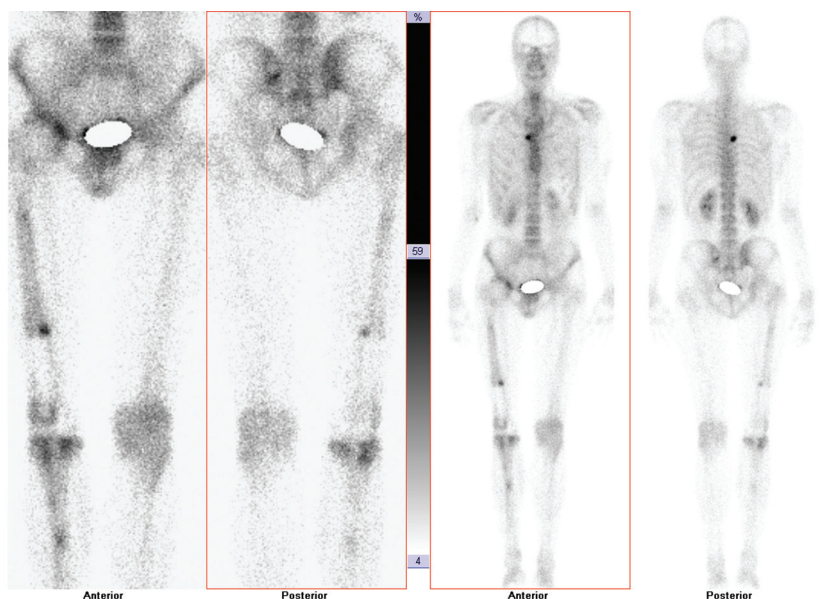


Рис. 8. На томограммах в проксимальном метафизе правой бедренной кости (в области хирургической шейки) определяется очаг пластической деструкции с низким уровнем накопления РФП 44 % (977–1096 НУ) – уровень накопления РФП более чем вдвое ниже нормы. Заключение: метастаз остеосаркомы в правой бедренной кости, состояние после лечения. Выраженная положительная динамика

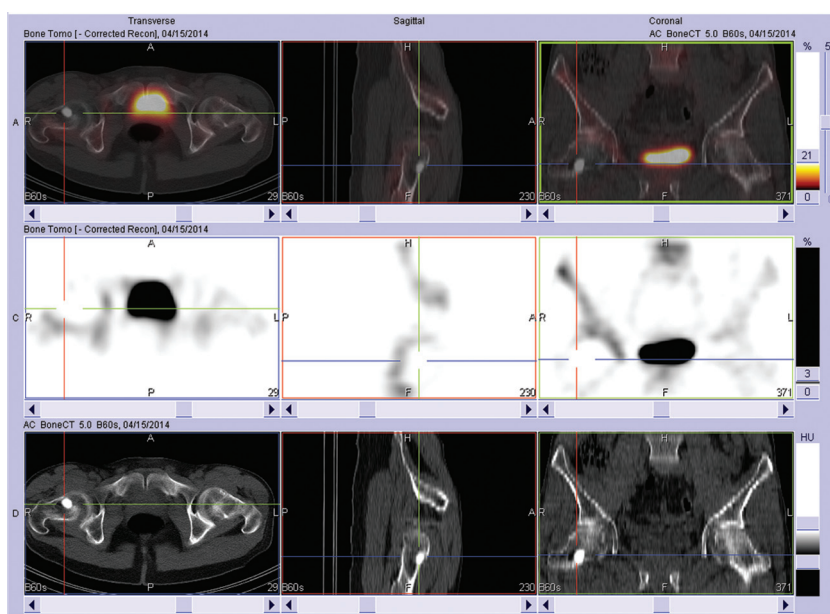
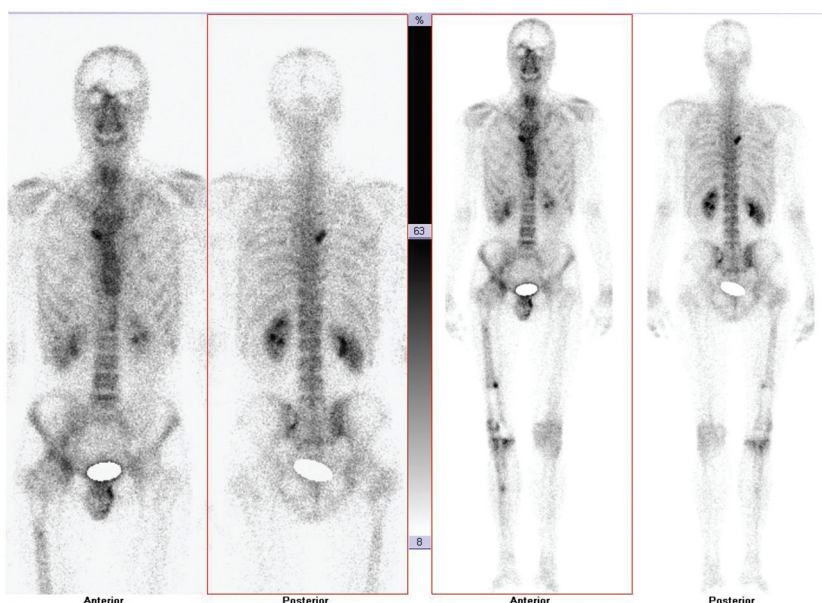


Рис. 9. На сцинтиграммах определяется сниженное диффузно-неравномерное накопление РФП в крыле левой подвздошной кости, проксимальном отделе правой бедренной кости. Очаг гипераккумуляции РФП в области 6-го грудного позвонка увеличился по площади и уровню накопления РФП



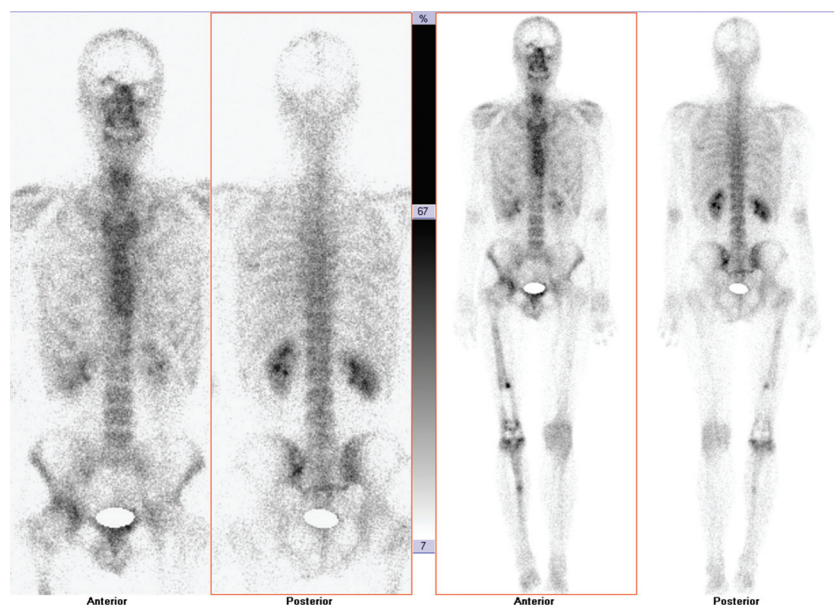


Рис. 10. На сканограммах определяются очаги повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) в области медиального отдела крыла левой подвздошной кости – по сравнению с предыдущим исследованием отмечается тенденция к некоторому повышению накопления РФП (реактивные изменения?). Сохраняется повышенное накопление РФП в области лобной кости справа (верхний контур правой орбиты) – в анамнезе воспаление (рентген-контроль). В области локализации других ранее определявшихся очагов (проксимальный отдел правой бедренной кости, головка 7-го правого ребра (указывался как 7-й грудной позвонок) накопление РФП нормализовалось. В других отделах скелета очаговых изменений не выявлено.

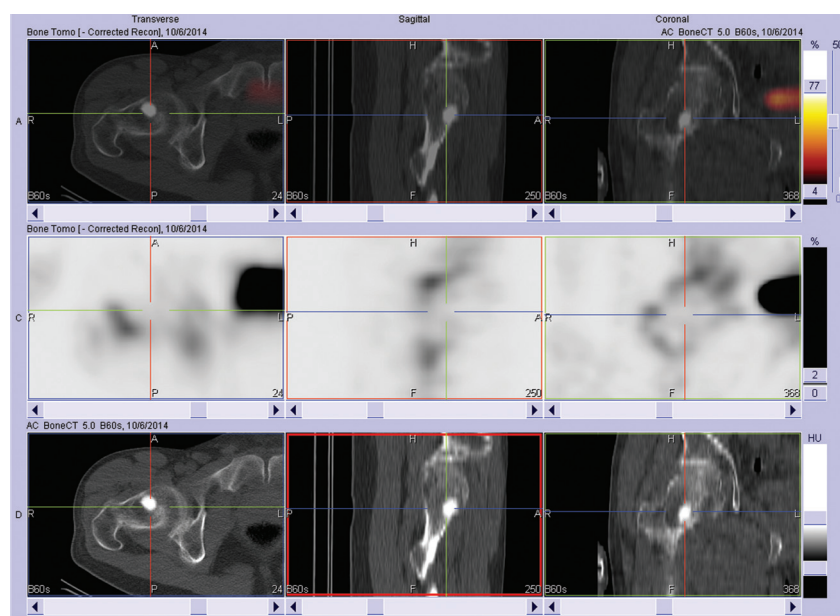


Рис. 11. На ОФЭКТ/КТ-изображениях отмечается отсутствие накопления РФП в проксимальном отделе правой бедренной кости и окружающих мягких тканях

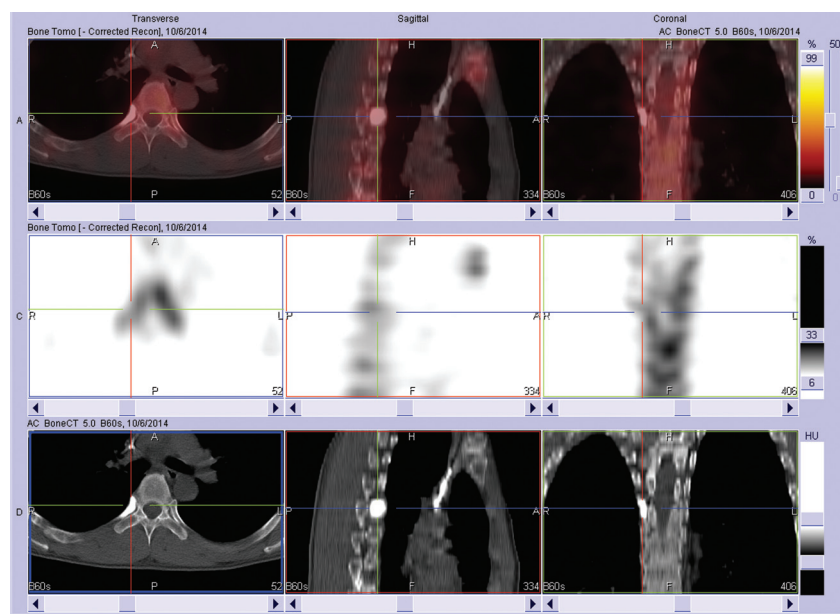


Рис. 12. На ОФЭКТ/КТ-изображениях определяется сниженная аккумуляция РФП в области правого реберно-позвоночного сочленения

Решено провести ОФЭКТ/КТ исследование для более точного определения топике поражения и исследования метаболических и структурных особенностей выявленных очагов (рис. 4–6).

При ОФЭКТ/КТ была точно установлена природа очага в правой бедренной кости, его локализация. Определено отсутствие патологической метаболической активности в метастазе в левой подвздошной кости. Как случайная находка был выявлен также дополнительный очаг в левой бедренной кости (по-видимому, метастаз в фазе репарации).

12.03.2014 и 14.03.2014 проведено 2 сеанса ультразвуковой термоабляции на аппарате HAFU в области остеопластического метастаза в шейке правой бедренной кости.

При следующем исследовании от 15.04.2014 обращает на себя внимание практически полное отсутствие накопления в зоне проксимального отдела правого бедра, распространяющееся не только на костную ткань, но и на окружающие мягкие ткани (рис. 7, 8). Кроме уже имевшихся очагов, при данной скintiграфии был выявлен очаг гипераккумуляции РФП в области правых отделов 6-го грудного позвонка.

Следующее исследование было проведено 23.06.2014, при котором не выявлено изменений в левой подвздошной кости, правой бедренной кости. Однако очаг в области 6-го грудного позвонка увеличился. Его локализация более соответствовала расположению по ходу головки правого ребра (рис. 9).

Проведено дополнительно РКТ-исследование грудной клетки от 24.06.2014: выявлен остеопластический метастаз без внекостного компонента в виде участка эбурнеации головки VII правого ребра на протяжении 2 см. Ретроспективно: рентгенологически и по данным МРТ-исследования (13.02.2014) метастаз не визуализировался.

При последующем наблюдении отмечено исчезновение очага гипераккумуляции РФП в 7-м правом ребре.

При ОФЭКТ/КТ мы видим отсутствие изменений в правом бедре: очаг пластической деструкции с низким уровнем накопления РФП 46 % (1090 НУ) – без динамики (рис. 11). Снижена аккумуляция РФП как в костной ткани, так и в окружающих мягких тканях.

После проведённой лучевой терапии отмечается некоторое снижение накопления РФП по отношению к норме в головке 7-го правого ребра (рис. 12).

Обсуждение

Выявлено очевидное преимущество комбинированного исследования: при остеосцинтиграфии метастаз в 7-м правом ребре выявлялся с февраля 2014 г., т.е. ранее, чем при анатомо-топографических методах. В то же время топически очаг был указан с ошибкой.

Таким образом, ОФЭКТ/КТ-исследование показало себя очень демонстративным методом, способным выявлять нюансы, которые при раздельном приме-

нии радионуклидных и рентгенологических методов диагностики могли быть не выявлены или трактованы неверно.

Так, впервые мы наблюдаем эффект ультразвуковой абляции при лечении метастазов в костях. Эффект от лечения, вызываемый абляцией коагуляционный некроз всех тканей, которые попадают на пути пучка, проявляется очень быстро и наглядно. Интересно, что дефект накопления РФП имеет округлую форму и, очевидно, обусловлен направлением ультразвуковой волны и соответствует её диаметру, отражённому от фокусированной линзы при УЗ-абляции. Отсутствие включения РФП, в первую очередь, отражает нарушение регионарной гемодинамики. Это является следствием, как минимум, одного из эффектов УЗ-абляции, а именно, повреждения сосудов опухоли, приводящего к локальному отсутствию кровоснабжения. РФП просто не доставляется в данную область. Кроме того, контрастное отсутствие включения РФП (минус-ткань) вполне соответствует проявлениям вероятного некроза тканей.

Постлучевые изменения в метастазе остеосаркомы (безрецидивный срок наблюдения больше 2 лет) заключаются в снижении тканевого костного метаболизма ниже нормального уровня. При этом показатели радиационной плотности в единицах Хаунсфилда не меняются, динамику процесса более объективно можно оценить с помощью радионуклидных методов.

Подтвердила свою эффективность остеосцинтиграфия в плане раннего выявления оссальных метастазов.

Вывод

Данное наблюдение демонстрирует очевидные преимущества ОФЭКТ/КТ в диагностике и динамическом наблюдении больных с метастатическим поражением костей и позволяет рекомендовать более широкое применение данного метода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назаренко А.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В., Богданов Е.Г. Инновационный метод ультразвуковой абляции опухолей человека (обзор литературы и собственные наблюдения) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008. Вып. 70. С. 4–26.
2. Chen W., Zhu H., Zhang L. et al. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation // Radiology. 2010. Vol. 255. № 3. P. 967–978. doi: 10.1148/radiol.10090374.
3. Li C., Wu P., Zhang L. et al. Osteosarcoma: limb salvaging treatment by ultrasonographically guided high-intensity focused ultrasound // Cancer Biol. Ther. 2009. Vol. 8. № 12. P. 1102–1108. Epub 2009 Jun 27.
4. Li C., Zhang W., Fan W. et al. Noninvasive treatment of malignant bone tumors using high-intensity focused ultrasound // Cancer. 2010. Vol. 116. № 16. P. 3934–3942. doi: 10.1002/cncr.25192.
5. Orgera G., Monfardini L., Della Vigna P. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results // Radiol. Med. 2011. Vol. 116. № 5. P. 734–748. doi: 10.1007/s11547-011-0634-4. Epub 2011 Feb 1.

6. Wu F., Chen W.Z., Bai J. et al. Pathologic changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2001. Vol. 27. P. 1099–1106.
7. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology // *J. Gen. Physiol.* 1942. Vol. 26. P. 179–193.
8. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound // *Ultrasonics*. 2004. Vol. 42. P. 1087–1093.
9. Mason T.J. A sound investment // *Chem. Ind.* 1998. P. 878–882.
10. Wu F., Chen W.Z., Bai J. et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies // *Ultrasound Med. Biol.* 2002. Vol. 28. P. 535–542.
11. Yu W., Tang L., Lin F. et al. High-intensity focused ultrasound: Noninvasive treatment for local unresectable recurrence of osteosarcoma // *Surg. Oncol.* 2014. pii: S0960-7404(14)00075-9. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.001.
12. Caglar M., Tuncel M., Velipasaoglu Z., Karakaya J. Incremental diagnostic value of SPECT/CT in patients with suspected bone metastases // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 418–424.
13. Keidar Z., Israel O., Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications // *Semin. Nucl. Med.* 2003. Vol. 33. P. 205–218.
14. Krzhivitskii P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. SPECT-CT in the diagnosis of metastatic skeletal lesion // *Vopr. Onkol.* 2014. Vol. 60. № 1. P. 56–63.
15. Utsunomiya D., Shiraishi S., Imuta M. et al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT // *Radiology*. 2006. Vol. 238. P. 264–271.
16. Buck K., Nekolla S., Ziegler S. et al. SPECT/CT // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. P. 1305–1319. Doi: 10.2967/jnumed.107.050195.
17. Romer W., Nomayr A., Uder M. et al. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. P. 1102–1106.
18. Рыжков А.Д., Иванов С.М., Ширяев С.В. и соавт. ОФЭКТ/КТ в контроле лучевого лечения костных метастазов остеосаркомы // *Вопр. онкол.* 2016. Т. 62. № 5. С. 654–659.
19. Рыжков А.Д., Ширяев С.В., Мачак Г.Н. и соавт. ОФЭКТ/КТ в контроле лечения костных метастазов остеосаркомы методом ультразвуковой термоабляции // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2016. Т. 61. № 5. С. 54–58.

SPECT/CT for Treatment Monitoring of Osteosarcoma Bone Metastases

A.D. Ryzhkov, S.M. Ivanov, A.S. Krylov, S.V. Shiryaev, G.N. Machak, N.V. Kochergina, A.B. Bludov, A.V. Nazarenko, M.E. Bilik

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: adryzhkov@yandex.ru

Abstract

Purpose: To demonstrate the diagnostic capabilities to control effects of radiotherapy and HIFU treatment in patient with osteosarcoma bone metastases by SPECT/CT method.

Material and methods. It was conducted SPECT/CT treatment monitoring of the patient with bone metastases of osteosarcoma after external radiotherapy, ultrasound ablation and cyber knife.

Results. It were detected changes in the SPECT/CT-images of treated bones osteosarcoma metastases in short time. The treatment effect induced by ultrasound ablation was manifested after 1 month observation. The SPECT/CT has proven as a reliable method of dynamic control at radiotherapy. The treatment effect all of these methods is to reduce or absence of accumulation bone-tropic radiopharmaceutical labeled with ^{99m}Tc .

Conclusion. SPECT/CT study is demonstrative method for early determination of pathological metabolism degree at bone metastases of osteosarcoma after radiotherapy and HIFU. SPECT/CT is an effective method of treatment monitoring of bone metastases after radiotherapy and HIFU therapies.

Key words: *osteosarcoma, bone metastases, SPECT/CT, clinical case*

Ю.Ю. Трунин, А.В. Голянов, В.В. Костюченко, М.В. Галкин, Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов
ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГЛИОМЫ
НА ПРИМЕРЕ ПИЛОИДНОЙ АСТРОЦИТОМЫ СРЕДНЕГО МОЗГА.
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва.
E-mail: ytrunin@nsi.ru

Реферат

Пилоидная астроцитома (ПА) – наиболее часто встречающаяся у детей глиома (WHO grade I). По данным большинства авторов, стереотаксическое облучение (радиотерапия и радиохирургия) является эффективным методом контроля роста опухоли у пациентов с неполным удалением и рецидивом ПА.

Мы представляем клиническое наблюдение пациентки с ПА среднего мозга, у которой, по данным МРТ, за первые 7 мес после облучения сначала произошло выраженное увеличение объема опухоли с последующим полным регрессом имеющейся опухоли без какого-либо противоопухолевого лечения. Наблюдение за больной с регулярной оценкой клинического состояния и изменений на МРТ, в сопоставлении с похожими клиническими наблюдениями и данными литературы, позволяют предположить, что увеличение объема ПА в ранние сроки после лучевого лечения, как правило, является псевдопрогрессией, а не истинной прогрессией опухоли.

Понимание данного феномена позволит улучшить оценку результатов лучевого лечения пациентов с ПА и исключить ненужное противоопухолевое лечение у больных с ПА.

Ключевые слова: пилоидная астроцитома, радиохирургия, стереотаксическая лучевая терапия, прогрессия, псевдопрогрессия

Введение

Лучевая терапия является очень важным методом лечения пациентов с пилоидными астроцитомами (ПА). Стереотаксическая лучевая терапия и стереотаксическая радиохирургия, на сегодняшний день, являются методами выбора в лечении пациентов с ПА. Применение стереотаксической техники позволяет существенно снизить нагрузку на окружающие здоровые ткани, и соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Стереотаксическое облучение является эффективным методом лучевого лечения пациентов с остаточной опухолью, рецидивом, прогрессией опухоли после нерадикальной операции, химиотерапии и у пациентов, которым удаление опухоли не проводилось [1–3].

Увеличение объема опухоли после лучевого лечения, особенно, если это не сопровождается клиническим ухудшением, требует проведения дифференциальной диагностики между продолженным ростом опухоли и постлучевыми изменениями, т.н. псевдопрогрессией. Это имеет принципиальное значение, т.к. каждая из этих ситуаций требует различного подхода к лечению [4, 5].

Клинический случай

Пациентка А. 20 лет, в течение нескольких лет страдала головными болями, частота и интенсивность которых постепенно нарастала. Затем появилась рвота в утренние часы на высоте головных болей, что послужило поводом для обращения в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. На МРТ головы с контрастным усилением выявлена кистозная опухоль среднего мозга, окклюзионная гидроцефалия.

В августе 2008 г. больная прооперирована в НИИ нейрохирургии им. Бурденко: проведено удаление пилоидной астроцитомы (WHO grade I) среднего мозга и эндоскопическая 3D-вентрикулостомия.

При контрольной МРТ с контрастным усилением через 3 мес после операции – остаточная опухоль в области среднего мозга и силвиева водопровода, состоящая из кистозного и солидного компонента, гетерогенно копящая контрастное вещество (рис. 1). На момент обращения в отделение радиологии, в клинической картине заболевания очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Учитывая наличие остатков опухоли на МРТ-изображении и ее инфильтративный рост по данным интраоперационных наблюдений, в октябре-ноябре 2008 г. проведен курс лучевой терапии. Лечение проводилось на линейном ускорителе Новалис с номинальной энергией фотонов 6 МэВ (BrainLab) с многопластинчатым коллиматором. Объем облучения был сформирован следующим образом: собственно остаточная опухоль – Gross Tumor Volume (GTV) включала в себя изменения на МРТ-изображении в режиме T_2 с учетом зоны накопления контрольного вещества и кисты. Клинический объем облучения – Clinical Target Volume – CTV формировался исходя из объема GTV + краевой захват 5 мм. Планируемый объем облучения – Planning Target Volume – PTV = CTV + краевой захват 2 мм. Таким образом, PTV составил 36,2 см³. Мы использовали стандартный режим фракционирования – 1,8 Гр за фракцию, до суммарной очаговой дозы 54 Гр. Методика подведения дозы – 3 DARC. Во время лечения состояние больной оставалось стабильным.

Первое контрольное МРТ-исследование головы с контрастным усилением через 2 мес после курса ЛТ показало существенное увеличение объема опухоли как за счет солидного, так и за счет кистозного компонентов с интенсивным накоплением контрастного вещества (рис. 2). При этом состояние больной оставалось стабильным, в связи с чем было принято решение о динамическом наблюдении с проведением 2-недельного курса стероидной терапии.

Далее, через 4 и 7 мес контрольные снимки показали дальнейшее увеличение опухоли, не сопровождающееся клиническим ухудшением (рис. 3, 4). Выполнена ПЭТ головы с ^{11}C -метионином: индекс накопления (ИН) ^{11}C -метионина (опухоль/нормальный мозг) составил 1,45. На МРТ-изображении видно, что силвиев водопровод заблокирован, но нарастания гидроцефалии нет, т.к. при первой операции была выполнена 3D-вентрикулостомия. Ведущими нейрохирургами нашего института обсуждалось повторное удаление опухоли. Однако, пациентка, ввиду отсутствия ухудшения и точных данных о том, что речь мо-

жет идти о рецидиве заболевания, от предложенной операции отказывается.

Через 12 мес выполненная МРТ впервые демонстрирует постепенное уменьшение объема опухоли и степени ее контрастирования (рис. 5). Дальнейшее наблюдение за больной подтверждает самостоятельный, полный регресс имеющейся опухоли, без какого-либо дополнительного лечения (рис. 6). Через 4,5 года после облучения, по данным МРТ головы с контрастным усилением, остаточной опухоли нет, кисты нет, открылся силвиев водопровод (рис. 7).

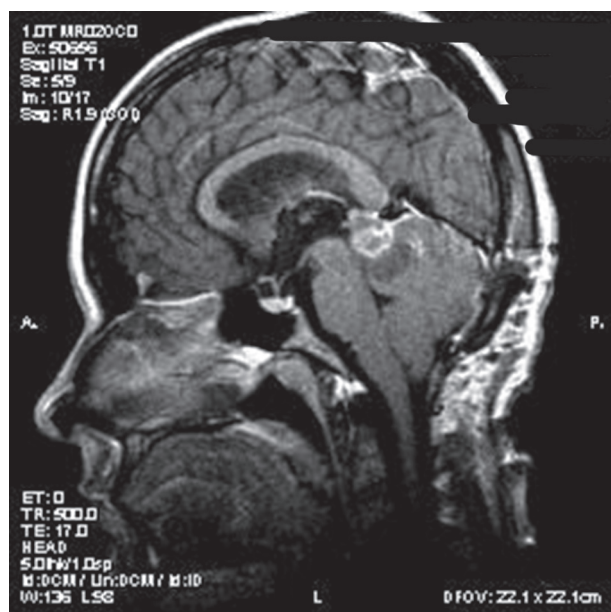


Рис. 1. Перед лечением

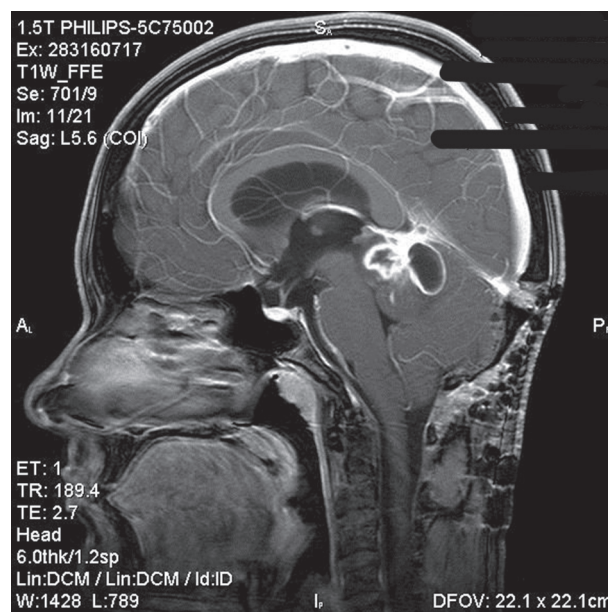


Рис. 2. Через 2 мес после ЛТ

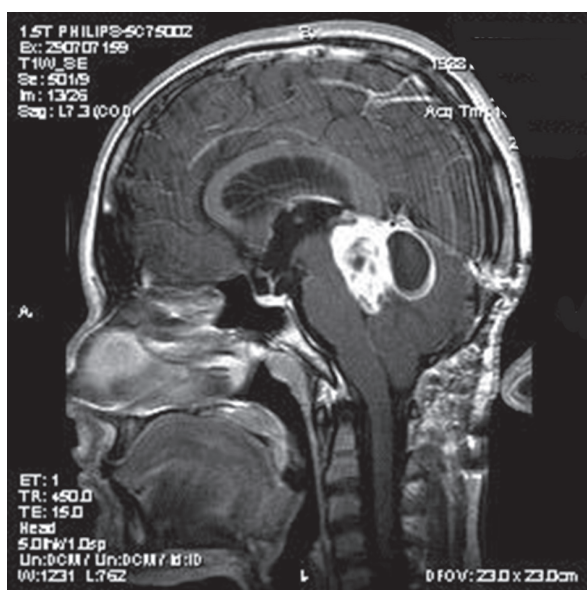


Рис. 3. Через 3 мес после ЛТ

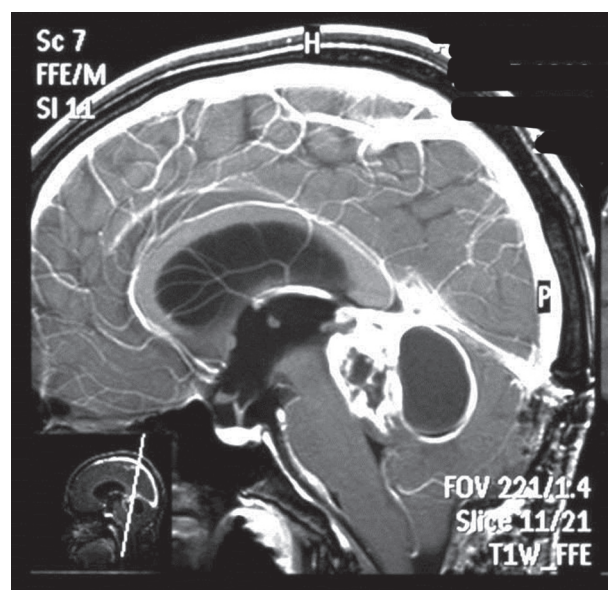


Рис. 4. Через 7 мес после ЛТ

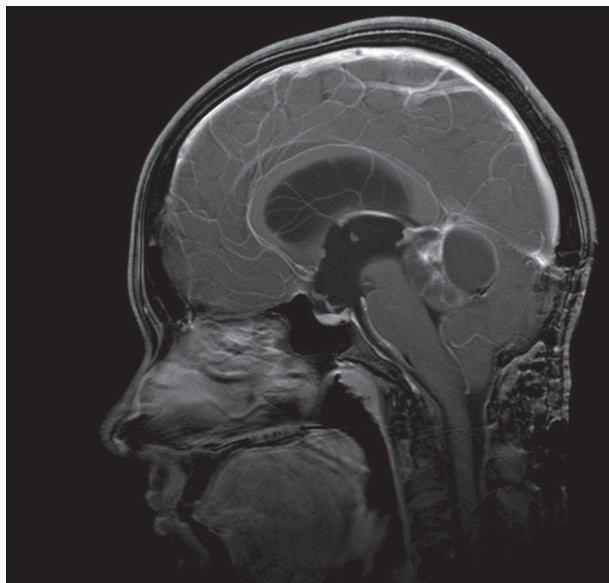


Рис. 5. Через 24 мес после ЛТ

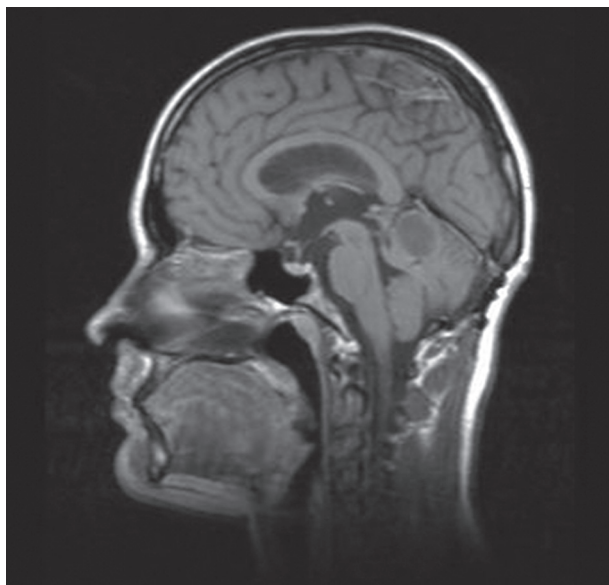


Рис. 6. Через 30 мес после ЛТ

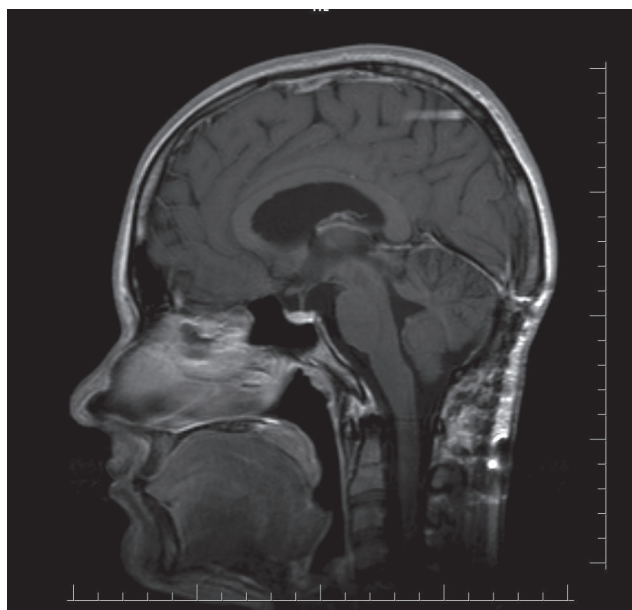


Рис. 7. Через 54 мес после ЛТ

Обсуждение

Мы представили необычный случай выраженного увеличения объема глиомы низкой степени злокачественности (пилоидной астроцитомы) в ранние сроки после курса ЛТ с последующим ее полным регрессом. Учитывая наличие предшествующей операции – эндоскопической 3D-вентрикулостомии, блокирование опухолью силвиева водопровода не привело к развитию окклюзионной гидроцефалии. Стабильное состояние больной позволило наблюдать за течением заболевания и увидеть самостоятельный, полный регресс опухоли без какого-либо противоопухолевого лечения.

В литературе мало данных, посвященных псевдопрогрессии опухоли. Как правило, этот термин можно встретить применительно к последствиям лечения злокачественных глиом и метастазов, под которым понимают временное увеличение объема опухоли и усиление степени ее контрастирования. Подобные наблюдения у пациентов с доброкачественными глиомами – единичные. Одно из самых крупных наблюдений представил Naftel RP, который в 2015 г. опубликовал результаты лучевого лечения 24 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: из 13 пациентов с временным увеличением объема опухоли на МРТ, только у двух в дальнейшем подтверждена прогрессия заболевания [5].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение – пример псевдопрогрессии пилоидной астроцитомы после курса стереотаксической лучевой терапии. В соответствии с нашими данными и данными литературы, частота развития псевдопрогрессий существенно выше, чем частота развития истинных рецидивов этих опухолей. Понимание данного феномена позволит улучшить оценку результатов лучевого лечения пациентов с ПА и исключить ненужное противоопухолевое лечение у данных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Douw L., Klein M., Fagel S. et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma. Long-term follow-up // *Lancet Neurology*. 2009. Vol. 8. № 9. P. 810–818. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70204-2.
2. Fernandez C., Figarella-Branger D., Girard N. et al. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors – a retrospective study of 80 cases // *Neurosurgery*. 2003. Vol. 53. № 3. P. 544–553; discussion 554–555.
3. Simonova G., Novotny J. Jr, Liscak R. Low-grade gliomas treated by fractionated Gamma-knife surgery // *J. Neurosurgery*. 2005. Vol. 202. Suppl. P. 19–24.
4. Trunin Y., Golanov A., Kononov A. et al. Stereotactic radiation therapy and radiosurgery for brain pilocytic astrocytomas // *J. Radiosurg. & SBRT*. 2013. Suppl. 2.1. Vol. 2. P. 34.
5. Naftel R.P., Pollack I.F., Zuccoli G. et al. Pseudoprogression of low-grade gliomas after radiotherapy // *Pediatric Blood & Cancer*. 2015. Vol. 62. № 1. P. 35–39. Doi: 10.1002/pbc.25179.

Pseudopgression of Low Grade Glioma (Pilocytic Astrocytoma) of Midbrain. Case report**Y.Y. Trunin, A.V. Golanov, V.V. Kostjuchenko, M.V. Galkin, E.A. Khukhlaeva, A.N. Konovalov**

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia. E-mail:

Abstract

Pilocytic astrocytomas (PA) are the most common gliomas (WHO 1) in children. According to many authors stereotactic irradiation (radiotherapy and radiosurgery) (SI) is an effective method which provides a long time progression-free survival in patients after incomplete tumor resection or with recurrence.

We present a case of midbrain PA, which has demonstrated a prominent tumor enlargement during the first 7 months after the irradiation with subsequent complete response in 12 months without any antitumor treatment. The follow up clinical and radiologic investigations in the case, similar cases observed and published data allow to assume that the enlargement in early period after irradiation usually represents pseudopgression.

Understanding of this phenomenon provides the proper assessment of treatment results and allows to avoid unnecessary antitumor treatment.

Keywords: *pilocytic astrocytoma, radiosurgery, stereotactic radiotherapy, progression of CNS tumors, pseudopgression*

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ»

1. Для опубликования принимаются статьи по всем разделам медицинской радиологии в онкологии. Статьи могут быть экспериментальными или клиническими, теоретическими или концептуальными, обзорными по материалам литературы, дискуссионного, исторического или хроникального характера, информацией о проблемах медицинской радиологии, а также в виде рецензий или хроники и т. п.

2. Рубрики журнала:

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

По указанным рубрикам принимаются оригинальные статьи, краткие сообщения, аналитические обзоры, клинические случаи, дискуссионные материалы, хроника, рецензии, лекции, нормативные документы.

3. Рекомендуются редактор Word for Windows; шрифт Times New Roman 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 0,6 см. Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов, поля документа 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится. Следует различать длинное тире «–» и дефис «-» (в составных словах). После всех синтаксических знаков делаются пробелы.

4. Статьи имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт жирный**, размер 12):

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Выводы (по пунктам) или Заключение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (прописные буквы, шрифт 12 обычный, выравнивание по левому краю).

Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела **Материал и методы**.

Обзоры литературы имеют:

Введение

Разделы по отдельным обсуждаемым вопросам и Выводы.

Вместо реферата приводится **СОДЕРЖАНИЕ (CONTENTS)** со списком этих разделов.

5. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится, шрифт жирный). Через одну строку прописными буквами следует **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**. Затем через одну строку на английском языке – **инициалы авторов и фамилии** и еще

через строку – **название статьи строчными буквами**; все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с прописных букв. Далее через три строки – ключевые слова, сначала на русском, затем – на английском языке:

Ключевые слова: сами слова светлым курсивом.

Пустая строка

Key words: сами слова светлым курсивом

Внизу страницы приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку ^{1, 2} и т.д., а перед названием соответствующего учреждения эту ссылку следует воспроизвести. Почтовый адрес учреждения приводить не нужно.

Обращаем внимание на необходимость указывать фамилии всех соавторов и их инициалы, а также наименование учреждения на английском языке. Наименование учреждения на английском языке должно соответствовать официальному наименованию, указанному в Уставе Вашего учреждения.

Внизу страницы приводятся данные для связи с авторами при решении редакционных вопросов: адрес для переписки, включающий почтовый индекс, номера телефонов (включая домашний), факса и адрес электронной почты (обязательно!)

6. На второй странице (уже пронумерованной) располагается реферат на русском языке.

Реферат

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с Прописной буквы: Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию. Размер реферата не должен превышать одну страницу.

7. На третьей странице располагается реферат на английском языке, причем буквального соответствия английского и русского рефератов не требуется.

Abstract

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

8. Текст статьи начинается на четвертой странице. На полях слева отмечаются места, где первый раз встречается упоминание об очередном рисунке или таблице.

Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе Word MS Equation. Номера формул пишутся прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки.

Каждую таблицу и каждый рисунок приводят в конце статьи после списка литературы на отдельной странице.

Слова «Таблица 1» пишут светлым курсивом и располагают у левого поля над таблицей. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в **Примечании**: (С прописной буквы, шрифт светлый прямой с подчёркиванием), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Сам текст примечания – без подчёркивания. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «–», а не дефиса «-».

Графики и диаграммы на рисунках принимаются к печати как чёрно-белые, так и цветные, выполненные в MS Excel или как диаграммы MS Word. Тоновые рисунки, фотографии чёткие, контрастные, с разрешением не менее 300 пикселей/дюйм должны быть сохранены в формате TIFF или JPEG и приложены отдельными файлами. Все подписи на рисунках, графиках и диаграммах, в том числе и надписи на осях координат, должны быть выполнены только на русском языке. Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку каждого номера привести в подписи под рисунком. Однотипные фрагменты рисунка должны помечаться курсивом строчными буквами кириллицы: а, б, в и т.д. Файлы с рисунками можно сжимать общепринятыми архиваторами. Подписи ко всем рисункам располагают по порядку на отдельной странице. На рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 11 и табл. 4.

9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ размещается после текста. Он формируется в виде пронумерованного списка библиографических ссылок не в алфавитном порядке, а **в порядке их цитирования** в основном тексте статьи безотносительно того, на каком языке они написаны или цитируются. Фамилии и инициалы авторов (именно в таком порядке) и названия статей набираются прямым шрифтом. При наличии четырех авторов упоминайте всех, а при их большем числе – только первых трех и далее пишете: и соавт. или et al. Затем следуют название работы и библиографические данные. Названию периодического издания (журнала) или сборника предшествует символ // (две наклонные). Журналы называются в принятых сокращениях, а монографии и сборники цитируются полностью. После названия журнала указывают год, том журнала указывают буквой Т. или Vol., номер журнала (№ в русских и иностранных ссылках, причем не No. и не в скобках), начальная и конечная страницы цитируемой статьи, разделенные длинным тире без пробелов. За названием монографии, отдельного отчета, диссертаций и т.п. указывают место издания, издательство или организацию, год выпуска. После названия сборника курсивом пишут фамилию и инициалы редактора или составителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ составляется, по возможности, с использованием автоматической нумерации на компьютере, и эти номера приводятся в квадратных скобках по тексту статьи в качестве ссылок.

Примеры:

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 14–17.

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина. 2000. 820 с.

Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода // В сб. «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. Федорова М.Я., Краснопольского В.И. – М.: Медицина. 1997. С. 246–260.

Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2007. 32 с.

Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by Sugahara T., Torizuka K., Kobayashi S., Ishii Y. – Kyoto: Health Research Foundation. 1992. P. 172–175.

Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health. // Lancet. 1999. Vol. 109. Suppl. 3. № 5. P. 2–5.

Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. – Hiroshima: RERF. 1992. 87 pp.

10. Принятые в журнале сокращения и символы соответствуют существующим стандартам. Допускаются и другие сокращения. Обращаем внимание на отсутствие точек после большинства сокращений.

Общие сокращения: год – г. (с точкой); годы – гг. (с точкой); месяц – мес; неделя – нед; сутки – сут; час – ч; минута – мин; секунда – с; килограмм – кг; грамм – г; миллиграмм – мг; микрограмм – мкг; литр – л; миллилитр – мл; микролитр – мкл; километр – км; метр – м; сантиметр – см; миллиметр – мм; микрометр – мкм; нанометр – нм; миллиард – млрд; миллион – млн; но тысяча – тыс. (с точкой); абсолютная единица – абс. ед.; другие – др.; единицы – ед.; молярность раствора (при цифре) – М, mM; область – обл.; район – р-н; сборник – сб.; книга – кн.; смотри – см.; то есть – т.е.; так как – т.к.; и так далее – и т.д.; тому подобное – т.п.; часть – ч.; экземпляр – экз.; объемные проценты – об. % (с точкой); температура – 42 °C или 315 K (раздельно от числа, как и обозначение процентов %); паскаль – Па; килоом – кОм; вольт – В; киловольт – кВ; ампер – А; миллиампер – mA; дроби типа нмоль/л, мг/кг, МБк/км² даются с использованием косой черты.

Радиационная физика: беккерель – Бк; мегабеккерель – МБк; килогеккерель – кБк; грей – Гр; использование внесистемных единиц активности кюри (Ки), милликюри (мКи), микрокюри (мкКи) не рекомендуется; зиверт – Зв; миллизиверт – мЗв; тесла – Тл; электронвольт – эВ; килоэлектронвольт – кэВ; мегаэлектронвольт – МэВ; символы радионуклидов пишутся как ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (m – латинское!) или цезий-137, технеций-99m, но не Cs¹³⁷, Tc^{99m}; гамма-излучение, бета-частицы, альфа-частицы; допускается написание с использованием греческого алфавита – γ-облучение, β-излучение, α-частицы; напряжение на рентгеновской трубке в пиковых киловольтах – кВп; слой половинного ослабления – СПО; тормозное излучение 6 МВ, но тормозное излучение с максимальной энергией 6 МэВ; фото-

электронный умножитель – ФЭУ; полупроводниковый детектор – ППД; термолюминесцентный детектор (дозиметр) – ТЛД; ИК – инфракрасный; УФ – ультрафиолетовый; ВЧ – высокочастотный; СВЧ – сверхвысокочастотный; атомная электростанция – АЭС.

Лучевая диагностика: УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия; ЭПР – электронный парамагнитный резонанс; КТ (РКТ) – компьютерная томография (рентгеновская компьютерная томография); МСКТ – многосрезовая (но не мультиспиральная!) компьютерная томография; цифровая субтракционная (разностная) ангиография – ЦСА; ИР – интервенционная радиология; экспозиция измеряется в единицах мАс; система архивирования и передачи изображений – САПИ (в английской транскрипции – PACS).

Ядерная медицина: однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ; позитронная эмиссионная томография – ПЭТ; радиоиммунологический анализ – РИА; гамма-камера, гамма-томограф; радионуклидная диагностика – РНД; радионуклидная терапия – РНТ; радиофармпрепарат – РФП; фтордезоксиглюкоза – ФДГ.

Радиобиология: относительная биологическая эффективность – ОБЭ; линейная передача энергии – ЛПЭ; кумулятивный радиационный эффект – КРЭ; коэффициент кислородного усиления – ККУ; дезоксирибонуклеиновая кислота – ДНК; рибонуклеиновая кислота – РНК; линейно-квадратичная модель – ЛКМ; номинальная стандартная доза – НСД; летальная доза – ЛД; острая лучевая болезнь – ОЛБ; хроническая лучевая болезнь – ХЛБ.

Лучевая терапия: лучевая терапия – ЛТ; интраоперационная лучевая терапия – ИОЛТ; фотодинамическая терапия – ФДТ; нейтронно-захватная терапия – НЗТ; лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения и лучевая терапия с управлением по изображениям – вместо русских аббревиатур повсеместно используются английские аббревиатуры IMRT и IGRT соответственно; суммарная очаговая доза – СОД; разовая очаговая доза – РОД; расстояние источник – поверхность – РИП; многолепестковый (многопластинчатый) коллиматор – МЛК; фактор время – доза – фракция – ВДФ; гистограмма доза – объём – ГДО. Не рекомендуется использовать единицы рад, сантигрей (сГр) и сантизиверт (сЗв), вместо них следует использовать либо Гр и Зв, либо мГр и мЗв.

Радиационная безопасность: радиационная безопасность – РБ; радиоактивные отходы – РАО; минимально значимая активность (на рабочем месте) – МЗА; радиационная авария – РА; нормы радиационной безопасности – НРБ; санитарные правила и нормы – СанПиН; источник ионизирующего излучения – ИИИ.

Общая медицина: центральная нервная система – ЦНС; артериальное давление – АД; ишемическая болезнь сердца – ИБС; объём циркулирующей крови – ОЦК; скорость оседания эритроцитов – СОЭ; электрокардиограмма – ЭКГ; красный костный мозг – ККМ; простат-специфический антиген – ПСА; щитовидная железа – ЩЖ; молочная железа – МЖ; головной мозг – ГМ; головной мозг – ГМ.

Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле неизвестны большинству читателей журнала. Сокращения следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи. Употребление нестандартных сокращений в названии статьи недопустимо.

11. Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. У среднеквадратического отклонения не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний:

3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му.

5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п.

МечеНый препарат, но мечеННый технецием-99m (например) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в том числе в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) – только через точку.

12. Стиль изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

Если рецензенты и редакторы предлагают исправить работу, то рецензия с замечаниями отправляется автору. Переработанный экземпляр статьи вновь представляется в редакцию журнала по электронной почте.

В случае каких-либо затруднений при оформлении рукописи статьи звоните в редакцию ответственно-му секретарю журнала Францеву Дмитрию Юрьевичу 8-916-631-93-15. E-mail: frantsev_d@mail.ru