



С 2019 г. «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия» включен в научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).
С 2019 г. журнал включен в CrossRef, все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.
С 2020 г. журнал включен в перечень ВАК Минобрнауки РФ ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
С 2023 г. журнал получил итоговую категорию К2 по результатам итогового распределения журналов перечня ВАК. Официальный основной журнал межрегиональной общественной организации содействия развитию ядерной медицины «Общество ядерной медицины» и «Общества интервенционных онкорадиологов».

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика, лучевая терапия

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

CC BY 4.0

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

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

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

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

2024

Том 7

№ 3

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

Onkologicheskii zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya

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

Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское ш., 23, корп. А, 7 эт., оф. 758.
Тел.: +7 (903)1990722. E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru
Сайт журнала: <http://www.oncoradjournal.ru>

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

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

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

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

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

Подписано в печать 16.09.2024. Формат 60×88/8.
Печать офсетная. 12,5 усл. печ. л. Тираж 500 экз. Заказ №

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

Москва

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наркевич Борис Ярославович — д.т.н., профессор, научный консультант отделения радионуклидной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

Тюрин Игорь Евгеньевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Акинфеев Владимир Владимирович — к.м.н., заведующий отделением ангиографии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» (Минск, Белоруссия).

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

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

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

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

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

Вайнсон Адольф Адольфович — д.б.н., профессор, главный научный консультант лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

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

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

Кочергина Наталья Васильевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва, Россия).

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

Крылов Валерий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохirurgического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия).

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

Мищенко Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, главный врач клиники ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва, Россия).

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

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

Пронин Игорь Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия).

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Важенин Владимир Андреевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный радиолог УрФО, главный онколог Челябинской области (Челябинск, Россия).

Виноградова Юлия Николаевна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

Вишнякова Мария Валентиновна — д.м.н., профессор, руководитель рентгенологического отдела, заведующая кафедрой лучевой диагностики ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», главный специалист по лучевой диагностике Минздрава России Московской области (Москва, Россия).

Григорьева Елена Юрьевна — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

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

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

Новиков Сергей Николаевич — д.м.н., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

Нуднов Николай Васильевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии ФГАОУ ВО «РУДН» (Москва, Россия).

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

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

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

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

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

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

Таразов Павел Гадельгараевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, заведующий отделением ангиографии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

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

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

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

Чернов Владимир Иванович — д.м.н., профессор, заведующий отделением радионуклидной диагностики, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (Томск, Россия).

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Вайнсон А.А., Соловьева Е.В.

Развитие протонной лучевой терапии в нашей стране 9

Гладилина И.А., Черных М.В., Сухова Е.А., Ищанов Д.Г., Абу-Хайдар О.Б., Динаева Э.А., Иванов С.М.

Лучевая терапия пациентов с плоскоклеточным раком пищевода с имплантируемым в сердце электронным устройством. Клинические случаи. 15

Горошинская И.А., Каплиева И.В., Росторгуев Э.Е., Бабасинов А.А., Немашкалова Л.А., Вошедский В.И., Розенко Л.Я.

Редокс-статус крови больных с метастатическим поражением головного мозга при различных вариантах радиотерапевтического лечения 24

Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., Ульрих Д.Г., Табагуа Т.Т., Криворотько П.В., Новиков С.Н.

Сравнительный анализ дозиметрических планов при ускоренном частичном облучении больных раком молочной железы методом высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии 34

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА | NUCLEAR MEDICINE

Ильяков В.С., Пронин А.И., Парнас А.В., Субботин А.С., Крылов А.С., Гелиашвили Т.М., Безумова Е.В., Мехедова О.В., Нестерова Н.И., Матвеев В.Б.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике метастазов светлоклеточного почечно-клеточного рака в сравнении с ¹⁸F-ФДГ: проспективное исследование. 41

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Данзанова Т.Ю., Гудилина Е.А., Бердников С.Н., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Зубарева Е.А., Васенина А.Ю.

Ультразвуковое исследование после онкологических операций: неожиданные находки. Клинические случаи 48

Медведева Б.М., Молостова Ю.В., Лаптева М.Г.

Возможности МРТ с гадаксетовой кислотой в дифференциальной диагностике редко встречающихся форм гепатоцеллюлярной карциномы 54

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Вьжигина Б.Б., Кропотов М.А., Долгушин Б.И., Сафаров Д.А., Погребняков И.В., Алиева С.Б.

Регионарная внутриаартериальная химиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта 62

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Наркевич Б.Я., Рыжов С.А., Смирнов Г.Ю., Гелиашвили Т.М.

Обращение с жидкими радиоактивными отходами при радионуклидной терапии 72

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Медведева Б.М., Даренская А.Д., Кропотов П.С., Крылов А.С.

Добавочная селезенка в воротах печени: клиническое наблюдение 82

Каспишк С.М., Медведева Б.М., Маркович А.А., Рыжков А.Д., Артамонова Е.В., Прохоров С.Н., Пронин А.И., Гелиашвили Т.М., Билик М.Е., Крылов А.С.

Сложности диагностики метастазов нейроэндокринной опухоли. Клинический случай 87

Хакулова Б.М., Субботин А.С., Пронин А.И., Семенова А.А.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой при РОEMS-синдроме на фоне множественной миеломы. Клинический случай 96



Since 2019, «Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy» is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI).

Since 2019, the journal is included in CrossRef, all articles are indexed with the digital object identifier DOI.

Since 2020, the journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of the leading peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works.

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

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

JOURNAL OF ONCOLOGY

Diagnostic Radiology and Radiotherapy

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



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

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

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

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

2024 Volume 7 No. 3

FOUNDED IN 2018

Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya

Founder and Publisher: Non-Profit Partnership "Society of Interventional Oncoradiologists". 115583, Moscow, Eletskaia str., 15.

Address of Editorial Board: 115478, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23, build A, 7th floor, office 758. Phone: +7 (903)1990722.

E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru. website: <http://www.oncoradjournal.ru>

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

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

Copyright for journal articles belongs to the authors of the articles.

No part of this copyrighted work may be reproduced, modified or distributed, without the prior written permission.

Free price.

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

Executive Secretary M.G. Lapteva

Computer design and make-up V.V. Kolesnichenko

Signed to the print 16.09.2024. Format 60×88/8.

Offset printing. 12.5 sh. Circulation of 500 copies Order #

Printed in the printing house POLY PRINT SERVICE.

127015, Moscow, Butyrskaya str., 86

Moscow

EDITOR-IN-CHIEF

Boris I. Dolgushin — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Boris Ya. Narkevich — Dr. Sci. Tech., Professor, Scientific Consultant of the Radionuclide Diagnostic Department of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Igor E. Tyurin — Dr. Sci. Med., Professor, Head of the of the Radiology and Nuclear Medicine Department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia; Deputy Director of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

THE EXECUTIVE SECRETARY

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

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Akinfeev — PhD Med., Head of the Angiography Department of State Scientific and P N.N. Alexandrov ractical Center for Oncology and Medical Radiology (Minsk, Belarus).

Pavel V. Balakhnin — PhD Med., Head of the Interventional Radiology Department GBUZ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology-oriented) (St. Petersburg, Russia).

Anna V. Boyko — Dr. Sci. Med., Professor, the Chief of the Department of Radiation Therapy with Modification of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center — branch of FSBI NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Alexei V. Borsukov — Dr. Sci. Med., Professor, Director of the Basic Research Laboratory Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of the City Department of Diagnostic and Minimally Invasive Technologies at Clinical Hospital No. 1 (Smolensk, Russia).

Valery V. Breder — Dr. Sci. Med., Lead Researcher of the Department of Clinical Biotechnology of the Institute of Clinical Oncology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Yurii V. Buidenok — Dr. Sci. Med., Professor, Lead Researcher of the Department of Interventional Radiology of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Adolf A. Vainson — Dr. Sci. Biol., Professor, Senior Scientific Consultant of the Laboratory of Radionuclide and Radiology Methods at Experimental Oncology of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

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

Mikhail B. Dolgushin — Dr. Sci. Med., Head of the Department of X-ray and Radionuclide Diagnostic Methods of Federal State Budgetary Institution Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Professor of the Radiology and Nuclear Medicine Department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Natalia V. Kochergina — Dr. Sci. Med., Professor, Lead Researcher of the Radiology Department of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia. Professor of the Radiology and Nuclear Medicine Department of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

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

Valery V. Krylov — Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Radionuclide Therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of FSBI NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Alexei A. Lipengolts — PhD Phys.-Math., Senior Researcher of the Laboratory of Radionuclide and Radiology Methods at Experimental Oncology of the Institute of Clinical and Experimental Radiology of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrei V. Mishenko — Dr. Sci. Med., Professor, Chief Physician of the Clinic of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

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

Oleg I. Okhotnikov — Dr. Sci. Med., Professor of the Diagnostic Radiology and Radiotherapy Department of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia).

Igor N. Pronin — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Deputy Director of Scientific Work of the N.N. Burdenko NMRC of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrei A. Stanghevskii — Dr. Sci. Med., Professor, Deputy Director of FSBI A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia).

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

EDITORIAL REVIEW BOARD

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

Vladimir A. Vazhenin — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the South Ural State Medical University, Chief Radiologist of the Ural Federal District, Chief Oncologist of the Chelyabinsk Region (Chelyabinsk, Russia).

Julia N. Vinogradova — Dr. Sci. Med., Lead Researcher, Head of the Department of Radiologic and Combined Methods of Treatment, FSBI A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

Vladimir Yu. Pogrebnyakov — Dr. Sci. Med., Professor, head of the office of the Interventional Radiology Department of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution GKOD (St. Petersburg, Russia).

Rienmüller Rainer — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General Diagnostic Radiology of the Medical University Graz (Graz, Austria).

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

Galina T. Sinyukova — Dr. Sci. Med., Professor, Lead Researcher of the Diagnostic Ultrasound Department of the FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Victor S. Skuridin — Dr. Sci. Tech., Professor, Head of Laboratory No.31 of the Nuclear Reactor of Tomsk Polytechnic University, Educational and Scientific Center Research Nuclear Reactor, Head of the Production Department of Radiopharmaceuticals National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia).

Julia V. Suvorova — Dr. Sci. Med., Head of the Interventional Radiology Department, Head of the Scientific and Educational Directorate of FSBI L.G. Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency (St. Petersburg, Russia).

Pavel G. Tarazov — Dr. Sci. Med., Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Head of the Department of Angiography, FSBI A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia).

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

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

Irina G. Frolova — Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Diagnostic Radiology, Research Institute of Oncology, Tomsk Scientific and Research Center, RAS (Tomsk, Russia).

Vladimir I. Chernov — Dr. Sci. Med., Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Evgeny L. Choyzonov — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Head of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute, Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

CONTENTS

RADIOTHERAPY

*Adolf A. Wainson, Elena V. Solovieva***The Development of Proton Radiotherapy in Our Country 9***Irina A. Gladilina, Maria V. Chernykh, Ekaterina A. Sukhova, Damir G. Ishchanov,
Omar B. Abu-Khaydar, Elmira A. Dinaeva, Stanislav M. Ivanov***Radiation Therapy of Patients with Squamous Cell Cancer of the Esophagus
with an Electronic Device Implanted in the Heart. Cases Reports 15***Irina A. Goroshinskaya, Irina V. Kaplieva, Eduard Ye. Rostorguev, Artem A. Babasinov,
Ludmila A. Nemashkalova, Vitaliy I. Voshedskii, Ludmila Ya. Rozenko***Redox Status of the Blood of Patients with Metastatic Brain Lesion
During Different Options of Radiotherapeutic Treatment 24***Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Tatiana S. Yaganova, Darya G. Ulrikh, Tengiz T. Tabagua,
Petr V. Krivorotko, Sergey N. Novikov***Dosimetric Comparison of Accelerated Partial Breast Irradiation Techniques:
Multicatheter Interstitial Brachytherapy and Conformal External Beam Radiotherapy 34**

NUCLEAR MEDICINE

*Vadim S. Ilyakov, Artem I. Pronin, Alexander V. Parnas, Alexey S. Subbotin, Alexander S. Krylov,
Tamara M. Geliashvili, Elizaveta V. Bezumova, Olga V. Mehedova, Natalia I. Nesterova, Vsevolod B. Matveev***PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007 in Diagnostics of Metastatic Lesions
of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in Comparison with ¹⁸F-FDG: Prospective Study 41**

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

*Tatiana Yu. Danzanova, Elena A. Gudilina, Sergey N. Berdnikov, Galina T. Sinyukova,
Pavel I. Lepedatu, Elena A. Zubareva, Aleksandra Yu. Vasenina***Ultrasound Examination after Oncological Operations: Unexpected Findings. Clinical Cases 48***Bela M. Medvedeva, Yuliya V. Molostova, Mariya G. Lapteva***Diagnostic Value of Gadoteric Acid-Enhanced MRI for Differential Diagnosis
of Rare Types of Hepatocellular Carcinoma 54**

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

*Bella B. Vyzhigina, Michael A. Kropotov, Boris I. Dolgushin, David A. Safarov,
Igor V. Pogrebnyakov, Sevil B. Alieva***Intra-Arterial Chemotherapy for Locally Advanced Oral Cavity Cancer 62**

RADIATION SAFETY

*Boris Ya. Narkevich, Sergey A. Ryzhov, Georgiy Yu. Smirnov, Tamara M. Geliashvili***Handling Liquid Radioactive Waste in Radionuclide Therapy 72**

CLINICAL CASES

*Bela M. Medvedeva, Anna D. Darenskaya, Pavel S. Kropotov, Alexander S. Krylov***An Accessory Spleen in the Liver Gate: a Clinical Case Report 82***Stepan M. Kaspshik, Bella M. Medvedeva, Alla A. Markovich, Alexey D. Ryzhkov, Elena V. Artamonova,
Sergey N. Prokhorov, Artem I. Pronin, Tamara M. Geliashvili, Maria M. Bilik, Alexander S. Krylov***Difficulties in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors Metastases. Clinical Case. 87***Bella M. Khakulova, Aleksey S. Subbotin, Artem I. Pronin, Anastasia A. Semenova***PET/CT-¹⁸F-fluorodeoxyglucose in POEMS syndrome. Clinical Case 96**

РАЗВИТИЕ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В НАШЕЙ СТРАНЕ

Вайнсон А.А. ✉, Соловьева Е.В.

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

✉ Вайнсон Адольф Адольфович, wainson@ronc.ru

РЕФЕРАТ

Благодаря возможности ускорителей сообщать протонам высокие энергии, доза облучения этими частицами может практически не снижаться с глубиной облучаемого объекта, а из-за меньшего бокового рассеяния протонная радиотерапия позволяет получить лучшее дозное распределение между опухолью и нормальными тканями. Клиническое использование ускоренных протонов началось в США и затем в Швеции, а к концу 1960-х гг. в СССР были начаты радиобиологические работы на двух ускорителях — в Дубне и в Москве. В 1970-е и 1980-е гг., уже на трёх ускорителях (третий — в Гатчине под Ленинградом) в СССР был накоплен самый большой в мире опыт использования протонных пучков для лечения больных со злокачественными и доброкачественными новообразованиями, а также с сосудистыми нарушениями головного мозга. К настоящему времени протонная терапия используется в десятках клиник по всему миру, число получивших лечение приближается к двухсоттысячному рубежу, и начинается период определения групп пациентов, для которых особенно оправдано применение этого дорогостоящего вида лучевой терапии. Под этим понимается более высокая частота излечения больных со злокачественными новообразованиями или, что важно именно для протонной терапии, снижение тяжести лучевых осложнений при сохранении той же эффективности излечения, что и при использовании «традиционных» источников облучения.

Ключевые слова: протонная терапия, история развития, Россия

Для цитирования: Вайнсон А.А., Соловьева Е.В. Развитие протонной лучевой терапии в нашей стране. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):9-14. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-9-14>

THE DEVELOPMENT OF PROTON RADIOTHERAPY IN OUR COUNTRY

Adolf A. Wainson ✉, Elena V. Solovieva

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

✉ Adolf A. Wainson, wainson@ronc.ru

ABSTRACT

Protons are the relatively heavy charged particles and therefore can be accelerated to any energy, permitting the long distance penetration in the human body practically without loss of the dose-rate. In addition, due to the low side scatter the use of these particles permits obtaining the better dose distribution between the tumor and the surrounding healthy tissues in comparison with the traditional sources of ionizing radiations. The limited clinical study of proton radiotherapy was initiated in early 1950th in USA and shortly afterwards in Sweden, and at the end of 1960th have started in USSR at two physical institutions located in Dubna and Moscow. Later the third institution — in Gatchina, the suburb of Leningrad, started treatment of tumors with the beams of accelerated protons. And to the end of 1980th the USSR has accumulated the largest experience in the world in using proton beams for treatment of patients with malignant and benign tumors as well as blood vessel malformations in brain. During last thirty years proton radiotherapy became widely used method in oncology, especially due to the shift from the use of huge physical installations to the specially designed 'medical accelerators' which are installed now in many medical institutions. The number of the treated patients grows to two hundred thousand, and now one of the main tasks is determination of those patients to whom this expensive type of radiotherapy could be the most efficient. This efficiency is evaluated either on the better results of tumor treatments or, which is especially important for proton radiotherapy, on the better sparing of normal tissue damage in comparison with the efficacy of tumor eradication usual for other sources of radiation.

Key words: proton therapy, development history, Russia

For citation: Wainson A.A., Solovieva E.V. The Development of Proton Radiotherapy in Our Country. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):9-14. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-9-14>

Введение

Использование пучков ускоренных протонов для лучевой терапии было начато в 1954 г. на синхроциклотроне в Беркли (США), и через два года начато в Упсале (Швеция). Уже с 1961 г. стали осуществляться полноценные клинические исследо-

вания протонной лучевой терапии в Гарвардском университете (США) с участием сотрудников многопрофильного госпиталя штата Массачусетс, пациенты которого и проходили этот вид лечения.

В СССР в Объединенном институте ядерных исследований (ОИЯИ) в Дубне радиобиологиче-

ские исследования ускоренных протонов начаты в 1965 г. на синхроциклотроне Лаборатории ядерных проблем группой сотрудников Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (в настоящее время — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), для которой было выделено отдельное здание на площадке Лаборатории ядерных проблем, рядом со зданием ускорителя. В декабре 1967 г. протонному облучению там был подвергнут первый в нашей стране пациент. В 1971 г. началось лечение больных раком пищевода и опухолями лёгких с автоматическим удержанием на месте расположения очага пика Брэгга — зоны возрастания поглощенной дозы в конце пробега протонов, за которой облучения не происходит. За три года лечение прошли 33 больных раком пищевода и 23 больных с опухолями легких — первичными и с метастазами из других локализаций [1].

Новый этап развития протонной терапии в ОИЯИ наступил в 1999 г., когда в Дубне было открыто специализированное радиологическое отделение на 25 коек, что позволило проводить сеансы протонной лучевой терапии на регулярной основе. В результате сотрудничества ОИЯИ с первым в мире госпитальным центром протонной терапии в Лома-Линде (США), разработанная в этом центре компьютерная система трехмерного планирования протонного облучения была адаптирована к имевшемуся оборудованию и использовалась при регулярных сеансах, проводившихся со специалистами Медицинского радиологического научного центра из Обнинска, а также из других медицинских учреждений. Уже к 2018 г. курс фракционированной протонной лучевой терапии прошли более 1250 пациентов, среди которых были больные с «классическими» для протонной терапии радиорезистентными опухолями, располагающимися вблизи «критических» структур, а именно с хордомами и хондросаркомами основания черепа, также артерио-венозными мальформациями, и несколькими видами новообразований. Результаты протонной терапии всегда соответствовали общемировым данным.

Вместе с тем, стала очевидной и необходимость использования ускорителя, предназначенного именно для медицинских целей, для которых не требуются столь высокие энергии протонов, как для физических экспериментов, а потому более дешевого в производстве и эксплуатации. Поэтому в планах появился проект создания сверхпроводящего циклотрона, на базе которого в ОИЯИ будет образован Центр протонной терапии с современным оборудованием, под которым понимают наличие гантри, позволяющего поворачивать горизонтальный пучок из ускорителя в вертикальный медицинский пучок для облучения больного в положении лежа.

В 1967 г. пучок протонов для медицинского использования вывели на синхротроне в Институте теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ, Москва), и для изучения биологических эффектов протонного облучения в лаборатории радиобиологии Института экспериментальной и клинической онкологии была создана вторая группа исследователей и врачей. Помимо сотрудников НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, экспериментальные исследования на пучке протонов ИТЭФ периодически проводили и сотрудники Упсальского университета (Швеция). Технологии облучения в ИТЭФ постоянно развивались, также увеличилось число помещений, в которые могли направлять пучки протонов для лечения больных с разными локализациями мишеней.

Результаты физико-технических разработок, биологических исследований и медицинского использования протонов широко публиковались в отечественной и зарубежной печати [2–7]. Физико-технические особенности проведения терапии, а также результаты облучения мишеней самой разной локализации представлены в большой обзорной работе [8], среди авторов которой, помимо указанных в списке литературы трёх первых авторов — специалистов ИТЭФ, имеется еще 24 соавтора — врачей ведущих клиник Москвы, в настоящее время известных как НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, НМИЦ эндокринологии, НИИ глазных болезней им. Гельмгольца.

Из публикации [8] видно, что уже к 1981 г. в ИТЭФ было проведено облучение 575 пациентов, среди которых было много больных, у которых облучению подвергали внутричерепные мишени, чаще всего — артерио-венозные мальформации и гипофиз — для снижения выработки гормонов при акромегалии и в случаях распространённого рака молочных желез и рака простаты. В ИТЭФ были разработаны системы стереотаксического облучения опухолей мозга и опухолей головы и шеи, а также опухолей у урогинекологических больных (опухоль шейки матки, простаты) и больных с новообразованиями грудной и абдоминальных полостей. Проводилось лечение опухолей глаза и орбиты. «Нормальные» гипофизы с целью подавления гормонообразования были облучены у 196 пациентов, аденомы гипофиза — у 74, опухоли шейки матки — у 136, вульвы — у 39, опухоли глаза, которые рассматриваются как один из приоритетных объектов для лучевой терапии узкими протонными пучками — у 59 больных.

Облучение «интактных» аденогипофизов проводили однократно пучками диаметром 5–10 мм в дозах до 70–130 Гр, при этом не наблюдали каких-либо отрицательных эффектов при электроэнцефалографии и радионуклидной скintiграфии в разные сроки после облучения. Клинический эф-

фект длительностью более полугода зарегистрировали у 40 % пациентов, а снижение болей отмечено у 70 % больных. Из 122 больных, получивших такой вид терапии, более двух лет прожили 30 пациентов, 5 лет — 10 пациентов. В случае аденомы гипофиза, не выходящей за пределы турецкого седла, для подавления избыточной продукции адренокортикотропного гормона, акромегалии и синдрома персистирующей галактореи-аменореи использовали круглые в сечении пучки диаметром от 6 до 15 мм или овальные размером 7×9 мм, подводя в центре пучка от 40 до 100 Гр. Только у двух больных акромегалией наблюдали острую реакцию на облучение, у остальных 72 больных никаких обусловленных облучением осложнений не было отмечено. Клиническое и оцениваемое биохимически улучшение начиналось спустя 6–8 мес, а к двум годам зарегистрировано у 90 % больных.

Больных с эпидуральными меланомами диаметром от 10 до 20 мм и толщиной от 6 до 14 мм уже за первые 15 лет на протонном пучке ИТЭФ облучали в режиме четырёх фракций в суммарной дозе от 80 до 150 Гр в течение 7–10 дней. Наблюдение за этими 24 пациентами проведено в период от 3 месяцев до 4,5 лет. У 17 больных наблюдали полную регрессию меланомы через 6–7 месяцев после облучения, у 7 больных опухоль не рецидивировала и в конце указанных сроков прослеживалась. У 7 больных с неполной регрессией меланомы её уменьшение позволило произвести хирургическое удаление, при этом важным наблюдением явилось отсутствие у всех облученных больных отдалённого метастазирования. Другими новообразованиями, непосредственно подвергавшимися облучению протонами, были рак предстательной железы и шейки матки, молочной железы, костные и мягкотканые саркомы.

Неудивительно, что до 1990-х «перестроечных» годов в одном только ИТЭФ был накоплен самый большой в мире опыт медицинского использования протонного облучения. Проводилось и уточнение радиобиологических параметров протонных пучков, в частности, определение величины относительной биологической эффективности [9]. Помимо публикаций, на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и ИТЭФ проходились конференции с участием ведущих специалистов всех протонных центров США и Швеции. Между отечественными и зарубежными учреждениями периодически проходил обмен специалистами для ознакомления с деталями проводившихся исследований и оценкой клинических результатов.

Третьим учреждением в стране, где проводилось медицинское использование ускоренных протонов, был Ленинградский институт ядерной физики (сейчас — ПИЯФ), синхроциклотрон которого располагался в Гатчине.

Важно указать, что последовательность развития протонной терапии в СССР, полные параметры использовавшихся ускорителей и полученные на них радиобиологические и клинические результаты детально изложены в статьях, опубликованных в вышедших в 2019 г. двух номерах журнала Медицинская радиология и радиационная безопасность, т. 64, №№ 2 и 3. Все они доступны на сайте этого журнала.

В настоящее время в России клинические исследования протонной терапии проводятся в частной организации МИБС (Медицинский институт имени Березина Сергея) и в созданном на ее основе Центре в Санкт-Петербурге, использующем систему Probeam на основе ускорителя фирмы Varian Medical Systems, в Федеральном медико-биологическом агентстве на модернизированном комплексе бельгийской фирмы Ion Beam Applications (IBA) в Димитровграде, а также в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба в Обнинске и в Протвино, где имеются протонные комплексы отечественной разработки. Сотрудники ряда клинических учреждений совместно с физиками ИТЭФ занимаются и режимами фракционированной лучевой терапии опухолей, например, простаты [10]. В институтах физического профиля на пучках ускоренных протонов продолжают радиобиологические исследования.

В Центре в Санкт-Петербурге, о котором представлена подробная информация в Интернете, смогут ежегодно проходить протонную лучевую терапию до тысячи больных, половина из которых — дети и лица в юношеском возрасте (меньшее поражение нормальных тканей считается важным для сохранения возможности их увеличения с ростом человека, а также с позиций возможного отдалённого, через десятки лет, радиационного канцерогенеза). Развитие протонной терапии, согласно руководству МИБС, предусматривает изучение и перспектив ФЛЭШ-облучения (см. ниже).

Современные технические и организационные возможности протонной терапии абсолютно превосходят то, что было на пике прогресса даже десять лет назад. Здесь важны не только особенности самого облучения, но и современные диагностические возможности, такие как прецизионность. Например, техническая возможность воздействия именно на опухоль путем ее сканирования «карандашным» (узким) пучком протонов, не даст требуемого результата без знания точных границ распространения злокачественных клеток и отсутствия соответствия зоны перемещения пучка облучения картине изменения положения опухоли у больного непосредственно во время сеанса.

При лечении новообразований какой локализации использование протонного облучения обладает преимуществами по сравнению со столь же эффективно развивающимися методами фотонной терапии, или, в случае опухолей глаза, брахитерапии? Это очень важный вопрос, и на сайте МИБС отмечается, что «Благодаря средствам, выделенным из городского бюджета, маленькие жители Санкт-Петербурга смогут получать необходимое лечение протонами. Следующим этапом власти Санкт-Петербурга планируют расширить показания для терапии протонным пучком и оплачивать лечение определённых видов злокачественных опухолей у взрослых».

Какие новообразования к ним можно отнести? Во всех публикациях по этому вопросу указываются хордомы и хондросаркомы в основании черепа, во многих обзорах — окулярные меланомы. Часто упоминают повторную лучевую терапию, особенно опухолей позвоночника, так как при использовании тормозных фотонов может быть превышен уровень толерантности спинного мозга. В последние годы как объект для использования протонов рассматривают также гепатоцеллюлярную карциному. Интенсивные исследования, уже и рандомизированные, проводятся с протонным облучением опухолей ЦНС, в том числе и доброкачественных. Проходит набор материалов по протонной терапии опухолей головы и шеи, особенно по их рецидивам. Немало статей по лечению протонными пучками опухолей внутренних органов, с локализацией от грудной до тазовой области, опухолей позвоночника и параспинальными саркомами мягких тканей. Среди потенциальных объектов протонной терапии рассматривают также нейроэктодермальные новообразования, акустическую неврину и ретроперитонеальные саркомы. К несколько экзотическим примерам мы бы отнесли также использование протонов вместо обычных видов облучения у больных с генетически детерминированной высокой радиочувствительностью.

Надо сказать, что несколько лет назад Комитет по новым технологиям ASTRO не считал возможным считать, что имеющиеся данные позволяют обосновать преимущество протонов при облучении опухолей легких и ЖКТ, раке предстательной железы и ряде новообразований другой локализации. Опухоли таких локализаций лучше рассматривать как потенциальные объекты для клинических исследований протонной терапии, учитывая большой прогресс в улучшении результатов у современных видов комбинированного лечения с использованием обычных видов излучения. Нуждаются в накоплении проспективных данных и вопросы обоснованности протонной терапии в таких постоянно упоминаемых областях ее «заведомых преимуществ», как лечение ново-

образований глаза, или лучевая терапия больных детского возраста.

Важным вопросом остается стоимость протонной терапии, что и в некоторых развитых странах ограничивает ее покрытие медицинской страховкой. То, что генерация протонных медицинских пучков существенно дороже, чем обычно используемых видов ионизирующих излучений, всем известно. Вопросом остается, насколько дороже, и как это влияет на увеличение числа центров протонной терапии, бурно возрастающего в последние десятилетия. Здесь хотели бы привести цифры про не «у них», а «у нас», воспользовавшись информацией с сайта МИБС как частной организации, а потому относительно хорошо определяющей стоимость различных процедур. Так, «Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая (радиохирургия или стереотаксическая лучевая терапия внутричерепных новообразований на установке Cyber Knife, независимо от количества фракций — без учета стоимости подготовки к лечению)» в июле 2024 г. стоит 291 тыс. руб. Стоимость лечения в Центре протонной терапии МИБС «не превысит двух миллионов рублей». Упомянем, что проф. В.С. Хорошков из ИТЭФ, более полувека занимающийся физикой и техникой протонного облучения, считает, что если разработать отечественный медицинский ускоритель протонов, то стоимость протонной и фотонной терапии будет отличаться не в семь раз, как в МИБС, а только в полтора раза [11].

Отметим наличие подробного анализа состояния дел в медицинском использовании протонных пучков в мире, представленном в статье проф. А.С. Самойлова и соавт., руководящими Федеральным высокотехнологическим центром медицинской радиологии в Димитровграде, в котором сочетается наличие самого современного ускорителя протонов со всеми возможностями одной из лучших клиник ФМБА [12].

Протонная радиотерапия в ряде случаев используется не вместо фотонной терапии, а вместе с ней при лечении опухолей, располагавшихся вблизи «критических» нормальных тканей. Например, при лечении 46 больных с не полностью удаленными или рецидивировавшими менингиомами в Многопрофильном (называемым также Общим) госпитале штата Массачусетс в Бостоне, удалось достигнуть 10- и 5-летней выживаемости больных в 77 и 93 %. Набор на лечение этих больных начат еще в конце 1980-х гг., и неудивительно, что у 17 % из них отмечена отдаленная неврологическая и офтальмологическая токсичность, связываемая авторами именно с протонным облучением [13]. Опухоли этой локализации лечили у 51 больного на протонном пучке в Институте Кюри в Орсе во Франции. Четырехлетний контроль роста

новообразования и общая выживаемость больных составили 98 и 100 % [14].

Говоря о хороших результатах протонной терапии, не следует забывать, что любая противоопухолевая терапия пока что сопровождается высокой вероятностью возникновения осложнений. В этой связи приходится упомянуть о существенном различии между заявлениями о преимуществах использования протонов в лучевой терапии детей в средствах массовой информации и даже на сайтах протонных центров, — и материалами научных публикаций, подтверждающих возможность реализации теоретических преимуществ протонов на практике, но одновременно указывающих и на значительное число осложнений протонной терапии у лиц этого возраста. В качестве примера приведем статью 2023 г. шведских авторов, пролечивших в Упсале в период с 2008 по 2019 гг. 212 пациентов (средний возраст 9,2 года) по поводу опухолей ЦНС (58 % больных) и саркомами (26 %) [15]. У 25 больных после лечения были зафиксированы тяжелые острые лучевые реакции со стороны кожи, слизистых, глаз, ушей, гортани, глотки, органов ЖКТ. Отдаленные тяжелые лучевые поражения к моменту проведения анализа для рассматриваемой статьи зафиксированы у 15 больных, среди них поражение ЦНС, глаз и ушей, слюнных желез, кожи и подкожной клетчатки, костной ткани и суставов. Авторы считают, что указанные частоты ранних реакций и поздних осложнений в этой когорте оказались несколько меньшими, чем в других публикациях по протонной терапии, и меньше, чем следует из их опыта использования фотонного облучения, но смысл публикации для нас состоит в том, что для обоснования преимущества протонов при лечении детей, еще, как говорится, «требуется статистика» из разных научных учреждений.

Несомненно, что результаты протонной терапии будут постоянно улучшаться за счет физико-технического совершенствования оборудования, в частности, резкого повышения мощности дозы в пучках этих частиц. Так, представители всех протонных центров нашей страны, включая Центр ФМБА в Димитровграде, сообщали о начале клинических испытаний облучения опухолей со сверхвысокой мощностью дозы, т.н. флэш-облучения, при котором наблюдается меньшее поражение нормальных тканей, чем при лечении новообразований с обычно используемой сейчас мощностью дозы (см. [16]). Этот эффект, впервые описанный сотрудниками НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и ИТЭФ в 1984 г. [17, 18], установивших необычный эффект снижения тяжести поражения нормальных тканей мышей при сохранении того же уровня подавления роста перевитых животным новообразований при переходе от обычной для лучевой терапии мощности дозы в

несколько греЙ в минуту, к сверхвысокой (десятки Гр/с) мощности дозы, получил к настоящему времени многочисленные подтверждения при лечении опухолей лабораторных и более крупных «домашних» животных, а также в нескольких клинических исследованиях. Среди 124 публикаций о флэш-радиотерапии, приведенных в PubMed на июль 2024 г., есть несколько описаний планируемых рандомизированных исследований флэш-радиотерапии при лечении онкологических больных, но заключительных клинических данных об этом направлении развития протонной терапии пока найти не удалось.

Упомянем и заявления представителей всех отечественных протонных центров об организации исследований флэш-облучения, сделанные ещё много лет назад и указанные в публикации [16], но никаких данных об их реальном осуществлении пока найти не удалось. Можно только пожелать, чтобы мы стали в этом первыми, как и в открытии самого эффекта.

Список литературы / References

1. Агапов АВ, Гаевский ВН, Кизжаев ЕВ и др. Опыт использования протонной лучевой терапии в Объединенном институте ядерных исследований, г. Дубна. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(2): 61-9.
Agapov AV, Gaevsky VN, Kizhaev EV, et al. Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019; 64(2):61-69. (in Russ.).
https://doi.org/10.12737/article_5ca6027479faf5.57356528
2. Хорошков ВС, Барабаш ЛЗ, Бархударян АВ и др. Протонный пучок ускорителя ИТЭФ для лучевой терапии. Медицинская радиология. 1969;14(4):58-62.
Khoroshkov VS, Barabash LZ, Barhudarian AV, et al. Proton beam of ITEP accelerator for radiation therapy. Medical Radiology. 1969; 14(4):58-62 (In Russ.). PMID: 4984631
3. Блохин СИ, Гольдин ЛЛ, Клейнбок ЯЛ и др. Формирование дозных полей на протонном пучке ускорителя ИТЭФ. Медицинская радиология. 1970;15(5):64-8.
Blokhin SI, Gol'din LL, Kleibok IaL. The formation of dose fields on proton beam of ITEP accelerator. Medical Radiology. 1970; 15(5):64-8 (In Russ.) PMID: 4988995.
4. Рудерман АИ, Ярмоненко СП, Астрахан БВ. Анализ первых непосредственных результатов лечения злокачественных новообразований высокоэнергетическими протонами. Вестник АМН СССР. 1971;26(3):38-45.
Ruderman AI, Iarmonenko SP, Astrakhan BV, et al. Analysis of the 1st immediate results of treatment of malignant neoplasms with high-energy protons. Vestnik Akad Med Nauk SSSR. 1971; 26(3):38-45 (In Russ.). PMID: 4325720
5. Рудерман АИ, Новикова ЛА, Киселева ВН. Использование протонов высоких энергий при комбинированном лечении опухолей шейки матки. Медицинская радиология. 1974;19(1):5-12.
Ruderman AI, Novikova LA, Kiseleva VN. Use of high energy protons in the complex treatment of cervix uteri cancer. Medical Radiology. 1974;19(1):5-12 (in Russ.). PMID: 4218881.

6. Khoroshkov VS, Onosovsky KK, Klenov GI, Zink S. Moscow hospital-based proton therapy facility design. *Am J Clin Oncol*. 1994; 17(2):109-14.
<https://doi.org/10.1097/00000421-199404000-00004>. PMID: 8141102
7. Khoroshkov VS, Goldin LL. Medical proton accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(4):973-8.
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90134-4). PMID: 2846478
8. Chuvilo IV, Goldin LL, Khoroshkov VS, et al. ITEP synchrotron proton beam in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10(2):185-95.
9. Yashkin PN, Silin DI, Zolotov VA, et al. Relative biological effectiveness of proton medical beam at Moscow synchrotron determined by the Chinese hamster cells assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(3):535-40.
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00381-T](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00381-T). PMID: 7852117
10. Хмелевский ЕВ, Паньшин ГА, Канчели ИН, Хорошков ВС. Варианты гипофракционирования протонного буста при местнораспространенном раке простаты. *Вопросы онкологии*. 2012; 58(6):787-94
Khmelevskii EV, Pan'shin GA, Kancheli IN, Khoroshkov VS. Options of hypofractionation of proton boost in locally advanced prostate cancer. *Problems of Oncology*. 2012; 58(6):787-94 (In Russ). PMID: 23600305
11. Хорошков ВС. История и перспективы протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64(2):52-60.
Khoroshkov VS. History and prospects of proton therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):52-60 (In Russ).
https://doi.org/10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917
12. Самойлов АС, Смирнова ЖЖ, Климанов ВА и др. Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(2):41-51.
Samoylov AS, Smirnova ZhZh, Klimanov VA, et al. The main directions of clinical application of modern proton therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):41-51. (In Russ.).
https://doi.org/10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886
13. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48(5):1363-70.
[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01411-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01411-5). PMID: 11121635
14. Noël G, Bollet MA, Calugaru V, et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(5):1412-22.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.048>.
15. Martinsson U, Svärd A-M, Nyström P-V, et al. Complications after proton radiotherapy in children, focusing on severe late complications. A complete Swedish cohort 2008-2019. *Acta Oncol*. 2023; 62(10):1348-56.
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2260946>. PMID: 37768736
16. Вайнсон АА, Соловьева ЕВ. Флэш-эффект в лучевой терапии злокачественных новообразований и поиски его радиобиологического объяснения. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2022;5(4):9-17
Wainson AA, Solovieva EV. Flash-effect in radiotherapy of tumors and the problems of its radiobiological substantiation. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022; 5(4):9-17. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-4-9-17>
17. Козин СВ, Золотов ВА, Пономарева НА. Протонная гипоксиррадиотерапия солидных опухолей Эрлиха различной мощности дозы. *Медицинская радиология*. 1984;29(7):27-33.
Kozin SV, Zolotov VA, Ponomareva NA. Hypoxic proton radiotherapy of solid Ehrlich tumors with different dose magnitudes. *Medical Radiology*. 1984;29(7):27-33. PMID: 6087078.
18. Вайнсон АА, Соловьева ЕВ. Описание флэш-эффекта при облучении опухолей на протонном пучке — 1984 г. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2023;6(1):9-17.
Wainson AA, Solovieva EV. Demonstration of the flash-effect on the clinical proton beam — 1984. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023;6(1):9-17. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-4-9-17>

Вклад авторов

А.А. Вайнсон: общая идея статьи и подготовка текста.

Е.В. Соловьева: подбор литературы, ее анализ и подготовка части текста

Authors' contribution

A.A. Wainson: the general idea of the article and the preparation of the text.

E.V. Solovieva: selection of literature, its analysis and preparation of the part of text.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Вайнсон Адольф Адольфович — главный научный консультант лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.б.н., профессор, SPIN-код: 9445-5350, ScopusAuthorID: 6602946829, wainson@ronc.ru

Соловьева Елена Викторовна — м.н.с., к.м.н., e.v.solovieva@gmail.com.

Information about the authors:

Contact: Adolf A. Wainson, wainson@ronc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4503-3813>

Elena V. Solovieva, <http://orcid.org/0000-0002-8082-7854>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 05.06.2024

Принята к публикации: 14.08.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 05.06.2024

Accepted for publication: 14.08.2024

Published online: 26.09.2024

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА С ИМПЛАНТИРУЕМЫМ В СЕРДЦЕ ЭЛЕКТРОННЫМ УСТРОЙСТВОМ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Гладилина И.А.✉^{1,2}, Черных М.В.¹, Сухова Е.А.², Ищанов Д.Г.¹, Абу-Хайдар О.Б.¹, Динаева Э.А.¹, Иванов С.М.¹

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

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

✉ Гладылина Ирина Анатольевна, 0152@mail.ru

РЕФЕРАТ

Ежегодно во всем мире устанавливается около 1 млн имплантируемых в сердце электронных устройств. В Российской Федерации точные статистические данные по кардиостимуляторам отсутствуют. Современные электрокардиостимуляторы (ЭКС) характеризуются небольшими размерами, высокой чувствительностью и восприимчивостью к ионизирующему излучению (ИИ), что повышает риск временного или необратимого повреждения устройства. Во всем мире за последнее десятилетие возросло число онкологических пациентов с имплантируемыми в сердце электронными устройствами. Несмотря на развитие современных методов лучевой терапии (ЛТ), данный метод имеет определенный риск осложнений для онкологических больных с ЭКС.

В настоящее время для определения тактики лечения пациентов с кардиостимуляторами мы используем обновленные в 2020 году рекомендации JASTRO/JCS по ЛТ у пациентов с имплантируемыми в сердце электронными устройствами. Аналогичные рекомендации в РФ на данный момент не разработаны, как и в некоторых других странах, что делает данную проблему особенно актуальной.

В данной статье продемонстрирован мультидисциплинарный командный подход по тактике ведения и лечения пациентов с плоскоклеточным раком пищевода (РП) с имплантируемым кардиостимулятором.

Ключевые слова: дистанционная лучевая терапия, электрокардиостимулятор, плоскоклеточный рак пищевода

Для цитирования: Гладылина И.А., Черных М.В., Сухова Е.А., Ищанов Д.Г., Абу-Хайдар О.Б., Динаева Э.А., Иванов С.М. Лучевая терапия пациентов с плоскоклеточным раком пищевода с имплантируемым в сердце электронным устройством. Клинические случаи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):15-23. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-15-23>

RADIATION THERAPY OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CANCER OF THE ESOPHAGUS WITH AN ELECTRONIC DEVICE IMPLANTED IN THE HEART. CASES REPORTS

Irina A. Gladilina ✉^{1,2}, Maria V. Chernykh¹, Ekaterina A. Sukhova², Damir G. Ishchanov¹, Omar B. Abu-Khaydar¹, Elmira A. Dinaeva¹, Stanislav M. Ivanov¹

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

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

✉ Irina A. Gladilina, 0152@mail.ru

ABSTRACT

Every year, about a million electronic devices implanted in the heart are installed worldwide. In the Russian Federation, there are no accurate statistics on pacemakers. Modern pacemakers (pacers) are characterized by their small size, high sensitivity and susceptibility to ionizing radiation (IR), which increases the risk of temporary or irreversible damage to the device. Throughout the world, the number of cancer patients with electronic devices implanted in the heart has increased over the past decade. Despite the development of modern methods of radiation therapy (RT), this method has a certain risk of complications for cancer patients with ECS.

We currently use the 2020 update of the JASTRO/JCS guidelines for RT in patients with cardiac implantable devices to guide management of patients with pacemakers. Similar recommendations have not yet been developed in the Russian Federation, as in many other countries, which makes this problem especially relevant.

This article demonstrates a multidisciplinary team approach to the management and treatment of patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with an implantable pacemaker.

Key words: external beam radiation therapy, pacemaker, squamous cell carcinoma of the esophagus

For citation: Gladilina I.A., Chernykh M.V., Ekaterina A. Sukhova, Ishchanov D.G., Abu-Khaydar O.B., Dinaeva E.A., Ivanov S.M. Radiation Therapy of Patients with Squamous Cell Cancer of the Esophagus with an Electronic Device Implanted in the Heart. Cases Reports. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):15-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-15-23>

Введение

История электрокардиостимуляторов (ЭКС) начинается еще с 1932 г., когда Альберт Хаймен Albert создал первый в мире наружный электрокардиостимулятор и применил его в клинике для лечения больного, страдающего синдромом Морганьи-Адамса-Стокса. ЭКС, полностью находящийся под кожей, изобрели только в 1958 г. шведские учёные Руне Эльмквист и Оке Сеннинг.

История кардиостимуляции в России началась с декабря 1961 г., когда академиком А. Н. Бакулевым был имплантирован первый, созданный в СССР кардиостимулятор ЭКС-2 («Москит»), пациенту с полной атриовентрикулярной блокадой (рис. 1) [1, 2]. На сегодняшний день в Российской Федерации активно используются однокамерные, двухкамерные ЭКС с различной частотной адаптацией отечественных производителей. Также изобретен трехкамерный ЭКС «Вегаритм», который активно внедряют в работу. Данный ЭКС применяется при смешанной патологии, когда нарушена проводимость к нескольким отделам сердца (рис. 2) [2].

ЭКС состоит из кардиостимулятора, электрода кардиостимуляции и программного контроллера. Блок кардиостимулятора, помещенный в металлический корпус, содержит электрическую схему и батарею.

Изолированный провод ЭКС отвечает за доставку электрических импульсов к сердцу, эффективно регулируя сердцебиение [3]. Существует 2 основных типа сердечных имплантируемых устройств: кардиовертер-дефибриллятор, искусственный водитель ритма.

ЭКС применяется при синдроме слабости синусового узла, атриовентрикулярных блокадах сердца, фибрилляции предсердий с брадикардией [4, 5].



Рис. 1. Александр Бакулев во время операции в Институте грудной хирургии Академии медицинских наук СССР

Fig. 1. Alexander Bakulev during an operation at the Institute of Thoracic Surgery of the USSR Academy of Medical Sciences

Количество имплантаций ЭКС неуклонно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения. Более 80 % ЭКС имплантируются пациентам в возрасте старше 65 лет [5, 6]. Стоит отметить, что современные ЭКС более чувствительны к ИИ, за счет наличия в них комплементарных металлооксидных полупроводников [2]. ИИ поглощаются металлическими или полупроводниковыми компонентами. Накопленный заряд может привести к ухудшению или потере параметров, нарушению функции и потере данных ЭКС. После ЛТ у онкологических больных с имплантируемыми ЭКС могут возникать индуцированные аритмии, удлинение корригированного интервала QT (QTc) и нарушения проводимости сердца.



Рис. 2. а — российский трехкамерный кардиостимулятор «Вегаритм»; б — российский однокамерный малогабаритный кардиостимулятор VIRSAR SR

Fig. 2. а — Russian three-chamber pacemaker “Vegaritm”; б — Russian single-chamber small-sized pacemaker VIRSAR SR

Таблица 1. Степени риска развития нежелательных явлений на фоне ЛТ у пациентов с ЭКС
Table 1. Degree of risk of developing adverse events during RT in patients with pacemaker

Степени риска развития нежелательных явлений на фоне ЛТ у пациентов с ЭКС		
Низкий	Средний	Высокий
1. Номинальная энергия рентгеновского излучения <10МВ или энергия электронов <20 МэВ 2. Грудная клетка не облучается 3. Суммарная доза на ЭКС <2 Гр 4. Отсутствие в анамнезе желудочковой тахикардии	Критерии не относящиеся к низкому или высокому риску	1. Номинальная энергия фотонного излучения ≥10 МВ 2. Энергия электронного пучка ≥20 МэВ 3. Протонная терапия 4. Углеродно-ионная терапия 5. Суммарная доза на ЭКС >10 Гр 6. Фибрилляция желудочков в анамнезе

Существует ряд факторов, влияющих на вероятность повреждения ЭКС: тип имплантированного устройства, вид, энергия, мощность дозы пучка ИИ, суммарная доза (СД), доставленная в ЭКС, положение устройства по отношению к полю первичного и рассеянного излучения, анатомические и физиологические параметры пациента, электромагнитные помехи. В результате повреждения ЭКС могут возникнуть опасные для жизни аритмии.

Причинами повреждения ЭКС являются: доставленная к кардиостимулятору СД более 2 Гр, высокая мощность дозы, воздействие частиц с высокой линейной передачей энергии (нейтроны) [5, 7, 8]. В настоящее время для определения тактики лечения пациентов с кардиостимуляторами мы используем обновленные в 2020 г. рекомендации JASTRO/JCS по ЛТ у пациентов с имплантируемыми в сердце электронными устройствами. Аналогичные рекомендации в РФ на данный момент не разработаны, как и в некоторых других странах.

В соответствии с рекомендациями JASTRO/JCS существует 3 степени риска развития нежелательных явлений при проведении ЛТ у пациентов с ЭКС [5, 8–11] (табл. 1).

В El Hospital General Universitario de Albacete López-Nonrubia V. et al было проведено ретроспективное исследование. Включены 56 онкологических пациентов с ЭКС и локализацией опухоли в грудной клетке (в области пищевода, легких, молочной железы), в малом тазу, в брюшной полости, в области головы и шеи, верхних и нижних конечностей. Всем пациентам была показана ЛТ. Чаще всего применялась ЛТ с IMRT и 3D конформная ЛТ. Средний возраст больных составил 78,2 года. У большинства больных (69,1 %) проверка ЭКС проводилась ежедневно, у остальных — еженедельно. Во время курса ЛТ 82 % пациента не предъявляли никаких кардиологических жалоб. У 5 больных (локализация опухоли вне грудной клетки) отмечено увеличение порога стимуляции ЭКС, у 1 (локализация опухоли в грудном отделе пищевода) — со-

кращение продолжительности работы батареи, а также еще у 1 пациента развился эпизод сердечной недостаточности, вызванный желудочковой тахикардией. Исследование пришло к выводу, что несмотря на то, что неблагоприятные клинические явления редки, они могут возникнуть в любой группе риска. Никакой дозозависимости от неисправности ЭКС не наблюдалось [12].

С 2003 по 2012 гг. в 4 центрах Дании проводилось ретроспективное исследование с участием 453 онкологических пациентов с ЭКС, которым была показана ЛТ. Наиболее распространенными локализациями опухолей были: грудная клетка (36 %), голова и шея (27,2 %), брюшная полость и малый таз (27,1 %). Было зарегистрировано 14 случаев неисправностей в работе ЭКС, 11 из них были электрические сбои ЭКС. Но стоит отметить, что ни одна неисправность не представляла угрозы для жизни или не требовала удаления ЭКС. Это исследование показало, что отказ устройства может быть связан номинально с энергией излучения более 15 МэВ и расположением опухоли ниже диафрагмы. Однако эффект локализации опухоли снизился после корректировки энергии пучка [13].

Чтобы обеспечить безопасное и эффективное проведение ЛТ онкологическим больным с ЭКС, необходимо соблюдать полный набор рекомендуемых процедур согласно рекомендациям JASTRO/JCS. Эти процедуры охватывают 3 ключевых этапа: предлучевая подготовка, этап ЛТ и последующее наблюдение после ЛТ. Необходимо соблюдать требования при проведении ЛТ больным с ЭКС: доставленная к кардиостимулятору СД не должна превышать более 2 Гр, избегать использования высокой мощности дозы и с высокой линейной передачей энергии (протоны, нейтроны). При нарушении правил при проведении ЛТ больным с ЭКС может возникнуть «синдром электрокардиостимулятора» (pacemaker syndrome). Зачастую синдром ЭКС сопровождается развитием полной атриовентрикулярной блокады и другими жизнеугрожающими видами аритмий. Для профилактики пейсмекер-

ного синдрома необходимо рационально подбирать режим ЛТ, вид ионизирующего излучения, проводить регулярные кардиологические осмотры и регистрацию ЭКГ.

Клинический случай 1

Жалобы

Мужчина 79 лет. На момент осмотра предъявляет жалобы на затруднение прохождения твердой пищи по пищеводу, потерю веса на 7 кг за 4 месяца, повышенное чувство беспокойства, тревожности, слабость.

Анамнез заболевания

На основании комплексного обследования пациенту был поставлен диагноз рак средне-грудного отдела пищевода $cT_2N_1M_0$, IIВ. Дисфагия 1 ст.

Больному по месту жительства в онкодиспансере проведено 3 курса индукционной химиотерапии с ноября 2022 г. по февраль 2023 г. по схеме доцетаксел+циклофосфамид с положительной динамикой: частичная регрессия опухоли пищевода. Отмечена положительная динамика по результатам ПЭТ/КТ и ЭФГДС в виде частичной регрессии первичной опухоли пищевода и поражённых лимфоузлов. Пациент был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России для решения вопроса о возможности проведения ЛТ.

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания: язвенная болезнь желудка, дивертикулез левых отделов ободочной кишки. Ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз коронарных артерий, атеросклероз аорты, аортального и митрального клапанов, гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД, очень высокого риска. Нарушения ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий (риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc — 4 балла, риск кровотечения по шкале HAS-BLED — 2 балла), состояние после радиочастотной абляции устья легочных вен в 2008 г., состояние после имплантации ЭКС. В 2010 г. истощение батареи. Реимплантация ЭКС в 2020 г. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ — 63 %), II ФК по NYHA. Сахарный диабет 2 типа, инсулиннезависимый. Остеохондроз позвоночника. Состояние после резекции желудка по Бильрот 2 по поводу прободной язвы в 1994 г. Аллергические реакции отрицает.

Вредные привычки: курение с 25 лет по настоящее время.

Семейный анамнез

Семейный анамнез не отягощен.

Физикальное обследование

Общее состояние по шкале ECOG 2. Лимфатические узлы не пальпируются.

Лабораторные исследования

Лабораторные данные показали уровень гемоглобина 12,2 г/дл, количество эритроцитов $3,69 \times 10^{12}$, лейкоцитов — $6,92 \times 10^9$, тромбоцитов — 189×10^{12} , уровень креатинина составлял 125 мкмоль/л, уровень общего билирубина 8,7 мкмоль/л, мочевины — 12,7 мкмоль/л, общий белок — 73,4 г/л.

По данным ЭКГ: фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма, ЧСС 60–102 уд. в минуту, нормальное положение ЭОС.

Инструментальные исследования

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) на уровне 27 см от резцов определяется проксимальная граница плоской площадки с мелкозернистой поверхностью, неравномерной окраски, нарушением структуры слизистой оболочки и неравномерным сосудистым рисунком, которая охватывает стенки пищевода на 2/3. Дистальная граница определяется на уровне 31 см от резцов. Зубчатая линия определяется на уровне на уровне 40 см от резцов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) всего тела с ^{18}F -FDG: стенки на уровне средней трети пищевода не утолщены, без патологического метаболизма РФЛП, SUV_{max} 1,72 (ранее SUV_{max} 3,2), на этом уровне паразофагально слева сохраняется гиподенсивное образование 7×12 мм с SUV_{max} 1,86 (ранее 10×18 мм, SUV_{max} 2,98). Предстательная железа не увеличена, без очагов гиперфиксации РФЛП.

Морфологический диагноз: плоскоклеточный рак.

Заключительный диагноз

ПМЗО: 1) Рак средне-грудного отдела пищевода $cT_2N_1M_0$, IIВ стадия. Состояние после 3 курсов индукционной химиотерапии в 2023 г. Дисфагия 1 ст.

2) Рак предстательной железы $cT_2cN_0M_0$, II стадия. Состояние после АДТ с 2012 г. по 2021 г. (бикалутамид). Биохимическое прогрессирование в 06.23 г. Состояние в процессе гормональной терапии бикалутамидом. Стабилизация процесса.

Определение нутритивного статуса по шкале Nutritional Risk Screening (NRS): 1 балл (низкий риск нутритивной недостаточности).

Оценка общего состояния больного: шкала EGOG 2 балла.

Химиолучевая терапия

Пациент был обсужден на мультидисциплинарном консилиуме (в составе радиотерапевта, химиотерапевта, хирурга, кардиолога, анестезиолога-реаниматолога). Принято решение о проведении конформной ЛТ в монорежиме на область пищевода, пораженного параэзофагеального лимфатического узла с РД 2 Гр, СД 50 Гр, от химиотерапии решено воздержаться в связи с наличием кардиостимулятора и высокого риска кардиальных осложнений.

На основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях по расчёту программы ЛТ для больных с кардиостимуляторами, больной относится к низкой группе риска: ЛТ технологией IMRT, номинальная энергия фотонов 6 МэВ, кумулятивная доза на кардиостимулятор 1,95 МэВ, отсутствие в анамнезе фибрилляции желудочков. Соблюдены все клинические рекомендации по расчёту программы для больных с кардиостимуляторами (JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices, 2020 г.).

Пациенту на этапе предлучевой подготовки установлены рентгеноконтрастные навигационные клипсы под эндоскопическим контролем на проксимальную и дистальную границу первичной

опухоли, что позволяет более точно определить расположение опухоли при составлении плана ЛТ. Больному также была выполнена предлучевая подготовка на компьютерном томографе GE LightSpeed. Формирование объемов мишени опухоли и критических органов выполнялось на основе поперечных КТ-срезов с помощью специализированного программного обеспечения Eclipse. GTV (Gross tumor volume) определялся по расстоянию между ранее установленными навигационными рентгено-контрастными клипсами в просвете пищевода, а также с учетом данных КТ, ПЭТ/КТ. Также было произведено совмещение (fusion) разметочного КТ и ПЭТ/КТ в планирующей системе с целью повышения точности оконтуривания целевых объемов облучения.

В GTV (Gross tumor volume) входил объем макроскопически визуализируемой опухоли. Клинический объем мишени CTV (Clinical target volume) включал GTV с отступом 4 см в проксимальном направлении и 4 см дистально от первичной опухоли GTV и в радиальных направлениях — 1 см вокруг GTV. Планируемый объем облучения (PTV) включал в себя отступ 1 см по всем направлениям от клинического объема (CTV), исключая анатомические барьеры. Больному выполнено оконтуривание органов риска: сердце, легкие, спинной

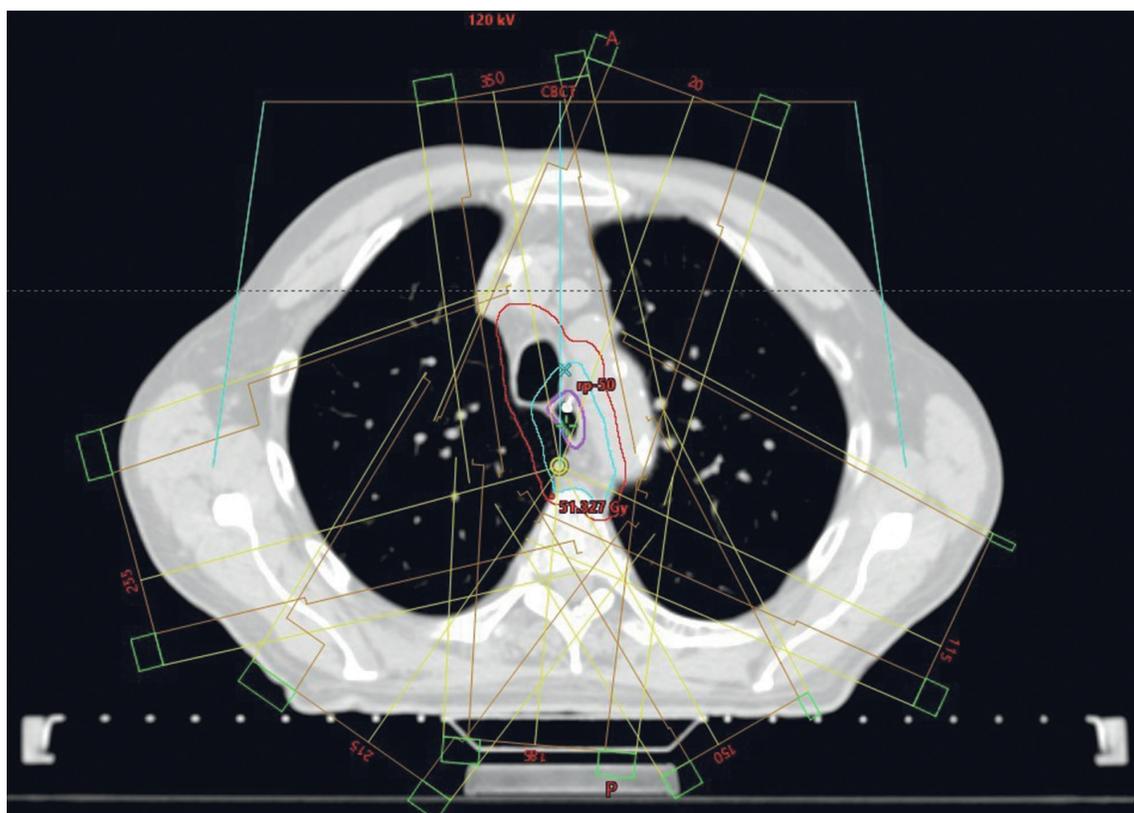


Рис. 3. Дозовое распределение при планировании ЛТ. Целевые объемы: GTV — фиолетовый цвет, CTV — голубой цвет, PTV — красный цвет

Fig. 3. Dose distribution when planning RT. Target volumes: GTV — purple, CTV — blue, PTV — red

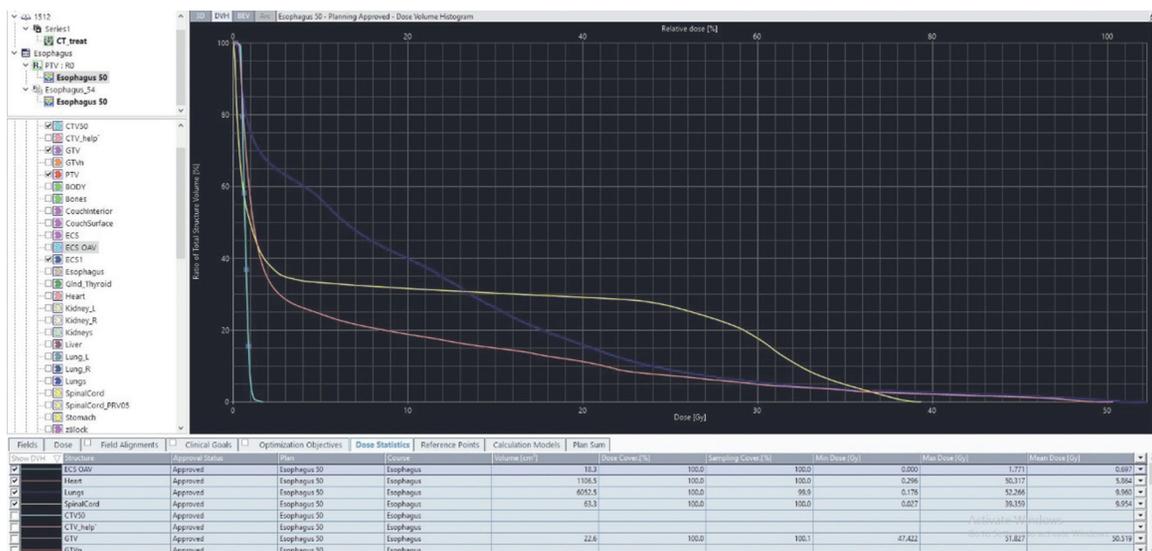


Рис. 4. Гистограмма доза—объем

Fig. 4. Histogram dose—volume

Таблица 2. Толерантные дозы на критические структуры

Table 2. Tolerant doses for critical structures

Критические структуры	Методические рекомендации	Значение в данном случае
Спинальный мозг	Max < 45 Гр	39,9 Гр
Сердце	V ₃₀ < 46 %, Mean 26 Гр	5,8 Гр
Легкие	V ₂₀ < 30 %, Mean 13 Гр	9,8 Гр
Кардиостимулятор	≤ 2 Гр	1,7 Гр

мозг. Далее медицинскими физиками проведены дозиметрическое планирование и расчет плана лучевой терапии в системе планирования Eclipse (Varian) (рис. 3).

Для количественной оценки плана облучения использовали кумулятивную гистограмму доза — объем (ГДО). Результаты анализа ГДО показали, что нагрузки на все критические структуры находились в пределах толерантности. Максимальная доза на ЭКС составила 1,7 Гр, на спинной мозг — 9,9 Гр, средняя доза на сердце — 5,8 Гр, средняя доза на легкие — 9,8 Гр (рис. 4, табл. 2).

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

Больному проведена конформная дистанционная ЛТ с применением новых технологий: ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT, Intensity-Modulated Radiation Therapy) и ЛТ, корректируемая по изображениям (IGRT, Image Guided Radiation Therapy) на высокоэнергетическом новейшем линейном ускорителе электронов высокой точности Halcyon (Varian).

В 1 день сеанса ЛТ больной осмотрен заведующим отделением, врачом анестезиологом-реаниматологом, врачом кардиологом. Во время лечения проводилась нутритивная поддержка и еженедельная проверка кардиостимулятора (сбор жалоб, осмотр места установки кардиостимулятора, ЭКГ, тесты с нагрузкой, рентгенография органов грудной клетки при необходимости) и консультация кардиолога.

Курс лучевой терапии завершен в запланированном объеме, нарушения работы ЭКС во время проведения ЛТ, включая потерю данных, обратимый и необратимый сбросы настроек, не наблюдались.

Непосредственные результаты

Срок наблюдения за пациентом составил 12 месяцев. Комплексное обследование после завершения радикального курса лечения выполняли через каждые 3 месяца с целью оценки эффекта лечения и раннего выявления прогрессирования заболевания. Для профилактики пейсмейкерного синдрома проводили регулярные кардиологические осмотры и регистрацию ЭКГ, УЗИ сердца после завершения курса лечения, через каждый 1 месяц в течение 3 месяцев, в последующем — каждые 3 месяца.

Нарушения работы ЭКС после проведения ЛТ, за период наблюдения по данным визуального обследования, ЭКГ и УЗИ сердца не отмечено. По результатам ЭГДС отмечается положительная динамика в виде полной регрессии первичной опухоли. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, признаки опухолевой прогрессии отсутствуют. Таким образом, больному РП завершён курс химиолучевой терапии с положительной динамикой без признаков нарушения работы ЭКС.

Клинический случай 2

Жалобы

Мужчина 75 лет. На момент осмотра предъявляет жалобы на невозможность принятия пищи через рот, потерю веса на 6 кг за 4 месяца, выраженную слабость.

Анамнез заболевания

На основании комплексного обследования пациенту был поставлен диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода cT₃N₂M₀, III стадия. Пациенту проведены 3 курса индукционной химиотерапии с ноября 2022 г. по февраль 2023 г. по схеме карбоплатин+паклитаксел с положительной динамикой: частичная регрессия опухоли пищевода. Больной был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для решения вопроса о возможности проведения ЛТ.

Семейный анамнез

Семейный анамнез не отягощён.

Физикальное обследование

Общее состояние по шкале ECOG 2. Лимфатические узлы не пальпируются.

Инструментальные исследования

По данным ЭГДС: На уровне около 21 см от резцов по правой полуокружности отмечается сдавление стенки пищевода извне полушаровидным образованием. Слизистая оболочка пищевода на этом уровне не изменена, гладкая. На уровне 23 см от резцов отмечается проксимальная граница опухоли, дистальная — на уровне 26 см.

По данным бронхоскопии: При осмотре обеих половин бронхиального дерева просвет доступных осмотру бронхов не изменён, широкий.

ПЭТ/КТ всего тела с ¹⁸F-ФДГ: определяются очаги патологического накопления ¹⁸F-ФДГ: в опухолевых образованиях в стенках пищевода с SUV_{max} 8,30. Просвет пищевода не определяется, во множественных внутригрудных лимфоузлах (паратрахеальных, паразофагеальных, превакулярных, в

корнях легких, субкаринальных) с SUV_{max} 5.37, до 8 мм.

Заключительный диагноз

Основной диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода cT₃N₂M₀, III стадия, состояние после 3 курсов полихимиотерапии с ноября по декабрь 2023 г. Частичный эффект. Дисфагия 4 степени. Установка назогастрального зонда.

Сопутствующие заболевания: Нарушение ритма и проводимости сердца: CCCU и АВ-блокады 2 ст. Мобил 2 с эквивалентами МЭС. Состояние после имплантации ЭКС DR Effecta от 2015 г. Гипертоническая болезнь 3 ст., 1 ст., риск ССО 4. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий. Язвенная болезнь желудка, ремиссия. Аденома предстательной железы. Сахарный диабет 2 типа, инсулин-независимый.

Определение нутритивного статуса по шкале Nutritional Risk Screening (NRS): ≥ 3 балл (высокий риск нутритивной недостаточности).

Оценка общего состояния больного: шкала EGOG 2 балл.

Химиолучевая терапия

На консилиуме совместно с радиотерапевтом, химиотерапевтом, хирургом, кардиологом, анестезиологом-реаниматологом было принято следующее решение: учитывая соматический статус пациента ECOG 2, возраст пациента, локализацию опухоли, проведение хирургического лечения не показано. Дистанционная лучевая терапия на область пищевода, пораженные лимфатические узлы с РОД 2 Гр и СОД 54 Гр на фоне ежедневной химиотерапии в режиме паклитаксел 50 мг/м²+ карбоплатин AUC2 будет проводиться, если толерантные дозы на органы риска, нормальные ткани, кардиостимулятор не превышают предельно допустимых доз.

Программа лечения рассчитывалась медицинскими физиками соответственно клиническим рекомендациям по расчёту программы для больных с кардиостимуляторами (JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices, 2020 г.). Уровни толерантных доз на критические структуры определялись в соответствии с рекомендациями QUANTEC. При анализе ГДО выяснилось, что нагрузка на кардиостимулятор превышает допустимые 2 Гр вне зависимости от выбранного метода облучения (IMRT, 3DCRT) (рис. 5, табл. 3). Вероятнее всего, это связано с феноменом рассеянного излучения и расположением ЭКС на одном уровне с планируемыми объемами облучения. В связи с этим принято решение отказаться от проведения ЛТ ввиду высокого риска

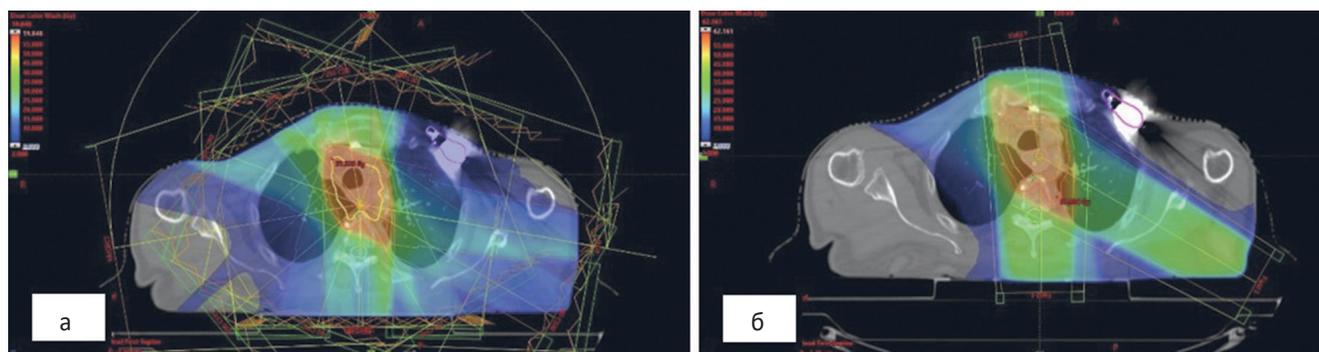


Рис. 5. а — дозовое распределение при планировании ЛТ методом IMRT. Целевые объемы: GTV — фиолетовый цвет, CTV — желтый цвет, PTV — красный цвет, ЭКС — фиолетовый; б — дозовое распределение при планировании трехмерной конформной ЛТ. Целевые объемы: GTV- фиолетовый цвет, CTV — желтый цвет, PTV — красный цвет, ЭКС — фиолетовый

Fig. 5. a — dose distribution when planning RT using the IMRT method. Target volumes: GTV — purple, CTV — yellow, PTV — red, EX — purple; б — dose distribution when planning three-dimensional conformal RT. Target volumes: GTV — purple, CTV — yellow, PTV — red, EX — purple

Таблица 3. Толерантные дозы на критические структуры при различных технологиях ЛТ

Table 3. Tolerant doses to critical structures for various RT technologies

Критические структуры	Методические рекомендации	IMRT	3DCRT
Спинальный мозг	Max < 45 Гр	39,8 Гр	30,4 Гр
Сердце	$V_{30} < 46 \%$, Mean 26 Гр	14 Гр	23,3 Гр
Легкие	$V_{20} < 30 \%$, Mean 13 Гр	12 Гр	12 Гр
Кардиостимулятор	≤ 2 Гр	4,1 Гр	2,9 Гр

повреждения ЭКС и, как следствие, развития кардиологических осложнений вплоть до летальных.

Рекомендовано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин. Определение статуса PDL (CPS) в опухоли с дальнейшим решением вопроса о добавлении иммунотерапии.

Заключение

1. Следует помнить о том, что ионизирующее излучение повреждает структуру оксидов металлов, входящих в состав полупроводников интегральных схем ЭКС. СД на кардиостимулятор не должна превышать 2 Гр.

2. Не рекомендуется проводить ХЛТ у больных с локализацией опухоли в области верхне-грудного, шейного отделов пищевода в виду превышения рекомендуемой дозы на ЭКС.

3. Следует проводить активное еженедельное наблюдение за пациентом в ходе курса лучевой терапии, после завершения курса лечения, включающее проверку кардиостимулятора (сбор жалоб, осмотр места установки кардиостимулятора, ЭКГ, УЗИ сердца, тесты с нагрузкой, рентгенография органов грудной клетки при необходимости) и консультацию кардиолога.

4. Госпитализация в кардиологический центр через реанимационную СМП при выявлении клинических жалоб, серьезных отклонений в работе ЭКС.

5. Для профилактики пейсмекерного синдрома необходимо рационально подбирать режим ЛТ, вид ионизирующего излучения, проводить регулярные кардиологические осмотры и регистрацию ЭКГ.

Список литературы/ References

1. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol.* 2006 Apr;8(2):17-81. PMID: 22368662; PMCID: PMC3232561.
2. Кулиш АВ, Иванов АВ. Вегаритм — первый российский трехкамерный электрокардиостимулятор. *Научные технологии.* 2014;3:43-7. Kulish AV, Ivanov AV. Vegaritm — the first Russian three-chamber pacemaker. *High-Tech Technologies.* 2014; 3:43-7.
3. Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ, et al. Cardiac Pacemakers: Function, Troubleshooting, and Management: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):189-210. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.061>. PMID: 28081829.
4. Qiao H, Jiang F, Ning P, et al. Safety Review of Radiotherapy for Tumor Patients with Implantable Cardiac Pacemaker. *Acta Cardiol Sin.* 2023;39(6):807-816.

- [https://doi.org/10.6515/ACS.202311_39\(6\).20230828A](https://doi.org/10.6515/ACS.202311_39(6).20230828A).
PMID: 38022419; PMCID: PMC10646601.
5. Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS, et al. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NvRO). Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NvRO). *Radiat Oncol*. 2012;7:198.
<https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-198>.
PMID: 23176563; PMCID: PMC3528416.
 6. 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5159.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5159>
2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac re-synchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5159. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5159>
 7. Ohno T, Soejima T, Sekiguchi Y, et al. JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *J Radiat Res*. 2020;62(1):172-84.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rraa102>. PMID: PMC7779359.
 8. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol*. 2018;255:175-183.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.061>.
PMID: 29310933.
 9. Gauter-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M, et al. DEGRO/DGK. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(5):393-404.
<https://doi.org/10.1007/s00066-015-0817-3>.
PMID: 25739476.
 10. Salerno F, Gomellini S, Caruso C, et al. Management of radiation therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. *Radiol Med*. 2016;121(6):515-20.
<https://doi.org/10.1007/s11547-015-0616-z>.
PMID: 26706454.
 11. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, et al. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace*. 2016;18(4):479-91.
<https://doi.org/10.1093/europace/euv135>.
PMID: 26041870.
 12. López-Honrubia V, Hidalgo-Olivares VM, Dobón-Roux M, et al. Radiotherapy is safe in patients with implantable cardiac devices. Analysis of a systematic interrogation follow-up. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(12):2286-92.
<https://doi.org/10.1007/s12094-020-02374-y>.
PMID: 32419111.
 13. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(3):343-56.
<https://doi.org/10.1111/pace.12572>.
PMID: 25601489.
- Вклад авторов**
Статья подготовлена с равным участием авторов.
- Authors' contribution**
Article was prepared with equal participation of the authors.
- Сведения об авторах**
Для корреспонденции: Гладиллина Ирина Анатольевна — д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии НИИКО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор; 0152@mail.ru; Author ID: 902224; SPIN: 1477-9565.
Черных Марина Васильевна — к.м.н., заведующая отделением радиотерапии НИИКО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 4152-3432, dr.chernich@mail.ru;
Сухова Екатерина Андреевна — врач-ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, SPIN-код: 6711-8996, sukhovae05@icloud.com;
Ищанов Дамир Галимжанович — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НИИКО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, doctorichshanov@gmail.com
Абу-Хайдар Омар Бассамович — к.м.н., с.н.с. хирургическое отделение № 11 (торакальной онкологии) НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, abouhaidar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7045-0977
Динаева Эльмира Азретовна — н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, elmira1835@inbox.ru;
Иванов Станислав Михайлович — к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, rad.ivanov@yahoo.com; SPIN 7175-2484, Author ID: 635263

Information about the authors:

Contacts: Irina A. Gladilina, 0152@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>
Maria V. Chernykh, <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>
Ekaterina A. Sukhova, <https://orcid.org/0009-0000-5618-0774>
Damir G. Ishchanov, <https://orcid.org/0009-0008-4671-8532>
Omar B. Abu-Khayda, <https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>
Elmira A. Dinaeva, <https://orcid.org/0009-0006-4664-8576>
Stanislav M. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-1958-7262>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Funding. The study was performed without external funding.
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.
Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Тип статьи: Оригинальная статья
Поступила: 21.06.2024
Принята к публикации: 14.08.2024
Опубликована online: 26.09.2024

Article type: Original article
Received: 21.06.2024
Accepted for publication: 14.08.2024
Published online: 26.09.2024

РЕДОКС-СТАТУС КРОВИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Горошинская И.А.✉, Каплиева И.В., Росторгуев Э.Е., Бабасинов А.А., Немашкалова Л.А.,
Вошедский В.И., Розенко Л.Я.

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

✉ Горошинская Ирина Александровна, iagor17@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительное изучение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности основных антиоксидантных ферментов в плазме крови больных с метастазами в головной мозг при различных вариантах радиотерапевтического лечения.

Материал и методы: В исследование было включено 37 больных с метастазами в ГМ. Сформировано три группы больных: контрольная группа (12 пациентов), при которой на ложе удаленного метастаза ГМ проводилась стереотаксическая радиотерапия с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной дозы 30 Гр; основная № 1 (6 пациентов) — после сеанса предоперационной радиохирургии с РОД 10–15 Гр через 24 часа удалялся метастатический очаг в ГМ; основная № 2 (19 пациентов) — проводилось стажированное радиохирургическое лечение метастатического очага в ГМ (СРХ) в 3 этапа с РОД 10 Гр с интервалом между сеансами 14 дней (всего 30 Гр). В плазме крови определяли содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы и каталазы общепринятыми спектрофотометрическими методами. В группу сравнения вошел 21 человек без онкологических заболеваний (доноры). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. с использованием Т-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты: До начала лечения содержание МДА было повышено у всех больных, в среднем на 83,5 % ($p = 0,00025$) относительно группы доноров, у большинства были увеличены и ДК (на 60,4 %, $p = 0,0498$). После удаления метастатического очага у больных контрольной и основной группы № 1 уровень продуктов ПОЛ оставался повышенным. И только в основной группе № 2 уже перед 3-м сеансом СРХ наблюдались снижение уровня МДА у больных с удаленным первичным очагом, нормализация ДК у всех больных и восстановление сопряженной работы антиоксидантных ферментов. Повышение содержания МДА при сниженной активности каталазы у больных с неудаленным первичным очагом на этапах СРХ, возможно, отражает механизм редукции опухолевых клеток под влиянием усиленной наработки свободных радикалов при стажированном лучевом воздействии.

Выводы: Применение СРХ в отличие от других вариантов радиотерапии способствует нормализации редокс-статуса крови больных с метастатическим поражением ГМ. Анализ полученных данных позволяет предполагать большую эффективность СРХ у больных с удаленным первичным очагом.

Ключевые слова: головной мозг, метастазы, стажированная радиохирургия, показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантные ферменты

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Росторгуев Э.Е., Бабасинов А.А., Немашкалова Л.А., Вошедский В.И., Розенко Л.Я. Редокс-статус крови больных с метастатическим поражением головного мозга при различных вариантах радиотерапевтического лечения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):24-33. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-24-33>

REDOX STATUS OF THE BLOOD OF PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN LESION DURING DIFFERENT OPTIONS OF RADIOTHERAPEUTIC TREATMENT

Irina A. Goroshinskaya✉, Irina V. Kaplieva, Eduard Ye. Rostorguev, Artem A. Babasinov,
Ludmila A. Nemashkalova, Vitaliy I. Voshedskii, Ludmila Ya. Rozenko

National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russia

✉ Irina A. Goroshinskaya, iagor17@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: A comparative study of the content of lipid peroxidation (LPO) products and the activity of the main antioxidant enzymes in the blood plasma of patients with brain metastases (BM) under various radiotherapeutic treatment options.

Material and methods: The study included 37 patients with BM. Three groups of patients were formed: Control group (12 patients), in which stereotactic radiotherapy with a single focal dose of 6 Gy to a total dose of 30 Gy was performed on the place of the removed metastasis; Main group No. 1 (6 patients) — after a session of preoperative radiosurgery with a dose of 10-15 Gy, the metastatic focus was removed after 24 hours; Main group No. 2 (19 patients) — staged radiosurgery (SRS) was carried out in 3 stages with a dose of 10 Gy with an interval between sessions of 14 days (total dose of 30 Gy). In the blood plasma of 37 patients, the content of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and the activity of superoxide dismutase and catalase were determined by standard spectrophotometric methods. The comparison group included 21 people without cancer (donors). Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 program. using Student's t-test and nonparametric Mann–Whitney test.

Results: Before treatment, the MDA content was increased in all patients, on average by 83.5 % ($p = 0.00025$) relative to the donor group; in the majority, DC was also increased (by 60.4 %, $p = 0.0498$). After removal of the metastatic lesion in patients in the Control and Main group No. 1, the level of LPO products remained elevated. And only in the Main Group No. 2, already before the 3rd session of SRS, a decrease in the level of MDA was observed in patients with a removed primary lesion, as well as normalization of DC in all patients and restoration of the coordinated work of antioxidant enzymes. An increase in MDA content with reduced catalase activity in patients with an unremoved primary lesion at the stages of SRS may reflect the mechanism of tumor cell reduction under the influence of increased production of free radicals during long-term radiation exposure.

Conclusions: The use of SRS, in contrast to other radiotherapy options, helps to normalize the redox status of the blood of patients with metastatic brain lesions. Analysis of the data obtained suggests greater effectiveness of SRS in patients with a removed primary lesion.

Key words: metastatic brain lesion, staged radiation surgery, indicators of lipid peroxidation, antioxidant enzymes

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Rostorguev E.Ye., Babasinov A.A., Nemashkalova L.A., Voshedskii V.I., Rozenko L.Ya. Redox Status of the Blood of Patients with Metastatic Brain Lesion During Different Options of Radiotherapeutic Treatment. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):24-33. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-24-33>

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) у больных со злокачественными опухолями — серьезная проблема, является фактором неблагоприятного прогноза с медианой выживаемости менее одного года [1, 2]. Несмотря на использование передовых методов лечения, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и иммунотерапия, выживаемость пациентов с метастазами в головном мозге составляет в среднем до 1,5 лет после постановки первоначального диагноза [3]. Этим обусловлена необходимость совершенствования терапевтических подходов к лечению метастатического поражения головного мозга, контроля их эффективности с учетом метаболических особенностей опухолевого процесса и состояния больного. Исследования, проведенные в НИИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону), свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к лечению метастатических опухолей головного мозга и позвонков, локализованных в краниовертебральной области [4, 5].

ЦНС особенно чувствительна к изменениям системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), например, при травмах [6]. Нейродегенеративные возрастные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз, также связаны с образованием свободных радикалов в результате структурно-функциональных изменений митохондрий [7].

Известно, что нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов, лежащих в основе клеточного гомеостаза, приводит к инициации злокачественной трансформации и прогрессированию неоплазии [8, 9]. В экспериментальных исследованиях на CDX-моделях метастазирования, полученных путем имплантации культуры клеток немелкоклеточного рака легкого в головной мозг мышей линии Balb/c Nude, продемонстрировано увеличение уровня антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в лизатах интракраниальных ксенографтов и ткани

перитуморальной зоны [10]. Было обнаружено, что в тканях злокачественных глиом, и в еще большей степени в очагах церебральных метастазов рака молочной железы, легкого, почки и меланомы кожи, происходило увеличение относительно показателей в соответствующих перитуморальных зонах активности СОД и каталазы, сопровождавшееся повышением содержания конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) [11]. В обзоре Andrisic et al [12] указано, что интенсивность ПОЛ в глиальных клетках коррелировала с уровнем злокачественности глиом.

Учитывая, что определение биохимических показателей крови помогает дать интегральную оценку состояния больных и судить об эффективности противоопухолевого лечения еще на начальных этапах, интерес представляет изучение интенсивности свободнорадикального ПОЛ и показателей антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови пациентов с этой патологией. Постулируется важность лабораторной оценки свободнорадикального гомеостаза крови для суждения о состоянии здоровья человека, активности болезни, функционального состояния иммунной системы, в прогностических целях, а также для определения эффективности проводимого лечения [13]. Ранее нами была показана связь соотношения интенсивности свободнорадикального ПОЛ и параметров антиоксидантной защиты, определяемых не только в клетках, но и в плазме крови (то есть редокс-статуса крови), с тяжестью онкологического заболевания и успешностью его лечения [14–18].

Однако при разных вариантах лучевой терапии больных с метастатическими опухолями головного мозга такие исследования до настоящего времени не проводились.

С развитием технологий лучевой терапии все более актуальным становится применение стереотаксической радиотерапии (СРТ), являющейся альтернативой хирургическому вмешательству и одновременно позволяющей снизить проявления нейротоксичности, развивающиеся при облучении всего головного мозга [19, 20].

Целью данной работы явилось сравнительное изучение содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности основных антиоксидантных ферментов в плазме крови больных с метастазами в головной мозг при различных вариантах радиотерапевтического лечения.

Материал и методы

В клиническую часть исследования были включены 60 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, распределенные по группам в зависимости от варианта проведенного радиотерапевтического лечения.

В данную работу, посвященную оценке продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов, вошли результаты, полученные в плазме крови 37 больных (20 мужчин и 17 женщин, соответственно 53,3 и 46,7 %) с установленным по данным МРТ метастатическим поражением головного мозга. Абсолютное большинство пациентов (56,6 %) имели IV стадию процесса ($T_{1-4}N_{0-3}M_1$) с наличием интракраниального и/или экстракраниального метастатического поражения. Возраст пациентов, включенных в группу, составил от 45 до 73 лет, со средним значением $60,1 \pm 8,9$ лет. В группу сравнения вошел 21 человек без онкологических заболеваний (доноры), 11 мужчин и 10 женщин со средним возрастом $57,4 \pm 7,5$ лет.

Больные проходили радиотерапевтическое лечение в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии Минздрава России в 2022–2024 гг. Все протоколы исследования были подготовлены в соответствии с этическими стандартами Декларации Хельсинки (1964 г., в редакции 2013 г.) и одобрены этическим комитетом при НМИЦ онкологии Минздрава России. Проведенное исследование соответствует этическим принципам — у всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследований и на обработку персональных данных. Отбор пациентов с диагнозом метастатического поражения головного мозга производился в группы исследования согласно критериям включения.

Первичный очаг у включенных в исследование пациентов с метастатическим поражением головного мозга был представлен раком молочной железы, раком легкого, меланомой и колоректальным раком. Из обследованных 37 больных первичный очаг был удален у 24.

По вариантам лечения пациенты были разделены на три группы:

- в 1-й контрольной группе проводилось удаление метастатического очага с последующим курсом СРТ на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр;

- во 2-й группе — Основная № 1 — после сеанса предоперационного радиохирургического лечения с РОД 10–15 Гр через 24 часа удалялся метастатический очаг;
- в 3-й группе — Основная № 2 — проводился курс стереотаксического радиохирургического лечения, стажированного на 3 этапа (СРХ), с РОД 10 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр и интервалами между сеансами 14 сут.

Способ стажированной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей головного мозга разработан авторами статьи, находится на этапе патентования (подана заявка на изобретение, приоритет от 14.05.2024). Больным, вошедшим в основную группу № 2, удаление метастатического очага не проводилось, что было обусловлено объемом и локализацией опухоли, не позволявшим осуществить радикальное хирургическое вмешательство.

Об интенсивности свободнорадикального ПОЛ судили по уровню в плазме крови наиболее стабильного продукта — МДА и первичных продуктов — диеновых конъюгатов (ДК). Содержание МДА определяли методом с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 535 нм [21] на двулучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония), ДК — при длине волны 233 нм [22] на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности в плазме крови двух ферментов — СОД и каталазы, представляющих первую линию антиоксидантной защиты. Активность СОД определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при длине волны 540 нм [21] на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония). Активность каталазы определяли по расщеплению перекиси водорода при длине волны 410 нм [21] на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были использованы реактивы 96–99 % чистоты фирм Sigma-Aldrich (США), AppliChem (Германия), Fluka (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по Т-тесту Стьюдента для двух независимых выборок и для зависимых данных, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилки. Поскольку во многих случаях распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная погрешность среднего ($M \pm m$), а также медианы и интерквартильного размаха с указанием значе-

ний нижнего и верхнего квартиля: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты

До начала лечения содержание МДА было повышено у всех больных, в среднем на 83,5 % ($p = 0,00025$) относительно группы доноров, а повышение содержания ДК наблюдалось у 30 из 37 обследованных больных — на 60,4 % ($p = 0,0498$). При этом среднее превышение содержания МДА в плазме крови 24 больных с удаленным первичным очагом относительно группы доноров составило 91,4 % ($p = 0,00035$), а у 13 больных, у которых первичный очаг не был удален — 69,0 % ($p = 0,0016$).

У больных с удаленным первичным очагом просматривалась направленность в сторону увеличения содержания ДК: в целом по подгруппе показатель ДК не имел статистически значимых различий по отношению к группе доноров, однако у 20 из 24 больных уровень ДК был выше, чем у доноров на 77,4 % ($p = 0,030$), а также наблюдалась тенденция к статистически значимому превышению на 76,2 % ($p = 0,076$) содержания ДК по отношению к больным с неудаленным первичным очагом (табл. 1).

В табл. 2 представлено содержание МДА и ДК в контрольной и основных группах больных в процессе лечения.

Во всех трех группах наблюдалось увеличение уровня МДА в подгруппах больных с удаленным первичным очагом перед началом лечения: в контрольной группе и в основной группе № 1 — в 1,7 раз ($p = 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно), в основной группе № 2 — в 2,1 раза ($p = 0,0009$). У большинства больных с неудаленным первичным очагом (у 8 из 13) содержание МДА не отличалось от уровня у доноров и лишь у 4 больных, составивших эту подгруппу основной группы № 1, и одного больного основной группы № 2 наблюдалось повышение в 1,8–3,1 раза ($p = 0,00002$). Содержание ДК изменялось в меньшей степени, лишь у больных основной группы № 2 с удаленным первичным очагом зафиксировано их повышение на 66 % ($p = 0,030$) относительно группы, а у двух больных, оказавшихся в основной группе № 1, уровень ДК был крайне низким ($p = 0,063$). При этом ни в одной из групп больных до начала лечения различий в содержании продуктов ПОЛ между подгруппами с удаленным и неудаленным первичным очагом обнаружено не было.

На третий день после удаления метастатического очага у больных контрольной группы и основной группы № 1 значимых изменений в со-

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в плазме крови больных с метастатическим поражением головного мозга при удаленном и неудаленном первичном очаге до лечения, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 1. The content of malondialdehyde and diene conjugates in the blood plasma of patients with metastatic brain lesions with a removed and non-removed primary lesion before treatment, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группы Groups	МДА, нМ/мл плазмы MDA, nmol/ml plasma		ДК, ед./мл плазмы DC, nmol/ml plasma	
Доноры Donors	3,267±0,285 (n = 21) 3,262 [2,20; 4,10]		1,312±0,196 (n = 19) 1,312 [0,592; 1,80]	
Все больные до лечения All patients before treatment	5,996±0,498 (n = 37) 5,760 [4,35; 6,742] $p_d = 0,000250$		1,728±0,266 (n = 37) 1,200 [0,79; 2,178] $p_d > 0,1$ 2,105±0,287 (n = 30) 1,380 [1,01; 3,19] $p_d = 0,049787$	
По наличию пер- вичного очага Based on the presence of a primary tumor focus	Удален Was removed	Не удален Was not removed	Удален Was removed	Не удален Was not removed
	6,253±0,674 (n = 24) 5,825 (4,80; 6,826) $p_d = 0,000354$	5,520±0,694 (n = 13) 5,76 (4,10; 6,23) $p_d = 0,001573$	1,948±0,375 (n = 24) 1,275 (0,885; 3,15) $p_d > 0,1$ 2,328±0,398 (n = 20) 1,38 [1,11; 3,66] $p_d = 0,030261$	1,321±0,293 (n = 13) 0,910 (0,77; 1,997) $p = 0,076100$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_d — относительно показателей в группе доноров; p — между показателями у больных с удаленным и неудаленным первичным очагом (указаны только значения $p < 0,1$). МДА — малоновый диальдегид; ДК — диеновые конъюгаты

Note. Statistical significance of the differences: p_d — compared to the donor group; p — between values in patients with a removed and unremoved primary lesion (only $p < 0.1$ values are presented). MDA — malonic dialdehyde; CD — conjugated dienes

Таблица 2. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в плазме крови при радиотерапии больных с метастатическим поражением головного мозга при удаленном и не удаленном первичном очаге, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 2. The content of malondialdehyde and diene conjugates in the blood plasma during radiotherapy of patients with metastatic brain lesions with a removed and non-removed primary tumor, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группы Groups	МДА, нМ/мл плазмы MDA, nmol/ml plasma		ДК, ед./мл плазмы DC, nmol/ml plasma	
	Первичный очаг удален The primary tumor was removed	Первичный очаг не удален The primary tumor was not removed	Первичный очаг удален The primary tumor was removed	Первичный очаг не удален The primary tumor was not removed
Доноры Donors	3,267±0,285 (n = 21) 3,262 [2,20; 4,10]		1,312±0,196 1,312 [0,592; 1,80].	
Контрольная группа (Операция + СРТ) Control group (Surgery + SRT)				
До операции Before surgery	5,713±0,800 (n = 9) 6,02 (4,35; 6,91) $p_d = 0,001130$	3,627±1,232 (n = 3) 2,94 (1,92; 6,02)	2,029±0,829 (n = 9) 0,92 (0,64; 3,54)	1,640±0,845 (n = 3) 0,820 (0,77; 3,33)
3-й день после 3rd day after	6,812±0,565 (n = 5) 6,40 (6,02; 7,94) $p_d = 0,000012$	2,90±0,709 (n = 3) 2,69 (1,79; 4,22) $p = 0,005224$	1,066±0,460 (n = 5) 1,23 (0,13; 1,41)	0,92±0,515 (n = 3) 0,840 (0,07; 1,85)
Основная группа № 1 (радиохирургия+удаление метастатического очага) Main group No. 1 (radiosurgery + removal of metastatic focus)				
До операции Before surgery	5,505±0,125 (n = 2) 5,505 (5,38; 5,63) $p_d = 0,027437$	7,073±0,750 (n = 4) 6,85 (5,825; 8,32) $p_d = 0,000026$	0,090±0,080 (n = 2) 0,090 (0,01; 0,17) $p_d = 0,063250$	0,670±0,305 (n = 4) 0,610 (0,18; 1,16)
3-й день после 3rd day after	— (n = 0)	6,868±0,867 (n = 4) 6,76 (5,755; 7,98) $p_d = 0,000073$	— (n = 0)	0,550±0,311 (n = 4) 0,340 (0,11; 0,99)
Основная группа № 2 (СРХ) Main group No. 2 (SRS)				
перед SRS1 before SRS1	6,742±1,127 (n = 13) 6,02 (4,99; 6,742) $p_d = 0,000915$	3,703±0,295 (n = 5) 3,905 (3,501; 4,10) 10,62 (n = 1) $p_d = 0,000022$	2,178±0,362 (n = 13) 1,400 (1,26; 2,76) $p_d = 0,030310$	1,595±0,430 (n = 6) 1,595 (0,85; 2,11)
перед SRS2 before SRS2	4,498±0,691 (n = 13) 4,009 (3,46; 4,689) $p_d = 0,067618$ $p_1^* = 0,000553$	6,374±1,284 (n = 6) 6,512 (4,74; 6,78) $p_d = 0,001150$ $p_1 = 0,097441$	1,106±0,200 (n = 13) 0,900 (0,675; 1,09) $p_1 = 0,016038$ $p_1^* = 0,000050$	0,358±0,073 (n = 6) 0,309 (0,21; 0,52) $p_d = 0,013522$ $p = 0,024627$ $p_1 = 0,017679$ $p_1^* = 0,025890$
перед SRS3 before SRS3	5,558±0,438 (n = 13) 5,396 (4,427; 6,906) $p_d = 0,000066$ $p_2^* = 0,040240$	7,449±0,904 (n = 6) 8,122 (4,949; 8,636) $p_d = 0,000004$ $p = 0,047073$ $p_1 = 0,005557$ $p_1^* = 0,046171$	1,188±0,207 (n = 13) 0,790 (0,674; 1,613) $p_1 = 0,025954$ $p_1^* = 0,000104$	0,900±0,128 (n = 6) 0,900 (0,703; 1,097) $p_2 = 0,004161$ $p_2^* = 0,006623$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_d — относительно показателей в группе доноров; p — между показателями у больных с удаленным и не удаленным первичным очагом; p_1 — относительно показателей перед SRS1; p_1^* — относительно показателей перед SRS1 (по Т-тесту для зависимых данных); p_2 — относительно показателей перед SRS2; p_2^* — относительно показателей перед SRS2 (по Т-тесту для зависимых данных). Указаны только значения $p < 0,1$. МДА — малоновый диальдегид; ДК — диеновые конъюгаты; СРТ — стереотаксическая радиотерапия, СРХ — стажированная радиохирургия

Note. Statistical significance of the differences: p_d — compared to the donor group; p — between values in patients with a removed and unremoved primary lesion; p_1 — relative to indicators before SRS; p_1^* — relative to indicators before SRS1 (according to T-test for dependent data); p_2 — relative to indicators before SRS2; p_2^* — relative to indicators before SRS2 (according to T-test for dependent data). Only $p < 0.1$ values are presented. MDA — malonic dialdehyde; CD — conjugated dienes; SRT — stereotactic radiotherapy, SRS — staged radiosurgery

держании МДА и ДК относительно показателей до начала лечения выявлено не было. В то же время в контрольной группе после проведения операции и стереотаксической радиотерапии содержание МДА у больных с неудаленным первичным очагом оказалось ниже в 2,3 раза ($p = 0,005$) по сравнению с больными с его изначальным удалением. При этом относительно группы доноров превышение уровня МДА в контрольной группе у больных с удаленным первичным очагом оказалось двукратным. А в основной группе № 1 у больных с неудаленным первичным очагом имело место повышение МДА в 2,1 раза ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

В основной группе № 2 в процессе проведения сеансов стажированной радиохирургии наблюдалась разнонаправленная динамика содержания МДА. У больных с удаленным первичным очагом уровень МДА снизился в результате проведения SRS1 (перед SRS2) на 33,3 % ($p = 0,00055$) относительно первоначального уровня, а по сравнению с донорами сохранялась лишь тенденция к повышению ($p = 0,068$). В то время как у больных с неудаленным первичным очагом наблюдалась тенденция к повышению показателя, в среднем на 72,1 % ($p = 0,097$) перед SRS2, а перед SRS3 повышение оказалось двукратным по сравнению с уровнем до начала лечения ($p = 0,0056$). Относительно доноров уровень МДА был повышен в 1,95 раз перед SRS2 ($p = 0,001$) и в 2,3 раза перед SRS3 ($p = 0,000004$). В результате перед SRS3 содержание МДА у больных с неудаленным первичным очагом стало выше, чем у больных с удаленным на 34,0 % ($p = 0,047$). У больных с удаленным первичным очагом наблюдалось также и снижение содержания ДК перед SRS2 на 49,2 % ($p = 0,016$) относительно изначального уровня, сохранившееся и перед SRS3 ($p = 0,026$). При этом анализ индивидуальной динамики ДК указывал на снижение показателя у всех больных с удаленным первичным очагом, о чем свидетельствовало достижение уровня значимости для зависимых данных 0,00005–0,0001. У больных с неудаленным первичным очагом уровень ДК перед SRS2 оказался ниже, чем перед SRS1 в 4,5 раз ($p = 0,0177$) и стал 3-кратно ниже, чем у больных с удаленным первичным очагом ($p = 0,0246$). Однако перед SRS3 наблюдалось повышение содержания ДК в 2,5 раза ($p = 0,0042$) относительно предыдущего срока наблюдения и его уровень значимо не отличался ни от показателя до начала лечения, ни от содержания у больных с удаленным первичным очагом на этой стадии (табл. 2).

Активность основного антиоксидантного фермента СОД до начала лечения была снижена у всех больных в среднем на 39,3 % ($p = 0,0026$) относительно ее активности в крови доноров. У больных контрольной группы и основной группы № 2 изначальный уровень активности СОД не зависел от того был ли удален первичный очаг (табл. 3).

В основной группе № 1 активность СОД у двух больных с удаленным первичным очагом была выше на 83,7 % ($p = 0,089$), чем у остальных четырех больных, у которых первичный очаг не был удален (табл. 3). Этим, возможно, объясняется крайне низкое содержание ДК у этих двух больных (табл. 2).

На третий день после операции по удалению метастатического очага в основной группе № 1 у больных с неудаленным первичным очагом выявлено более чем двукратное падение активности СОД ($p \leq 0,04$) относительно исходного, до уровня ниже, чем у доноров, в 4,1 раза. В контрольной группе наблюдались разнонаправленные изменения активности фермента на 3-й день после операции. У больных с удаленным первичным очагом активность СОД оставалась сниженной относительно доноров на 48,1 % ($p = 0,0021$), а у больных с неудаленным первичным очагом средняя величина активности фермента не отличалась от наблюдавшейся в группе доноров. Активность каталазы в контрольной и основной группе № 1 не зависела от наличия первичного очага и не изменялась после операции по удалению метастатического очага (табл. 3).

Наиболее интересные изменения в активности сопряженных антиоксидантных ферментов наблюдались в динамике терапии, проводимой в основной группе № 2. Активность СОД оставалась сниженной по сравнению с уровнем у доноров в обеих подгруппах больных на всех этапах лечения. Анализ индивидуальной динамики активности фермента показал, что в подгруппе с удаленным первичным очагом происходит снижение активности СОД перед вторым этапом стажированной радиохирургии (SRS2) относительно уровня до начала лечения (перед SRS1), в среднем на 20,6 % ($p = 0,0002$ по Т-тесту для зависимых данных). А на третьем этапе лечения — перед SRS3 — активность СОД повысилась у больных с удаленным первичным очагом как относительно исходного уровня ($p = 0,003$), так и предшествующего этапа ($p = 0,00005$), в среднем на 10,2 % и 38,8 % соответственно. У больных с неудаленным первичным очагом единой индивидуальной динамики на этапах лечения не выявлено.

Еще более выраженные различия между подгруппами больных с удаленным и неудаленным первичным очагом касались динамики активности каталазы. Перед SRS2 у всех больных с удаленным первичным очагом наблюдалось увеличение активности фермента, $p = 0,007$ по Т-тесту для зависимых данных, и в среднем по подгруппе активность фермента оказалась повышенной на 12,2 % ($p = 0,0316$ для независимых данных) относительно уровня перед SRS1. В то время как при неудаленном первичном очаге перед SRS2 наблюдалась тенденция к снижению активности каталазы от-

Таблица 3. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в плазме крови больных с метастатическим поражением головного мозга при удаленном и неудаленном первичном очаге, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]
Table 3. Activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase in the blood plasma of patients with metastatic brain lesions with a removed and non-removed primary tumor, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группы Groups	Активность СОД, ед. активности / мл плазмы SOD, act. u./mg protein		Активность каталазы, мкмоль H_2O_2 /мин×мл плазмы Catalase activity, $\mu\text{mol } H_2O_2/\text{min}\times\text{ml plasma}$	
Доноры Donors	30,30±1,55 (n = 19) 30,12 [25,95; 35,92]		24,22±1,03 (n = 19) 23,60 [21,62; 26,76]	
Все больные до лечения All patients before treatment	18,39±2,58 (n = 37) 15,22 [4,79; 25,09] $p_d = 0,002609$		23,28±1,88 (n = 37) 21,89 [14,41; 28,92]	
По наличию пер- вичного очага Based on the presence of a primary tumor	Удален Was removed	Не удален Was not removed	Удален Was removed	Не удален Was not removed
	18,71±2,67 (n = 24) 16,87 [12,26; 23,85] $p_d = 0,001104$	17,79±3,76 (n = 13) 14,21 [5,07; 27,39] $p_d = 0,001641$	23,77±2,05 (n = 24) 21,08 [18,56;28,94]	22,37±2,22 (n = 13) 23,15 [14,56; 28,05]
Контрольная группа (Операция+СРТ) / Control group (Surgery + SRT)				
До операции Before surgery	17,02±5,98 (n = 10) 12,07 (3,08;25,09) $p_d = 0,009812$	16,80±13,41 (n = 3) 4,79 (2,03; 43,57) $p_d = 0,037467$	30,00±3,76 (n = 10) 30,54 (21,89; 38,38) $p_d = 0,068207$	29,64±2,11 (n = 3) 28,92 (26,39; 33,60) $p_d = 0,062558$
3-й день после 3rd day after	15,74±5,84 (n = 6) 13,19 (3,04; 24,97) $p_d = 0,002072$	29,57±7,86 (n = 3) 36,52 (13,89;38,30)	26,86±1,57 (n = 6) 26,85 (24,23; 29,01)	33,10±3,87 (n = 3) 36,22 (25,41; 37,66) $p_d = 0,007089$
Основная группа № 1 (радиохирургия+удаление метастатического очага) Main group No. 1 (radiosurgery + removal of metastatic focus)				
До операции Before surgery	31,45±7,61 (n = 2) 31,45 (23,84; 39,06)	17,12±2,94 (n = 4) 16,23 (3,04; 21,20) $p_d = 0,001660$ $p = 0,089216$	23,38±4,64 (n = 2) 23,38 (18,74; 28,02)	23,09±4,32 (n = 4) 23,97 (16,44; 29,73)
3-й день после 3rd day after	— (n = 0)	7,44±2,16 (n = 4) 8,29(4,48; 10,40) $p_d = 0,000002$ $p^1 = 0,037802$ $p^{1*} = 0,045945$	— (n = 0)	20,57±3,59 (n = 4) 22,76 (15,51; 25,63)
Основная группа № 2 (СРХ) Main group No. 2 (SRS)				
перед SRS1 before SRS1	17,92±1,21 (n = 13) 16,90 (14,68; 20,42) $p_d = 0,000002$	18,74±3,07 (n = 6) 15,66 (12,97;24,51) $p_d = 0,001676$	22,39±3,04 (n = 13) 20,18[14,41; 24,39]	18,27±2,92 (n = 6) 18,27 (11,80; 23,15) $p_d = 0,022475$
перед SRS2 before SRS2	14,22±1,48 (n = 13) 13,59 (10,77; 16,41) $p_d = 0,000000$ $p_1 = 0,064803$ $p_1^* = 0,000247$	17,78±2,09 (n = 6) 18,14 (12,81;18,77) $p_d = 0,000389$	25,13 ±1,86 (n = 13) 24,37 (22,16; 30,49) $p_1 = 0,031627$ $p_1^* = 0,006993$	12,18±1,11 (n = 6) 11,31 (10,18; 13,29) $p_d = 0,000003$ $p_1 = 0,079693$
перед SRS3 before SRS3	19,74±1,33 (n = 13) 19,11 (16,38; 23,10) $p_d = 0,000036$ $p_1^* = 0,003032$ $p_2 = 0,010436$ $p_2^* = 0,000050$	18,27±1,48 (n = 6) 17,56 (14,82;21,98) $p_d = 0,000406$	15,17±1,29 (n = 13) 14,63 (10,40; 18,22) $p_d = 0,000006$ $p_1 = 0,046399$ $p_1^* = 0,000396$ $p_2 = 0,000192$ $p_2^* = 0,000012$	16,68±3,80 (n = 6) 15,00 (10,05; 19,37) $p_d = 0,011815$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_d — относительно показателей в группе доноров; p^1 — относительно показателей до операции; p — между показателями у больных с удаленным и неудаленным первичным очагом; p^{1*} — относительно показателей до операции (по Т-тесту для зависимых данных); p_1 — относительно показателей перед SRS1; p_1^* — относительно показателей перед SRS1(по Т-тесту для зависимых данных); p_2 — относительно показателей перед SRS2; p_2^* — относительно показателей перед SRS2 (по Т-тесту для зависимых данных). Указаны только значения $p < 0,1$. СРТ — стереотаксическая радиотерапия, СРХ — стажированная радиохирургия

Note. Statistical significance of the differences: p_d — compared to the donor group; p — between values in patients with a removed and unremoved primary lesion; p^{1*} — relative to indicators before surgery (according to T-test for dependent data); p_1 — relative to indicators before SRS; p_1^* — relative to indicators before SRS1 (according to T-test for dependent data); p_2 — relative to indicators before SRS2; p_2^* — relative to indicators before SRS2 (according to T-test for dependent data). Only $p < 0.1$ values are presented. SRT — stereotactic radiotherapy, SRS — staged radiosurgery

носителем ее активности до начала СРХ (в среднем на 33,3 %, $p = 0,0797$) и двукратная инактивация фермента относительно доноров ($p = 0,0000$). В данной подгруппе сниженный уровень каталазы относительно людей без онкопатологии наблюдался на всех этапах стажированной радиохирургии ($p \leq 0,02$), в то время как у больных с удаленным первичным очагом снижение активности каталазы имело место только перед SRS3 на 32,2–39,6 % ($p < 0,05$) относительно предыдущих этапов СРХ и доноров (табл. 3).

Обсуждение

Отличия между анализируемыми группами касались лишь варианта облучения, выбор которого определялся на основании возможности проведения локальной стереотаксической лучевой терапии, зависящей от размеров и количества патологических образований и их ориентации относительно критических структур. Различия между двумя основными группами больных заключались в использовании во второй группе стажированного режима ЛТ с целью оптимизации лечения.

Из всех изученных показателей редокс-статуса плазмы крови наиболее характерным для всех больных было изначальное повышение содержания МДА, свидетельствующее об интенсификации ПОЛ. Уровень МДА, ДК и активность антиоксидантных ферментов как до начала лечения, так и динамика их изменений в процессе лучевой терапии существенно зависели от того был ли у больных удален первичный очаг.

При анализе содержания продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов наиболее интересным оказалось сопоставление содержания МДА и активности каталазы в крови больных основной группы № 2 на этапах лечения, показавшее, что у больных с неудаленным первичным очагом перед SRS2 и SRS3 при сниженной каталазе наблюдался высокий уровень МДА (табл. 2 и 3). Возможно, что такая обратная корреляция между уровнем МДА и активностью каталазы отражает механизм редукции опухолевых клеток под влиянием усиленной выработки свободных радикалов при стажированном лучевом воздействии. Отмечено также очень низкое содержание ДК у больных основной группы № 1 с высокой активностью СОД.

Представляется важным, что только при стажированном радиохирургическом лечении уже перед SRS3 восстанавливается близкое к нормальному соотношение между активностями СОД и каталазы: у больных с удаленным первичным очагом — 1,3, с неудаленным первичным очагом — 1,1 (у доноров коэффициент СОД/каталаза был равен 1,25). В то время как до лечения у всех больных наблюдалось нарушение в крови нор-

мальной работы сопряженных ферментов первой линии антиоксидантной защиты, о чем свидетельствовало падение соотношения СОД/каталаза до величины 0,79. В отличие от больных основной группы № 2, у большинства больных двух других групп нарушения в соотношении активности ферментов усугублялись на третий день после операции: в контрольной группе у больных с удаленным первичным очагом — 0,59, в основной группе № 1 у больных с неудаленным первичным очагом — 0,36.

В рамках данного исследования мы не представляем клинические результаты лечения 60 больных (по 20 пациентов в каждой из трех групп), они будут опубликованы после получения патента. Тем не менее, предварительный анализ показывает, что СРХ имеет тенденцию к более раннему купированию клинической симптоматики, улучшению функционального статуса по шкале Карновского.

Предложенная методика стажированного радиохирургического лечения позволяет достичь высокого локального контроля, не вызывая усугубления соматической патологии. Имеет тенденцию к снижению нейротоксичности и воздействия на здоровые ткани головного мозга, что достигнуто благодаря ограничению уровня поглощенных доз в области смежных перифокальных тканей и жизненно важных структур. При этом предложенная система раннего мониторинга состояния ГМ до и в процессе проведения ЛТ (на 14-е сутки МРТ исследование) способствует предотвращению неконтролируемого течения отека мозга.

Таким образом, согласно полученным данным, применение стажированного радиохирургического лечения оказывает более благоприятное воздействие на редокс-состояние крови больных с метастатическим поражением головного мозга по сравнению с другими способами радиохирургического лечения, что может способствовать клинической эффективности данного варианта лучевой терапии. Об этом свидетельствуют как выявленная тенденция к снижению уровня МДА у больных с удаленным первичным очагом и нормализация ДК у всех больных при СРХ, так и восстановление сопряженной работы антиоксидантных ферментов. Что касается влияния удаления первичного очага, складывается впечатление, что у больных с удаленным первичным очагом более очевидно положительное влияние стажированного радиохирургического лечения на нейтрализацию проявлений стрессового состояния в крови.

Заключение

Применение стажированного радиохирургического лечения способствует нормализации содержания продуктов перекисного окисления липи-

дов, повышение уровня которых характерно для больных с метастатическим поражением головного мозга, и восстановлению сопряженной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты, чего не наблюдалось при других вариантах радиотерапевтического лечения. Анализ влияния наличия первичного очага позволяет высказать предположение о большей эффективности стажированной радиохирургии у больных с удаленным первичным очагом. Оценка показателей свободнорадикального окисления (динамики в процессе лечения продуктов ПОЛ и соотношения СОД и каталазы) может быть полезной для своевременной коррекции терапии больных с метастатическим поражением головного мозга.

Список литературы / References

1. Tyagi A, Wu SY, Watabe K. Metabolism in the progression and metastasis of brain tumors. *Cancer Lett.* 2022 Jul 28;539:215713. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215713>. PMID: 35513201.
2. Aizer AA, Lamba N, Ahluwalia MS, et al. Brain metastases: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2022 Oct 3;24(10):1613-46. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac118>. PMID: 35762249.
3. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, *Cancer J. Clin.* 2021 Sep;71(5):381-406. <https://doi.org/10.3322/caac.21693>. PMID: 34427324.
4. Рогова ТС, Сакун ПГ, Вошедский ВИ и др. Опыт применения методики стереотаксической радиохирургии при лечении метастатического поражения головного мозга у ребенка с внескелетной саркомой Юинга. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022;3(3):24-31. Rogova TS, Sakun PG, Voshedskii VI, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases in a child with extra-skeletal Ewing's sarcoma. *South Russian Journal of Cancer.* 2022;3(3):2431. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-3>
5. Кит ОИ, Закондырин ДЕ, Росторгуев ЭЕ и др. Опыт хирургического лечения метастатических опухолей позвонков краниовертебральной локализации. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023;4(3):6-11. Kit OI, Zakondyirin DE, Rostorguev EE, et al. Experience in surgical treatment of vertebral metastatic tumors of craniovertebral localization. *South Russian Journal of Cancer.* 2023;4(3):6-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-1>.
6. Anthonymuthu TS, Kenny EM, Bayir H. Therapies targeting lipid peroxidation in traumatic brain injury. *Brain Res.* 2016 Jun 1;1640(pt A):57-76. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.006>. PMID: 26872597.
7. Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, et al. Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 13;22(24):13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>. PMID: 34948180.
8. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell.* 2020 Aug 10;38(2):167-97. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>. PMID: 32649885.
9. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, et al. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci.* 2021 Nov 1;284:119942. e. PMID: 34506835.
10. Заикина ЕВ, Аллилueв ИА, Лазутин ЮН и др. Исследование антиоксидантного статуса и количества двуниевых разрывов ДНК на моделях опухолевого поражения головного мозга метастазами немелкоклеточного рака легкого *in vivo*. Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):30-41. Zaikina EV, Alliluev IA, Lazutin YuN, et al. Investigation of the antioxidant status and the number of double-stranded DNA breaks in models of brain tumor lesion by metastases of non-small cell lung cancer *in vivo*. *Research and Practical Medicine Journal.* 2022;9(4):30-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-3>.
11. Погорелова ЮА, Франциянц ЕМ, Баязин ИВ и др. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг. Исследование вузов. Северо-кавказский регион. *Естественные науки.* 2011;3:112-6. Pogorelova YuA, Frantziyantz EM, Balyazin IV, et al. The state of free radical processes in the tissue of brain tumors and metastases of cancer of various locations in the brain. *Proceedings of Universities. North Caucasian Region. Natural Sciences.* 2011;3:112-6. (In Russ.)
12. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, et al. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology.* 2018;14:47-58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>. PMID: 28866248.
13. Проскурнина ЕВ. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови. Дис. докт. мед. наук. М., 2018. 224 с. Proskurnina EV. Methods for assessing free radical blood homeostasis. *dis. doct. med. sci. Moscow,* 2018. 224 p. (In Russ.)
14. Горошинская ИА, Сурикова ЕИ, Шалашная ЕВ и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия ВУЗов Северо-Кавказский регион.* 2017;(4-2(196-2)):10-19. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2017;4-2(196-2):10-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>.
15. Горошинская ИА, Медведева ДЕ, Сурикова ЕИ и др. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;(1). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440> (дата обращения: 15.01.2019). Goroshinskaya IA, Medvedeva DE, Surikova EI, et al. State of oxidative metabolism in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;(1). (In Russ.)
16. Горошинская ИА, Франциянц ЕМ, Алейнов ВИ и др. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(2):89. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29548> (дата обращения: 02.03.2020). Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, et al. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. *Modern Problems of Science and Education.* 2020;(2):89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>.
17. Меньшенина АП, Горошинская ИА, Франциянц ЕМ и др. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели

- редокс-статуса крови больных раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2023;10(1):36-49. Menshenina AP, Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, et al. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023;10(1):36-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>, EDN: NKQLJR
18. Попова НН, Горошинская ИА, Шихлярова АИ и др. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» до и после проведения радикального хирургического лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(2):28-38. Popova NN, Goroshinskaya IA, Shikhlyarova AI, et al. Parameters of free radical oxidation and antioxidant defense in patients with cervical cancer before and after radical surgical treatment. South Russian Journal of Cancer. 2023;4(2):28-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>, <https://elibrary.ru/lqhnvh>
19. Банов СМ, Голанов АВ, Ильянов СР и др. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи. 2017;7(3):19-30. Banov SM, Golanov AV, Ilyalov SR, et al. Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases. Head and Neck Tumors (HNT). 2017;7(3):19-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30>.
20. Банов СМ, Гуторов СЛ, Колядина ИВ и др. Рак молочной железы с метастазами в головной мозг: современные возможности лечения. Вопросы онкологии. 2021; 67(5):614-623. Banov SM, Gutorov SL, Kolyadina IV, et al. Breast cancer with brain metastases: current treatment options. Problems in Oncology. 2021; 67(5):614-623. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-5-614-623>.
21. Арутюнян АВ, Дубинина ЕЕ, Зыбина НН. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000, 104 с. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines. St. Petersburg: "Foliant" Publ.; 2000. 104 с. (In Russ.).
22. Копылова ТН. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». Рига, 1982, 135 с. Kopylova TN. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: Cellular and subcellular experimental pathology of the liver. 1982. 135. (In Russ.).
- Вклад авторов**
И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования.
Э.Е. Росторгуев: диагностика, лечение больных.
А.А. Бабасинов: сбор материала, анализ клинических характеристик течения заболевания.
- Л.А. Немашкалова: получение биохимических данных, составление рядов для их анализа.
В.И. Вошедский: лечение больных, диагностика.
Л.Я. Розенко: научное редактирование текста рукописи.
Contribution of the authors:
I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the results obtained, review of publications on the topic of the article, article writing.
I.V. Kaplieva: development of the concept and design of the study.
E.Ye. Rostorguev: diagnosis and treatment of patients.
A.A. Babasinov: collection of material, analysis of clinical characteristics of the disease course.
L.A. Nemashkalova: obtaining biochemical data, drawing up series for their analysis.
V.I. Voshedskii: treatment of patients.
L.Ya. Rozenko: scientific editing of the manuscript text.
- Сведения об авторах**
Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна — д.б.н., профессор, с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. iagor17@mail.ru; SPIN-код: 9070-4855, Author ID РИНЦ: 79968, Researcher ID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458; Тел. раб.: 8(863)2001000-(481), тел. моб.: +79281757704.
Каплиева Ирина Викторовна — д.м.н., заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kaplirina@yandex.ru. SPIN-код: 5047-1541, Author ID: 734116, Researcher ID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800.
Росторгуев Эдуард Евгеньевич — д.м.н., доцент, врач-нейрохирург, заведующий отделением нейроонкологии, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Бабасинов Артем Андреевич — аспирант 2 года обучения НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Немашкалова Людмила Анатольевна — н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Вошедский Виталий Игоревич — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Розенко Людмила Яковлевна — д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.
- Information about the authors:**
Contact: Irina A. Goroshinskaya, iagor17@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>;
Irina V. Kaplieva, <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>;
Eduard Ye. Rostorguev, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>;
Artem A. Babasinov, <https://orcid.org/0009-0007-1634-902X>.
Ludmila A. Nemashkalova, <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.
Vitaliy I. Voshedskii, <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>.
Ludmila Ya. Rozenko, <https://orcid.org/0000-0001-7032-8595>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья
Поступила: 24.02.2024
Принята к публикации: 15.07.2024
Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.
Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article
Received: 24.02.2024
Accepted for publication: 15.07.2024
Published online: 26.09.2024

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПЛАНОВ ПРИ УСКОРЕННОМ ЧАСТИЧНОМ ОБЛУЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ И ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Брянцева Ж.В.¹✉, Акулова И.А.¹, Яганова Т.С.¹, Ульрих Д.Г.^{1,2}, Табагуа Т.Т.¹, Криворотко П.В.¹, Новиков С.Н.¹

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

✉ Брянцева Жанна Викторовна, zhanna-dr@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: При проведении ускоренного частичного (парциального) облучения молочной железы (УПОМЖ) применяются различные техники подведения дозы, но наиболее часто используется конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на линейных ускорителях или внутритканевая брахитерапия источником ¹⁹²Ir с высокой мощностью дозы (ВДБТ).

Цель: Провести сравнительный анализ дозиметрических планов при проведении УПОМЖ с помощью ДЛТ или ВДБТ.

Материал и методы: С 2017 по 2022 гг. у 210 больных раком молочной железы I–II стадии (pT₁N₀M₀–pT₂N₀M₀) после органосохраняющей операции проводилось УПОМЖ на область ложа удаленной опухоли. ДЛТ проводилась у 99 пациенток, ВДБТ — у 111 больных. УПОМЖ слева выполнялась у 51 женщины с помощью ВДБТ, у 50 — ДЛТ. При оценке дозиметрических планов использовались следующие показатели в единицах % от СОД: D_{max} — максимальная доза в вокселе анализируемой области интереса, D_{med} — медиана поглощенной дозы в органах риска.

Результаты: При облучении ложа опухоли по методу ДЛТ, по сравнению с ВДБТ, D_{max} на кожу и подкожную клетчатку снижается с 98,4 % до 68,7 %, $p < 0,002$. Использование ВДБТ позволило снизить радиационную нагрузку на ипсилатеральное легкое: D_{max} уменьшилось с 71,9 % до 42,7 %, $p < 0,002$; D_{med} составила 5,5 % при ВДБТ и 2,9 % для ДЛТ, $p > 0,05$.

При проведении ДЛТ D_{med} на ткань молочной железы составила 46 %, при ВДБТ уменьшается до 16,5 %, $p < 0,002$.

В тканях сердца при ВДБТ D_{max} составила 20,2 %, а D_{med} — 4,9 %; при ДЛТ уменьшалась D_{max} до 14,4 %, а D_{med} — 0,8 %.

На левой коронарной артерии: при ВДБТ D_{max} — 6,5 %, D_{med} — 3,9 %; при ДЛТ D_{max} уменьшилась до 3,3 %, D_{med} — до 1,3 %. Радиационная нагрузка на нисходящую ветвь левой коронарной артерии при проведении ВДБТ: D_{max} 12,6 %, D_{med} — 9,3 %; при ДЛТ D_{max} и D_{med} достигали 8,9 % и 3,4 % соответственно ($p > 0,05$).

Заключение: Применение ВДБТ по сравнению с использованием ДЛТ приводит к снижению радиационной нагрузки на ипсилатеральное легкое, ткань молочной железы, кожу и подкожную клетчатку при проведении УПОМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, брахитерапия, парциальная дистанционная лучевая терапия

Для цитирования: Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., Ульрих Д.Г., Табагуа Т.Т., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Сравнительный анализ дозиметрических планов при ускоренном частичном облучении больных раком молочной железы методом высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):34-40. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-34-40>

DOSIMETRIC COMPARISON OF ACCELERATED PARTIAL BREAST IRRADIATION TECHNIQUES: MULTICATHETER INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY AND CONFORMAL EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY

Zhanna V. Bryantseva¹✉, Irina A. Akulova¹, Tatiana S. Yaganova¹, Darya G. Ulrikh^{1,2}, Tengiz T. Tabagua¹, Petr V. Krivorotko¹, Sergey N. Novikov¹

¹ N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya Str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya Str., Saint Petersburg, Russia, 195067.

✉ Zhanna V. Bryantseva, zhanna-dr@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To compare dosimetric plans obtained in patients with breast cancer (BC) that underwent accelerated partial breast irradiation (APBI) by conformal external beam radiotherapy (EBRT) or interstitial high dose rate brachytherapy (HDRB).

Material and methods: From 2017 to 2022 APBI was performed in 210 patients with stage I–II BC (pT₁N₀M₀–pT₂N₀M₀). APBI was delivered to the tumor bed: in 99 cases — by EBRT, in another 111 patients — by HDRB. Left breast was irradiated in 101 women: in 51 women using HDRB, in 50 patients — by EBRT. Following dosimetric parameters were used for comparison of the dosimetric plans: D_{max} — maximum dose in the organ at risk; D_{med} — mean dose in the organ at risk (heart, left main coronary artery and its descending branch, ipsilateral lung, breast, skin and subcutaneous tissues).

Results: When the tumor bed was irradiated by HDRB, in comparison with EBRT, D_{max} for the skin and subcutaneous tissue decreases from 98.4 % to 68.7 %, $p < 0.002$. The use of HDRB made it possible to reduce the radiation load on the ipsilateral lung: D_{max} decreased from 71.9 % to 42.7 %, $p < 0.002$; D_{med} was 5.5 % for HDRB and 2.9 % for EBRT, $p > 0.05$. On the contrary EBRT associated with higher dose to the breast D_{med} breast — 46 % in comparison with HDRB D_{med} breast — 16.5 %, $p < 0.002$. Dose to the heart was higher with

HDBT D_{\max} heart — 20.2 %, D_{med} heart was 4.9 % than with EBRT D_{\max} heart — 14.4 %, D_{med} heart — 0.8 %. Dose to the left coronary artery with HDRB D_{\max} — 6.5 %, D_{med} — 3.9 % was higher than with EBRT D_{\max} — 3.3 %, D_{med} — 1.3 %. Dose to the descending branch of the left coronary artery was higher with HDRB D_{\max} — 12.6 %, D_{med} — 9.3 % than with EBRT D_{\max} — 8.9 % and D_{med} — 3.4 %. But this differences were non-significant ($p > 0.05$).

Conclusions. APBI by HDRB associated by significant reduction of the radiation dose to the ipsilateral breast lung, breast, skin and subcutaneous tissues.

Key words: breast cancer, brachytherapy, external beam radiotherapy, accelerated partial breast irradiation

For citation: Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., Ulrikh D.G., Tabagua T.T., Krivorotko P.V., Novikov S.N. Dosimetric Comparison of Accelerated Partial Breast Irradiation Techniques: Multicatheter Interstitial Brachytherapy and Conformal External Beam Radiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):34-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-34-40>

Введение

Большинству женщин больных ранним раком молочной железы (РМЖ) проводится органосохраняющее лечение. Многие рандомизированные исследования показали, что адьювантная лучевая терапия у больных РМЖ после органосохраняющей операции снижает риск развития местного рецидива, сохраняя хороший или отличный косметический результат у большинства пациенток [1–4]. Мета-анализ проспективных рандомизированных исследований показал, что снижение частоты рецидивов у облученных больных приводило к достоверному увеличению общей выживаемости [5]. Кроме того, накопленный клинический опыт указывает на то, что большинство рецидивов в молочной железе возникает в ложе удаленной опухоли и/или окружающих ложе тканях молочной железы [2, 4]. По этой причине было высказано предположение, что у пациенток с низким риском развития рецидива заболевания послеоперационная лучевая терапия может ограничиваться облучением ложа удаленной опухоли и 1–2 см окружающими ложе тканями молочной железы. Этот вариант лучевой терапии получил название ускоренного частичного облучения молочной железы (УПОМЖ).

За счет существенного снижения объема облучаемых тканей УПОМЖ дает возможность увеличить разовую дозу за фракцию не увеличивая риск возникновения осложнений со стороны молочной железы и окружающих нормальных тканей [6]. В двух ранних исследованиях, проведенных в 1980-х гг., где сравнивалась УПОМЖ и классическое послеоперационное облучение всей оставшейся молочной железы, указывалось на то, что проведение УПОМЖ ассоциировалось с более высокой частотой местных рецидивов [7–9]. Авторы связывали отмечавшееся снижение показателей локального контроля с невозможностью точного определения топографии ложа удаленной опухоли из-за технических ограничений, связанных с использованием 2D планирования без проведения КТ-топометрии.

С появлением современных технологий 3D планирования лучевой терапии интерес к УПОМЖ возобновился. Были разработаны различные методы

УПОМЖ, включая брахитерапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ), интраоперационную лучевую терапию и дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с КТ-планированием и различными режимами подведения дозы.

В настоящее время опубликовано 13 исследований по эффективности и безопасности УПОМЖ в сравнении с облучением всей молочной железы. В мета-анализе 2023 г., включающем в себя эти исследования, проведен сравнительный анализ частоты возникновения локальных рецидивов после облучения всего объема оставшейся молочной железы или после проведения УПОМЖ [10]. Авторы пришли к выводу о том, что после УПОМЖ с помощью ВДБТ или конформной лучевой терапии с использованием 3D планирования частота развития локальных рецидивов не отличается от результатов, полученных при выполнении облучения всей молочной железы. С другой стороны, в настоящее время имеются сообщения о неблагоприятных косметических результатах, полученных при проведении УПОМЖ методом 3D-конформной дистанционной лучевой терапии, которые связывают с облучением значительного объема тканей молочной железы в режиме ускоренного фракционирования дозы [10].

Для уточнения эффективности и безопасности различных технологий УПОМЖ в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2017 г. проводится проспективное сравнительное изучение возможностей УПОМЖ по методам ВДБТ и ДЛТ. В настоящем исследовании будет представлен сравнительный анализ дозиметрических планов, созданных для УПОМЖ с помощью 3D конформной дистанционной лучевой терапии или брахитерапии источниками высокой мощности дозы.

Материал и методы

С 2017 по 2022 гг. в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 210 больных ранним РМЖ ($pT_1N_0M_0$ – $pT_2N_0M_0$) было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение с интраоперационной маркировкой ложа удаленной опухоли рентгеноконтрастными метками. Все пациентки соответствовали катего-

рии больных, которым по классификации GEC ESTRO возможно проведение УПОМЖ [11].

Лучевая терапия на область ложа опухоли проводилась в суммарной очаговой дозе (СОД), эквивалентной 45–50 Гр при использовании показателя $\alpha/\beta=3$. У 111 пациенток проведение УПОМЖ осуществлялось методом внутритканевой брахитерапии с источником ^{192}Ir высокой мощности дозы с использованием двух режимов фракционирования дозы: 80 пациенткам проведено лечение за 8 фракций с разовой очаговой дозой (РОД) 4 Гр и у 31 женщины — 4 фракции с РОД 6,2 Гр. У 51 женщины выполнялась ВДБТ на ложе опухоли, локализованной в левой (рис. 1а), у 60 пациенток — в правой молочной железе. Средний возраст пациенток на момент лечения составил 61,5 лет (от 50 лет до 81 года).

У оставшихся 99 женщин облучение проводилось с помощью ДЛТ, режим фракционирования — 10 фракций с РОД 3,85 Гр, ежедневно, в редких случаях — два раза в день (рис. 1б). Правостороннее и левостороннее облучение ложа опухоли при ДЛТ проводилось у 49 и 50 женщин соответственно. Средний возраст пациенток составил 63,2 года (от 49 до 84 лет).

Подробные клинические, морфологические и демографические характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1.

Согласно технологии проведения ВДБТ, КТ-изображения, полученные после установки игл-интратастов в ткань молочной железы, импортировались в систему Oncentra brachy (Elekta) для 3D планирования внутритканевой брахитерапии. При этом выполнялось оконтуривание ложа удаленной опухоли (GTV), которое определялось в соответствии с топографией меток, установленных во время проведения хирургического вмешательства, и локализацией опухоли по данным дооперацион-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

	ВДБТ, 111 пациенток		ДЛТ, 99 пациентки		
	n	%	n	%	
Стадии заболевания					
Ia	98	88,3	84	84,8	
IIa (pT ₂ N ₀)	13	11,7	15	15,2	
Подтип опухоли					
Люм А	85	76,6	61	61,6	
Люм В	21	18,9	36	36,4	
Люм В HER2+	3	2,7	2	2	
HER2+	2	1,8	0	0	
Системное лечение					
НАГТ	да	2	1,8	1	1
	нет	109	98,2	98	99
АПХТ	да	6	5,4	4	4
	нет	105	94,6	95	96
АГТ	да	109	98,2	99	100
	нет	2	1,8	0	0

ных методов исследования (КТ, ОФЭКТ/КТ), с последующим формированием отступа на +1 см для формирования клинического объема (CTV). Кроме того, проводилось оконтуривание критических органов: сердца, левой коронарной артерии и ее нисходящей ветви, ипсилатерального легкого, кожи и подкожной клетчатки (толщиной 5 мм) и всего объема молочной железы. Оптимизация дозиметрических планов выполнялась с использованием разных алгоритмов — наиболее часто с помощью обратного планирования, реже — с использованием геометрической оптимизации. Подробно процедура

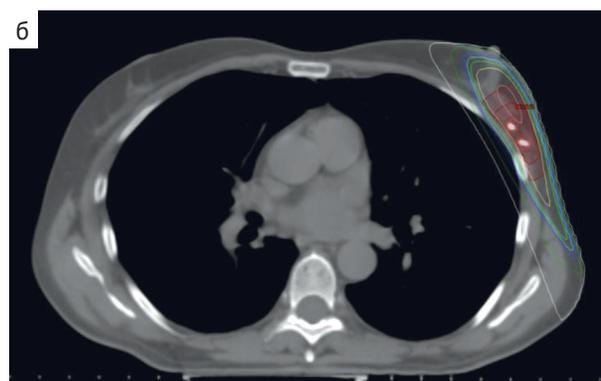
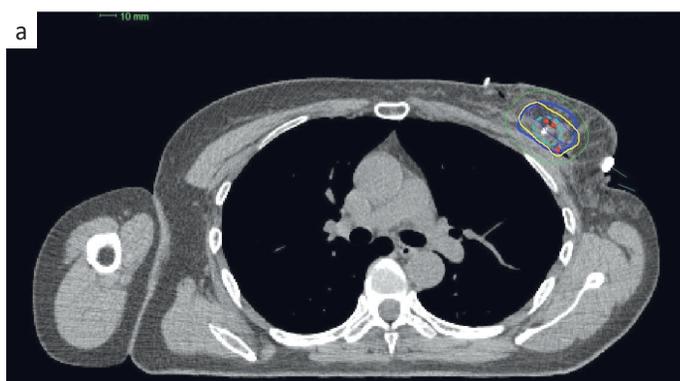


Рис. 1. а — дозиметрический план, созданный для проведения УПОМЖ брахитерапевтическими источниками высокой мощности дозы; б — дозиметрический план, созданный для проведения УПОМЖ по методу 3D-конформной дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе

Fig. 1. a — dosimetric plan for APBI with high dose rate brachytherapy; б — dosimetric plan for APBI with external beam radiotherapy

планирования ВДБТ РМЖ была представлена нами ранее [12].

Планирование облучения ложа опухоли по методу ДЛТ выполнялось у 99 женщин, вошедших в исследование, и осуществлялось с помощью 3D планирующей системы Eclipse (Varian). Оконтуривание ложа удаленной опухоли и критических органов осуществлялась по тем же принципам, что и при планировании брахитерапии. Дополнительно формировался так называемый планируемый объем облучения (PTV), который позволял учитывать возможные неточности в позиционировании мишени и формировался путем отступа от CTV на 1 см во всех направлениях.

На завершающем этапе при анализе дозиметрических планов рассчитывались основные показатели дозиметрической нагрузки на критические органы (сердце, левую коронарную артерию и ее огибающую ветвь, ипсилатеральное легкое, ткани молочной железы, кожу и подкожную клетчатку) при проведении УПОМЖ методом ДЛТ или ВДБТ:

- D_{max} — максимальная доза в вокселе анализируемой области интереса, % от СОД;
- D_{med} — медиана поглощённой дозы в анализируемой области интереса, % от СОД.

Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Все тесты были двусторонними и P значения менее 0,05 считались значимыми. Все расчёты проводились в программе SPSS версия 26.0. Для оценки взаимосвязи развития осложнений от факторов риска использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Анализ дозиметрических планов, созданных для проведения внутритканевой брахитерапии ложа удаленной опухоли, показал, что средняя величина CTV составила 55 см^3 (17,6–172,6 см^3). Средний объём

PTV при планировании облучения фотонами составил $127,7 \text{ см}^3$ (44,7–357,4 см^3) и более чем в 2 раза превосходил объём облучения при ВДБТ ($p < 0,002$).

Радиационная нагрузка на миокард и коронарные сосуды проанализирована у 51 пациентки с левосторонней локализацией опухолевого процесса (табл. 2). В этой группе облучение ложа опухоли левой молочной железы с помощью ВДБТ по сравнению с облучением фотонами приводило к увеличению радиационной нагрузки на миокард и коронарные сосуды. Среднее значение максимальной поглощённой дозы (D_{max}) в тканях сердца при ВДБТ составило 20,2 % от суммарной очаговой дозы (0 %–49,3 %), а D_{med} — 4,9 % (от 0 % до 16,4 %).

При планировании облучения по ДЛТ среднее значение D_{max} уменьшалось до 14,4 % (1,2 %–93 %), а D_{med} — до 0,8 % (0 %–4 %).

Незначительные различия в пользу ДЛТ отмечались при сравнении радиационной нагрузки на левую коронарную артерию: при ВДБТ среднее значение D_{max} составило 6,5 % (0 %–26,1 %), D_{med} — 3,9 % (0 %–9 %), а при планировании облучения при ДЛТ средняя величина D_{max} уменьшилась до 3,3 % (0,2 %–29,7 %), D_{med} — до 1,3 % (0 %–8,7 %). Радиационная нагрузка на нисходящую ветвь левой коронарной артерии при проведении брахитерапии составила: D_{max} — 12,6 % (0 %–39 %), D_{med} — 9,3 % (0 %–26,3 %); при планировании облучения с помощью ДЛТ средние величины D_{max} и D_{med} составили 8,9 % (0,1 %–60,7 %) и 3,4 % (0 %–19,3 %) соответственно.

Несмотря на более высокие цифры лучевой нагрузки на сердце и коронарные сосуды при использовании ВДБТ, различия в двух группах оказались не достоверны по всем параметрам ($p > 0,05$).

При облучении ложа опухоли, расположенной в правой молочной железе, нагрузка на миокард и коронарные сосуды оказалась незначительной при

Таблица 2. Относительные показатели радиационной нагрузки на сердце, левую коронарную артерию и нисходящую ветвь левой коронарной артерии при облучении левой молочной железы
Table 2. Relative values of the dose absorbed by the heart, left coronary artery and descending branch of the left coronary artery during accelerated partial breast irradiation of the left breast

	D_{max} (ср. значение), % от СОД			D_{mean} (ср. значение), % от СОД		
	ВДБТ, 51 пациентка	ДЛТ, 50 пациенток	p	ВДБТ, 51 пациентка	ДЛТ, 50 пациенток	p
Сердце	20,2 (0–49,3)	14,4 (1,2–93)	>0,05	4,9 (0–16,4)	0,8 (0,2–4)	>0,05
Левая коронарная артерия	6,5 (0–26,1)	3,3 (0,2–29,7)	>0,05	3,9 (0–9)	1,3 (0–8,7)	>0,05
Нисходящая ветвь левой коронарной артерии	12,6 (0–39)	8,9 (0,1–60,7)	>0,05	9,3 (0–26,3)	3,4 (0–19,3)	>0,05

Примечание: D_{max} — максимальная доза в вокселе анализируемой области интереса, D_{med} — медиана поглощённой дозы в анализируемой области интереса

Note: D_{max} – maximum dose in the organ at risk; D_{med} – mean dose in the organ at risk

Таблица 3. Относительные показатели радиационной нагрузки на ипсилатеральное легкое, ткань молочной железы, кожу и подкожную клетчатку

Table 3. Relative values of the dose absorbed by the ipsilateral lung, breast, skin and subcutaneous tissues

	D_{max} (ср. значение), % от СОД			D_{mean} (ср. значение), % от СОД		
	ВДБ, 111 пациенток	ДЛТ, 99 пациенток	p	ВДБ, 111 пациенток	ДЛТ, 99 пациенток	p
Ипсилатеральное легкое	42,7 (2,6–99,6)	71,9 (1,5–97,7)	<0,002	5,5 (0,7–20,5)	2,9 (0,3–12,9)	>0,05
Кожа и подкожная клетчатка	68,7 (10,8–182,4)	98,4 (83,1–105,6)	<0,002	11 (2,5–37)	26,8 (9,8–53,9)	<0,005
Молочная железа	–	–		16,5 (3,8–36,2)	46 (23,2–85,1)	<0,002

Примечание: D_{max} — максимальная доза в вокселе анализируемой области интереса, D_{med} — медиана поглощённой дозы в анализируемой области интереса

Note: D_{max} — maximum dose in the organ at risk; D_{med} — mean dose in the organ at risk

любом методе подведения дозы, и поэтому ее оценка в нашей работе не проводилась.

Снижение радиационной нагрузки на кожу и подкожную клетчатку является важным условием для улучшения косметических результатов лучевой терапии, в частности, для уменьшения вероятности возникновения телеангиоэктазий, гиперпигментации кожных покровов, случаев жирового некроза, локализованного фиброза. При облучении ложа опухоли методом ВДБТ, по сравнению с ДЛТ, D_{max} на кожу и подкожную клетчатку снижается с 98,4 % (83,1 %–105,6 %) при ДЛТ до 68,7 % (10,8 %–182,4 %) при ВДБТ, $p < 0,002$ (табл. 3). Использование ВДБТ позволило значительно снизить радиационную нагрузку на ипсилатеральное легкое: D_{max} уменьшилось с 71,9% (1,5 %–97,7 %) до 42,7% (2,6 %–99,6 %), $p < 0,002$; D_{med} — составил 5,5 % (0,7 %–20,5 %) при ВДБТ и 2,9 % (0,3 %–12,9 %) — для ДЛТ, $p > 0,05$. При проведении облучения фотонами D_{med} на ткань молочной железы составила 46% (23,2 %–85,1 %), при ВДБТ уменьшается до 16,5 % (3,8 %–36,2 %), $p < 0,002$.

Обсуждение

Проведенный нами сравнительный анализ дозиметрических планов при проведении частичного облучения молочной железы по методам ДЛТ или ВДБТ указывает на ощутимые преимущества последней. В соответствии с полученными, нами данными при использовании ВДБТ достоверно снижается лучевая нагрузка на кожу, подкожную клетчатку и ткань молочной железы, что может иметь важное значение для достижения хороших косметических результатов лечения. Существенным преимуществом ВДБТ по сравнению с ДЛТ является значительная редукция облучаемого объема оставшейся молочной железы. Это объясняется, в том числе, возможностью отказа от формирования РТВ при проведении ВДБТ, так как смещения мишени

при выполнении данной методики не наблюдаются из-за жесткой фиксации молочной железы иглами-интрастатами. Кроме того, при выполнении ВДБТ облучение целевого объема выполняется «изнутри», что обеспечивает выраженное снижение объема облучаемой ткани молочной железы в сравнении с облучением методом ДЛТ. В нашем исследовании объем мишени при проведении ВДБТ оказался почти в 2,5 раза меньше, чем при фотонном облучении.

Интересно, что проведенный нами анализ указывает на более высокие цифры лучевой нагрузки на сердце и коронарные сосуды при проведении брахитерапии. Возможно, это связано с тем, что при выборе метода УПОМЖ у больных с глубоким залеганием меток, т.е. в непосредственной близости от сердца и коронарных сосудов, отдавалось предпочтение ВДБТ. Напротив, когда опухоль располагалась более поверхностно, то приоритет отдавался ДЛТ. Стоит заметить, что несмотря на указанный подход при выборе технологии УПОМЖ, лучевая нагрузка на ипсилатеральное легкое оказалась достоверно ниже при использовании ВДБТ.

В целом, полученные результаты показали преимущества использования ВДБТ в качестве метода проведения УПОМЖ, за счет уменьшения сроков лечения и снижения лучевой нагрузки на окружающие нормальные органы и ткани. Наши данные подтверждаются и результатами рандомизированных исследований, где помимо эффективности проведения парциальной лучевой терапии, оценивают сроки лечения и косметический результат [13–15].

Так, в исследование Florence, результаты которого были опубликованы в 2020 г., были включены 520 пациенток с низким риском рецидива РМЖ, которые были разделены на две одинаковые группы [13]. В первой УПОМЖ проводилось в течение двух недель — 5 фракций по 6 Гр до СОД 30 Гр; во второй облучение всей молочной железы осуществлялось за шесть недель (25 фракций по 2 Гр) до СОД 50 Гр.

Медиана наблюдения достигла 10,7 лет, частота локального рецидива РМЖ в группе УПОМЖ составила 3,7 %, а в группе облучения всей молочной железы — 2,5 %, различия не достоверны. У больных из группы УПОМЖ отмечалась меньшая выраженность ранней токсичности и меньшая частота поздних осложнений, а также лучший косметический результат по оценке как медицинского персонала, так и пациентов.

В исследовании IRMA лечение проводилось за более короткий срок, в течение пяти дней, чем в исследовании Florencia. В анализ включены 3309 пациенток старше 49 лет, после органосохраняющих операций у больных I–IIA стадиями РМЖ [14]. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы облучения всей молочной железы или УПОМЖ методом ДЛТ (38,5 Гр, 10 фракций по 3,85 Гр два раза в день). При медиане наблюдения 5,6 лет неблагоприятный косметический эффект после УПОМЖ был выше, чем у после стандартной ДЛТ: 12,7 % против 9,2 % — через три года наблюдения ($p = 0,009$) и 14 % против 9,8 % — через 5 лет ($p = 0,012$). Предполагается, что основной причиной указанных различий является ускоренный режим облучения при выполнении УПОМЖ — проведение двух укрупненных фракций за один день.

Напротив, в исследовании III фазы GEC–ESTRO сравнивали стандартное облучение всей молочной железы до СОД 50 Гр с последующим облучением ложа удалённой опухоли до СОД 10 Гр в течение 6 недель и УПОМЖ с подведением ежедневно двух фракций с РОД 4 Гр с помощью ВДБТ, весь курс облучения занимал 5 дней [15]. Участие в исследовании приняли 1184 больных РМЖ с инвазивной и протоковой карциномой *in situ* низкого риска рецидива после органосохраняющих операций. Первичной конечной точкой в исследовании GEC–ESTRO была частота локальных рецидивов. Исследователи пришли к выводу, что УПОМЖ с использованием ВДБТ по показателям 10-летней безрецидивной выживаемости не уступает стандартному облучению всей молочной железы по методу ДЛТ ($p = 0,074$).

При наблюдении через 7,5 и 10 лет у пациенток в группе УПОМЖ наблюдалась значительно более низкая частота поздних осложнений 3-ей степени, чем у пациенток в группе облучения всей молочной железы (1 % против 4 %, $p = 0,021$). Через 10 лет наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени в обеих группах был фиброз (1 % — при УПОМЖ и 2 % — при облучении всей ткани молочной железы, $p = 0,56$). Таким образом, проведение УПОМЖ с помощью ВДБТ позволило провести лечение эффективно, быстро (5 дней) и при сохранении хорошего и отличного косметического результата. Вместе с тем, следует отметить, что ВДБТ имеет ряд существенных особенностей, в частности, ВДБТ является инвазивной процедурой, которая требует проведения

анестезии или наркоза, предъявляет высокие требования к квалификации радиотерапевта и, в ряде случаев, требует госпитализации больных.

Заключение

Полученные нами данные указывают на то, что использование ВДБТ для УПОМЖ позволяет провести облучение ложа удаленной опухоли при достоверном снижении радиационной нагрузки на органы риска, в первую очередь, на оставшуюся ткань молочной железы, кожу и подкожную клетчатку.

Список литературы / References

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41.
2. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with in small breast carcinoma: Longterm results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001;12:997-1003.
3. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for 70 Goldberg et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics node-negative breast cancer: An update.* *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:1659-64.
4. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:2326-33.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
6. Theberge V, Whelan T, Shaitelman SF, et al. Altered fractionation: Rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21:55-65.
7. Ribeiro GG, Dunn G, Swindell R, et al. Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: Interim report of a clinical trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1990;2:27-34.
8. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital Breast Conservation Trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol.* 1993;5:278-83.
9. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, et al. A randomised study of wholebreast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:618-22.
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.07.018>
10. Goldberg M, Bridhikitti J, Khan AJ, et al. A Meta-Analysis of Trials of Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;115(1):60-72.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.09.062>
PMID: 36155214.
11. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010;94(3):264-73.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.014>.

PMID: 20181402

12. Брянцева ЖВ, Акулова ИА, Новиков СН и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(4):26-34.
Bryantseva ZhV, Akulova IA, Novikov SN, et al. High Dose Rate Brachytherapy in Treatment of Breast Cancer Patients. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2019;2(4):26-34. (In Russ.)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34>
13. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. J Clin Oncol. 2020;38(35):4175-83.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.00650>
14. Meduri B, Baldissera A, Iotti C, et al. Cosmetic Results and Side Effects of Accelerated Partial-Breast Irradiation Versus Whole-Breast Irradiation for Low-Risk Invasive Carcinoma of the Breast: The Randomized Phase III IRMA Trial. J Clin Oncol. 2023;41(12):2201-10.
<https://doi.org/10.1200/JCO.22.01485>
15. Strnad V, Polgár C, Ott OJ, et al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2023;24(3):262-72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00018-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00018-9)

Вклад авторов.

Ж.В. Брянцева: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; получение данных для анализа; анализ полученных данных; статистическая обработка данных; написание текста рукописи.

С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования; анализ полученных данных; написание текста рукописи; редактирование статьи.

И.А. Акулова: получение данных для анализа, анализ полученных данных; статистическая обработка данных.

Т.С. Яганова: получение данных для анализа; анализ полученных данных; статистическая обработка данных.

П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования; редактирование статьи.

Д.Г. Ульрих: статистическая обработка данных.

Т.Т. Табагуа: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' participation

Zhanna V. Bryantseva: development of the study design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, statistical processing of data, writing the text of the manuscript.

Sergey N. Novikov: development of the study design, analysis of the data obtained, writing the manuscript, editing the article.

Irina A. Akulova: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data, statistical data processing.

Tatiana S. Yaganova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data.

Petr V. Krivorotko: study design development, article editing.

Darya G. Ulrikh: statistical data processing.

Tengiz T. Tabagua: review of publications on the topic of the article.

Сведения об авторах:

Для корреспонденции: *Брянцева Жанна Викторовна — к.м.н., врач-радиотерапевт, с.н.с. отделения радиационной онкологии и ядерной медицины НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, zhanna-dr@mail.ru, +79119095525

Новиков Сергей Николаевич — заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, в.н.с., д.м.н., профессор, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, krokon@mail.ru

Акулова Ирина Александровна — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиационной онкологии и ядерной НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, akulova_irina91@mail.ru

Яганова Татьяна Сергеевна — аспирант отделения радиационной онкологии и ядерной медицины НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, tanya55822@gmail.com

Криворотко Петр Владимирович — д.м.н., профессор, в.н.с., заведующий отделением опухолей молочной железы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, dr.krivorotko@mail.ru

Ульрих Дарья Глебовна — аспирант кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, врач-онколог клинико-диагностического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, dashaulrikh@mail.ru

Табагуа Тенгиз Тенгизович — к.м.н., н.с. отделения опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, tedo8308@mail.ru

Information about the authors

*Contacts: Zhanna V. Bryantseva, email: zhanna-dr@mail.ru, +79119095525 <https://orcid.org/0000-0002-9189-641>

Sergey N. Novikov, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Irina A. Akulova, <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>

Tatiana S. Yaganova, <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>

Petr V. Krivorotko, <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

Darya G. Ulrikh, <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>

Tengiz T. Tabagua, <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья

Поступила: 02.05.2024.

Принята к публикации: 19.08.2024.

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article

Received: 02.05.2024.

Accepted for publication: 19.08.2024.

Published online: 26.09.2024

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В СРАВНЕНИИ С ¹⁸F-ФДГ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ильяков В.С.✉, Пронин А.И., Парнас А.В., Субботин А.С., Крылов А.С., Гелиашвили Т.М., Безумова Е.В., Мехедова О.В., Нестерова Н.И., Матвеев В.Б.

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

✉ Ильяков Вадим Сергеевич, vadimilakov075@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Проведение проспективного исследования, показывающее возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 в сравнении с ¹⁸F-ФДГ в диагностике метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР).

Материал и методы: В исследование включено 97 пациентов с метастатическим сПКР. У всех пациентов доступны результаты биопсии первичной опухоли. Метастатические очаги подтверждались данными биопсии, контролем в динамике и другими диагностическими методами. Всем пациентам проведено ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 и ¹⁸F-ФДГ.

Результаты: У 97 пациентов было выявлено 1247 метастазов: 1002 — ПСМА-позитивных, 245 — ПСМА-негативных, 694 — ФДГ-позитивных, 553 — ФДГ-негативных. Наибольшее количество очагов было выявлено в легких (601 у 43 пациентов), костях (220 у 46 пациентов) и лимфоузлах (166 у 34 пациентов).

У 62 пациентов ПСМА-позитивных очагов оказалось больше в сравнении с ¹⁸F-ФДГ, у 32 — равное количество очагов, у 3 — больше очагов по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

Чувствительность и специфичность ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике метастазов сПКР составили 80 % и 72 %, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 87 % и 61 % соответственно.

Чувствительность и специфичность ¹⁸F-ФДГ в диагностике метастазов сПКР составили 55 % и 54 %, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 69 % и 41 % соответственно.

Средняя разница SUV_{max} между ¹⁸F-PSMA-1007 и ¹⁸F-ФДГ составила 5,32, TBR (tumor background ratio) — 5,66. Очаги в легких демонстрировали значительно более низкий уровень SUV_{max} и TBR (для обоих РФЛП в сравнении с прочими метастазами).

Обсуждение и выводы: Анализ полученных данных демонстрирует более высокую эффективность ¹⁸F-PSMA-1007 в сравнении с ¹⁸F-ФДГ в диагностике метастатического сПКР. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 позволила выявить большее количество метастазов, SUV_{max} и TBR при исследованиях с ¹⁸F-PSMA-1007 в среднем значительно выше таковых при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

Наименьшую эффективность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 демонстрирует в диагностике очагов в легких до 1 см. Целесообразно проведение отдельного анализа легочных очагов и прочих метастазов для исключения влияния большого количества низкоактивных и ложноотрицательных очагов на статистические показатели.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 может быть рекомендована к применению у пациентов с подозрением на метастатический сПКР как альтернатива рутинным методам диагностики и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Дальнейшего изучения требуют возможности ¹⁸F-PSMA-1007 в оценке эффективности системной терапии.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, сПКР, рак почки, ¹⁸F-PSMA-1007, ¹⁸F-ФДГ, светлоклеточный почечно-клеточный рак, метастазы

Для цитирования: Ильяков В.С., Пронин А.И., Парнас А.В., Субботин А.С., Крылов А.С., Гелиашвили Т.М., Безумова Е.В., Мехедова О.В., Нестерова Н.И., Матвеев В.Б. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике метастазов светлоклеточного почечно-клеточного рака в сравнении с ¹⁸F-ФДГ: проспективное исследование. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):41-47. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-41-47>

PET/CT WITH ¹⁸F-PSMA-1007 IN DIAGNOSTICS OF METASTATIC LESIONS OF CLEAR-CELL RENAL CELL CARCINOMA IN COMPARISON WITH ¹⁸F-FDG: PROSPECTIVE STUDY

Vadim S. Ilyakov✉, Artem I. Pronin, Alexander V. Parnas, Alexey S. Subbotin, Alexander S. Krylov, Tamara M. Geliashvili, Elizaveta V. Bezumova, Olga V. Mehedova, Natalia I. Nesterova, Vsevolod B. Matveev

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

✉ Vadim S. Ilyakov, vadimilakov075@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To demonstrate the capabilities of PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007 in comparison with ¹⁸F-FDG in the diagnostics of metastatic ccRCC.

Material and methods: Ninety-seven patients with metastatic ccRCC were included in the study. Biopsy results of the primary tumor were available in all patients. Metastatic foci were confirmed by biopsy, follow-up and other diagnostic methods. All patients underwent PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007 and ¹⁸F-FDG.

Results: A total of 1247 metastases were identified in 97 patients: 1002 — PSMA-positive, 245 — PSMA-negative, 694 — FDG-positive, and 553 — FDG-negative. The largest number of foci was found in the lungs (601 in 43 patients), bones (220 in 46 patients), and lymph nodes (166 in 34 patients).

Sixty-two patients had more PSMA-positive foci compared with ¹⁸FDG, 32 had an equal number of foci, and 3 had more foci according to PET/CT with ¹⁸FDG.

The sensitivity and specificity of ^{18}F -PSMA-1007 in the diagnostics of ccRCC metastases were 80 % and 72 %, positive and negative predictive value were 87 % and 61 %, respectively.

The sensitivity and specificity of ^{18}F -FDG in the diagnostics of ccRCC metastases were 55 % and 54 %, positive and negative predictive value were 69 % and 41 %, respectively.

The mean SUV_{max} difference between ^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -FDG was 5.32, and the mean TBR difference was 5.66. Lung foci demonstrated significantly lower SUV_{max} and TBR for both RPs compared to other metastases.

Discussion and conclusions. Data analysis demonstrates higher efficiency of ^{18}F -PSMA-1007 compared to ^{18}F -FDG in the diagnostics of ccRCC metastases. PET/CT with ^{18}F -PSMA-1007 revealed a higher number of metastases, SUV_{max} and TBR in studies with ^{18}F -PSMA-1007 are on average significantly higher than those with ^{18}F -FDG.

PET/CT with ^{18}F -PSMA-1007 demonstrates the lowest efficiency in the diagnosis of foci in the lungs up to 1 cm. It is feasible to analyze pulmonary foci and other metastases separately to exclude the influence of a large number of low-active and false-negative foci on statistical parameters.

PET/CT with ^{18}F -PSMA-1007 can be recommended for use in patients with suspected metastatic ccRCC as an alternative to routine diagnostic methods and PET/CT with ^{18}F -FDG. The potential of ^{18}F -PSMA-1007 in assessing the efficacy of systemic therapy requires further investigation.

Key words: PET/CT, ccRCC, renal cancer, ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -FDG, clear-cell renal cell carcinoma, metastasis

For citation: Ilyakov V.S., Pronin A.I., Parnas A.V., Subbotin A.S., Krylov A.S., Geliashvili T.M., Bezumova E.V., Mehedova O.V., Nesterova N.I., Matveev V.B. PET/CT with ^{18}F -PSMA-1007 in Diagnostics of Metastatic Lesions of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in Comparison with ^{18}F -FDG: Prospective Study. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):41-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-41-47>

Введение

В 2020 г. было зарегистрировано около 430 тыс. новых случаев рака почки, что делает его 14-м по распространенности онкологическим заболеванием в мире [1]. На конец 2022 г. в России на учете состояло 198870 человек со злокачественными новообразованиями почек, количество новых случаев за этот же год составило 19662 [2]. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 85 % от всех опухолей почек. Среди различных типов ПКР наиболее распространен светлоклеточный почечно-клеточный рак (сПКР), который составляет от 70 до 80 % всех случаев [3, 4].

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) — это метод гибридной диагностики, который широко используется в онкологии для оценки распространенности и активности опухолевого процесса. Данный метод применяется как для первичного стадирования, так и для выявления рецидива и прогрессирования заболевания, а также для оценки ответа на лекарственную терапию [5–7]. ^{18}F -фтор-2-дезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) является наиболее часто используемым ПЭТ-трейсером в онкологии. Ограничения ^{18}F -ФДГ в диагностике рака почки связаны с физиологическим выведением препарата с мочой, что может затруднять визуализацию первичного очага, а также с низким уровнем гликолитической активности опухоли, что снижает уровень накопления РФЛП как в первичных, так и в метастатических очагах [8].

С целью преодоления ограничений ^{18}F -ФДГ в диагностике ПКР изучаются перспективы использования других ПЭТ-трейсеров, в частности — низкомолекулярных ингибиторов PSMA, меченых ^{68}Ga и ^{18}F (^{68}Ga -PSMA-11 и ^{18}F -PSMA-1007) [9, 10]. Диагностическая эффективность обоих РФЛП сопоставима, хотя стоит упомянуть, что неспецифическое накопление более характерно для

^{18}F -PSMA-1007, в частности, за счет фиксации в ганглиях симпатической нервной системы и лимфоузлах [11]. Однако выведение ^{68}Ga -PSMA-11 с мочой и более высокая фиксация в интактной паренхиме почек могут значительно влиять на точность исследования за счет ложноотрицательных результатов в диагностике первичного очага ПКР.

Применение PSMA-специфичных ПЭТ-трейсеров при ПКР обосновывается гиперэкспрессией PSMA эндотелием сосудов при неоангиогенезе. Согласно литературным данным, данное явление больше характерно для сПКР — 75–100 % первичных опухолей и до 100 % метастазов демонстрируют высокий уровень экспрессии рецептора. Для других гистологических типов рака почки экспрессия PSMA характерна в меньшей степени [12–14].

Распределение ^{18}F -PSMA-1007 в организме схоже с распределением прочих PSMA-специфичных ПЭТ-трейсеров, но в отличие от них, данный препарат выводится в основном через печень и желчевыводящие пути. Все это делает его наиболее подходящим низкомолекулярным ингибитором PSMA для диагностики первичного очага ПКР [15–17].

С целью определения эффективности ^{18}F -PSMA-1007 в диагностике сПКР в отделении радионуклидной диагностики №2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено проспективное исследование, основной целью которого являлась сравнительная оценка возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA-1007 и ^{18}F -ФДГ в диагностике метастазов сПКР.

Материал и методы

В исследование были включены 97 пациентов с метастатическим сПКР как до, так и после удаления первичной опухоли. У всех пациентов были доступны результаты гистологического исследования первичной опухоли (постоперационное гистологическое исследование, либо биопсия). Метастатическая

природа выявленных очагов подтверждалась данными биопсии, ПЭТ/КТ-контролем в динамике и другими диагностическими методами.

Всем пациентам было проведено ПЭТ/КТ-исследование с ¹⁸F-PSMA-1007 и ¹⁸F-ФДГ. 84 из 97 пациентов одновременно с проведением ПЭТ/КТ было выполнено КТ с внутривенным контрастным усилением. Оставшимся 13 пациентам внутривенное контрастирование не проводилось вследствие выраженного снижения функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м²).

Сканирования осуществлялись на ПЭТ/КТ-сканере Biograph mCT (Siemens, Германия).

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ выполнялась через 60 мин после внутривенного введения РФЛП, от тмени до коленных суставов, верхние конечности подняты вверх, продолжительность сканирования 3 мин на одну «кровать». Средняя вводимая активность вычислялась из расчета 5 МБк на 1 кг массы тела. Подготовка к исследованию включала безуглеводную диету за сутки до исследования, прием пищи не ранее чем за 6 ч до времени исследования, отсутствие физических нагрузок в день исследования. Всем пациентам перед исследованием измеряли уровень глюкозы.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 выполнялась через 90 мин после внутривенного введения РФЛП, от тмени до коленных суставов, верхние конечности подняты вверх, продолжительность сканирования 3 мин на одну «кровать». Средняя вводимая радиоактивность составила порядка 300 МБк. Исследование выполняли натощак (не менее 6 ч голодания), других ограничений и особых правил подготовки не было.

¹⁸F-PSMA-1007 и ¹⁸F-ФДГ синтезировали в циклотронно-радиохимическом блоке НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

После реконструкции данных ПЭТ и КТ, анализ изображений осуществлялся двумя специалистами (врачом-рентгенологом и врачом-радиологом с опытом описания ПЭТ/КТ-изображений более трех лет), независимо друг от друга, с предоставлением клинической информации, на рабочих станциях Syngo via (Siemens, Германия). Полуколичественная оценка накопления РФЛП в патологических очагах определялась по стандартизованному уровню накопления Standardized Uptake Value — SUV (SUV_{max-bw}).

При анализе совмещенных изображений положительным результатом считалось очаговое патологическое накопление РФЛП, превышающее фоновое накопление в интактных отделах органа/системы (соотношение опухоль/фон TBR > 1).

Результаты

Всего у 97 пациентов было выявлено 1247 метастатических очагов: 1002 — ПСМА-позитивных, 245 — ПСМА-негативных, 694 — ФДГ-позитивных, 553 — ФДГ-негативных (табл. 1).

Таблица 1. Общее количество выявленных метастатических очагов

Table 1. Total number of metastatic foci detected

ПСМА + ФДГ+	ПСМА – ФДГ-	ПСМА – ФДГ+	ПСМА + ФДГ-
663	214	31	339
ПСМА+	ПСМА-	ФДГ+	ФДГ-
1002	245	694	553

Количество выявленных ложноположительных очагов составило 147 для ¹⁸F-PSMA-1007 и 314 для ¹⁸F-ФДГ.

Наибольшее количество очагов у одного пациента составило: ПСМА-позитивных — 78, ФДГ-позитивных — 51, ПСМА-негативных — 16, ФДГ-негативных — 43 (рис. 1, 2).

У 62 пациентов количество ПСМА-позитивных очагов превысило количество ФДГ-позитивных очагов, у 32 пациентов количество очагов оказалось равным. Только у 3 пациентов количество очагов по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ оказалось большим, чем при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007.

Наибольшее количество метастатических очагов было выявлено в легких (601 у 43 пациентов), костях (220 у 46 пациентов) и лимфоузлах (166 у 34 пациентов), другими распространенными локализациями оказались брюшина, мягкие ткани и надпочечники (103, 75 и 25 очагов у 22, 17 и 19 пациентов соответственно) (рис. 3).

Чувствительность и специфичность ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике метастазов сПКР составили 80 % и 72 %, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность — 87 % и 61 % соответственно (табл. 2).

Чувствительность и специфичность ¹⁸F-ФДГ в диагностике метастазов сПКР составили 55 % и 54 %, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность — 69 % и 41 % соответственно (табл. 2).

Размеры измеримых очагов варьировали от 3 до 99 мм, медиана 7 мм, среднее значение 10,5 мм. Уровень накопления «SUV_{max}» ¹⁸F-PSMA-1007 в метастазах варьировал от 0,27 до 132,46, медиана 2,92, среднее значение 8,08. Соотношение опухоль/фон при сканированиях с ¹⁸F-PSMA-1007 варьировало от 0,43 до 583,38, медиана 3,25, среднее значение 8,43. Уровень накопления «SUV_{max}» ¹⁸F-ФДГ варьировал от 0,30 до 45,78, медиана 1,61, среднее значение 2,83. Соотношение опухоль/фон при сканированиях с ¹⁸F-ФДГ варьировало от 0,21 до 54,40, медиана 1,46, среднее значение 2,77. Средняя разница (Mean Difference) SUV_{max} между ¹⁸F-PSMA-1007 и ¹⁸F-ФДГ составила 5,32, средняя разница TBR — 5,66.

Сравнительно низкие значения медианы и первого квартиля для обоих РФЛП обусловлены большим количеством низкоактивных очагов (как отрицательных, так и положительных), вошедших в анализ — в первую очередь, очагов в легких (601 из 1247). Очаги в легких демонстрировали значительно более низкое

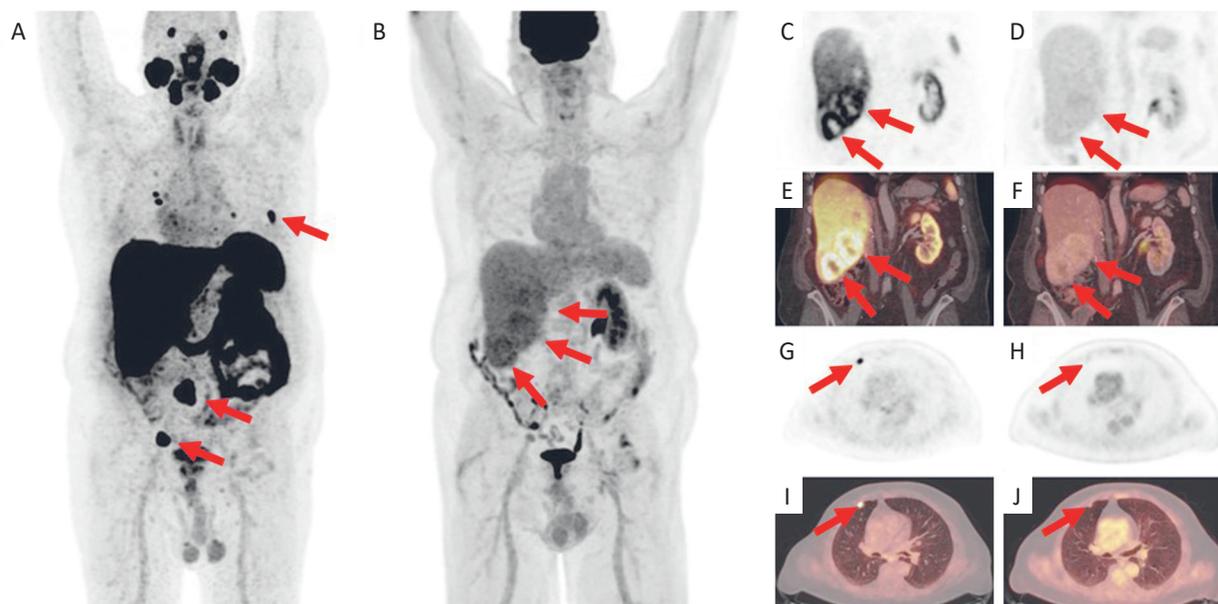


Рис. 1. А, С, Е, G, I — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007. В, D, F, H, J — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. А, В — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 выявила большее количество очагов в сравнении с ¹⁸F-ФДГ. С, D, E, F — метастазы в печени, с высокой активностью ¹⁸F-PSMA-1007 (SUV_{max} до 65,03, TBR до 2,67) и низкой активностью ¹⁸F-ФДГ (SUV_{max} до 5,89, TBR до 1,33). G, H, I, J — метастаз в легком с высокой активностью ¹⁸F-PSMA-1007 (SUV_{max} 5,96, TBR 8,51) и низкой активностью ¹⁸F-ФДГ (SUV_{max} 1,08, TBR 1,57)

Fig. 1. A, C, E, G, I — PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007. B, D, F, H, J — PET/CT with ¹⁸F-FDG. A, B — PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007 revealed more foci compared with ¹⁸F-FDG. C, D, E, F — liver metastases, with high ¹⁸F-PSMA-1007 avidity (SUV_{max} up to 65.03, TBR up to 2.67) and low ¹⁸F-FDG avidity (SUV_{max} up to 5.89, TBR up to 1.33). G, H, I, J — lung metastasis with high ¹⁸F-PSMA-1007 avidity (SUV_{max} 5.96, TBR 8.51) and low ¹⁸F-FDG avidity (SUV_{max} 1.08, TBR 1.57)

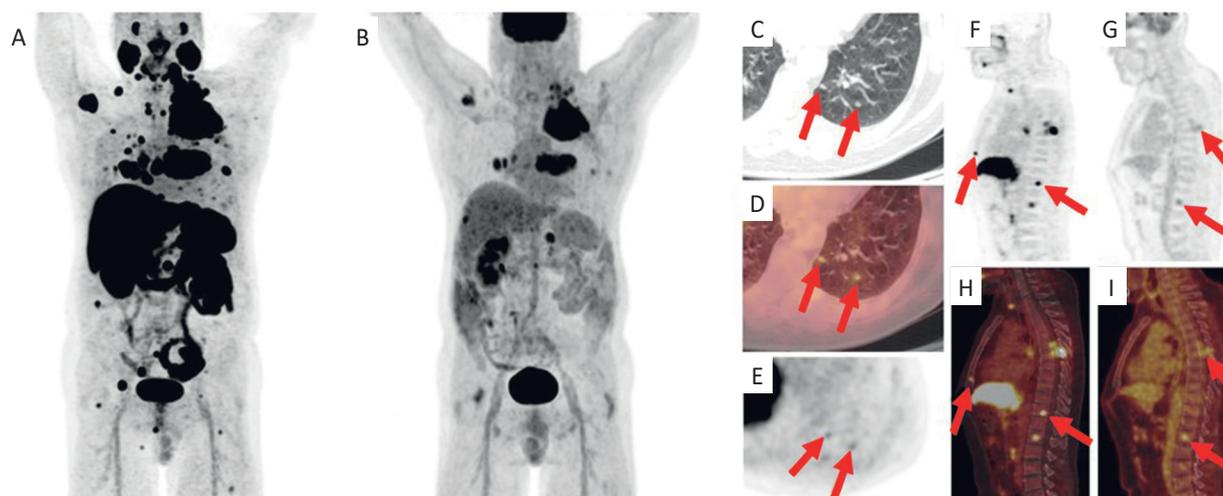


Рис. 2. А, В — ПЭТ с ¹⁸F-PSMA-1007 (А) и с ¹⁸F-ФДГ (В), проекция максимальной интенсивности (MIP), ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 выявила большее количество очагов в сравнении с ¹⁸F-ФДГ. С, D, E — КТ (С), ПЭТ/КТ (D) и ПЭТ (E) с ¹⁸F-PSMA-1007, аксиальная проекция, метастазы в легких размерами до 5 мм с очаговым накоплением ¹⁸F-PSMA-1007. F, G, H, I — ПЭТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 (F, H) и ¹⁸F-ФДГ (G, I), сагиттальная проекция, метастазы в костях, часть из которых без накопления ¹⁸F-ФДГ

Fig. 2. A, B — PET with ¹⁸F-PSMA-1007 (A) and with ¹⁸F-FDG (B), maximum intensity projection (MIP), PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007 showed more foci compared to ¹⁸F-FDG. C, D, E — CT (C), PET/CT (D) and PET (E) with ¹⁸F-PSMA-1007, axial projection, lung metastases up to 5 mm in size with focal accumulation of ¹⁸F-PSMA-1007. F, G, H, I — PET and PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007 (F, H) and ¹⁸F-FDG (G, I), sagittal projection, bone metastases, some of them without ¹⁸F-FDG accumulation

накопление обоих РФЛП в сравнении с прочими метастазами — в среднем 13,45 vs. 2,48 для ¹⁸F-PSMA-1007 и 4,04 vs. 1,54 для ¹⁸F-ФДГ. Соотношение опухоль/фон очагов в легких при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 также

оказался значительно ниже — в среднем 12,56 vs. 3,96, для ¹⁸F-ФДГ данный показатель отличался не так значительно — 3,00 vs. 2,47.

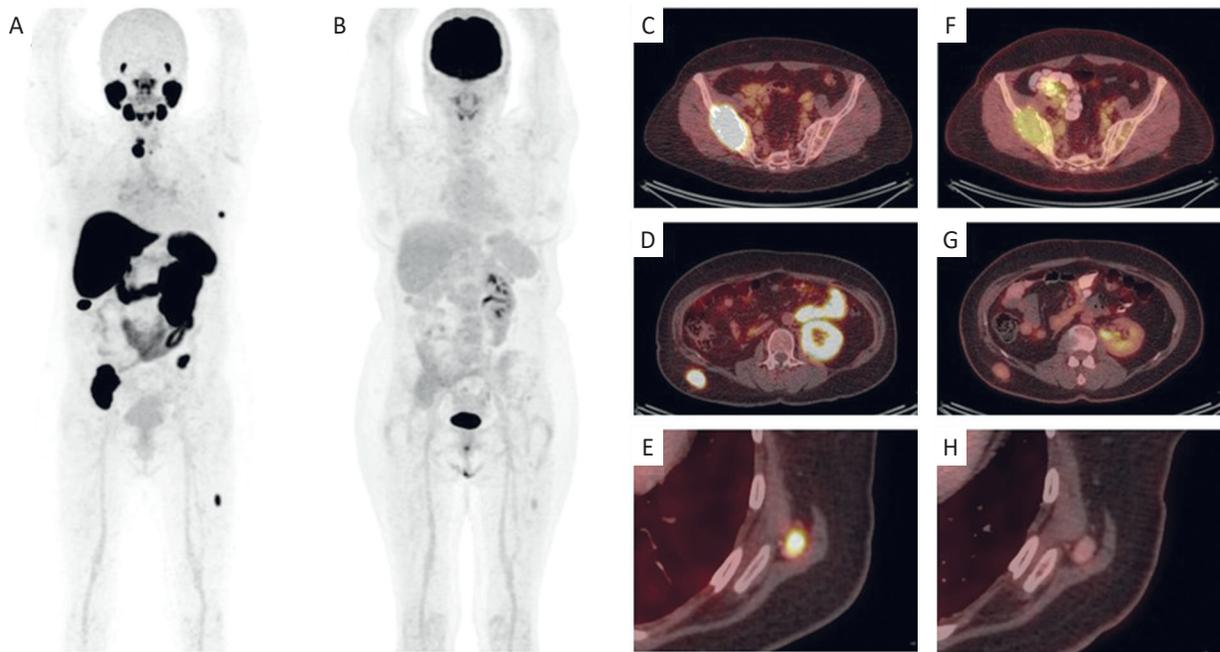


Рис. 3. А, В — ПЭТ с ¹⁸F-PSMA-1007 (А) и с ¹⁸F-ФДГ (В), проекция максимальной интенсивности (MIP), ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 выявила большее количество очагов в сравнении с ¹⁸F-ФДГ. С, D, E — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007, аксиальная проекция, метастазы в костях и мягких тканях с интенсивным очаговым накоплением РФЛП. F, G, H — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, аксиальная проекция, метастазы в костях и мягких тканях с низкоинтенсивным накоплением РФЛП
Fig. 3. A, B — PET with ¹⁸F-PSMA-1007 (A) and with ¹⁸F-FDG (B), maximum intensity projection (MIP), PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007 showed more foci compared to ¹⁸F-FDG. C, D, E — PET/CT with ¹⁸F-PSMA-1007, axial projection, bone and soft tissue metastases with intense focal accumulation of RP. F, G, H — PET/CT with ¹⁸F-FDG, axial projection, bone and soft tissue metastases with low-intensity RP accumulation

Таблица 2. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность в диагностике метастазов сПКР

Table 2. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value in ccRCC metastasis diagnostics

	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
¹⁸ F-PSMA-1007	80	72	87	61
¹⁸ FФДГ	55	54	69	41

Таблица 3. Статистические характеристики уровня накопления SUV_{max} и соотношения опухоль/фон в метастазах сПКР
Table 3. Statistical characteristics of SUV_{max} accumulation level and tumor/background ratio (TBR) in ccRCC metastases

	Минимальное значение	Первый квартиль	Медиана	Третий квартиль	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение
¹⁸ F-PSMA-1007 (SUV _{max})	0,27	1,29	2,92	7,49	132,46	8,08	1,05
¹⁸ F-ФДГ (SUV _{max})	0,30	0,59	1,61	3,71	45,78	2,83	0,92
¹⁸ F-PSMA-1007 (TBR)	0,43	1,61	3,25	6,88	583,38	8,43	1,26
¹⁸ F-ФДГ (TBR)	0,21	0,78	1,46	3,14	54,40	2,77	0,99

Обсуждение и выводы

Анализ полученных данных демонстрирует высокую эффективность ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике метастатического сПКР. По сравнению с ¹⁸F-ФДГ данный РФЛП отмечается существенно более высокой чувствительностью и специфичностью, а также положительной и отрицательной прогностической ценностью. Количество ПСМА-позитивных метастазов превысило число ФДГ-позитивных очагов почти в полтора раза; напротив, ПСМА-негативных очагов оказалось значительно меньше (более чем в 2 раза). У подавляющего большинства пациентов ПЭТ/КТ с

¹⁸F-PSMA-1007 выявила большее количество метастазов, чем ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Более того, SUV_{max} и TBR при исследованиях с ¹⁸F-PSMA-1007 в среднем значительно (почти в три раза) выше таковых при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

В мировой литературе имеется значительный опыт применения различных ПСМА-специфичных РФЛП в диагностике метастатического ПКР, преимущественно — ⁶⁸Ga-PSMA-11 [18–25]. Стоит отметить, что по данным мета-анализа, проведенного Alberts et al, ⁶⁸Ga-PSMA-11, ¹⁸F-DCFPyl и ¹⁸F-PSMA-1007 демонстрируют схожий высокий уро-

вень диагностической эффективности в различных ситуациях, однако вследствие разницы лигандов и радионуклидов, прямое сравнение уровня накопления SUV_{max} и соотношения опухоль/фон с данными литературы невозможно [26]. Полученные нами результаты, в целом, соотносятся с данными зарубежной литературы. Стоит отметить, однако, что показатели чувствительности и специфичности в сравнении с частью зарубежных исследований оказались несколько ниже. В отдельных случаях причиной вероятно является выбранное авторами пороговое значение для определения позитивности очага — SUV_{max}>2 [18]. В других случаях это может быть связано с большей когортой пациентов, включенных в наше исследование — в зарубежных публикациях количество пациентов не превышало 61.

Так же, как и в мировой литературе, наименьшую эффективность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 демонстрирует в диагностике очагов в легких с размерами менее 1 см [18, 27–30]. Целесообразным представляется проведение отдельного анализа легочных очагов и прочих метастазов для исключения влияния большого количества низкоактивных и ложноотрицательных очагов на статистические показатели.

Определенный интерес представляют возможности ПСМА-специфичных ПЭТ-трейсеров в оценке эффективности проводимой системной терапии. В настоящее время в мировой литературе данная тема затронута поверхностно и представлена единичными исследованиями, проведенным на малых когортах пациентов [28–31].

Подводя итог, можно сказать, что ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 может быть рекомендована к применению у пациентов с подозрением на метастатический СПКР в рамках первичного стадирования и рестадиирования как альтернатива рутинным методам диагностики, в том числе ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Дальнейшего изучения требуют возможности ¹⁸F-PSMA-1007 в оценке эффективности системной терапии.

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Онкологическая помощь населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(5):5-13. Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian journal of oncology.* 2023;22(5):5-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>
- Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(1):71-90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0001>
- Odeh S, Samarska IV, Matoso A, et al. Histologic re-evaluation of a population-based series of renal cell carcinomas from The Netherlands Cohort Study according to the 2022 ISUP/WHO classification. *Oncol Lett.* 2023;25(5):174. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13760>
- Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2019;77:44-56. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.06.002>
- Farolfi A, Koschel S, Murphy DG, Fanti S. PET imaging in urology: a rapidly growing successful collaboration. *Curr Opin Urol.* 2020;30(5):623-7. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000800>
- García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. La PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA en el cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018;37(2):130-8. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2017.07.004>
- Karivedu V, Jain AL, Eluvathingal TJ, Sidana A. Role of Positron Emission Tomography Imaging in Metabolically Active Renal Cell Carcinoma. *Curr Urol Rep.* 2019;20(10):56. <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0932-2>
- Afshar-Oromieh A, et al. The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(Suppl 3):79S-89S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170720>
- Wester HJ, Schottelius M. PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals for Imaging and Therapy. *Semin Nucl Med.* 2019;49(4):302-12. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008>
- Kuten, et al. Head-to-Head Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 with ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020;61(4):527-32. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234187>
- Spatz S, et al. Comprehensive Evaluation of Prostate Specific Membrane Antigen Expression in the Vasculature of Renal Tumors. *J Urol.* 2018;199(2):370-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.079>
- Al-Ahmadie HA, Olgac S, Gregor PD, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in renal cortical tumors. *Mod Pathol.* 2008;21(6):727-32. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.42>
- Baccala A, Sercia L, Li J, Heston WJ, Zhou M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology.* 2007;70(2):385-90. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.025>
- Dietlein F, Kobe C, Hohberg M, et al. Intraindividual Comparison of ¹⁸F-PSMA-1007 with Renally Excreted PSMA Ligands for PSMA PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020;61(5):729-34. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234898>
- Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(4):678-88. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3573-4>
- Dietlein F, Kobe C, Hohberg M, et al. Intraindividual Comparison of ¹⁸F-PSMA-1007 with Renally Excreted PSMA Ligands for PSMA PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020;61(5):729-34. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234898>
- Li Y, Zheng R, Zhang Y, et al. Special issue "The advance of solid tumor research in China": ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for evaluating primary and metastatic lesions in different histological subtypes of renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2023;152(1):42-50. <https://doi.org/10.1002/ijc.34189>
- Udovicich C, Callahan J, Bressel M, et al. Impact of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Management of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Open Sci.* 2022;44:60-8. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2022.08.001>
- Sawicki LM, Buchbender C, Boos J, et al. Diagnostic potential of PET/CT using a ⁶⁸Ga-labelled prostate-specific membrane antigen ligand in whole-body staging of renal cell carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(1):102-7. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3360-2>
- Rhee H, Blazak J, Tham CM, et al. Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0231-6>

22. Rowe SP, Gorin MA, Hammers HJ, et al. Imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted ¹⁸F-DCFpY PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2015;29(10):877-82. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1017-z>
23. Meyer AR, Carducci MA, Denmeade SR, et al. Improved identification of patients with oligometastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted ¹⁸F-DCFpY PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2019;33(8):617-623. <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01371-8>
24. Aggarwal P, Singh H, Das CK, et al. Potential role of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in metastatic renal cell cancer: A prospective study. *Eur J Radiol*. 2024;170:111218. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111218>
25. Tariq A, Pearce A, Rhee H, et al. The Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Primary Staging of Selected Renal Tumours: Initial Experience in a Multicentre Cohort. *Eur Urol Focus*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2023.12.004>
26. Alberts IL, Seide SE, Mingsels C, et al. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in recurrent prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2978-89. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05210-9>
27. Gühne F, Seifert P, Theis B, Steinert M, Freesmeyer M, Drescher R. PSMA-PET/CT in Patients with Recurrent Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Histopathological Correlations of Imaging Findings. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1142. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071142>
28. Muselaers S, Erdem S, Bertolo R, et al. PSMA PET/CT in Renal Cell Carcinoma: An Overview of Current Literature. *J Clin Med*. 2022;11(7):1829. <https://doi.org/10.3390/jcm11071829>
29. Urso L, Castello A, Rocca GC, et al. Role of PSMA-ligands imaging in Renal Cell Carcinoma management: current status and future perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(6):1299-311. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-03958-7>
30. Rizzo A, Racca M, Dall'Armellina S, et al. The Emerging Role of PET/CT with PSMA-Targeting Radiopharmaceuticals in Clear Cell Renal Cancer: An Updated Systematic Review. *Cancers*. 2023;15(2):355. <https://doi.org/10.3390/cancers15020355>
31. Mittlmeier LM, Unterrainer M, Rodler S, et al. ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT for response assessment in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing tyrosine kinase or checkpoint inhibitor therapy: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(6):2031-7. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05165-3>

Вклад авторов

В.С. Ильяков: написание текста рукописи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных;
А.И. Пронин: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.В. Парнас: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
А.С. Субботин: разработка дизайна исследования
А.С. Крылов: сбор данных для анализа
Т.М. Гелиашвили: обзор публикаций по теме статьи
Е.В. Безумова: анализ полученных данных;
О.В. Мехедова: анализ полученных данных
Н.И. Нестерова: обзор публикаций по теме статьи
В.Б. Матвеев: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь, редактирование.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья

Поступила: 21.06.2024

Принята к публикации: 14.08.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Authors' contributions

V.S. Ilyakov: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.I. Pronin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
A.V. Parnas: analysis of the obtained data, developing the research design;
A.S. Subbotin: developing the research design
A.S. Krylov: obtaining data for analysis
T.M. Geliashvili: reviewing of publications of the article's theme
E.V. Bezumova: analysis of the obtained data
O.V. Mehedova: analysis of the obtained data
N.I. Nesterova: reviewing of publications of the article's theme
V.B. Matveev: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance, editing.

Сведения об авторах

*Для корреспонденции: Ильяков Вадим Сергеевич — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР, аспирант; vadimilakov075@gmail.com; eLibrary SPIN: 5726-0148

Пронин Артем Игоревич — к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии, заведующий отделением радионуклидной диагностики №2; eLibrary SPIN: 2833-8191.

Парнас Александр Вадимович — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №2 отдела радионуклидной диагностики и терапии, аспирант; eLibrary SPIN:1797-3900.

Субботин Алексей Сергеевич — м.н.с., врач-рентгенолог, отделения радионуклидной диагностики №2.

Крылов Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, заведующий отделением радионуклидной диагностики №1; eLibrary SPIN: 4254-3930.

Гелиашвили Тамара Мамуковна — к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии, врач-радиолог, врач-онколог; eLibrary SPIN: 5217-6844.

Безумова Елизавета Витальевна — инженер и медицинский физик отделения радионуклидной диагностики №2. eLibrary SPIN: 8537-3407.

Мехедова Ольга — руководитель блока, инженер-радиохимик циклотронно-радиохимического блока отделения радионуклидной диагностики №2; eLibrary SPIN: 2232-3772.

Нестерова Наталия Игоревна — инженер-радиохимик группы научно-технических разработок отдела радионуклидной диагностики и терапии.

Матвеев Всеволод Борисович — заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением онкоурологии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; eLibrary SPIN: 1741-9963.

Information about the authors

Contact*: Vadim S. Ilyakov, vadimilakov075@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>;

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

Alexander V. Parnas, <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>;

Alexey S. Subbotin, <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>;

Alexander S. Krylov, <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>;

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

Elizaveta V. Bezumova, <https://orcid.org/0000-0002-3975-1130>;

Olga V. Mehedova, <https://orcid.org/0000-0002-8260-3520>;

Natalia I. Nesterova, <https://orcid.org/0000-0003-2312-6020>;

Vsevolod B. Matveev, <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>.

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article

Received: 21.06.2024

Accepted for publication: 14.08.2024

Published online: 26.09.2024

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ: НЕОЖИДАННЫЕ НАХОДКИ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Данзанова Т.Ю.^{1,2}✉, Гудилина Е.А.¹, Бердников С.Н.¹, Синюкова Г.Т.¹, Лепэдату П.И.¹,
Зубарева Е.А.², Васенина А.Ю.¹

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

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

✉ Данзанова Татьяна Юрьевна; danzanova@yandex.ru

РЕФЕРАТ

В первом клиническом случае описаны основные ультразвуковые признаки инородного тела в виде шовного материала после оперативного вмешательства на желудке, во втором клиническом случае представлены ультразвуковые признаки установленного внутрибрюшинного порта для химиотерапии после проведенной экстирпации матки с придатками. В статье проведено сравнение видов интраоперационных инородных тел, клинической картины, основных методов диагностики.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, инородное тело, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Данзанова Т.Ю., Гудилина Е.А., Бердников С.Н., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Зубарева Е.А., Васенина А.Ю. Ультразвуковое исследование после онкологических операций: неожиданные находки. Клинические случаи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):48-53. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-48-53>

ULTRASOUND EXAMINATION AFTER ONCOLOGICAL OPERATIONS: UNEXPECTED FINDINGS. CLINICAL CASES

Tatiana Yu. Danzanova^{1,2}✉, Elena A. Gudilina¹, Sergey N. Berdnikov¹, Galina T. Sinyukova¹, Pavel I. Lepedatu¹,
Elena A. Zubareva², Aleksandra Yu. Vasenina¹

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

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

✉ Tatiana Yu. Danzanova; danzanova@yandex.ru

ABSTRACT

The first clinical case describes the main ultrasound signs of a foreign body in the form of suture material after surgery on the stomach, the second clinical case presents the ultrasound signs of an installed intraperitoneal port for chemotherapy after extirpation of the uterus and appendages. The article compares the types of intraoperative foreign bodies, the clinical picture, and the main diagnostic methods.

Key words: ultrasound examination, foreign body, postoperative complications

For citation: Danzanova T.Yu., Gudilina E.A., Berdnikov S.N., Sinyukova G.T., Lepedatu P.I., Zubareva E.A., Vasenina A.Yu. Ultrasound Examination after Oncological Operations: Unexpected Findings. Clinical Cases. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-48-53>

Введение

В мире ежегодно проводится более 234 млн хирургических операций, в том числе у пациентов онкологического профиля. Выявление послеоперационных осложнений является одним из объективных параметров оценки проведенного лечения. Развитие осложнений негативно влияет на исход заболевания у пациентов, приводит к увеличению сроков лечения и повторным госпитализациям, что повышает финансовые затраты на лечение и реабилитацию [1].

В России в настоящее время наиболее часто используются классификации послеоперационных осложнений:

1. По срокам возникновения (ранние — кровотечения, эвентрация, перитонит, гипостатическая пневмония, сердечно-сосудистая недостаточность, паралитическая непроходимость кишечника, тромбозы, тромбозы и др.; поздние — спаечные процессы, свищи, бесплодие и др.);
2. По степени тяжести (легкие — частичное расхождение послеоперационной раны; средней степени тяжести — бронхит, парез кишечника и др.; тяжелые — внутрибрюшное кровотечение, эвентрация и др.);
3. По срокам выполнения повторного оперативного вмешательства (ранние и отсроченные, а также

повторные операции в раннем послеоперационном периоде) [2].

Также при выполнении хирургических операций могут быть оставлены интраоперационно марлевые салфетки, медицинские инструменты, дренажные трубки и др. Факторами риска являются экстренные хирургические операции, незапланированные изменения объема проводимого вмешательства, высокий ИМТ пациента, значительная кровопотеря во время операции, смена операционной бригады, недостаточный контроль за подсчетом использованного материала и хирургических инструментов. При наличии интраоперационных инородных тел клинические проявления неспецифичны, могут протекать от 1 года до 40 лет, возможно также бессимптомное течение [3, 4].

Различают два периода в клинической картине у пациента с наличием инородного тела:

1. Ранний или экссудативный (локальное воспаление, в связи с этим в послеоперационном периоде возможно развитие инфекций, формирование абсцессов и свищей).
2. Фибринозный (развитие рубцовой ткани вокруг инородного тела с формированием фиброзной капсулы) [5].

Целью исследования является улучшение понимания полученных данных при обнаружении инородных тел с помощью ультразвукового исследования после проведенных операций у пациентов онкологического профиля.

Клинический случай № 1

Пациент С., 63 года, поступил в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики обследования и лечения после двух оперативных вмешательств в разных медицинских учреждениях по поводу рака предстательной железы и злокачественной опухоли желудка.

При поступлении в ходе физикального обследования было обнаружено пальпируемое уплотнение до 1,0 см в диаметре в мягких тканях передней брюшной стенки, в области послеоперационного рубца, параумбиликально.

При проведении УЗИ пациента в мягких тканях области послеоперационного рубца в проекции пупка определялось образование в виде инфильтрата размером 2,8×1,0 см, неоднородной структуры, преимущественно с отражениями пониженной интенсивности, неправильной формы, с мелкими жидкостными включениями, в центральных отделах инфильтрата визуализировалась трубчатой формы структура с гиперэхогенными четкими стенками, толщиной до 1 мм, без акустической тени (рис. 1). Нельзя было исключить наличие инородного тела, а именно дренажа после операции на желудке.

После УЗИ было принято решение на 1 этапе лечения выполнить хирургическое вмешательство в объеме удаления инфильтрата мягких тканей передней брюшной стенки. В подкожно-жировой клетчатке была обнаружена фиброзная ткань с

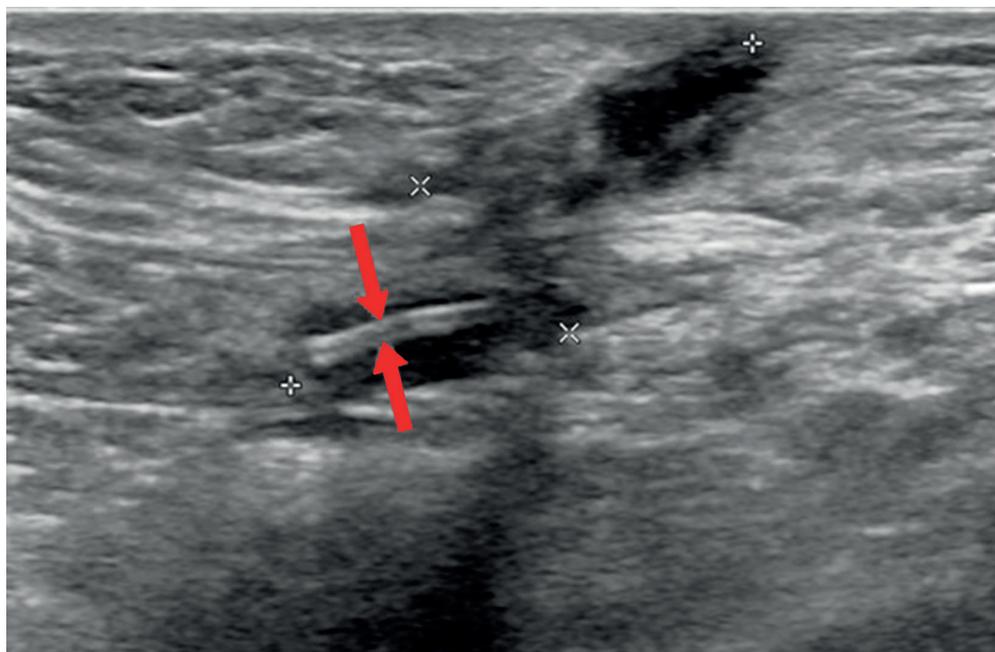


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма пациента С. В мягких тканях передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца визуализируется трубчатая структура, предположительно дренажная трубка (отмечена красными стрелками)

Fig. 1. Ultrasound tomogram of patient S. A tubular structure, presumably a drainage tube, is visualized in the soft tissues of the anterior abdominal wall, in the area of the postoperative scar, presumably a drainage tube (marked with red arrows)

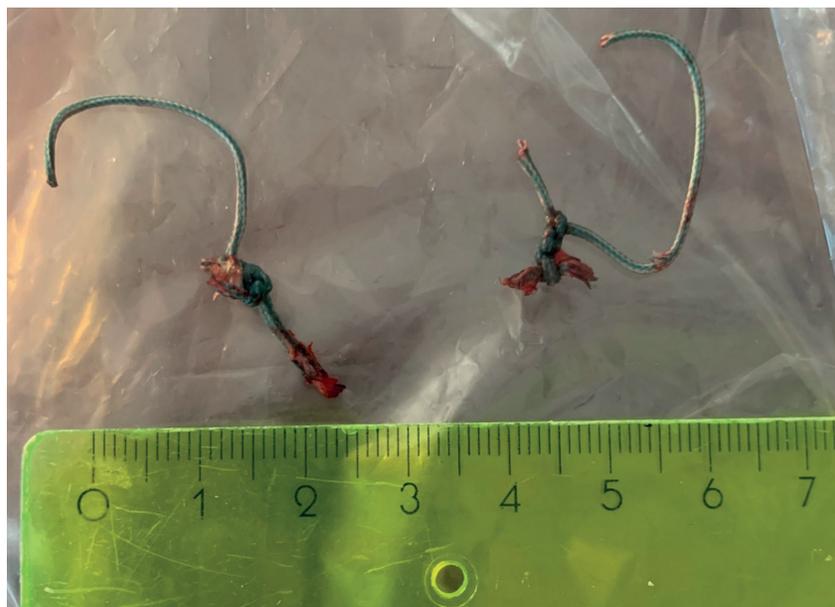


Рис. 2. Заподозренная при УЗИ дренажная трубка оказалась шовным материалом

Fig. 2. The drainage tube suspected by ultrasound turned out to be suture material

грануляциями до 1,5 см с жидкостными участками, в толще которой находился шовный материал от предыдущих операций (рис. 2).

В данном случае, с помощью УЗИ было обнаружено инородное тело и уточнена его локализация, что позволило определить объем хирургического вмешательства.

Клинический случай № 2

Пациентка М, 49 лет, с диагнозом рак яичников через месяц после проведенного оперативного вме-

шательства в объеме экстирпации матки с придатками была направлена на УЗИ для исключения послеоперационных осложнений и прогрессирования заболевания.

При проведении УЗИ в правом подреберье в структуре передней брюшной стенки была обнаружена трубчатая структура диаметром 5 мм, которая прослеживалась в мягких тканях передней брюшной стенки до входа в брюшную полость, далее трубчатая структура визуализировалась непосредственно в брюшной полости (рис. 3).

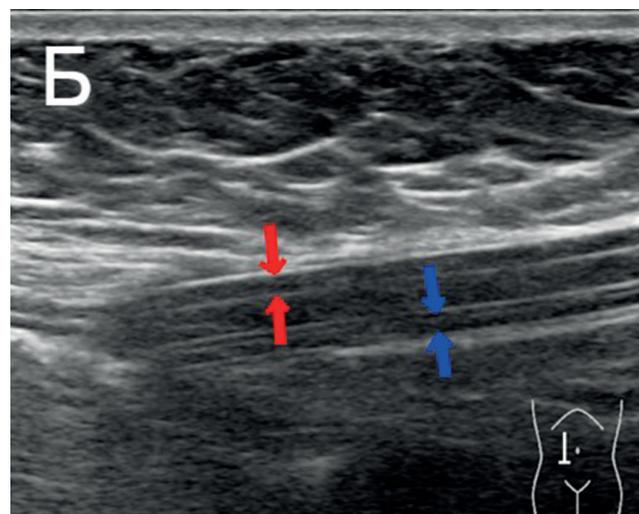
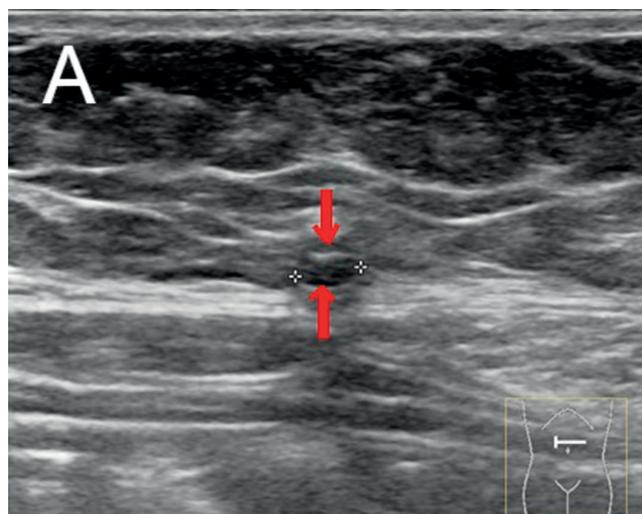


Рис. 3. А — поперечное сканирование, Б — продольное сканирование. Ультразвуковая томограмма пациентки М. В мягких тканях передней брюшной стенки и брюшной полости визуализируется трубчатая структура (отмечена красными стрелками) с эффектом реверберации (отмечен синими стрелками)

Fig. 3. А — transverse scanning, Б — longitudinal scanning. Ultrasound tomogram of patient M. A tubular structure (marked with red arrows) with a reverberation effect (marked with blue arrows) is visualized in the soft tissues of the anterior abdominal wall and abdominal cavity

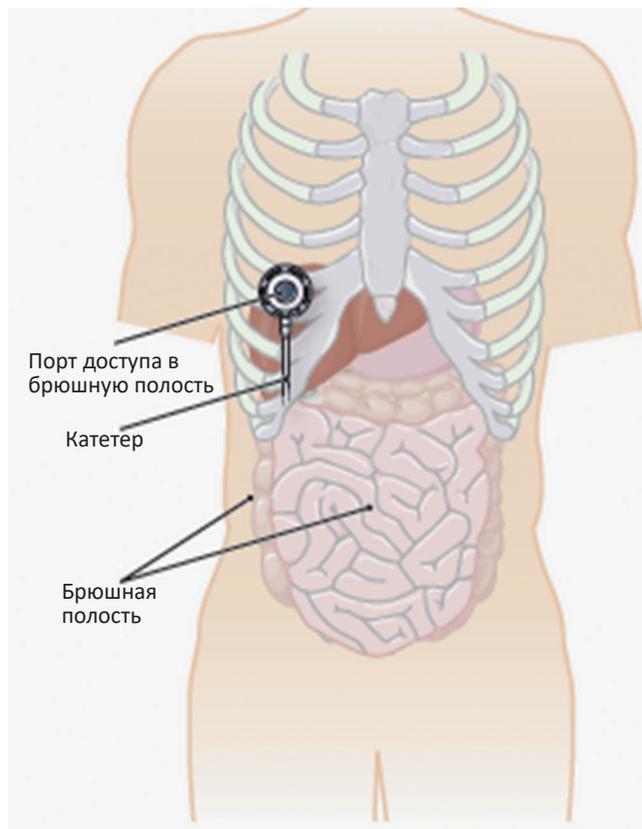


Рис. 4. Схематичное изображение установленного внутрибрюшинного порта

Fig. 4. Schematic illustration of an established intraperitoneal port

Однако, согласно клиническим рекомендациям, при лечении рака яичников II–IV стадии после выполнения первичной циторедукции с максимальным размером остаточных опухолевых узлов не более 1 см рекомендована внутрибрюшинная химиотерапия. Данный метод используется с целью локального воздействия на оставшиеся опухолевые очаги и снижения токсичности химиопрепаратов на организм в целом, так как химиопрепараты не попадают в системный кровоток.

Именно такой внутрибрюшинный порт визуализировался при проведении УЗИ (рис. 4). Если врач ультразвуковой диагностики незнаком с методами лечения пациентов, то такой, имплантированный внутрибрюшинный порт может быть принят за врачебную ошибку в виде оставленной дренажной трубки.

Обсуждение

Непреднамеренное интраоперационное оставление инородного тела — явление нечастое, но вызывающее множество эмоций и у врачей, и у пациентов. Юристы могут рассматривать наличие инородного тела как фактор, способствующий уголовной и гражданской ответственности, но с

точки зрения культуры безопасности при осуществлении медицинских мероприятий это является типичным неблагоприятным событием, происходящим во всем мире [6, 7]. Индивидуальный подход в профилактике развития послеоперационных осложнений через мероприятия, направленные на обвинение в ошибках медицинского персонала недостаточно эффективен, поэтому в настоящее время разрабатывается системный подход, который изначально предполагает определенный процент ошибок в действиях медицинского персонала на разных этапах хирургического лечения. Системный подход и стандартизация действий позволит снизить количество нежелательных событий или избежать их [1].

В доступной отечественной и зарубежной литературе сообщения, касающиеся интраоперационно оставляемых инородных тел, встречаются редко, что обусловлено правовыми спорами между пациентом, хирургом и медицинским учреждением. В связи с этим могут возникать сложности в интерпретации клиницистами полученных данных при использовании диагностических методов из-за редкости описания этих случаев в хирургической практике и низкого индекса клинического подорождения [5].

Частота случаев интраоперационно оставленных инородных тел колеблется от 1 до 10 на 10 тыс. операций. Это явление было классифицировано в системе МКБ-10 под номером T81.5 Инородное тело, случайно оставленное в полости тела или операционной ране при выполнении процедуры. Послеоперационное течение во многих случаях протекает бессимптомно, однако может осложняться воспалением, кровотечением или перфорацией, что приводит к необходимости повторного хирургического вмешательства, и в 2–4 % случаев заканчивается летальным исходом [8].

Инородные тела можно разделить на мягкие (марлевые тампоны, бинты) и твердые (иглы, зажимы, хирургические инструменты). Чаще всего оставляются мягкие предметы: большие тампоны (42,01 %), маленькие тампоны (26,11 %) и бинты (22,10 %); из твердых предметов — хирургические инструменты (5,21 %) и иглы (2,84 %) [9]. Наиболее частыми локализациями, кроме брюшной полости (55,26 %), являются плевральная полость (18,42 %), малый таз (10,52 %), мочевыводящие пути (7,89 %), поддиафрагмальный отдел желудочно-кишечного тракта (5,26 %) и полость черепа (2,63 %) [10]. Также инородные тела могут обнаруживаться и в других областях, включая верхнечелюстные пазухи, шею, грудную клетку, подмышечную ямку, влагалище, параспинальную область и перикард [11–14].

Из-за неспецифической клинической картины и недостаточного использования диагностических методов может возникать подозрение на систем-

ные заболевания, функциональные нарушения, онкологию [6]. Также сложно дифференцировать клинические признаки оставленного инородного тела от осложнений, связанных с проведенным вмешательством — боли в области послеоперационной раны, повышение температуры, тошнота, рвота, послеоперационные нарушения заживления. Наиболее частым последствием осложнений является необходимость удаления инородного предмета (69 %) и повторной госпитализации (59 %) [7].

Обнаружение инородных тел в 68 % случаев происходит благодаря диагностическим исследованиям, реже — в ходе физикального обследования (31 %) [10]. Если у пациента в послеоперационном периоде появляются жалобы на боли в области живота или малого таза, повышение температуры, диарею, общее недомогание, в первую очередь рекомендуется проведение УЗИ органов брюшной полости. Однако металлические инородные тела легче визуализируются при рентгенографии, благодаря их высокой плотности и характерной форме [15, 16].

Компьютерная томография эффективна для обнаружения металлических и пластиковых инородных тел, но в случае плохой подготовки пациента к исследованию диагностика может быть затруднена как при проведении рентгенографии, так и при КТ. Магнитно-резонансная томография и другие соответствующие радиологические методы также могут использоваться в зависимости от клинической ситуации [17].

УЗИ является эффективным и наиболее доступным методом как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде. УЗИ выгодно отличается безопасностью для организма пациента, что позволяет проводить неограниченное количество исследований при соответствующих клинических показаниях [18, 19]. Но в некоторых случаях интерпретация полученных данных при ультразвуковом исследовании может вызывать затруднения. В первом клиническом случае изначально было заподозрено наличие дренажной трубки в мягких тканях передней брюшной стенки, так как при ультразвуковой картине визуализировалась трубчатая структура. Из-за развития местной воспалительной реакции с формированием грануляционной ткани и жидкостных включений мягкие ткани передней брюшной стенки вокруг шовного материала при УЗИ выглядели гипоэхогенными, создавая контраст с плотной гиперэхогенной структурой хирургической нити. Дифференциальным признаком, по которому можно отличить шовный материал и дренажную трубку при ультразвуковом исследовании, является диаметр структуры: максимальный диаметр хирургических нитей, как правило, находится в пределах до 1 мм, а внутренний диаметр дренажных трубок — более 1 мм. Наличие любого

инородного тела способно провоцировать местную реакцию организма в виде воспалительной реакции с последующим формированием фиброзной капсулы вокруг инородного тела, что может вызывать затруднения при диагностике.

Заключение

Перед проведением ультразвукового исследования необходимо изучение анамнеза пациента. Информация о ранее проведенных хирургических операциях, установленных медицинских изделиях (дренаж, стент, внутрибрюшинный порт и др.) позволит избежать затруднений при дифференциальной диагностике между оставленным инородным телом и специально размещенным медицинским изделием.

Список литературы / References

1. Пальещников СВ. Обеспечение хирургической безопасности на основе стандартизации процессов и процедур в медицинской организации. Сибирское медицинское обозрение. 2023;(1):5-10.
Papelnitski SV. Provision of surgical safety based on standardization of processes and procedures in a medical organization. Siberian Medical Review. 2023;(1):6-10. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-946>.
2. Мингалимова ЕЮ, Зинченко СВ, Хасанов РШ и др. К вопросу о ранних послеоперационных осложнениях в многопрофильном онкологическом стационаре (обзор литературы). Приволжский онкологический вестник. 2022;13(1).
Mingalimova EYu, Zinchenko SV, Khasanov RSh, et al. On the issue of early postoperative complications in a multidisciplinary oncology hospital (literature review). Privolzhsky Oncological Bulletin. 2022;13(1). (In Russ.).
3. Stawicki SPA, Moffatt-Bruce SD, Ahmed HM, et al. Retained Surgical Items: A Problem Yet to Be Solved. J Am Coll Surg., 2013;216:15-22. PMID: 23041050.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.026>.
4. Elsharydah A, Warmack KO, Minhajuddin A, et al. Retained-surgical items after abdominal and pelvic surgery: Incidence, trend and predictors — observational study. Ann Med Surg (Lond)., 2016;12:60-64.
PMID: 27895909. PMCID: PMC5121141.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.11.006>.
5. Огнерубов НА, Антипова ТС. Особенности ПЭТ/КТ диагностики госсипибом. Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. 2017;22(6):1431-6.
Ognerubov NA, Antipova TS. Peculiarities of PET/CT diagnostics of gossypibom. Tambov University reports. Series: Natural and Technical Sciences. 2017;22(6):1431-6. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-6-1431-1436>.
6. Kumar GVS, Ramani S, Mahajan A, et al. Imaging of retained surgical items: A pictorial review including new innovations. Indian J Radiol Imaging, 2017;27:354-61. PMID: 29089689. PMaD: PMC5644334.
https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_31_17.
7. Gawande AA, Studdert DM, Orav EJ, et al. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. N Engl J Med. 2003;348:229-35. PMID: 12529464.
<https://doi.org/10.1056/NEJMsa021721>.

8. Szymocha M, Pacan M, Anufrowicz M, et al. Leaving a foreign object in the body of a patient during abdominal surgery: still a current problem. *Pol Przegl Chir.* 2019 May 15;91(6):35-40. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.2024>.
9. Birolini DV, Rasslan S, Utiyama EM: Unintentionally retained foreign bodies after surgical procedures. Analysis of 4547 cases. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43:12-7. PMID: 27096851. <https://doi.org/10.1590/0100-69912016001004>.
10. Zarenezhad M, Gholamzadeh S, Hedjazi A, et al. Three years evaluation of retained foreignbodies after surgery in Iran. *Ann Med Surg.* 2017;15:22-5. PMID: 28217303. PMCID: PMC5302138. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.01.019>.
11. Erol C, Koplay M, Paksoy Y, et al. Case Series: Pericardial gossypibomas detected after cardiovascular surgery: Imaging findings. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22:276-8. PMID: 23833418. PMCID: PMC3698889. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.111479>.
12. Pons Y, Schouman T. Maxillary sinus textiloma: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4:288. PMID: 20735833. PMCID: PMC2936320. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-288>.
13. Nobre LF, Marchiori E, May F, et al. Thoracic textilomas after myocardial revascularisation: typical CT findings. *Br J Radiol.* 2010;985:4-7. PMID: 19433481. PMCID: PMC3487248. <https://doi.org/10.1259/bjr/68800282>.
14. Rijken M, van Overbeeke AJ, Staaks G. Gossypiboma in a man with persistent cough. *Thorax.* 2005;60:708. PMID: 16061721. PMCID: PMC1747485. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.035659>.
15. O'Connor AR, Coakley FV, Meng MV, et al. Imaging of retained surgical sponges in the abdomen and pelvis. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:481-9. PMID: 12540456. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.2.1800481>.
16. Lu YY, Cheung YC, Ko SF, Ng SH. Calcified reticulate rind sign: A characteristic feature of gossypiboma on computed tomography. *World J Gastroenterol.* 2005;31:4927-9. PMID: 16097075. PMCID: PMC4398753. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i31.4927>.
17. Kastuignig Th, Sortino R, Clea Vines L, et al. Intraabdominal foreign body as unexpected discovery mimicking suspicious malignancy. *J Surg Case Rep.* 2021 Jun; 2021(6):rjab248. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab248>.
18. Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ, Гудилина ЕА и др. Тактика ультразвукового исследования в диагностике послеоперационных осложнений после гепатобилиарных операций у онкологических больных. *Онкологический журнал.* 2018;1(3):39-43. Danzanova TYu, Sinyukova GT, Gudilina EA, et al. Tactics of Ultrasound Study in Diagnosis of Postoperative Complications after Hepatobiliary Operations of Oncological Patients. *Oncological journal.* 2018;1(3):39-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-95-100>.
19. Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ, Лепэдату ПИ и др. Возможности интраоперационного ультразвукового исследования в онкогепатологии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015;4S:48a.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Клинический случай
Поступила: 01.06.2024
Принята к публикации: 14.07.2024
Опубликована online: 26.09.2024

Danzanova TYu, Sinyukova GT, Lepedatu PI, et al. Possibilities of intraoperative ultrasound in oncohepatology. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2015;4S:48a. (In Russ.)

Вклад авторов

Т.Ю. Данзанова, Е.А. Гудилина, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату: разработка дизайна.
А.Ю. Васенина, Т.Ю. Данзанова: написание текста рукописи, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.
Е.А. Гудилина, Е.А. Зубарева, С.Н. Бердников: редактирование рукописи.

Authors' contribution

T.Yu. Danzanova, E.A. Gudilina, G.T. Sinyukova, P.I. Lepedatu: design development.
A.Yu. Vasenina, T.Yu. Danzanova: writing the text of the manuscript, data analysis, review of publications on the topic of the article.
E.A. Gudilina, E.A. Zubareva, S.N. Berdnikov: manuscript editing.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Данзанова Татьяна Юрьевна — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Scopus Author ID P57208257176, WOS Research ID L-6226-2013; danzanova@yandex.ru

Гудилина Елена Анатольевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Scopus Author ID P57189469727, WOS Research ID B-8914-2019, SPIN-код 6595-9440; goodilinaea@gmail.com
Бердников Сергей Николаевич — к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Scopus Author ID 57211390703, berdnikov_sn@mail.ru

Синюкова Галина Тимофеевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Scopus Author ID P57189470240; profsinukova@mail.ru

Лепэдату Павел Иванович — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Scopus Author ID P6507607271; lepedatu@yandex.ru
Зубарева Елена Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; zubareva-elena@mail.ru

Васенина Александра Юрьевна — врач-ординатор отделения ультразвуковой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; aleksandra.vasenina@rambler.ru

Information about the authors

Contact: Tatiana Yu. Danzanova, danzanova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>;
Elena A. Gudilina, <https://orcid.org/0000-0003-0653-3820>
Sergey N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
Galina T. Sinyukova, <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>
Pavel I. Lepedatu, <https://orcid.org/0000-0001-7846-1788>
Elena A. Zubareva, <https://orcid.org/0000-0002-0193-0563>
Aleksandra Yu. Vasenina, <https://orcid.org/0009-0001-8038-7211>

Funding. The study was performed without external funding.
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.
Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Case report
Received: 01.06.2024.
Accepted for publication: 14.07.2024.
Published online: 26.09.2024.

ВОЗМОЖНОСТИ МРТ С ГАДАКСЕТОВОЙ КИСЛОТОЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕДКО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ФОРМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Медведева Б.М. ✉, Молостова Ю.В., Лаптева М.Г.

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

✉ Медведева Бэла Михайловна; m-diagnostica@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Рассмотрение спектра новообразований печени, гиперинтенсивных в гепатобилиарную фазу (ГБФ), оценка возможности проведения их дифференциальной диагностики с учетом фармакокинетических особенностей гадоксетовой кислоты.

Материал и методы: Проведена ретроспективная оценка исследований 19 пациентов с гиперинтенсивными в ГБФ новообразованиями печени, оценены возможности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) в дифференциальной диагностике редко встречающихся форм гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и фокальной нодулярной гиперплазии (ФНГ). Проведен статистический анализ полученных данных.

Результаты: Разработанный нами комплекс семиотических МРТ-признаков, включающий умеренную гиперинтенсивность новообразования в нативную и последующие фазы внутривенного контрастирования (в т.ч. ГБФ), умеренную гиперинтенсивность на ДВ-МРТ при b -факторе 800 и 400 с/мм², а также наличие капсулы, позволяет дифференцировать ГЦК с редко встречающимся и нетипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени от ФНГ.

Выводы: МРТ с использованием гадоксетовой кислоты в сочетании с ДВ-МРТ играет важную роль в диагностике новообразований печени и позволяет дифференцировать редко встречающиеся формы ГЦК с нетипичным характером контрастирования без морфологической верификации.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенная МРТ, гадоксетовая кислота, гепатоцеллюлярный рак, фокальная нодулярная гиперплазия, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Медведева Б.М., Молостова Ю.В., Лаптева М.Г. Возможности МРТ с гадоксетовой кислотой в дифференциальной диагностике редко встречающихся форм гепатоцеллюлярной карциномы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):54-61. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-54-61>

DIAGNOSTIC VALUE OF GADOXETIC ACID-ENHANCED MRI FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RARE TYPES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Bela M. Medvedeva ✉, Yuliya V. Molostova, Mariya G. Lapteva

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

✉ Bela M. Medvedeva; m-diagnostica@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: The article describes a variety of liver lesions, hyperintensity in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI and the added value of gadoxetic acid in their differential diagnosis with consideration of its pharmacokinetics.

Material and methods: Gadoxetic acid-enhanced MRI scans of 19 patients with slight hyperintensity lesions in the hepatobiliary phase, were retrospectively assessed, the role of DWI in differential diagnosis of rare types of hepatocellular carcinoma (HCC) and focal nodular hyperplasia (FNH) was evaluated and the statistical analysis was performed.

Results: The combination of evaluated MRI semiotics features — hyperintensity in native, arterial, portal venous and hepatobiliary phases, slight hyperintensity on DWI (b -value 800 and b -value 400 s/mm²), rim enhancement (“capsule”) — enables differentiation of rare types of HCC and HCC with atypical enhancement in patients with FNH.

Conclusion: MRI with hepatobiliary contrast agents in junction with DWI increases the accuracy of identification of liver lesions and allows differentiation of rare types of HCC with atypical enhancement in patients with FNH without morphological verification.

Key words: MRI, gadoxetic acid, DWI-MRI, HCC, FNH, differential diagnosis

For citation: Medvedeva B.M., Molostova Yu.V., Lapteva M.G. Diagnostic Value of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI for Differential Diagnosis of Rare Types of Hepatocellular Carcinoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):54-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-54-61>

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет 90 % среди всех злокачественных новообразований печени и внутрипечёночных желчных протоков, занимает 6-е место по распространенности и 3-е место по смертности от онкологических заболеваний. Тенденция к росту заболеваемости и смертности от ГЦК прослеживается во всем мире [1]. Однако несмотря на столь высокую распространенность ГЦК, процент выявления данной патологии на ранних стадиях заболевания все еще остается крайне низким.

Диагностика и дифференциальная диагностика различных новообразований печени при любых методах лучевой визуализации основана в первую очередь на оценке особенностей их васкуляризации и немыслима без использования контрастных препаратов. МРТ с гадокетовой кислотой на сегодняшний день является одним из наиболее информативных методов выявления и дифференциальной диагностики различных новообразований печени. Аккумуляция гадокетовой кислоты в гепатоцитах значительно повышает интенсивность печеночной паренхимы в гепатобилиарную фазу (ГБФ), улучшая тем самым визуализацию различных внутрипеченочных гипоинтенсивных образований, не имеющих функционирующих гепатоцитов [2, 3].

Как известно, морфологическая верификация является одним из важнейших этапов диагностического процесса, однако в ряде случаев пункционная биопсия может привести к обсеменению злокачественными клетками, развитию имплантационных метастазов и к массивным кровотечениям у пациентов с выраженной тромбоцитопенией на фоне цирроза [4].

Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) была разработана и в последующем усовершенствована комплексная система для стандартизации терминологии, методики проведения и описания результатов медицинской визуализации печени (Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)), предназначенная для установления диагноза ГЦК у пациентов группы высокого риска. Так, в частности, если у пациентов с циррозом печени по данным одного из методов визуализации (мультифазной КТ или МРТ) выявляют: диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером >1 см в поздней артериальной фазе; периферическое «вымывание» контрастного вещества в венозной или ГБФ; в опухолевых узлах размером >2 см выявление капсулы в портальной или отсроченной фазе и пороговой рост опухоли (увеличение диаметра ≥ 50 %) в те-

чение ≤ 6 мес, — то можно однозначно говорить о ГЦК [5, 6].

Однако по данным мировой литературы в 10–15 % всех ГЦК наличие вышеупомянутых признаков контрастирования может не наблюдаться [7, 8]. При этом опухоль может удерживать контрастный препарат вплоть до ГБФ, имитируя тем самым доброкачественные новообразования, такие как фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), регенераторные узлы у пациентов с цирротической трансформацией печени, гепатоцеллюлярные аденомы и гемангиомы.

Поэтому цель нашего исследования заключалась в выявлении комплекса семиотических признаков, позволяющих дифференцировать гиперинтенсивные в ГБФ ГЦК от ФНГ в дальнейшем без дополнительной морфологической верификации.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 19 пациентов, у которых при МРТ с гадокетовой кислотой были выявлены объемные образования, гиперинтенсивные в ГБФ и в последующем верифицированные при гистологическом исследовании. У 9 пациентов была диагностирована ГЦК, у 10 — ФНГ. Все исследования были выполнены на магнитно-резонансном томографе MAGNETOM Aera 1,5T (Siemens, Германия) с использованием стандартных протоколов исследования печени [9]. После установки локализатора в трех проекциях (T_2), в аксиальных проекциях выполнялись исследования в режимах T_1 vibe dixon, T_1 vibe dixon in phase и T_1 vibe dixon out-of-phase, далее от руки вводился препарат гадокетовой кислоты из расчета 0,1 мл/кг, и в режиме T_1 vibe dixon начиналось сканирование в артериальную фазу. На 60-й с сканирования выполнялась портовонозная фаза, на 180-й с — переходная. Далее в 3 проекциях выполнялись T_2 haste протоколы, ДВИ при b-факторе 400 и 800 с/мм². Для достижения ГБФ исследования выполнялись спустя 10 мин от введения контрастного препарата в T_1 vibe dixon в аксиальной и корональной проекциях и спустя 20 мин в аксиальной проекции.

В последующем по данным МРТ-исследований определялись следующие качественные признаки: наличие МРТ-признаков цирроза печени, интенсивность образований печени при визуальной оценке в нативную, артериальную, портовонозную и ГБФ, на ДВИ при b-факторе 400 и 800 с/мм², а также наличие капсулы образований в портовонозную и ГБФ. Для количественной оценки интенсивности МР-сигнала (ИС) в солидном компоненте образований печени выделялась область интереса (ROI), которая соответствовала округлому участку площадью не менее 0,3 см² в аксиальной проекции на ДВИ при

b-факторе 400 и 800 с/мм² и на T₁ в нативную, артериальную, портовенозную и ГБФ исследования. Дополнительно в соответствующей области интереса на ИКД-картах определялось значение ИКД.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера.

Результаты

Цирротическая трансформация печени наблюдалась у всех 9 пациентов с ГЦК, при этом у 5 из 9 пациентов был выявлен вирус гепатита С (ВГС), у двух из 9 — сочетание ВГС и вирус гепатита В (ВГБ). Повышение уровня альфа-фетопротейна выше референсных значений отмечалось лишь у 4 из 9 пациентов. В 8 из 9 случаев опухоль локализовалась в правой доле печени. Характерной особенностью всех выявленных ГЦК была умеренная гиперинтенсивность в нативную и последующие фазы исследования (включая ГБФ), умеренная гиперинтенсивность на ДВИ при b-факторах 400 и 800 с/мм², наличие капсулы опухоли, наиболее четко опре-

деляющейся в портовенозной фазе исследования (рис. 1).

У 10 из 19 пациентов были выявлены ФНГ. Цирроза и вирусных гепатитов у данной группы пациентов не наблюдалось. У 8 из 10 пациентов ФНГ локализовалась в правой доле печени. Все выявленные узловые образования были в различной степени гиперинтенсивны во всех фазах внутривенного контрастирования, а также слабо гиперинтенсивны на ДВИ при b-факторах 400 и 800 с/мм². Капсула во всех образованиях данной группы не наблюдалась (рис. 2), что, как и отсутствие МРТ-признаков цирроза, можно рассматривать как значимый качественный отличительный признак в дифференциальной диагностике с ГЦК ($p < 0,001$).

На ДВИ при b-факторах 400 и 800 с/мм² во всех случаях ГЦК проявляли умеренную гиперинтенсивность, а ФНГ — низкую. Статистическая обработка полученных нами данных приведена в табл. 1, 2; рис. 3–6.

В результате сравнения ИС на ДВИ при b-факторе 800 с/мм² в зависимости от гистологии, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,007$).

При оценке зависимости вероятности ГЦК от ИС на ДВИ при b-факторе 800 с/мм² с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 4).

Площадь под ROC-кривой составила $0,867 \pm 0,089$ с 95 % ДИ: 0,693–1,000. Пороговое значение ИС на ДВИ при b-факторе 800 с/мм² составило 122. ГЦК прогнозировалось при значении ДВИ при b-факторе 800 с/мм² выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9 и 90,0 % соответственно. Положительная и отрицательная прогностическая ценность (ППЦ и ОПЦ) составили 88,9 и 90,0 % соответственно.

Таблица 1. Анализ значений ИС на ДВИ при b-факторе 800 с/мм² в зависимости от гистологического типа новообразования печени

Table 1. Analysis of the results of signal intensity (SI) on DWI (b-value 800 s/mm²) depending on the histological type of liver tumor

Показатель	Категории	ИС на ДВИ при b-факторе 800 с/мм ²			p
		Медиана	Q ₁ – Q ₃	n	
Гистология	ФНГ	38,50	34,00 – 43,50	10	0,007
	ГЦК	153,00	134,00 – 182,00	9	

Таблица 2. Анализ значений ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм² в зависимости от гистологического типа новообразования печени

Table 2. Analysis of SI values on DWI (b-value 400 s/mm²) depending on the histological type of liver tumor

Показатель	Категории	ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм ²			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Гистология	ФНГ	24,50	17,00 – 29,00	10	0,009
	ГЦК	101,00	85,00 – 131,00	9	

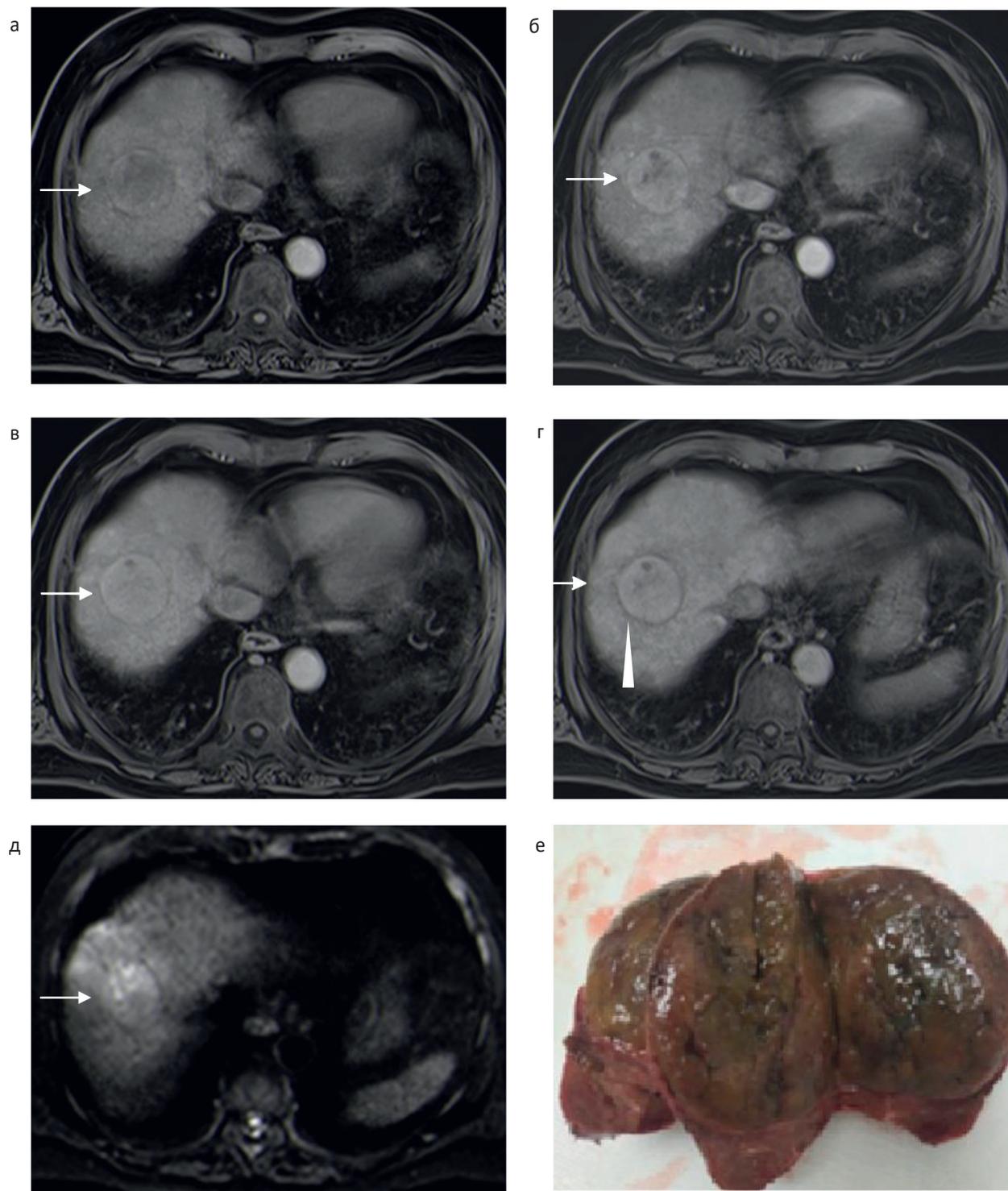


Рис. 1. ГЦК у мужчины 71 года с циррозом на фоне ВГС. На аксиальных МРТ-срезах в T₁-ВИ определяется опухоль (стрелка) умеренной интенсивности МР-сигнала (ИС) в нативную (а), артериальную (б), портоинозную (в) и ГБФ (г) исследования. Опухоль умеренно гиперинтенсивна на ДВИ при b-факторе 800 с/мм² (д). Капсула опухоли (головка стрелки) наиболее четко визуализируется в ГБФ (г). Макропрепарат удаленной опухоли (е) — высокодифференцированная ГЦК

Fig. 1. HCC in a 71-year-old man with hepatitis C-related cirrhosis. Axial T₁-WI shows a tumor (arrow) with slight hypointensity in the native (a), arterial (б), portovenous (в) and hepatobiliary (г) phases of the study. The tumor is slight hyperintense (д) on DWI (b-value of 800 s/mm²). The tumor capsule (arrow head) is most clearly visualized in the hepatobiliary phase (г). Photograph of the surgically resected specimen shows a high differentiated HCC (e)

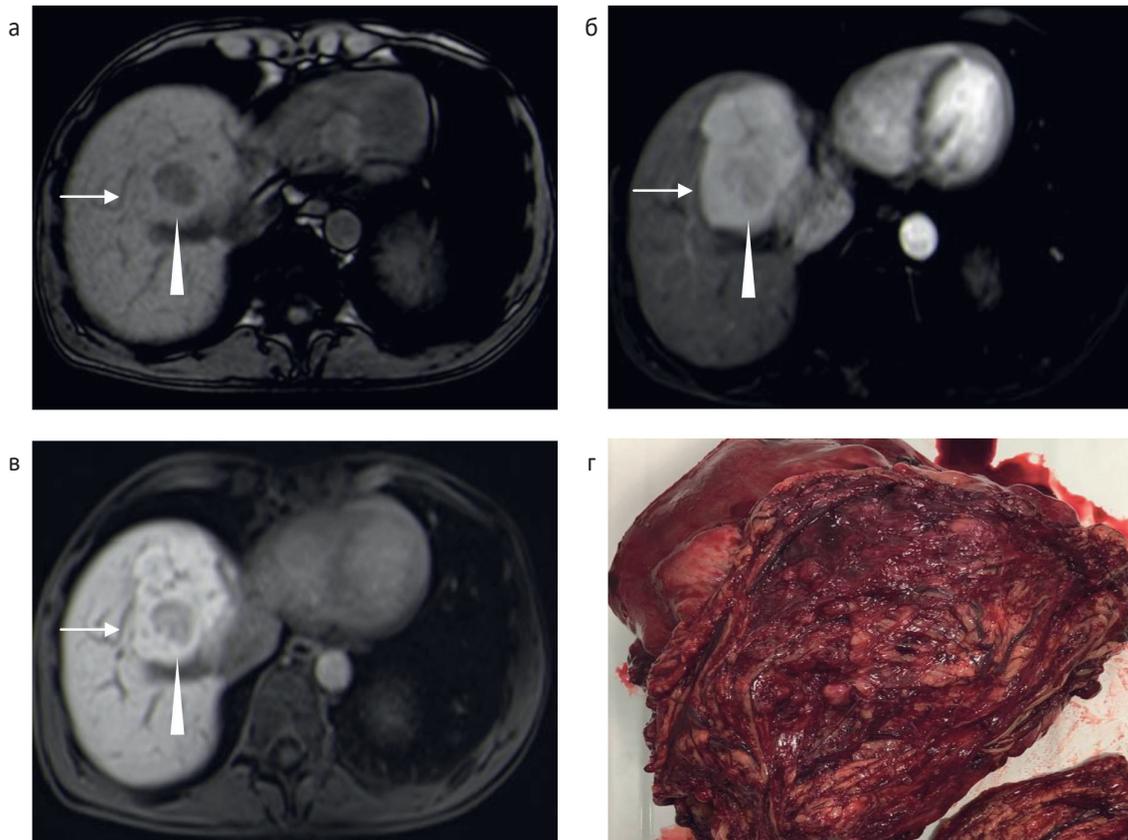


Рис. 2. ФНГ у женщины 43 лет. На аксиальных МРТ-срезах в T₁-ВИ определяется образование (стрелка) умеренной ИС в нативную фазу (а), гиперинтенсивное в артериальную (б) и ГБФ (в) исследования. В структуре новообразования (головка стрелки) определяется зона дегенерации (а–в). Макропрепарат удаленной опухоли (г) — ФНГ
Fig. 2. FNH in a 43-year-old woman. Axial T₁-WI shows a lesion (arrow) slight hyperintense in the native phase (a), hyperintense in the arterial (б) and hepatobiliary (в) phases of the study. The lesion (arrow head) has an area of degeneration (a–в). Photograph of the surgically resected specimen shows a FNH (г)

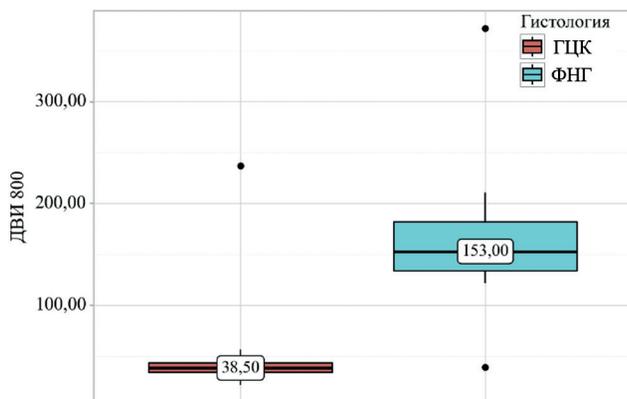


Рис. 3. Анализ ИС на ДВИ при b-факторе 800 с/мм² в зависимости от гистологии
Fig. 3. Analysis of SI on DWI (b-value 800 s/mm²) depending on histology

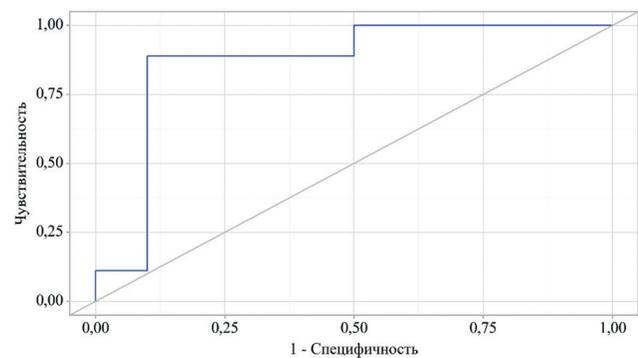


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ГЦК от ИС на ДВИ при b-факторе 800 с/мм² в дифференциальной диагностике с ФНГ
Fig. 4. ROC curve characterizing the dependence of the probability of HCC on SI on DWI (b-value of 800 s/mm²) in the differential diagnosis with FNH

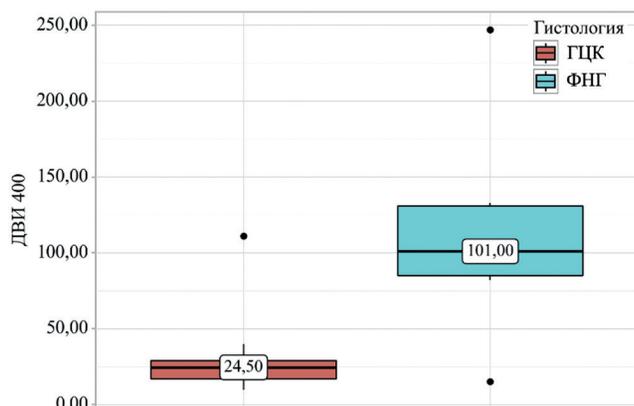


Рис. 5. Анализ ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм² в зависимости от гистологии

Fig. 5. Analysis of SI on DWI (b-value 400 s/mm²) depending on histology

Согласно табл. 2, при сравнении ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм² в зависимости от гистологии, были выявлены существенные различия ($p = 0,009$).

При оценке зависимости вероятности ГЦК от ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм² с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 6):

Площадь под ROC-кривой составила $0,856 \pm 0,092$ с 95 % ДИ: 0,675 — 1,000.

Пороговое значение ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм² составило 82. ГЦК прогнозировалось при значении ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм² выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9 и 90,0 % соответственно. ППЦ и ОПЦ составили 88,9 и 90,0 % соответственно.

При анализе ИС на T₁ в нативную, артериальную, портоинозную и ГБФ исследования не удалось установить статистически значимых различий для значений ИКД в зависимости от типа образования. Для ГЦК был характерен умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал на преконтрастных МРТ-изображениях и во всех фазах контрастного усиления (включая ГБФ).

Обсуждение

Гадоксетовая кислота является гепатоспецифическим контрастным препаратом, обладающим высокой информативностью в выявлении и дифференциальной диагностике различных новообразований печени, в особенности у пациентов с диффузными заболеваниями, такими как жировая дистрофия и цирроз. Поскольку это контрастное вещество избирательно поглощается функцио-

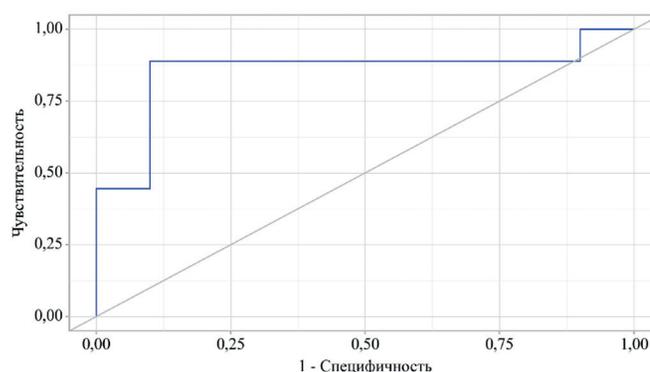


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ГЦК от ИС на ДВИ при b-факторе 400 с/мм² в дифференциальной диагностике с ФНГ

Fig. 6. ROC curve characterizing the dependence of the probability of HCC on IS on DWI (b-value 400 s/mm²) in the differential diagnosis with FNH

нирующими гепатоцитами, в ГБФ на фоне гиперинтенсивной печеночной паренхимы становится возможным визуализировать максимальное количество различных гипоинтенсивных очагов, в которых неизмененные гепатоциты отсутствуют. К данным образованиям относится подавляющее количество злокачественных опухолей печени, некоторые типы аденом, кисты, абсцессы и пр. [2, 3, 10].

Однако гадоксетовая кислота также может поглощаться некоторыми ГЦК, ФНГ, воспалительными и b-катениновыми аденомами, опухолями с фиброзной стромой, отдельными метастазами гастроинтестинальных стромальных и нейроэндокринных опухолей, демонстрируя гиперинтенсивность в ГБФ. Поэтому сведения о специфических механизмах, которые приводят к вышеупомянутой гиперинтенсивности в ГБФ в зависимости патологических или молекулярных особенностей, могут быть полезными не только для корректной дифференциальной диагностики, но и для понимания патогенеза различных новообразований печени [2].

Белок-транспортер OATP1B3, экспрессируемый на синусоидальной мембране гепатоцитов человека, считается основным переносчиком поглощения гадоксетовой кислоты [11]. Поскольку объемные поражения без функционирующих гепатоцитов обычно демонстрируют низкую экспрессию OATP1B3 или ее отсутствие, они имеют пониженную интенсивность сигнала по сравнению с фоновой тканью печени во время ГБФ.

ФНГ является наиболее часто встречающимся образованием, гиперинтенсивным в ГБФ. Микроскопически ФНГ состоит из функциониру-

ющих гиперпластических гепатоцитов и аномальных желчных протоков, не сообщающихся с желчевыводящей системой. Экспрессия ОАТР1В3 в ФНГ как правило сравнима с неизменной печеночной паренхимой или ее превосходит. Эти характеристики объясняют аккумуляцию гадооксевой кислоты в ФНГ вплоть до ГБФ, обуславливая ее изоинтенсивность или гиперинтенсивность [12].

В большинстве ГЦК экспрессия ОАТР1В3 снижена или отсутствует, поэтому в ГБФ эти опухоли представляются гипоинтенсивными. Однако, как мы уже упоминали ранее, в 10–15 % случаев ГЦК экспрессия ОАТР1В3 сохраняется, и в ГБФ они отображаются в виде гиперинтенсивных образований. Гистопатологически при гиперинтенсивных ГЦК обычно наблюдается псевдожелезистая пролиферация с закупоркой желчных ходов. Более того, гиперинтенсивные ГЦК демонстрируют менее злокачественное поведение по сравнению с гипоинтенсивными [7, 8]. Молекулярные механизмы, объясняющие различия между гиперинтенсивными и гипоинтенсивными ГЦК, были также продемонстрированы в относительно недавних исследованиях Kitao et al, где сообщалось, что активация β -катенина и ядерного фактора гепатоцитов 4 α коррелирует с гиперинтенсивными ГЦК и демонстрирует повышенную экспрессию ОАТР1В3 [13, 14].

Таким образом результаты, полученные в ходе нашей работы и полностью согласующиеся с современными данными научной литературы, позволили нам выделить комплекс семиотических признаков, позволяющих уверенно диагностировать редко встречающийся тип ГЦК, не имеющий типичных проявлений контрастирования, не прибегая к морфологической верификации.

Комплекс МРТ-семиотических признаков включает:

- наличие цирроза, визуально оцениваемое при МРТ;
- умеренную гиперинтенсивность новообразования в нативную и во все последующие фазы контрастирования (включая ГБФ);
- наличие капсулы, четко выявляющейся в портовонозную и/или ГБФ;
- умеренную гиперинтенсивность новообразования на ДВИ при β -факторе 400 и 800 с/мм².

Данный комплекс семиотических признаков позволяет дифференцировать ГЦК с редко встречающимся и нетипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени от ФНГ.

Выводы

МРТ с использованием гадооксевой кислотой в сочетании с ДВ-МРТ играет важную роль в диагностике новообразований печени и позволяет дифференцировать редко встречающиеся формы ГЦК с нетипичным характером контрастирования без морфологической верификации.

Список литературы / References

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics. 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21669>.
2. Fujita N, Nishie A, Asayama Y, et al. Hyperintense Liver Masses at Hepatobiliary Phase Gadoteric Acid-enhanced MRI: Imaging Appearances and Clinical Importance. *Radiographics.* 2020;40(1):72-94. <https://doi.org/10.1148/rg.2020190037>.
3. Azusa K, Osamu M, Norihide Y, et al. Gadoteric acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3438-47. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06687-y>.
4. Jian Z, Huichuan S, Zheng W, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer.* 2020;9(6):682-720.
5. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>. PMID: 29624699.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
7. Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2009;44(7):793-8. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0056-4>.
8. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology.* 2010;256(3):817-26. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092214>.
9. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, et al. Evaluation of optimal scan delay for gadoteric disodium-enhanced hepatic arterial phase MRI using MR fluoroscopic triggering and slow injection technique. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(3):578-82. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10034>.
10. Reis MA, Baroni RH. Liver-specific magnetic resonance contrast medium in the evaluation of chronic liver disease. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(2):326-9. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3159>.
11. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(7):1024-8. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.032862>.

12. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, et al. Characteristics and distinguishing features of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(1):115-23. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6836>.
13. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2018;48(2):205-16. <https://doi.org/10.1111/hepr.12911>.
14. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Hepatocellular Carcinoma with β -Catenin Mutation: Imaging and Pathologic Characteristics. *Radiology.* 2015;275(3):708-17. <https://doi.org/10.1148/radiol.14141315>.

Вклад авторов

Б.М. Медведева: разработка дизайна исследования, сбор данных, написание текста рукописи.

Ю.В. Молостова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных.

М.Г. Лаптева: статистическая обработка материала.

Authors' contributions

B.M. Medvedeva: study design development, data collection, writing the text of manuscript.

Yu.V. Molostova: review of publications, data collection.

M.G. Lapteva: statistical processing.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Медведева Бэла Михайловна — д.м.н., главный научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра; m-diagnostics@yandex.ru; тел. 8-903-735-24-24; SPIN-код: 1160-2169, AuthorID: 583878.

Молостова Юлия Викторовна — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра; molostovajulia@yandex.ru.

Лаптева Мария Георгиевна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра; врач-рентгенолог отдела компьютерного зрения и персонализированной медицины исследовательского центра в сфере искусственного интеллекта в здравоохранении; mglapteva@inbox.ru; SPINкод: 2395-3219, AuthorID: 1007893.

Information about the authors

Contact*: Bela M. Medvedeva, m-diagnostics@yandex.ru; tel. 8-903-735-24-24; <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>.

Yuliya V. Molostova, <https://orcid.org/0000-0001-9692-116X>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья

Поступила: 04.06.2024

Принята к публикации: 01.08.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article

Received: 04.06.2024

Accepted for publication: 01.08.2024

Published online: 26.09.2024

РЕГИОНАРНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Выжигина Б.Б.✉, Кропотов М.А., Долгушин Б.И., Сафаров Д.А., Погребняков И.В., Алиева С.Б.

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

✉ Выжигина Белла Борисовна, vyz.bella@gmail.com

РЕФЕРАТ

Введение: Стандартным методом лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта является хирургическое вмешательство с последующей химиолучевой терапией. Кроме очевидных преимуществ, такое лечение несет в себе риски серьезных функциональных и эстетических нарушений, длительного периода реабилитации. С другой стороны, стандартные режимы химиолучевого лечения не позволяют добиться адекватных результатов. Регионарная внутриартериальная химиотерапия является перспективным методом лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта, позволяющим воздействовать на опухоль с минимизацией системных побочных реакций и сохранить функцию органа, а следовательно, качество жизни пациентов.

Цель: Сравнить результаты лечения больных с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (РВАХТ) в составе химиолучевого лечения с результатами комплексного лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе.

Материал и методы: В исследование включено 62 пациентов, проходивших лечение в 2017–2023 гг. с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Из них 23 пациентам была проведена индукционная химиотерапия по схеме DCF с внутриартериальным введением цисплатина и доцетаксела. Во второй группе 39 пациентам проведено комбинированное лечение с хирургическим лечением на первом этапе. Первичной конечной точкой исследования была общая и безрецидивная выживаемость. Вторичные конечные точки — частота объективного ответа, токсичность лечения и выявление прогностических факторов в группе внутриартериальной регионарной химиотерапии.

Результаты: Продолжительность наблюдения за пациентами в группе РВАХТ составила 20,37 (ДИ 13,23–25,87) месяца и в группе хирургического лечения — 32,6 (ДИ 17,1–43,6) месяцев. 1-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе РВАХТ составила 84,1 %, а в группе хирургического лечения — 69,2 % ($p = 0,582$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение одного года в группе РВАХТ составила 77,9 %, и в группе хирургического лечения 62,5 % ($p = 0,944$). При подгрупповом анализе было выявлено улучшение 1-летней ОВ у пациентов с обработкой одного регионарного бассейна ($p = 0,005$). 1-летняя ОВ после индукционной химиотерапии первичной опухоли при полном, частичном ответе и стабилизации составили 90,9, 67,5 и 0 % ($p < 0,001$) соответственно. 1-летняя ВБП при полном, частичном ответе и стабилизации составили 80, 76,2 и 0 % ($p < 0,000$) соответственно.

Выводы: Регионарная внутриартериальная химиотерапия в плане химиолучевого лечения демонстрирует равнозначную эффективность по результатам общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с местнораспространенными резектабельными опухолями слизистой оболочки полости рта при сравнении с группой хирургического лечения в плане комплексного лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, аденокарцинома, рак слизистой оболочки полости рта, рак языка, индукционная химиотерапия, внутриартериальная химиотерапия, хирургия

Для цитирования: Выжигина Б.Б., Кропотов М.А., Долгушин Б.И., Сафаров Д.А., Погребняков И.В., Алиева С.Б. Регионарная внутриартериальная химиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):62-71. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-62-71>

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED ORAL CAVITY CANCER

Bella B. Vyzhigina✉, Michael A. Kropotov, Boris I. Dolgushin, David A. Safarov, Igor V. Pogrebnyakov, Sevil B. Alieva

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

✉ Bella B. Vyzhigina, vyz.bella@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The standard treatment for locally advanced oral cavity cancer is surgery with followed by chemoradiotherapy. Surgical treatment carries serious external and aesthetic risks and a long period of rehabilitation. On the other hand, standard chemoradiation treatment does not achieve adequate results. Intra-arterial chemotherapy is a promising treatment option. This method allows targeting the tumor to be while minimizing systemic factors and organ preservation, and the quality of life of the patients.

Purpose: To compare the results of treatment of patients with locally advanced oral cancer using induction intra-arterial chemotherapy and surgical treatment at the first step.

Material and methods: 62 patients were treated from 2017 to 2023 with locally advanced oral cancer. 23 patients underwent induction chemotherapy according to the DCF regimen with intra-arterial administration of cisplatin and docetaxel. In the second

group, 39 patients underwent combined treatment with surgical treatment at the first step. The primary endpoint of the study was overall and disease-free survival. Secondary — objective response, treatment toxicity and the occurrence of prognostic factors in the intra-arterial chemotherapy group.

Results: The duration of follow-up of patients in the intra-arterial group was 20.37 (CI 13.23–25.87) and in the surgery group 32.6 (CI 17.1–43.6) months. 1-year overall survival (OS) in the intra-arterial group and in the surgical group was 84.1 % and 69.2 % ($p = 0.582$), relapse-free survival (RFS) — 77.9 % and 62.5 % ($p = 0.944$). A subgroup analysis revealed an improvement in OS in patients treated with one arterial basin ($p = 0.005$). 1-year OS after induction chemotherapy for complete response, partial response, and stabilization were 90.9, 67.5, and 0 % ($p < 0.001$), respectively. 1-year RFS for complete response, partial response, and stabilization were 80, 76.2, and 0 % ($p < 0.000$), respectively.

Conclusions: Intra-arterial chemotherapy has equivalent efficacy in terms of survival in patients with locally advanced tumors, oral cavity conclusion is indicated.

Key words: squamous cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, oral cavity cancer, tongue cancer, induction chemotherapy, intra-arterial chemotherapy, surgery

For citation: Vyzhigina B.B., Kropotov M.A., Dolgushin B.I., Safarov D.A., Pogrebnyakov I.V., Alieva S.B. Intra-Arterial Chemotherapy for Locally Advanced Oral Cavity Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):62-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-62-71>

Введение

По данным эпидемиологических исследований, рак слизистой оболочки полости рта занимает восьмое место среди злокачественных новообразований у мужчин и пятнадцатое место у женщин [1]. Карцинома полости рта имеет высокие показатели заболеваемости и смертности и в России, где среди всех злокачественных новообразований у мужчин занимает 11-е место [2]. Данная нозология является доступной для визуализации локализацией, однако в 64,6 % случаев устанавливается на III–IV стадиях [3]. По данным GCO, к 2040 г. заболеваемость раком полости рта вырастет примерно на 40 %, сопровождаясь ростом смертности, что требует непрерывных исследований лучших терапевтических вариантов [4].

Несмотря на прогресс в лечении рака слизистой оболочки полости рта, 5-летняя общая выживаемость при местнораспространенных стадиях не превышает 50–68 % [5, 6]. Исторически, по результатам множественных исследований, а также согласно клиническим рекомендациям, пациентам с раком слизистой оболочки полости рта на первом этапе рекомендовано хирургическое вмешательство даже при условии высокой травматичности и последующими функциональными и эстетическими нарушениями [7–9]. Консервативные методики оказывались предпочтительными при отказе пациента от операции либо при наличии признаков нерезектабельности [10]. Неoadъювантная терапия с клинически подтвержденной противоопухольевой активностью послужила основой для многих клинических исследований как предоперационной терапии [11–14], так и с целью консервативного лечения [15–17]. В то же время эффективность и влияние индукционной химиотерапии на общий прогноз у пациентов с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта окончательно не изучены. Клинический ответ опухоли на химиотерапию в ряде исследований выступает

благоприятным прогностическим маркером, однако при проведении системной химиотерапии полный клинический ответ отмечен лишь у 10–27 % пациентов [11, 13, 14]. С целью достижения высокого клинического ответа была предложена индукционная регионарная внутриартериальная химиотерапия (РВАХТ), при которой частота полного ответа может достигать от 35,3 % до 91 % [18–20], а отдаленные результаты лечения не уступают хирургическому лечению [17, 21, 22].

РВАХТ представляет собой многообещающий метод лечения местнораспространенного рака полости рта, который требует дальнейших исследований с целью оптимизации протоколов лечения и минимизации рисков для пациентов.

Материал и методы

Нами было проведено про- и ретроспективное исследование на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2017 по 2023 гг. В исследование было включено 62 пациента с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Пациенты были разделены на две группы: первая группа включала 23 пациента, которым на первом этапе была проведена индукционная внутриартериальная химиотерапия с последующей лучевой терапией. Вторая группа состояла из 39 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство с последующим лучевым либо химиолучевым лечением.

Характеристики пациентов в двух группах были сбалансированы и сопоставимы между собой по значениям возраста, пола, по общему статусу (по шкале ECOG и Карновскому) и стадии заболевания, что отражено в табл. 1.

В первой группе пациентам проводили РВАХТ по схеме DCF: цисплатин в дозе 60 мг/м² в 1-й день (параллельно производилась инфузия тисосульфата натрия) + доцетаксел в дозе 60 мг/м² внутриартериально в 1-й день + 5-фторурацил в

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients included in the study

Характеристика	РВАХТ n = 23	Хирургия n = 39
Возраст (лет)	57 (49–63)	58 (54–64)
Пол		
ж	11 (47,8 %)	13 (33,3 %)
м	12 (52,2 %)	26 (66,7 %)
ECOG		
1	22 (95,7 %)	33 (84,6 %)
2	1 (4,3 %)	6 (15,4 %)
Статус по Карновскому		
80–100	23 (100 %)	36 (92,2 %)
50–70	—	3 (7,7 %)
Сопутствующие заболевания		
Кардиоваскулярные заболевания	12 (52,2 %)	19 (48,7 %)
ОНМК	—	3 (7,7 %)
Язва/Эрозивный гастрит	4 (17,4 %)	4 (10,3 %)
Гепатит Б	—	1 (2,6 %)
ВИЧ	—	1 (2,6 %)
Локализация первичной опухоли		
Язык	13 (56,5 %)	21 (53,8 %)
Слизистая оболочка щеки	—	1 (2,6 %)
Альвеолярный край нижней челюсти	—	7 (17,9 %)
Ретромолярная область	2 (8,7 %)	—
Слизистая оболочка дна полости рта	4 (17,4 %)	10 (25,6 %)
Слизистая оболочка нижней губы	2 (8,7 %)	—
Слизистая оболочка твердого неба	2 (8,7 %)	—
Распространение опухоли за срединную линию	11 (47,8 %)	23 (59 %)
Распространение опухоли на корень языка/ротоглотку	8 (34,8 %)	9 (23,1 %)
Инвазия опухоли в кортикальную пластинку кости	3 (13 %)	11 (28,2 %)
Стадия		
II	3 (13 %)	—
III	8 (34,8 %)	15 (38,5 %)
IV	12 (52,2 %)	24 (61,5 %)
T		
Распространенные T ₂	3 (13 %)	4 (10,3 %)
T ₃	11 (47,8 %)	20 (51,3 %)
T _{4a}	9 (39,1 %)	15 (38,5 %)
N		
cN ₀	10 (43,5 %)	13 (33,3 %)
cN ₁	6 (26,1 %)	12 (30,8 %)
cN _{2a}	2 (8,7 %)	—
cN _{2b}	4 (17,4 %)	9 (23,1 %)
cN _{2c}	1 (4,3 %)	5 (12,8 %)
N+	13 (56,5 %)	26 (66,7 %)
Морфология первичной опухоли		
Плоскоклеточный	21 (91,3 %)	38 (97,4 %)
Аденокистозный	2 (8,7 %)	1 (2,6 %)

дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 2–5 день в виде 96-часовой инфузии. Всем пациентам проводилось 2–3 курса индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии с интервалом в 21 день. После оценки эффекта пациентам проводилась химиолучевая или лучевая терапия в радикальной дозе до СОД 70 Гр на первичный очаг и 50–66 Гр на зоны регионарного, в том числе контрлатерального, лимфотока в режиме стандартного фракционирования.

Методика РВАХТ имеет ряд ограничений и особенностей проведения, поэтому были разработаны критерии включения: в исследование преимущественно включались пациенты без распространения опухоли за среднюю линию, без выраженной деструкции костных структур, без выраженного регионарного метастазирования. В обе группы более 50 % пациентов было с раком слизистой оболочки языка. Локализация опухоли в области альвеолярного края нижней челюсти характеризуется ранней деструкцией кортикальной пластинки кости. Пациенты с инвазией в кортикальную пластинку кости преобладают в группе хирургического лечения 28,2 %, однако 13 % с узурацией кости находятся в группе РВАХТ.

При оценке отдаленных результатов лечения из группы РВАХТ трое пациентов были исключены на этапе ХЛТ из-за критичных нарушений сроков, не связанных с основным лечением. Таким образом, анализ выживаемости был проведен для 20 пациентов. Клинический ответ опухоли на РВАХТ и токсичность лечения оценены для 23 пациентов.

Во второй группе пациентам было проведено расширенно-комбинированное хирургическое вмешательство с реконструктивно-пластическим

компонентом. По результатам гистологического исследования была назначена химиолучевая либо лучевая терапия в дозе от 54–70 Гр на первичный очаг и 50–66 Гр на зоны регионарного лимфотока.

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1. В анализе использовались описательные статистики: общее число наблюдений и медианы. Качественные и количественные данные оценивались с помощью критерия Пирсона и Манна–Уитни для оценки различий между качественными признаками в группах. Различия считались статистически значимыми при значении p меньше 0,05. Также был проведен анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера, включая лог-ранговый тест с использованием 95 % доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивалась от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине или до последнего контакта. При расчете безрецидивной выживаемости «событием» считали местный рецидив, метастазы в лимфатические узлы шеи или отдаленное метастазирование и смерть пациента.

Результаты

Медиана наблюдения в группе РВАХТ составила 20,37 (ДИ 13,23–25,87) месяцев, для пациентов в группе хирургического лечения — 32,6 (ДИ 17,1–43,6) месяцев. Нами была оценена 1-летняя общая и безрецидивная выживаемость. Общая выживаемость (ОВ) в группе РВАХТ составила 84,1 %, а в группе хирургического лечения 69,2 % ($p = 0,582$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение одного года в группе РВАХТ составила 77,9 %, и в группе хирургического лечения 62,5 % ($p = 0,944$) (рис. 1).

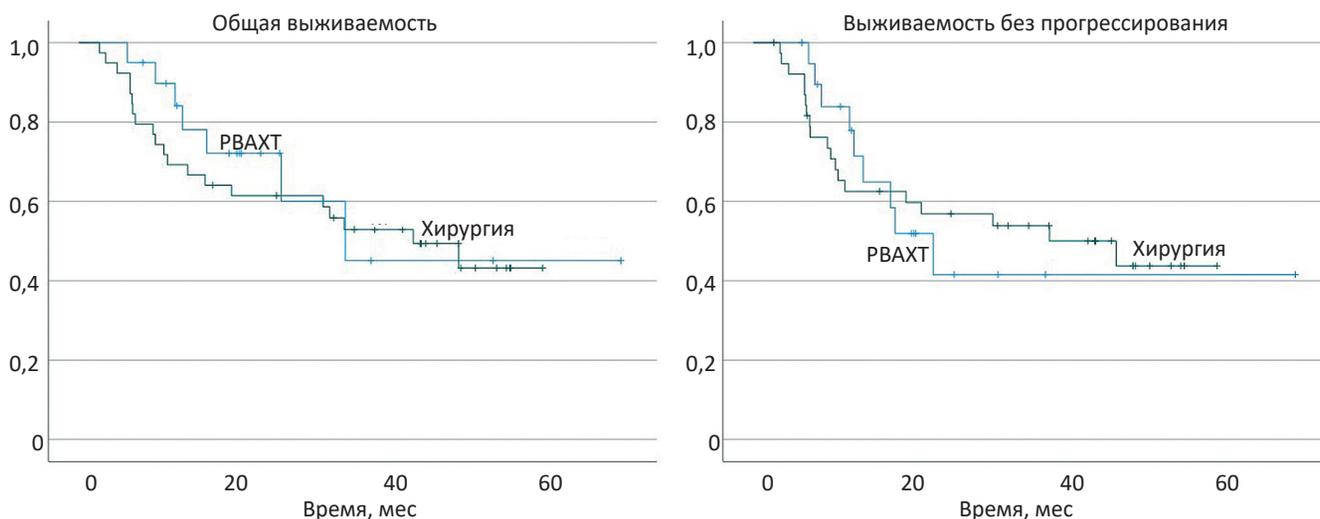


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость в группах РВАХТ и хирургического лечения
Fig. 1. Overall and progression-free survival for all patients

Кровоснабжение опухолевого очага имеет критически важное значение для проведения РВАХТ. В значительной степени кровоснабжение различных органов слизистой оболочки полости рта осуществляется из проксимальных отделов наружной сонной артерии. Кровоснабжение происходит из ветвей язычной и лицевой артерий, которые составили 73,9 % и 69,6 % соответственно в нашем исследовании. В случае распространения опухоли слизистой оболочки полости рта за среднюю линию особенно важной является обработка сосудов, кровоснабжающих опухоль на противоположной стороне (17,4 %). Другим механизмом более тщательной обработки опухолевого очага является перераспределение кровотока путем постоянной или временной эмболизации, что было применено лишь для 5 % пациентов в нашем исследовании. Доминантный источник кровоснабжения определяется при диагностической ангиографии, при выявлении тугого заполнения опухолевого очага при контрастировании одного артериального бассейна. В 43,5 % случаев (10 больных) для обработки опухолевого очага был использован 1 артериальный бассейн, преимущественно у больных раком слизистой оболочки языка и твердого нёба. В 47,8 % случаев (11 больных) — использовалось 2 артериальных бассейна, и в двух случаях — 8,7 % потребовалось 3 источника кровоснабжения.

Нами было установлено, что при увеличении размеров опухолевого очага появляются новые источники питания и в зависимости от этого меняется клинический ответ на РВАХТ. При обработке 1 опухолевого бассейна в 63,6 % случаев (7 пациентов) был достигнут полный ответ опухоли на

этапе индукции. Из тех, у кого был отмечен частичный эффект при РВАХТ через 1 сосуд, во время обработки второго бассейна 36,4 % (4 пациента) достигли полного ответа. Количество питающих опухоль сосудов является важным прогностическим фактором ($p = 0,005$).

В 43,5 % случаев (10 пациентов) проводилось 2 курса индукционной РВАХТ. В 52,2 % случаев (12 пациентов) — 3 курса, и в 4,3 % (1 пациент) потребовалось проведение 4-го курса химиотерапии. Количество курсов химиотерапии и количество обрабатываемых бассейнов не пересекалось.

Клинический ответ после индукционной РВАХТ оценивался на основании результатов ПЭТ/КТ или КТ с внутривенным контрастированием в соответствии с рекомендациями «Критерии оценки ответа при солидных опухолях», версия 1.1. Полная регрессия опухоли была выявлена у 11 (47,8 %) пациентов, уменьшение опухоли на 30 % и более — у 10 (43,5 %). Стабилизация отмечена у двух (8,7 %) пациентов. Таким образом общий ответ опухоли на лечение достигнут у 91,3 % больных.

Более половины пациентов (56,5 % и 66,7 % в каждой группе соответственно) в исследовании имели клинически определяемые метастазы в лимфатических узлах шеи. Было зафиксировано эквивалентное распределение полных — 42,9 % и частичных ответов — 42,9 %, стабилизация в 14,3 % со стороны регионарных метастазов после индукционной химиотерапии. Инфузия химиопрепарата в сосуды, кровоснабжающие лимфоузлы шеи не проводилась (рис. 2).

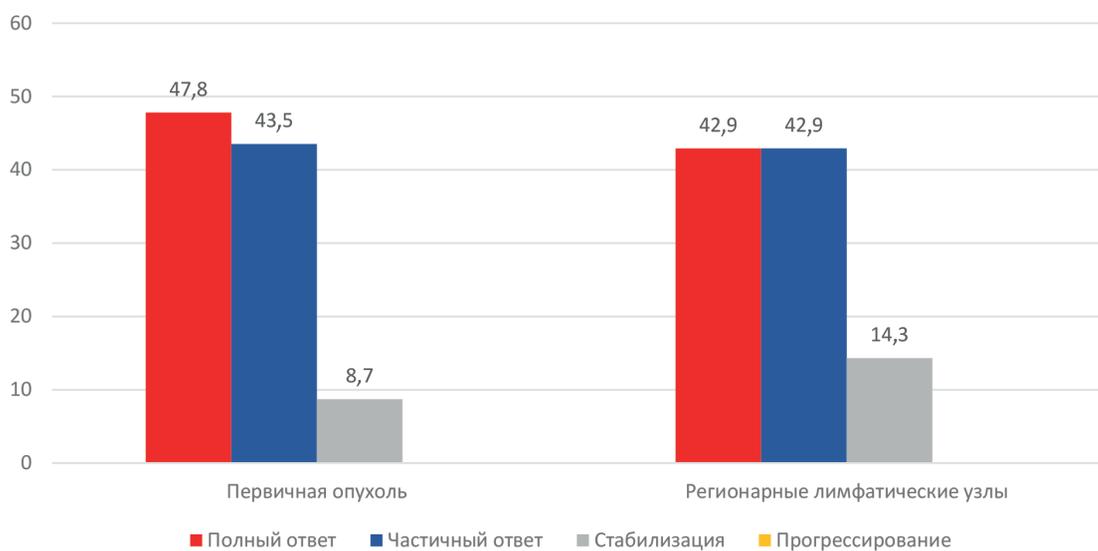


Рис. 2. Частота объективного ответа первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после РВАХТ
Fig. 2. Frequency of clinical response of the primary tumor and regional lymph nodes

Таблица 2. Частота развития побочных эффектов (n (%))
Table 2. Toxicity (n (%))

Нежелательные явления	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Нейтропения	5 (21,7)	7 (30,4)	2 (8,7)	4 (17,4)
Анемия	3 (13)	3 (13)	3 (13)	—
Стоматит	2 (8,7)	7 (30,4)	12 (52,2)	—
Диарея	8 (34,8)	2 (8,7)	1 (4,3)	1 (4,3)
Алопеция	3 (13)	4 (17,4)	6 (26,1)	1 (4,3)
Дисфагия	5 (21,7)	3 (13)	1 (4,3)	—
Тошнота/Рвота	7 (30,4)	5 (21,7)	2 (8,7)	—
Нефротоксичность	3 (13)	3 (13)	—	—

Лучевая терапия проводилась с использованием технологии IMRT, на первичный очаг СОД 66–70 Гр, на лимфатические узлы ипсилатеральной зоны 50–66 Гр, на контрлатеральную сторону СОД 50–60 Гр в обеих группах без значительных вариаций. В группе РВАХТ в зависимости от первичной распространенности и клинического ответа опухоли, пациентам была проведена лучевая терапия (15 %) или химиолучевая терапия с регионарными введениями цисплатина (80 %). Один пациент (5 %) с плоскоклеточным раком слизистой оболочки нижней губы отказался от проведения лучевой терапии, но наблюдается без признаков рецидива и метастазирования.

После хирургического лечения 53,8 % и 43,6 % пациентов получили лучевое либо химиолучевое лечение с препаратами платины. Одному (2,6 %) пациенту по результату гистологического исследования не потребовалось проведение лучевой терапии.

Была проведена оценка влияния ответа опухоли при индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии на выживаемость. 1-летняя ОВ после индукционной химиотерапии первичной опухоли при полном, частичном ответе и стабилизации составили 90,9, 67,5 и 0 % ($p < 0,001$) соответственно. 1-летняя ВВП при полном, частичном ответе и стабилизации составили 80, 76,2 и 0 % ($p < 0,000$) соответственно.

Клинический ответ после комплексного лечения с РВАХТ также оценивался на основании результатов ПЭТ/КТ либо КТ с внутривенным контрастированием, которые проводились через восемь-двенадцать недель после окончания лечения. После окончания лечения все пациенты достигли полной регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов по данным ПЭТ/КТ и УЗИ лимфатических узлов. За период наблюдения двум пациентам (10 %) была выполнена радикальная шейная лимфодиссекция по поводу подтвержденного рецидива в ипсилатеральные лимфатические узлы, при том у одной пациентки

на момент начала лечения было клинически N_0 , у второго N_1 .

Токсичность оценивалась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений, версия 5.0. Зафиксированные нежелательные явления отображены в табл. 2. У 26,1 % отмечено явление нейтропении 3–4 степени. У более половины пациентов 52,2 % отмечено развитие стоматита grade 3, что однако не помешало продолжить лечение. У одного пациента (4,3 %) выявлено позднее осложнение — остеорадионекроз нижней челюсти.

Также нами зафиксированы нежелательные явления, которые развивались в послеоперационном периоде. В 17,9 % случаев развивалась раневая инфекция. В 10,3 % был выявлен полный либо частичный некроз лоскута с последующей некрэктомией. Так же наблюдалось позднее осложнение в 10,3 % (4 пациента) случаев — остеорадионекроз нижней челюсти grade 1–2.

Обсуждение

Стандартным подходом в лечении пациентов с местнораспространенным раком полости рта является комбинированное лечение, включающее в себя хирургический этап с одномоментной реконструкцией и последующую лучевую терапию. В наше исследование в каждую группу вошло более 50 % пациентов со злокачественным новообразованием слизистой оболочки языка. Радикальное хирургическое вмешательство включает гемиглоссэктомию или субтотальную/тотальную глоссэктомию с иссечением окружающих структур, а также модифицированную радикальную шейную лимфодиссекцию с ипсилатеральной стороны, либо, в некоторых случаях, с двух сторон. Такой объем хирургического вмешательства требует реконструктивного этапа с замещением отсутствующих тканей, что требует опыта и компетенции хирурга. 5-летняя специфическая выживаемость при местнораспростра-

ненных формах рака слизистой оболочки полости рта при таком подходе и составляет 49,8–68 % [5, 6, 8]. В нашем исследовании результаты РВАХТ не уступали хирургическому лечению, 1-летняя ОВ в группе РВАХТ составила 84,1 %, а в группе хирургического лечения — 69,2 % ($p = 0,582$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) за 1 год в группе РВАХТ — 77,9 %, и в группе хирургического лечения 62,5 % ($p = 0,944$). Исследование, где кроме онкологических результатов оценивали качество жизни пациентов, проходивших РВАХТ и стандартное комбинированное лечение, показало значимое улучшение качества жизни пациентов в группе РВАХТ по результатам опросника UWQoL. Kobayashi et al [23] сравнили показатели по внешнему виду ($p < 0,05$), речи ($p < 0,05$), ограничению подвижности в плечевом поясе ($p < 0,05$) и пришли к выводу, что по общим баллам они значительно лучше в группе РВАХТ.

Среди специалистов, занимающихся внутриартериальной химиотерапией, немногие авторы делают акцент на количестве бассейнов, обрабатываемых во время РВАХТ. Решение о катетеризации той или иной артерии принимается на основании цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) и плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) [17, 21, 24].

В нашем исследовании учитывался каждый артериальный бассейн и были получены данные о значительном влиянии на общую выживаемость при обработке лишь одного артериального бассейна ($p = 0,005$). Необходимость обработки 2–4 артериальных бассейнов чаще всего обусловлена распространением опухоли на соседние структуры и/или за среднюю линию. В 17,4 % случаев при распространении опухоли за среднюю линию необходимо было суперселективно обрабатывать аналогичную артерию с противоположной стороны.

В исследовании Mitsudo et al [21] при распространении опухоли за среднюю линию устанавливался постоянный катетер в контралатеральную язычную либо лицевую артерию. Если опухоль языка имела распространение на слизистую оболочку дна полости рта и внешние мышцы языка, суперселективно одновременно вводили два катетера в язычную артерию и лицевую артерию. При опухолях с высокой васкуляризацией применяется постоянная или временная эмболизация с использованием жидких эмболических агентов или спиралей с целью более тщательной обработки опухолевого очага, что потребовалось в одном случае (5 %) [25].

По данным различных авторов, клинический эффект неoadъювантной химиотерапии является прогностическим фактором. При проведении си-

стемной химиотерапии развитие полных клинических ответов отмечается у 10–27 % пациентов [11, 13, 14, 26]. В работе Zhong L et al [14] у пациентов, прошедших индукционную химиотерапию DCF, наблюдались умеренные показатели полного клинического ответа (13,4 %) и объективного ответа (ЧОО) (27,7 %). Пациенты, которые достигли объективного ответа опухоли на лечение за период наблюдения более 10 лет, имели значимое улучшение ОВ ($p = 0,039$ HR 2,304, 95 % CI 1,021–5,2) и ВБП ($p = 0,028$ HR 2,206, 95 % CI 1,071–4,541). Исходя из этого, достижение объективного ответа за счет полного ответа может значимо повлиять на прогноз пациентов. Так, при проведении РВАХТ частота полного ответа варьирует в диапазоне 90–95,8 % [17, 21].

В нашем исследовании после проведения РВАХТ ЧОО = 91,3 %, при этом 1-летняя ОВ после индукционной химиотерапии при полном, частичном ответе и стабилизации составила 90,9 %, 67,5 % и 0 % ($p < 0,001$) соответственно. 1-летняя ВБП при полном, частичном ответе и стабилизации составили 80 %, 76,2 % и 0 % ($p < 0,000$). Другое крупное исследование подтверждает вышеизложенные данные, группой южнокорейских авторов Yun-Gyoo Lee et al [26] 135 пациентам была проведена индукционная системная химиотерапия по схеме DCF. У пациентов с ЧОО был значительно лучший прогноз, а риск смерти от основного заболевания снижался в 4,5 раза (HR, 4,52; 95 % CI 2,32–8,81; $p < 0,001$). 84 % пациентов с ЧОО была проведена ХЛТ, выживаемость не отличалась от хирургического вмешательства ($p = 0,960$). Пациенты, не достигшие объективного ответа на этапе индукции, в дальнейшем также не имели ответа после комбинированного лечения и их прогноз был неблагоприятен.

Характерной особенностью рака слизистых оболочек головы и шеи является инфильтративный рост с инвазией подлежащих анатомических структур, а также раннее регионарное метастазирование. По статистике к моменту верификации диагноза и начала специфического лечения от 40 до 80 % пациентов в зависимости от локализации уже имеют клинически определяемые метастазы в регионарные лимфатические узлы [27]. Рак слизистой оболочки полости рта отличается агрессивным течением, частота скрытых метастазов в шею составляет 25–50 % при раке языка T₂ и более 50 % при раке языка T₃₋₄ [28–30].

В нашем исследовании более половины пациентов имели клинически определяемые метастазы в лимфатические узлы шеи к моменту специализированного лечения. Был получен объективный ответ в 85,5 % после РВАХТ, однако после всего лечения

Таблица 4. Развитие побочных эффектов grade 3–4, %
Table 4. Toxicity grade 3–4, %

	Нейтропения	Анемия	Стоматит	Тошнота/Рвота
Выжигина, 2024	26,1	13	52,2	8,7
K. Mitsudo, 2014 [20]	16	13	87	4
Y. Mukai, 2020 [17]	21,2	15,1	66,7	—
S. Minamiyama, 2017 [23]	21,4	16,7	92,9	4,8

у 100 % был достигнут полный ответ. В исследовании S. Minamiyama [24] было включено 42 пациента с клиническим статусом N₀ с целью изучения влияния регионарной химиотерапии на возникновение скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи. В 100 % случаев был достигнут полный ответ опухоли на лечение. За период наблюдения регионарные метастазы на ипсилатеральной стороне реализовались в 11,9 % случаев. Авторы предполагают, что внутриартериальный доступ может повышать концентрацию химиопрепаратов в лимфатических узлах I-IIA и в лимфатических каналах.

В табл. 4 мы сравнили побочные явления, возникающие при проведении РВАХТ, со своими данными. Самыми частыми угрожающими побочными явлениями РВАХТ являются мукозит и развитие нейтропении. Мы не сравнивали данные с системной схемой химиотерапии DCF, так как это не было целью данного исследования.

Стоит отметить, что в 53,8 % случаях пациентам в группе хирургического лечения удалось деэскалировать лечение до лучевой терапии, по результату гистологического исследования, что снижает токсичность лечения. Тяжелым поздним осложнением лучевой и химиолучевой терапии является остероадиекроз. Остероадиекроз в группе РВАХТ был выявлен у одного пациента (5 %), а в группе хирургического лечения — у 4 пациентов (10,3 %). Частота встречаемости остероадиекроза варьирует от 4 до 20 % [31–33]. В исследовании Studer et al [33] при облучении послеоперационных пациентов более 60 Гр риск остероадиекроза повышался у пациентов после краевой резекции нижней челюсти ($p < 0,0001$). Эти данные подтверждаются в крупном исследовании Chen JA et al [32]. Краевая, а также сегментарная резекция нижней челюсти несет высокие риски данного тяжелого осложнения. В исследованиях по РВАХТ частота остероадиекروزов не достигает 5 % [17, 21, 22, 24].

Выводы

Регионарная внутриартериальная химиотерапия в плане химиолучевого лечения больных с местнораспространенным раком слизистой обо-

лочка полости рта демонстрирует высокую эффективность по критериям частоты общих ответов на лечение, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, что сопоставимо с результатами комбинированного лечения с операцией на первом этапе. Для полноценного анализа эффективности анализируемого лечебного подхода необходимо более длительное наблюдение за пролеченными больными и дальнейший набор пациентов для лечения.

Список литературы / References

1. Bray F, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63 <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО и др. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO (Eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. — Moscow, 2022.
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Москва, 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO (Eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2022*. — Moscow, 2022.
4. Romano A, et al. Noninvasive imaging methods to improve the diagnosis of oral carcinoma and its precursors: state of the art and proposal of a three-step diagnostic process. *Cancers*. 2021;13:2864. <https://doi.org/10.3390/cancers13122864>
5. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist* 2010;15:994-1001. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0289>
6. Mroueh R, Haapaniemi A, Grenman R, et al. Improved outcomes with oral tongue squamous cell carcinoma in Finland. *Head Neck* 2017;39(7):1306-12. <https://doi.org/10.1002/hed.24744>
7. Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA, et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2011;81(4):215-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.005>
8. Iyer NG, Tan DSW, Tan VK, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastat-

- ic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1599-607. <https://doi.org/10.1002/cncr.29251>
9. Gore SM, Crombie AK, Batstone MD, et al. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(4):518-23. <https://doi.org/10.1002/hed.23626>.
 10. Alzahrani R, Obaid A, Alshehri A, et al. Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? *Cancer Control*. 2020;27(1). <https://doi.org/10.1177/1073274820920727>
 11. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):327-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.146>.
 12. Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCS: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014;25(2):462-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt555>.
 13. Zhong L, Zhang C, Ren G, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):744-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8820>.
 14. Zhong L, Zhang C, Ju W, Wang L, et al. Phase III trial of docetaxel cisplatin 5-fluorouracil induction chemotherapy for resectable oral cancer suggests favorable pathological response as a surrogate endpoint for good therapeutic outcome. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(3):279-83. <https://doi.org/10.1002/cac2.12136>
 15. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):257-64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1)
 16. Ghi M, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer, a phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2206-12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx299>.
 17. Mukai Y, Hayashi Y, Koike I, et al. Impact of superselective intra-arterial and systemic chemoradiotherapy for gingival carcinoma; analysis of treatment outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2020;26;20(1):1154. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07638-y>.
 18. Xiang L, Zheng Y, Ren P, et al. 5-Fluorouracil combined with cisplatin via arterial induction for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: A 10-year outcome of a phase I/II study *Front Oncol*. eCollection 2022. *Front Oncol*. 2022;27:12:868070. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.868070>.
 19. Kovács AF, et al. Response to intraarterial induction chemotherapy: A prognostic parameter in oral and oropharyngeal cancer. *Head & Neck*, 2006;28(8):678-88. <https://doi.org/10.1002/hed.20388>
 20. Akihiro Homma, Rikiya Onimaru, Kazuto Matsuura, K et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer. *pn J Clin Oncol*. 2016;46(1):4-12. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv151>
 21. Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases. *Radiother Oncol*. 2014;111:306-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.03.005>
 22. Homma A, Onimaru R, Robbins, et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(01):4-12. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv151>
 23. Kobayashi W, Kukobota K, Ito R, et al. Can Superselective Intra-Arterial Chemoradiotherapy Replace Surgery Followed by Radiation for Advanced Cancer of the Tongue and Floor of the Mouth? 2016;74(6):1248-54. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.01.007>
 24. Minamiyama S, Mitsudo K, Hayashi Y, et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T₂₋₄N₀ tongue cancer: control of occult neck metastasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:16-23. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.004>
 25. Kamran M., Wallace AN, Adewumi A. Interventional Management of Head and Neck Tumors. *Semin Intervent Radiol*. 2020;37(2):157-65. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709157>
 26. Lee Y, Kang EJ, Keam B, et al. Induction Chemotherapy as a Prognostication Index and Guidance for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Concept of Chemo-Selection (KCSG HN13-01). *Cancer Res Treat*. 2022;54(1):109-17. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.1329>
 27. Романов ИС, Яковлева ЛП. Вопросы лечения рака полости рта. *Фарматека*. 2013;8:21-5. Romanov IS, Yakovleva LP. Treatment of oral cancer. *Pharmateka*. 2013;8:21-5.
 28. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck*. 1998; 20:138-44. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199803\)20:2<138:aid-hed7>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199803)20:2<138:aid-hed7>3.0.co;2-3)
 29. Kaya S, Yilmaz T, Gürsel B, et al. The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:59-64. <https://doi.org/10.1053/ajot.2001.20681>
 30. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, et al. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:472-6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.04.008>
 31. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, et al. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Health*. 2022;3:980786. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.980786>
 32. Chen JA, Wang CC, Wong YK, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer-associated factors and treatment outcomes. *Head Neck*. 2016;38:762-8. <https://doi.org/10.1002/hed.23949>
 33. Studer G, Bredell M, Studer S, et al. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol*. 2016;192:32-9. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0875-6>

Вклад авторов

Б.Б. Выжигина: написание текста статьи, проведение исследовательской работы, анализ данных, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала;

М.А. Кротов: разработка концепции исследования, научное редактирование;

Д.А. Сафаров: разработка концепции исследования, сбор клинического материала, научное редактирование, подготовка иллюстративного материала;

И.В. Погребняков, Б.И. Долгушин, С.Б. Алиева: консультирование, редактирование.

Authors' contribution

B.B. Vyzhigina: article writing, conducting research work, data analysis, preparation of illustrative materials;

M.A. Kropotov: development of the research concept, scientific editing;

D.A. Safarov: development of the research concept, collection of clinical material, scientific editing, preparation of illustrative materials;

B.I. Dolgushin, I.V. Pogrebnyakov, S.B. Alieva: consulting, scientific editing.

Сведения об авторах:

Для корреспонденции: Выжигина Белла Борисовна — vyz.bella@gmail.com. — аспирант ФГБУ НИМЦ им. Н.Н. Блохина,

врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ГКБ им. С.С. Юдина; vyz.bella@gmail.com, eLibrary SPIN: 82921230

Кротов Михаил Алексеевич — д.м.н., заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи ГКБ им. С.С. Юдина.

Сафаров Давид Афатдинович — к.м.н., врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи ГКБ им. С.С. Юдина.

Долгушин Борис Иванович — директор НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН.

Погребняков Игорь Вячеславович — к.м.н., заведующий отделением-врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению.

Алиева Севил Багатуровна — профессор, д.м.н., врач-радиотерапевт.

Information about the authors

Contact*: Bella B. Vyzhigina, vyz.bella@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>

Michael A. Kropotov, <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

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

David A. Safarov, <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

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

Sevil B. Alieva, <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья

Поступила: 02.07.2024

Принята к публикации: 21.08.2024.

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article

Received: 02.07.2024.

Accepted for publication: 21.08.2024.

Published online: 26.09.2024

ОБРАЩЕНИЕ С ЖИДКИМИ РАДИОАКТИВНЫМИ ОТХОДАМИ ПРИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Наркевич Б.Я.^{1,2}✉, Рыжов С.А.^{2,3,4}, Смирнов Г.Ю.^{1,2}, Гелиашвили Т.М.¹

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

⁴ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

✉ Наркевич Борис Ярославович; narvik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: В настоящее время медицинские жидкие радиоактивные отходы (ЖРО) в подразделениях радионуклидной терапии (РНТ) по спецканализации поступают в баки-накопители, где выдерживаются на радиоактивный распад. При достижении установленного норматива по удельной радиоактивности накопленные ЖРО сбрасываются в хозяйственно-бытовую канализацию. Однако если ЖРО содержат радиофармпрепараты с несколькими различными радионуклидами, определение оптимального времени выдержки представляет собой сложную задачу.

Цель: Анализ существующих и разработка новых технологий удаления ЖРО со сложным радионуклидным составом в подразделениях РНТ.

Материал и методы: Рассмотрены достоинства и недостатки существующей технологии определения времени выдержки ЖРО в баке-накопителе по результатам радиометрии периодически отбираемых проб ЖРО. Показано, что она не соответствует требованиям снижения трудоемкости и обеспечения радиационной безопасности персонала подразделения РНТ. Предложены 6 новых технологий управления удалением ЖРО, из которых для практического применения предложена технология, основанная на однократной дозиметрии γ -излучения от заполненного бака с последующим расчетом продолжительности выдержки для определения момента своевременного сброса распавшихся ЖРО в хозяйственно-бытовую канализацию.

Результаты: С использованием предложенной технологии определен оптимальный момент сброса содержимого из бака с накопленными в нем ЖРО, представляющими собой выведенные из организма больных радиофармпрепараты, меченные радионуклидами ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu .

Заключение: Разработанная технология удаления ЖРО характеризуется приемлемой для радиационно-гигиенических целей точностью при обеспечении простоты и низкой трудоемкости его практического применения в подразделениях РНТ отечественных медицинских учреждений.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, жидкие радиоактивные отходы, выдержка на распад, оптимизация времени удаления

Для цитирования: Наркевич Б.Я., Рыжов С.А., Смирнов Г.Ю., Гелиашвили Т.М. Обращение с жидкими радиоактивными отходами при радионуклидной терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):72-81. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-72-81>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ | RADIATION SAFETY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-72-81>

HANDLING LIQUID RADIOACTIVE WASTE IN RADIONUCLIDE THERAPY

Boris Ya. Narkevich^{1,2}✉, Sergey A. Ryzhov^{2,3,4}, Georgiy Yu. Smirnov^{1,2}, Tamara M. Geliashvili¹

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

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

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samory Mashela Str., Moscow, Russia 117198

⁴ Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, building 1, Petrovka Str., Moscow, Russia 127051

✉ Boris Ya. Narkevich; narvik@yandex.ru

ABSTRACT

Relevance: Currently, medical liquid radioactive waste (LRW) in radionuclide therapy units (RTU) is sent via special sewerage to storage tanks, where it is kept for radioactive decay. When the established standard for specific radioactivity is reached, the accumulated LRW is discharged into the domestic sewerage system. However, if LRW contains radiopharmaceuticals with several different radionuclides, determining the optimal holding time is a complex task.

Purpose: Analysis of existing and development of new technologies for the removal of LRW with a complex radionuclide composition in RTU units.

Material and methods: The advantages and disadvantages of the existing technology for determining the holding time of liquid radioactive waste in a storage tank based on the results of radiometry of periodically collected samples of liquid radioactive waste are considered. It is shown that it does not meet the requirements for reducing labor intensity and ensuring radiation safety of the RTU unit personnel. Six new technologies for managing liquid radioactive waste removal are proposed, of which a technology based on a single dosimetry of γ -radiation from a filled tank with subsequent calculation of the holding time to determine the moment of timely discharge of decayed liquid radioactive waste into the domestic sewage system is proposed for practical application.

Results: Using the proposed technology, the optimal moment for discharging the contents of a tank with liquid radioactive waste accumulated in it, which are radiopharmaceuticals excreted from the body of patients labeled with radionuclides ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , is determined.

Conclusion: The developed technology for the removal of liquid radioactive waste is characterized by accuracy acceptable for radiation-hygienic purposes while ensuring simplicity and low labor intensity of its practical application in the RNT departments of domestic medical institutions.

Key words: radionuclide therapy, liquid radioactive waste, decay holding, optimization of removal time

For citation: Narkevich B.Ya., Ryzhov S.A., Smirnov G.Yu., Geliashvili T.M. Handling liquid radioactive waste in radionuclide therapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):72-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-72-81>

Введение

Как известно, в широкую практику клинической онкологии вошли такие терапевтические радиофармпрепараты, как $^{223}\text{RaCl}_2$, $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$, $^{177}\text{Lu-PSMA}$, ^{90}Y -микросферы, ^{90}Y -зевалин и многие другие. Безальтернативным методом успешного лечения дифференцированного рака щитовидной железы и гипертиреоза (болезни Грейвса) запущенных стадий уже более 80 лет является радионуклидная терапия (РНТ) с радиофармпрепаратом (РФП) Na^{131}I .

В настоящее время на международных конгрессах и конференциях по ядерной медицине наибольшее число сообщений занимают работы по синтезу, доклиническим и клиническим испытаниям новых терапевтических радиофармпрепаратов. По литературным данным, (см., например, [1]), на 2022 г. известно о результатах 655 уже проведенных и пока еще выполняемых клинических испытаний радиофармпрепаратов для РНТ, причем к клиническому применению разрешены уже 27 терапевтических радиофармпрепаратов. В России функционируют 15 отделений РНТ в различных радиологических и онкологических клиниках, еще 8 находятся в стадиях проектирования, строительства и введения в эксплуатацию.

РНТ относится к разряду так называемой высокотехнологичной медицинской помощи, которая не может быть оказана в амбулаторном режиме [2]. Поэтому в отечественных клиниках лечение с использованием радиофармпрепаратов, меченных ^{188}Re , ^{223}Ra , выполняется в режиме одноступенчатой госпитализации, а с радиофармпрепаратами, меченными ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , — с многоступенчатой госпитализацией, причем в обоих случаях пациентов размещают только в помещениях подразделения РНТ (в так называемых «активных» палатах с радиационной защитой). В соответствии с нормативным документом [3] все эти помещения отделения РНТ должны быть оснащены системой спецканализации с несколькими баками-накопителями, в которых накапливаются ЖРО в виде экскретов от пациентов с последующей их выдержкой на радиоактивный распад.

Следует отметить, что МАГАТЭ не считает обязательным оснащение клиник ядерной медицины системой спецканализации [4]. В частности, в п. 4.280g этих рекомендаций указывается, что

«В большинстве ситуаций более целесообразным решением является разбавление и рассеивание ЖРО в системе непрерывной (хозяйственно-бытовой) канализации, а не концентрирование и хранение экскретов для распада». Такой подход характеризуется более высокой экономической эффективностью, сниженным уровнем профессионального облучения персонала отделений РНТ и радиоэкологической целесообразностью [5]. Тем не менее, отечественное законодательство в виде СанПиН [3], к сожалению, придерживается противоположной, то есть более консервативной, точки зрения.

При эксплуатации станции спецканализации с баками-накопителями неизбежно возникает вопрос определения оптимального интервала времени выдержки на распад, по истечении которого содержимое заполненного отходами бака будет иметь удельную радиоактивность ниже официально установленного уровня и может быть сброшено в хозяйственно-бытовую канализацию безопасно для населения и окружающей среды. Такой интервал должен быть именно оптимальным, чтобы снизить лучевую нагрузку на персонал и повысить пропускную способность как станции спецканализации в частности, так и всего отделения РНТ вообще. Правда, последний фактор актуален только тогда, когда количество баков-накопителей недостаточно, чтобы обеспечить замыкание полного цикла заполнения → хранение → безопасный сброс ЖРО в хозяйственно-бытовую канализацию. Но именно такая ситуация имеет место в подавляющем большинстве действующих в России отделений РНТ вследствие научно необоснованного ужесточения нормативов по сбросу ЖРО в 2013 г. в 150–200 раз (не процентов, а действительно раз!) [5].

Если лечение всех пациентов в данном подразделении РНТ выполняется с введением в организм только единственного терапевтического радиофармпрепарата, прежде всего Na^{131}I , то оптимальное время выдержки на распад легко рассчитывается по формуле:

$$T = \frac{1}{\lambda} \ln \frac{c(0)}{c^*}, \quad (1)$$

где:

T — интервал времени между моментом заполнения бака ($t = 0$) и моментом сброса из него распавшихся ЖРО ($t = T$), сут;

λ — постоянная радиоактивного распада радионуклида, сут⁻¹;

$c(0)$ — удельная радиоактивность ЖРО в момент времени $t = 0$, кБк/кг;

c^* — пороговое значение удельной радиоактивности, ниже которого ЖРО считаются нерадиоактивными и могут быть удалены в хозяйственно-бытовую канализацию, кБк/кг.

Значения c^* для терапевтических радионуклидов указаны в приложении 5 ОСПОРБ-99/2010 (в редакции 2013 г.) [6].

Но в последнее время отделения РНТ отечественных радиологических и онкологических клиник все чаще госпитализируют пациентов, которым лечение проводится с введением нескольких разных РФП, меченных различными радионуклидами, чаще всего ¹³¹I, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ²²³Ra. В такой ситуации определение оптимального времени выдержки смешанных ЖРО в баке-накопителе с неизвестными удельными радиоактивностями известных радионуклидов становится не только более актуальной, но и существенно более сложной задачей.

В связи с этим целью данного исследования является анализ существующей и разработка новых технологий определения оптимального времени выдержки на радиоактивный распад ЖРО смешанного радионуклидного состава в подразделениях радионуклидной терапии отечественных радиологических и онкологических клиник.

Материал и методы

В ОСПОРБ-99/2010 [6] указывается, что при невозможности определения суммы отношений удельных активностей радионуклидов к их предельным значениям, жидкие отходы, содержащие техногенные радионуклиды, только тогда относятся к радиоактивным, если удельная активность радионуклидов в отходах превышает 0,05 кБк/кг для альфа-излучающих радионуклидов и 0,5 кБк/кг — для бета-излучающих радионуклидов. Существующая технология безопасного удаления ЖРО на основе указанных ограничений состоит в назначении такого времени выдержки, которое априорно обеспечит соответствие этим ограничениям при любом радионуклидном составе сбрасываемых ЖРО. В частности, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ независимо от радионуклидного состава ЖРО назначен чрезмерно консервативный срок 120 сут, что соответствует 15 периодам полураспада ¹³¹I. После его завершения и однократной контрольной радиометрии пробы содержимое бака удаляют в хозяйственно-бытовую канализацию. По существу, такая технология сводится к тривиальному назначению времени выдержки на распад, но не к его научно обоснованному определению.

Рассмотрим несколько нетривиальных технологий достижения поставленной цели.

1. Радиометрия проб

Данная технология реализуется путем периодического отбора проб распадающихся ЖРО из заполненного бака-накопителя и последующих радиометрических измерений удельной радиоактивности этих проб. Решение о моменте сброса распавшихся ЖРО из бака-накопителя принимается по критерию 0,5 кБк/кг при наличии в баке β - γ -излучающих ¹³¹I, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu и критерию 0,05 кБк/кг при добавлении к ним α - β - γ -излучающего ²²³Ra [6].

2. Спектрометрия проб

Периодически отбираемые пробы ЖРО из заполненного бака можно подвергать не радиометрии, а спектрометрии по γ -излучению, а решение о моменте сброса принимать точно так же, как и при радиометрии проб, то есть по достижению наименьшей пороговой концентрации из всех радионуклидов в пробе.

3. Расчет концентраций при равномерном поступлении активности

Если технологии радиометрии и спектрометрии проб требуют для своей реализации проведения периодических измерений, то предлагаемая ниже технология является чисто расчетной.

Однако при таком подходе отсутствие измерительной информации приходится компенсировать определенными априорными предположениями. В качестве основного из них примем, что бак заполняется радиоактивными отходами от i -го радиофармпрепарата ($i = 1, \dots, m$) со средней скоростью w_i , которая рассчитывается по формуле:

$$w_i = \frac{1}{T^*} \sum_{j=1}^{N_i} q_{ij} x_{ij}, \quad (2)$$

где:

T^* — продолжительность заполнения со средней скоростью w_i (кБк/сут) рассматриваемого бака жидкими радиоактивными отходами, содержащими i -ый радионуклид ($i = 1, \dots, m$), сут;

q_{ij} — вводимая j -ому пациенту ($j = 1, \dots, N_i$) активность i -го радиофармпрепарата, кБк/чел.;

N_i — число пролеченных пациентов i -ым радиофармпрепаратом за промежуток времени T^* , чел.;

x_{ij} — доля введенной j -ому пациенту активности q_{ij} , попавшая с экскретами в бак-накопитель за время пребывания пациента в отделении РНТ.

Но если значения параметров T^* , i , N_i и q_{ij} известны, то значение x_{ij} для конкретного j -го пациента неизвестно в принципе, и относительно него можно делать только более-менее разумные предположения. Согласно литературным данным, оно варьирует в широком диапазоне (от $\sim 0,4$ до $\sim 0,9$) в зависимости от продолжительности госпитализации пациента, распространенности патологического процесса в организме больного, стадии и степени

тяжести заболевания, типа и активности введенного пациенту РФП, от состояния мочевого выделительной системы и других факторов. В рамках указанных допущений и обозначив $Q_i = \sum_j^{N_i} q_{ij}$, опишем процесс заполнения бака ЖРО с i -ым радионуклидом системой из двух линейных дифференциальных уравнений первого порядка:

$$\begin{aligned} \frac{dQ_i(t)}{dt} &= -\lambda_i Q_i(t) + w_i, 0 < t < T^* \\ \frac{dQ_i(t)}{dt} &= -\lambda_i Q_i(t), t \geq T^*, \end{aligned} \quad (3)$$

где $Q_i(t)$ — суммарная на момент времени t активность i -го радионуклида в ЖРО.

Тогда решение системы (3) есть:

$$\begin{aligned} Q_i(t) &= \frac{w_i}{\lambda_i} (1 - e^{-\lambda_i t}), 0 < t < T^* \\ Q_i(t) &= \frac{w_i}{\lambda_i} e^{-\lambda_i t}, t \geq T^*, \end{aligned} \quad (4)$$

Поскольку удельная радиоактивность (концентрация) есть $c_i(t) = Q_i(t)/V$, где V — объем бака в литрах (для водных ЖРО значения удельной и объемной радиоактивности численно совпадают), можно из второго уравнения формулы (4) определить время выдержки на распад T_i от исходной концентрации i -го радиофармпрепарата в баке $c_i(0)$ до достижения пороговой концентрации c_i^* :

$$T_i = \frac{1}{\lambda_i} \ln \frac{w_i}{\lambda_i V c_i^*}. \quad (5)$$

Проведя расчеты по формуле (5) для каждого из i -ых радионуклидов, можно определить оптимальное время выдержки как максимальное из всех T_i , то есть $T = \max\{T_i\}$.

4. Расчет концентраций по остаточной активности в теле пациента

Данная технология основана на том, что при выписке из отделения РНТ больной уносит в своем теле остаточную активность от введенного радиофармпрепарата, и ее можно определить с использованием результатов дозиметрических измерений γ -излучения от тела больного, по которым судят о радиационной безопасности регулярных и эпизодических контактов данного больного с отдельными лицами из населения, прежде всего с родственниками и близкими пациента. С другой стороны, разность между активностью введенного в организм радиофармпрепарата и остаточной активностью радиофармпрепарата в теле больного позволяет определить активность, экскретированную в виде ЖРО от данного пациента в бак-накопитель.

Предлагаемая технология реализуется путем следующих процедур:

- при выписке j -го больного, пролеченного i -ым радиофармпрепаратом, регистрируется мощность AMBIENTНОГО эквивалента дозы (МАЭД_{ij})

γ -излучения на расстоянии 1 м от тела пациента P_{ij} ;

- рассчитывается остаточная активность r_{ij} i -го радиофармпрепарата в теле j -го больного при выписке по формуле:

$$r_{ij} = \frac{R_i^* P_{ij}}{P_i^*}, \quad (6)$$

где R_i^* и P_i^* — указанные в нормативном документе [7] пороговые значения остаточной активности и МАЭД i -го РФП в теле j -го больного при его выписке из отделения РНТ соответственно;

- рассчитывается концентрация в ЖРО i -радиофармпрепарата, накопленных в баке на момент его заполнения T^* по формуле:

$$c_i(T^*) = \frac{1}{V} \sum_{j=1}^{N_i} (q_{ij} - r_{ij}) e^{-\lambda_i t_{ij}}, \quad (7)$$

где помимо указанных выше параметров, величина t_{ij} есть интервал времени между моментом введения активности q_{ij} i -го радиофармпрепарата в тело j -го больного и моментом заполнения бака;

- по формуле (1) определяется время выдержки на распад T_i от исходной концентрации i -го радиофармпрепарата в баке $c_i(0) \equiv c_i(T^*)$ до достижения пороговой концентрации c_i^* ;
- проводятся расчеты по формуле (1) для каждого из i -ых радиофармпрепаратов, после чего определяется оптимальное время выдержки T как максимальное из всех T_i , то есть $T = \max\{T_i\}$.

5. Расчет концентраций по результатам однократной дозиметрии бака-накопителя

Технологии 3 и 4 требуют для своей реализации рассмотрения предыстории заполнения бака с накоплением большого количества расчетных и (или) экспериментальных данных. Однако имеется возможность отказаться от такого подхода на основе однократного дозиметрического измерения уже накопленной в баке радиоактивности, но с использованием некоторого упрощающего допущения.

Предлагаемая технология реализуется путем следующих процедур:

- проводится измерение МАЭД γ -излучения P_i заполненного ЖРО бака-накопителя с расположением детектора дозиметра в какой-либо фиксированной точке места стыка днища бака и его цилиндрической боковой поверхности;
- предполагается, что в составе накопленных в баке ЖРО на момент измерения $t = 0$ имеются отходы только с i -ым радионуклидом;
- в рамках этого допущения рассчитывается концентрация ЖРО $c_i(0)$ в баке по формуле:

$$c_i(0) = \frac{n P_i}{\Gamma_{Hi} G_i}, \quad (8)$$

где: n — коэффициент, согласующий размерности входящих в формулу (8) величин;

P_i — МАЭД в единицах мкГр/час; Γ_{Hi} — гамма-постоянная по эквивалентной дозе [8] i -го радионуклида в единицах мкЗв·м²/час·МБк; данные по гамма-постоянным для более чем 1100 радионуклидов табулированы в рекомендациях [9]; G_i — геометрический фактор выхода γ -излучения из цилиндрического источника с самопоглощением излучения, каким и является бак-накопитель в системах спецканализации отделений РНТ; данные по значениям G_i в широком диапазоне геометрий цилиндрических источников и энергии γ -излучения табулированы в монографии [10];

- по формуле (1) определяется время выдержки на распад T_i от исходной концентрации i -го радиофармпрепарата в баке $c_i(0)$ до достижения пороговой концентрации c_i^* ;
- проводятся расчеты по формуле (1) для каждого из i -ых радиофармпрепаратов, после чего определяется оптимальное время выдержки T как максимальное из всех T_i , то есть $T = \max\{T_i\}$.

6. Расчет концентраций по результатам многократной дозиметрии бака-накопителя

Данная технология является развитием предыдущей и также основана на проведении дозиметрических измерений, но не однократных, а многократных. Это позволяет избавиться от всех упрощающих допущений и определить оптимальное время выдержки с максимально возможной точностью.

Предлагаемая технология реализуется путем следующих процедур:

- если в баке-накопителе находятся ЖРО с m радионуклидами, то проводят m измерений МАЭД γ -излучения в одной и той же геометрии с расположением детектора дозиметра в какой-либо фиксированной точке места стыка днища бака и его цилиндрической боковой поверхности;
- измерение проводят в момент времени заполнения бака $t_1 = 0$, далее его повторяют в моменты $t_2 = T_{1/2}, t_3 = 2T_{1/2}, \dots, t_m = (m - 1)T_{1/2}$, где $T_{1/2}$ — период полураспада наиболее долгоживущего радионуклида из всех содержащихся в баке ЖРО с m радионуклидами; фиксируются значения МАЭД $P_1, P_2, P_3, \dots, P_m$; однако моменты измерений могут быть выбраны и произвольным образом с учетом конкретной производственной ситуации;
- формируется система линейных алгебраических уравнений вида:

$$\sum_{i=1}^m a_{ij}x_i = P_j, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, m, \quad (9)$$

где неизвестные величины x_i представляют собой искомые концентрации радионуклидов в нулевой момент времени:

$$x_i = c_i(0), i = 1, \dots, m, \quad (10)$$

а коэффициенты a_{ij} вычисляются по формуле:

$$a_{ij} = n\Gamma_{Hi}G_i e^{-\lambda_i t_j}, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, m, \quad (11)$$

где все параметры описаны в пояснении к формуле (8). Поскольку геометрия всех измерений остается одной и той же, значения факторов G_i будут различаться только за счет зависимости коэффициента ослабления μ_i в водной среде от энергии γ -излучения i -го радионуклида;

- система линейных уравнений (9) решается либо методом наименьших квадратов (МНК) либо по правилу Крамера:

$$x_i = \frac{1}{\det A} (A_{1i}P_1 + A_{2i}P_2 + \dots + A_{mi}), \quad (12)$$

где $\det A$ — детерминант системы (9), а A_{ij} — алгебраическое дополнение, получаемое заменой i -го столбца в детерминанте столбцом P_j .

- с использованием полученных данных (10) по формуле (1) определяется время выдержки на распад T_i от исходной концентрации i -го радионуклида в баке $c_i(0)$ до достижения пороговой концентрации c_i^* ;
- проводятся расчеты по формуле (1) для каждого из m радионуклидов, после чего определяется оптимальное время выдержки T как максимальное из всех T_i , то есть $T = \max\{T_i\}$.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа функциональных возможностей, точности, достоинств и недостатков существующей технологии и предложенных 6 технологий определения оптимального времени выдержки на распад свидетельствуют о следующем.

Относительно существующей технологии следует указать, что она представляет собой фактически назначение, а не научное определение необходимого времени выдержки накопившихся в баке ЖРО на распад, в связи с чем решение поставленной нами задачи становится тривиальным. При этом такое назначенное значение времени выдержки T будет заведомо сильно завышенным, то есть неоптимальным, хотя трудоемкость данной технологии сравнительно невелика.

Значение времени выдержки, получаемое с помощью технологии многократной радиометрии проб, также будет существенно завышенным. Кроме того, оно не будет иметь прогностического значения, поскольку запоздалое решение на сброс принимается уже по факту состоявшегося распада всех радионуклидов в составе ЖРО. Кроме того, остается неясным, на фотопик какого радионуклида надо настраивать радиометр в процессе периодических измерений: в разные моменты выдержки на распад в баке будут содержаться ЖРО с непредсказуемо изменяющимися во времени концентрациями радионуклидов с разными периодами полураспада. При отсутствии правильной настройки

получаемые результаты радиометрии проб будут характеризоваться неконтролируемой погрешностью. Учитывая эти обстоятельства, для снижения трудоемкости определения времени выдержки в рамках такого подхода, выгоднее просто от него отказаться и использовать описанную выше существующую технологию назначения времени выдержки с однократным контролем общей удельной радиоактивности ЖРО по завершению этого времени.

Основной недостаток технологии многократной спектрометрии проб ЖРО из бака — чрезмерная трудоемкость обработки результатов измерений спектров γ -излучения. Дело в том, что спектры каждого из наиболее используемых для РНТ радионуклидов ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{223}Ra содержат γ -линии со значениями энергии, близкими друг к другу, что приводит к их наложению этих линий друг на друга. Для обработки таких спектров и выделения тех фотопиков, по которым должны оцениваться удельные радиоактивности этих радионуклидов, необходимо иметь соответствующее нестандартное программное обеспечение. При этом спектрометр (например, обычный ОФЭКТ/КТ-сканер) должен быть предварительно откалиброван в единицах кБк/кг для каждого из имеющихся в составе ЖРО радионуклидов. Несмотря на повышение информативности получаемых данных по сравнению с радиометрией, конечный результат при спектрометрии по-прежнему будет завышенным и не будет иметь прогностической ценности. Реализация спектрометрии проб ЖРО требует высокой квалификации проводящего измерения медицинского физика, и поэтому технология спектрометрии проб должны быть оценена как экономически неэффективная. Кроме того, технологии радиометрии и спектрометрии доставляют персоналу тактильный и обонятельный дискомфорт и чреваты возникновением радиоактивного загрязнения измерительной аппаратуры.

К достоинствам чисто расчетного подхода к определению оптимального времени выдержки на распад следует отнести только отсутствие необходимости измерений, но недостатков здесь гораздо больше:

- 1) предположение о постоянной скорости поступления общей радиоактивности в бак, хотя она заведомо непостоянная;
- 2) эвристическое предположение о конкретных значениях параметра этой скорости x_j ;
- 3) предположение о мгновенности акта выведения радиофармпрепарата из тела больного, хотя эта скорость уменьшается со временем в течение всего времени госпитализации;
- 4) необходимость сбора и накопления данных q_{ij} для каждого j -го пациента и i -го радиофармпрепарата за весь период заполнения бака T^* .

В результате значение оптимального времени выдержки T будет определено с неконтролируемой погрешностью.

По сравнению с другими технологиями определение времени выдержки с использованием данных по остаточной активности в теле выписываемых из отделения РНТ пациентов отличается сравнительной простотой дозиметрических измерений и учетом радиоактивного распада от момента попадания в бак ЖРО от каждого больного до момента заполнения бака. Однако имеют место следующие недостатки:

- 1) неточное определение МАЭД при выписке больного за счет достаточно произвольной и плохо воспроизводимой геометрии дозиметрических измерений;
- 2) необходимость сбора и систематизации большого количества данных по активностям q_{ij} , r_{ij} , мощности дозы МАЭД $_{ij}$ и временных интервалов t_{ij} ;
- 3) в бак-накопитель могут поступать ЖРО не только из «активных» палат от больных, но и от других процедур, например от дезактивации рабочих поверхностей оборудования и влажной уборки помещений отделения РНТ.

При реализации технологии определения времени выдержки по результатам однократной дозиметрии бака-накопителя в момент его заполнения отсутствует необходимость накопления и систематизации данных, характеризующих процесс заполнения бака, а сам расчет оптимального времени выдержки выполняется всего по двум простым формулам с табулированными параметрами. Трудоемкость измерений также минимальна, поскольку выполняется лишь однократное измерение мощности дозы излучения от только что заполненного бака. При этом точность определения времени выдержки на распад будет максимально возможной, если бак заполняется ЖРО с единственным радионуклидом. Но при наличии в баке ЖРО с несколькими радионуклидами получаемая оценка продолжительности выдержки все же будет завышенной.

Наконец, технология определения оптимального времени выдержки по результатам многократной дозиметрии бака с ЖРО не базируется на упрощающих допущениях вообще, не требует для своей реализации предварительного получения и систематизации каких-либо радиометрических или дозиметрических данных, собираемых на стадии заполнения бака-накопителя. Если в накопленных ЖРО присутствуют только 2 или 3 радионуклида (а именно так чаще всего бывает на практике), то требуется провести всего лишь 2 или 3 простых измерения МАЭД γ -излучения в различные моменты времени выдержки на распад. Если в составе ЖРО доминирует какой-либо один сравнительно долгоживущий радионуклид, например ^{131}I , то данная технология свертывается в более простую

технологии № 5, то есть с однократным дозиметрическим измерением в нулевой момент времени, когда бак заполнен полностью.

К недостаткам предложенных технологий однократной и многократной дозиметрии № 5 и 6 относится необходимость учета лабораторного фона в помещении станции спецканализации. Влияние радиационного фона особенно заметно при проведении измерений в те моменты времени, когда для измеряемого заполненного бака уровень МАЭД становится сопоставимым с уровнем фона от другого заполняемого бака, расположенного поблизости от измеряемого. Тем не менее, уровень фона можно существенно снизить путем выбора такой точки измерений, чтобы измеряемый бак служил поглотителем γ -излучения, выходящего из соседнего бака с накапливаемыми ЖРО, и (или) путем избирательного экранирования боковой поверхности детектора дозиметра.

Априорно рассуждая, можно утверждать, что технологии № 5 и 6 обладают несомненными преимуществами по сравнению с остальными 4 технологиями, описанными выше. Тем не менее, рекомендовать их использование в практике обращения с ЖРО нельзя без соответствующей экспериментальной проверки.

С целью определения возможности использования технологий № 5 и 6 для решения задачи оптимизации времени сброса распавшихся ЖРО была проведена их экспериментальная проверка на станции спецочистки отделения радионуклидной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.

В исследуемый бак-накопитель № 1 собирались ЖРО со следующими радионуклидами: ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu . В соответствии с описанной технологией № 6 для определения концентрации радионуклидов в момент заполнения бака-накопителя было необходимо провести минимум 3 измерения МАЭД γ -излучения в процессе выдержки накопленных ЖРО на распад. Для более точной оценки было проведено большее количество измерений, чем того требует данная технология. В процессе хранения содержимое в баке-накопителе ЖРО обычно перемешивается каждые 3 часа, перед измерениями проводилась аэрация содержимого и его перемешивание в течение 15 минут. Это позволило считать концентрации радионуклидов постоянными по всему заполненному объему бака-накопителя.

Схема геометрии измерений МАЭД приведена на рис. 1. Стенка бака-накопителя в нижней части основания имеет толщину в 2 см (материал пластик). Измерения проводились у дна практически вплотную к стенке бака с ЖРО (точка А на рис. 1) неэкранированным детектором в плоскости основания, а также и на расстоянии 30 см от стенки бака (расстояние до оси бака 2,1 м). Место расположения детектора было выбрано таким образом, чтобы содержимое измеряемого бака № 1 позволило гаран-

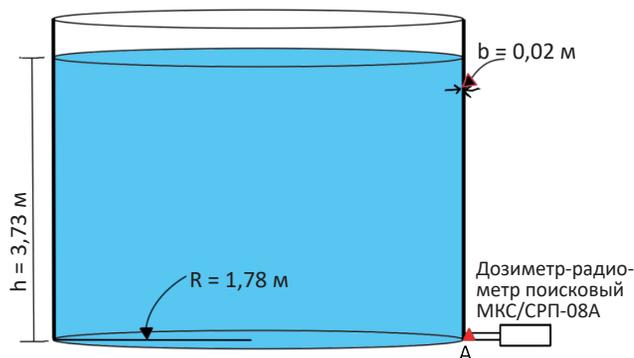


Рис. 1. Схема геометрии измерений

Fig. 1. Geometry diagram of measurements

тировать полное поглощение γ -излучения от другого такого же бака № 2, который находился в стадии постепенного заполнения.

МАЭД γ -излучения фиксировались дозиметром-радиометром МКС/СРП-08А с блоком детектирования БДСП-025-01А производства НТЦ «Амплитуда» (Россия) с детектором гамма-излучения на основе скинтилляционного кристалла NaI(Tl). В соответствии с паспортными данными, пределы допускаемой основной относительной погрешности измерения МАЭД для дозиметра-радиометра МКС/СРП-08А составляют $\pm 15\%$.

Связь между мощностью дозы и объемной активностью источника цилиндрической формы с учетом самопоглощения и рассеяния в геометрии измерения, представленной выше, определяется следующей формулой ([10], формула 2.20, стр. 58):

$$P_{Ai} = 2n\Gamma_{Hi}c_iRf(k,\mu_iR)G_1(k,p,\mu_iR), \quad (13)$$

где:

P_{Ai} — вклад в мощность дозы в точке измерения А от i -ого нуклида; Γ_{Hi} — гамма-постоянная по эквивалентной дозе для i -ого нуклида; c_i — объемная активность этого радионуклида в цилиндрическом баке; R — радиус цилиндра; μ_iR — радиус цилиндра в длинах свободного пробега γ -квантов; $G_1(k,p,\mu_0R)$ — функция, определяющая выход нерассеянного γ -излучения из цилиндрического источника без самопоглощения в радиальном направлении; $f(k,\mu_iR)$ — фактор самопоглощения.

Значения функции $G_1(k,p,\mu_1R)$ приведены в [10] (Приложение, табл. 9). В геометрии расположения детектора в соответствии с рис. 1 параметры $k = h/R$ и $p = b/R$ равны 2,07 и 1 соответственно. При измерении на расстоянии 30 см от поверхности бака параметры $k = h/R$ и $p = b/R$ равны 2,07 и 1,17 соответственно. Параметр μ_iR для каждого радионуклида индивидуальный. Тогда выражение для объемной концентрации i -ого нуклида имеет вид:

$$c_i = \frac{nP_{Ai}}{2R\Gamma_{Hi}f(k,\mu_iR)G_1(k,p,\mu_iR)}. \quad (14)$$

Коэффициент n , согласующий размерности в формулах (8), (13) и (14), составляет $n = 2,7 \times 10^{-8}$ (переход от единиц $\text{Р} \times \text{см}^2 / \text{мКи} \times \text{ч}$ к единицам $\text{мкЗв} \times \text{м}^2 / \text{Бк} \times \text{ч}$ [9]).

В соответствии с историями болезни пациентов, пролеченных за время заполнения бака, в бак № 1 за время его наполнения поступило существенно менее суммарных введенных больным активностей 8 ГБк ^{153}Sm , 960 ГБк ^{177}Lu и 600 ГБк ^{131}I , поскольку большая часть введенной активности осталась в организме больных. Объем ЖРО в баке составлял 37,1 м³. Следовательно, концентрации заведомо не могут превышать значений 0,22, 25,7 и 16,1 ГБк/м³ для указанных радионуклидов соответственно. Результаты измерений МАЭД (с учетом фоновых значений) для 7 фиксированных значений времени относительно момента заполнения и отключения бака-накопителя для его выдержки на распад, а также рассчитанные по формуле (11) значения коэффициентов системы уравнений (9) представлены в табл. 1.

При использовании всех возможных комбинаций трех из семи уравнений и решении их методом Крамера были получены только те решения системы (9), которые имели отрицательные значения концентраций для радионуклидов ^{153}Sm и ^{177}Lu , не имеющие физического смысла.

С целью преодолеть это затруднение была сделана попытка решить систему уравнений (9) методом наименьших квадратов (МНК) для всех 7 уравнений одновременно с целью максимально близко описать зависимость МАЭД от времени выдержки. При использовании результатов измерений МАЭД, указанных в табл. 1, МНК дает следующие расчетные значения для начальных концентраций в баке № 1 (табл. 2).

Через 3 мес измерения по той же технологии для 11 моментов времени были повторены уже с

другим баком-накопителем № 2, содержащим 0 ГБк ^{153}Sm , менее 1200 $^{177}\text{ГБк}$ ^{177}Lu и менее 768 ГБк ^{131}I . Однако при решении системы линейных уравнений (9) и методом Крамера, и посредством МНК были снова получены отрицательные значения концентрации для ^{177}Lu . Поэтому время выдержки на распад по-прежнему было установлено только по концентрации ^{131}I , которое составило 74 сут.

Объяснение этому, несколько неожиданному, эффекту следует искать в определенном несоответствии физико-технических характеристик использованного средства измерений, а именно дозиметра-радиометра МКС/СРП-08А, реальному радиационному полю заполненного бака-накопителя. Наличие отрицательных членов в левой части уравнений (9) означает, что значения МАЭД в правой части уравнений занижены. Такое занижение обусловлено следующими причинами:

- заводская калибровка дозиметра в единицах МАЭД проводится обычно с шаровым тканеэквивалентным фантомом МКРЕ в широком мононаправленном пучке γ -излучения ^{137}Cs с энергией 664 кэВ, то есть в условиях, далеких от имеющих место в данной работе;
- водное содержимое бака-накопителя приводит к преобладанию комптоновского эффекта при транспорте γ -излучения внутри бака и, следовательно, к возрастанию доли низкоэнергетических квантов в спектре радиации;
- в свою очередь, значительные размеры бака-накопителя как объемного источника γ -излучения приводят к многократному рассеянию квантов, что обуславливает резкое возрастание доли радиации с энергией 10–50 кэВ, выходящей наружу из бака, по сравнению с исходными спектрами γ -излучения радионуклидов;

Таблица 1. Результаты измерений МАЭД и рассчитанные коэффициенты a_{ij} системы линейных уравнений (9)
Table 1. Results of measurements of the ambient dose equivalent rate (ADER) and calculated coefficients a_{ij} of the system of linear equations (9)

j	Время измерения относительно момента первоначального измерения МАЭД, часы	МАЭД γ -излучения P_j , мкЗв/ч	$a_{1,j}10^{-9}$ (^{131}I)	$a_{2,j}10^{-9}$ (^{153}Sm)	$a_{3,j}10^{-9}$ (^{177}Lu)
1	0,0	65,00	572,57	99,05	34,2
2	194,5	42,97	284,21	5,39	14,69
3	364,5	28,40	154,09	0,42	7,02
4	529,3	13,90	85,11	0,04	3,43
5	649,2	10,93	55,28	0,01	2,04
6	697,5	8,36	46,45	0	1,65
7	985,2	4,19	16,48	0	0,47

Таблица 2. Полученные методом наименьших квадратов значения начальных концентраций радионуклидов
Table 2. Values of initial radionuclide concentrations obtained by the least squares method

Радионуклид	Концентрация радионуклида в момент времени $t=0$, ГБк/м ³	Время выдержки на распад до минимально значимой активности (МЗУА), сут
^{131}I	0,271	70,0
^{153}Sm	-0,035	—
^{177}Lu	-2,528	—

Таблица 3. Результаты расчетов времени выдержки в предположении наличия в баке № 1 единственного радионуклида

Table 3. Results of calculations of the holding time assuming the presence of a single radionuclide in tank No. 1

Нуклид	Теоретически максимально возможные концентрации нуклидов в баке в момент заполнения бака, ГБк/м ³	Концентрация нуклида в момент времени $t = 0$, ГБк/м ³ в рамках технологии № 5		Время выдержки на распад до МЗУА, сут	
		Максимальное значение	Среднее значение	Максимальное значение	Среднее значение
¹³¹ I	16,1	0,254	0,171	70,0	64,7
¹⁵³ Sm	0,22	1093,0	300,7	31,0	21,4
¹⁷⁷ Lu	25,7	8,912	4,47	61,0	60,5
Время выдержки на распад (максимальное значение), сут				70,0	

- в соответствии с паспортными данными, у дозиметра-радиометра МКС/СРП-08А нижняя граница диапазона энергий регистрируемого γ -излучения составляет всего 50 кэВ, из-за чего указанные низкоэнергетические кванты не проходят через упаковку сцинтилляционного кристалла NaI(Tl) и не дают соответствующего вклада в показания измерителя МАЭД; наиболее вероятно, что именно этот эффект является основной причиной занижения регистрируемых значений МАЭД;
- для любых дозиметров погрешность измерений МАЭД при энергиях вблизи нижней границы допустимого диапазона резко возрастает и начинает существенно отличаться от паспортных значений, в том числе и вследствие анизотропии чувствительности детектора;
- о наличии такого существенного хода с жесткостью у сцинтилляционного дозиметра с кристаллом NaI(Tl) свидетельствуют также и литературные данные, например [11].

Таким образом, технология № 6 многократных дозиметрических измерений, теоретически близкая к идеальной, оказалась несостоятельной при ее практической реализации. В связи с этим для достижения поставленной цели была сделана попытка использования теоретически менее точной технологии № 5 однократных дозиметрических измерений как менее чувствительной к неточности результатов измерений МАЭД. Дело в том, что при расчетах по формуле (14) проанализированное выше занижение показаний МАЭД будет частично или, может быть, полностью компенсироваться предположением о том, что вся общая радиоактивность в баке обусловлена лишь единственным радионуклидом.

Тогда в любой момент времени можно определить по формуле (14) начальную концентрацию и получить значение времени выдержки на распад, как среднее или максимальное рассчитанное время. Были получены результаты, представленные в табл. 3.

Таким образом, для обеих рассмотренных технологий результат одинаков: утилизировать содержимое бака № 1 как нерадиоактивные отходы

можно через 70 сут после заполнения бака. Для бака № 2 время выдержки по технологии № 6 составило 74 сут, а по технологии № 5 — 67 сут.

Полученные по обеим технологиям результаты — 70 сут (для бака № 1) и 74/67 сут (для бака № 2) выдержки на распад содержимого бака значительно меньше значения, указанного в проектной документации для станции спецочистки и составляющей 100 сут. И, тем более, меньше значения 120 сут, установленного по внутреннему протоколу службы радиационной безопасности НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Выводы

1. Существующая технология установления времени выдержки на распад ЖРО смешанного радионуклидного состава обуславливает чрезмерно длительное пребывание в баке-накопителе уже распавшихся ЖРО, что экономически неэффективно, приводит к нежелательным и даже опасным биохимическим реакциям в органическом содержимом бака, а также к неоправданному возрастанию уровня профессионального облучения персонала, занятого эксплуатацией оборудования на станции спецканализации.

2. Предложенные технологии многократной радиометрии и спектрометрии проб содержимого бака-накопителя отличаются чрезмерной трудоемкостью, экономической неэффективностью и возможностью радиоактивного загрязнения измерительной аппаратуры, хотя и обеспечивают необходимую точность апостериорного (но не априорного, то есть не прогностического!) определения времени выдержки на распад.

3. Расчетная технология определения времени выдержки не требует проведения каких-либо измерений, но ее трудоемкость чрезмерно велика из-за необходимости сбора и обработки большого количества данных об активности радиофармпрепаратов, вводимых всем госпитализированным больным, а точность слишком сильно зависит от эвристического выбора постоянной скорости выведения радиофармпрепарата из тела больного.

4. Технология определения времени выдержки на основе данных по остаточной активности еще более трудоемка, поскольку для своей реализации требует данных не только по вводимой активности, но и по остаточной активности для каждого выписываемого больного, причем точность получаемого конечного результата будет невысокой из-за вариабельности геометрии дозиметрии тела пациента при его выписке.

5. Технология однократной дозиметрии в момент окончания заполнения бака отличается минимально возможной трудоемкостью, но при смешанном радионуклидном составе ЖРО получаемая оценка времени выдержки может быть несколько завышенной, хотя и обладающей прогностической ценностью, в связи с чем данная технология рекомендуется к практическому применению.

6. Технология многократной дозиметрии бака-накопителя более трудоемка, чем однократная дозиметрия, как по проведению измерений, так и по объему требуемых расчетов, при этом давая для некоторых радионуклидов не имеющие физического смысла отрицательные концентрации, хотя и позволяет получить одинаковые с технологией № 5 результаты времени выдержки.

Список литературы / References

1. ICRU Report 96. Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. Journal of ICRU. 2021; 21(1).
2. Приказ Министерства здравоохранения России № 930н от 24.12.2014 «Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы». Order of the Ministry of Health of Russia No. 930n dated December 24, 2014 "On approval of the Procedure for organizing the provision of high-tech medical care using a specialized information system" (In Russ.).
3. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. СанПиН 2.6.2368-07. Hygienic requirements for ensuring radiation safety during radiation therapy using open radionuclide sources. SanPiN 2.6.2368-07 (In Russ.).
4. Радиационная защита и безопасность при медицинском использовании ионизирующего излучения. МАГАТЭ, Вена, 2023. STI/PUB/1775. Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. IAEA, Vienna, 2023. STI/PUB/1775 (In Russ.).
5. Наркевич Б.Я. Актуальные вопросы обращения с радиоактивными отходами в ядерной медицине. Радиоактивные отходы. 2022;1(18):28-37. Narkevich B.Ya. Topical issues of radioactive waste management in nuclear medicine. Radioactive Waste. 2022;1(18):28-37 (In Russ.).
6. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612-10.

(в ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного гос. санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).

Basic sanitary rules for ensuring radiation safety OSPORB-99/2010. SP 2.6.1.2612-10. (by amendments No. 1, approved by the decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of September 16, 2013 No. 43) (In Russ.).

7. Проект постановления Главного государственного санитарного врача РФ «Об утверждении санитарно-эпидемиологических требований в области радиационной безопасности» <https://base.garant.ru/56857951/?ysclid=lfvce474hu469888445>
Draft decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation "On approval of sanitary and epidemiological requirements in the field of radiation safety" <https://base.garant.ru/56857951/?ysclid=lfvce474hu469888445> (In Russ.).
8. Машкович ВП, Кудрявцева АВ. Защита от ионизирующих излучений: Справочник. 4-е изд. М.: Энергоатомиздат. 1995. Mashkovich VP, Kudryavtseva AV. Protection from Ionizing Radiation: Handbook. 4th ed. Moscow. 1995 (In Russ.).
9. Smith DS, Stabin MG. Exposure Rate Constants and Lead Shielding Values for Over 1,100 Radionuclides. Health Phys. 2012;102(3):271-91.
10. Гусев НГ, Ковалев ЕЕ, Осанов ДП, Попов ВИ. Защита от излучения протяженных источников. М.: Госатомиздат. 1961. Gusev NG, Kovalev EE, Osanov DP, Popov VI. Protection against Radiation from Extended Sources. Moscow. 1961. (In Russ.).
11. Климанов ВА, Крамер-Агеев ЕА, Смирнов ВВ. Радиационная дозиметрия. М.: НИЯУ МИФИ. 2014. Klimanov VA, Kramer-Ageev EA, Smirnov VV. Radiation Dosimetry. Moscow. 2014. (In Russ.).

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contribution

Article was prepared with equal participation of the authors.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Наркевич Борис Ярославович — д.т.н., профессор, научный консультант отделения радионуклидной диагностики № 1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, президент Ассоциации медицинских физиков России, SPIN-код: 4931-8394, Researcher ID: I-8311-2017.

Рыжов Сергей Анатольевич — главный внештатный специалист Минздрава России по радиационной гигиене и медицинской физике, вице-президент Ассоциации медицинских физиков России заместитель главного врача, начальник отдела радиационной безопасности и медицинской физики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, SPIN-код: 6595-4011.

Смирнов Георгий Юрьевич — медицинский физик отделения радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Гелиашвили Тамара Мамуковна — к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, врач-радиолог, врач-онколог; eLibrary SPIN: 5217-6844.

Information about the authors

Contact: Boris Ya. Narkevich narvik@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4293-7358>,
Sergey A. Ryzhov <https://orcid.org/0000-0002-0640-7368>
Tamara M. Geliashvili <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Тип статьи: Обзор литературы
Поступила: 16.06.2024
Принята к публикации: 10.08.2024
Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Article type: Literature review
Received: 16.06.2024
Accepted for publication: 10.08.2024
Published online: 26.09.2024

ДОБАВОЧНАЯ СЕЛЕЗЕНКА В ВОРОТАХ ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Медведева Б.М. ✉, Даренская А.Д., Кропотов П.С., Крылов А.С.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

✉ Медведева Бэла Михайловна; m-diagnostica@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Данная статья посвящена такой врожденной аномалии развития человека, как добавочная селезенка. В статье рассматриваются основные причины ее возникновения, указаны наиболее частые локализации, обсуждаются вопросы сложности диагностики, продемонстрированы современные возможности медицинской визуализации при дифференциальной диагностике данной патологии с другими объемными образованиями брюшной полости, а также приводится клиническое наблюдение добавочной селезенки, располагающейся в атипичном месте — в воротах печени, что является казуистической редкостью. Статья иллюстрирована оригинальными компьютерными и магнитно-резонансными томограммами, а также изображениями радионуклидных исследований.

Ключевые слова: добавочная селезенка, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, сцинтиграфия, бромезида, технефит

Для цитирования: Медведева Б.М., Даренская А.Д., Кропотов П.С., Крылов А.С. Добавочная селезенка в воротах печени: клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):82-86.
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-82-86>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | CLINICAL CASES

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-82-86>

AN ACCESSORY SPLEEN IN THE LIVER GATE: A CLINICAL CASE REPORT

Bela M. Medvedeva ✉, Anna D. Darenskaya, Pavel S. Kropotov, Alexander S. Krylov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, Russia 115522

✉ Bela M. Medvedeva; m-diagnostica@yandex.ru

ABSTRACT

This article is dedicated to such a congenital anomaly of human development as an accessory spleen. In our article we discuss the main causes of its occurrence, indicate the most frequent localizations, discuss the complexity of diagnosis, and demonstrate the modern possibilities of medical imaging in differential diagnosis of this pathology with other neoplasms of the abdominal cavity. Moreover, we present a clinical case of an accessory spleen located in an atypical place — in the liver gates, which is a rare finding. The article is illustrated with original computed tomography, magnetic resonance imaging, and radionuclide studies scans.

Key words: accessory spleen, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography, scintigraphy, bromeside, technefit

For citation: Medvedeva B.M., Darenskaya A.D., Kropotov P.S., Krylov A.S. An Accessory Spleen in the Liver Gate: a Clinical Case Report. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):82-86. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-82-86>

Введение

Добавочная селезенка (ДС) встречается довольно часто — в 10–15 % случаев (по данным аутопсийных исследований) [1]. Наиболее часто она располагается в воротах селезенки [1]. Возможна локализация ДС в паренхиме различных органов (печени [2], поджелудочной железы [3]), в забрюшинном пространстве [4, 5], а также в малом тазу [6, 7].

Если ДС располагается вблизи основного органа, то трудностей в ее диагностике, как правило, не встречается, но в случае ее расположения, например, в воротах печени сложности могут возник-

нуть, в частности, из-за малой осведомленности врачей о подобной локализации данной патологии. Кроме того, при атипичном расположении ДС ошибочно может быть принята за первичную злокачественную опухоль или расценена как результат метастазирования различных злокачественных новообразований [3]. Ошибочная диагностика зачастую приводит к неоправданным хирургическим вмешательствам с большим объемом резекции [3–4].

В связи с существующими трудностями диагностики и редким вариантом локализации приводим собственное клиническое наблюдение ДС в воротах печени.

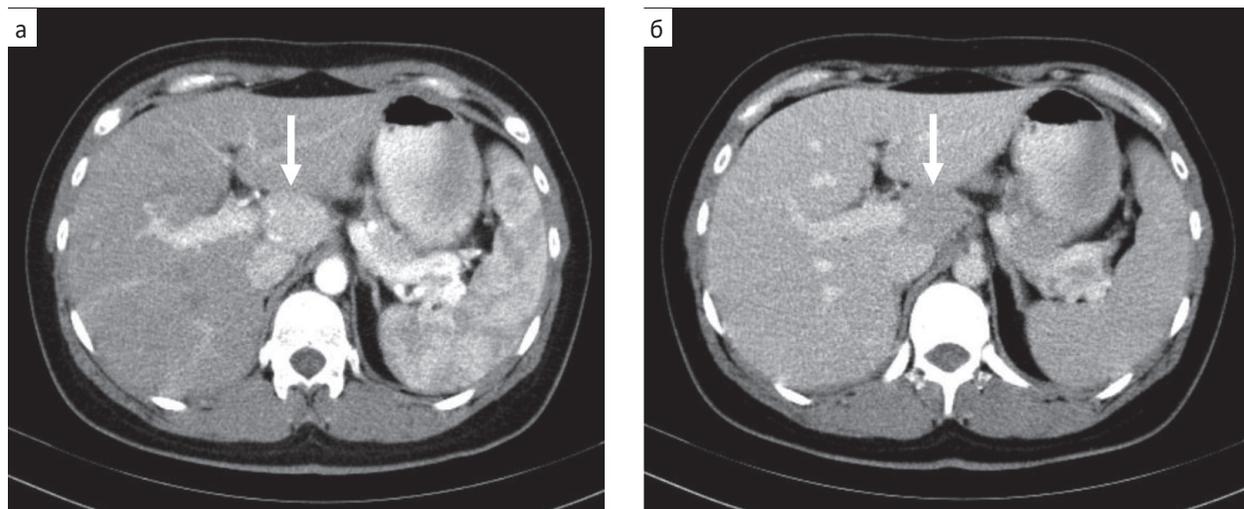


Рис. 1. На аксиальных КТ-срезах в артериальную фазу (а) и венозную фазу (б) в воротах печени определяется объемное образование, с четкими контурами, которое контрастируется подобно ткани селезенки (стрелки)

Fig. 1. Axial contrast-enhanced CT images in the arterial (a) and venous (б) phases show a well-defined lesion in the liver gates (arrows), with enhancement similar to that of a normal spleen

Клиническое наблюдение

У пациентки М., 33 лет, без клинически значимых сопутствующих заболеваний, проходившей плановое медицинское обследование по месту жительства, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) выявлено объемное образование в воротах печени.

Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России для установления диагноза и определения дальнейшей тактики ведения и лечения. Жалоб на момент осмотра активно не предъявляла. Имела отягощенную наследственность: у бабушки по материнской линии — гепатоцеллюлярный рак, от которого она скончалась в возрасте 69 лет.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) с внутривенным (в/в) контрастированием, в воротах печени определялось гипervasкулярное объемное образование, размером до 4,0 см, с ровными, достаточно четкими контурами, в толще которого визуализировались извитые артериальные сосуды. Объемное образование тесно прилежало к паренхиме S1 и S3 печени (рис. 1).

Учитывая наличие у пациентки рентгенологической картины гипervasкулярной опухоли в гепатодуоденальной области, без четкой органной принадлежности, был выстроен дифференциально-диагностический ряд: парагангиома, первичная опухоль печени с экстраорганным ростом (гепатоцеллюлярный рак? аденома?).

Для обнаружения функционирующих гепатоцитов в структуре новообразования было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости (МРТ ОБП) с гепатоспецифическим контрастным препаратом.

При проведении МРТ ОБП с гадооксетовой кислотой (динатрия гадолиний-этоксibenзилдиэтилентриаминуксусной кислоты — Gd-EOB-DTPA) в гепатобилиарную фазу контрастирования (через 20 мин после в/в введения контрастного препарата) визуализировалось его полное вымывание, что свидетельствовало об отсутствии гепатоцитов в структуре новообразования. При этом мы обратили внимание на тот факт, что сигнальные характеристики новообразования были идентичны сигнальным характеристикам паренхимы селезенки на всех последовательностях, в том числе при диффузионно-взвешенных изображениях с различными значениями b-фактора (рис. 2).

Высказана гипотеза о возможном наличии ДС в воротах печени. Для уточнения диагноза было рекомендовано проведение радионуклидного исследования с целью возможной верификации селезеночной ткани.

Пациентке в течение двух дней последовательно выполнены два диагностических радионуклидных исследования в объеме ОФЭКТ/КТ живота: гепатобилисцинтиграфия с ^{99m}Tc -бромезидой и сцинтиграфия с коллоидным препаратом ^{99m}Tc -технефит. При исследовании с ^{99m}Tc -бромезидой в воротах печени, соответственно ранее выявленному объемному образованию, накопления РФП не наблюдалось. При исследовании с ^{99m}Tc -технефитом отмечено равномерное повышенное распределение фитатного коллоида в образовании в воротах печени с SUV_{max} — 35,0. В селезенке SUV_{max} — 36,0. В паренхиме печени SUV_{max} — 58,0 (рис. 3).

Таким образом, на основании данных комплексного исследования нами было подтверждено наличие ДС в воротах печени.

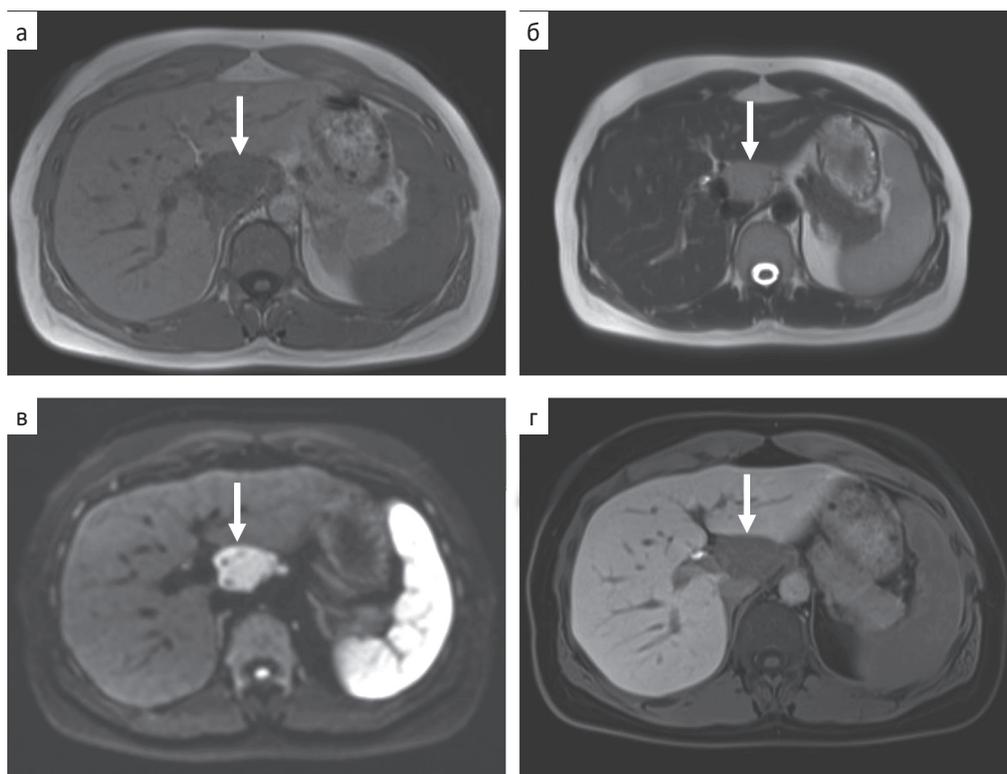


Рис. 2. На аксиальных МРТ-срезах в T₁-ВИ (а), T₂-ВИ (б), ДВИ (в) и в гепатобилиарную фазу (г) определяется объемное образование, с четкими контурами (стрелки), по сигнальным характеристикам идентичное ткани селезенки

Fig. 2. Axial T₁-WI (a), T₂-WI (б), DWI (в) and hepatobiliary phase (г) in MRI shows a well-defined lesion in the liver gates (arrows) with signal characteristics similar to the spleen

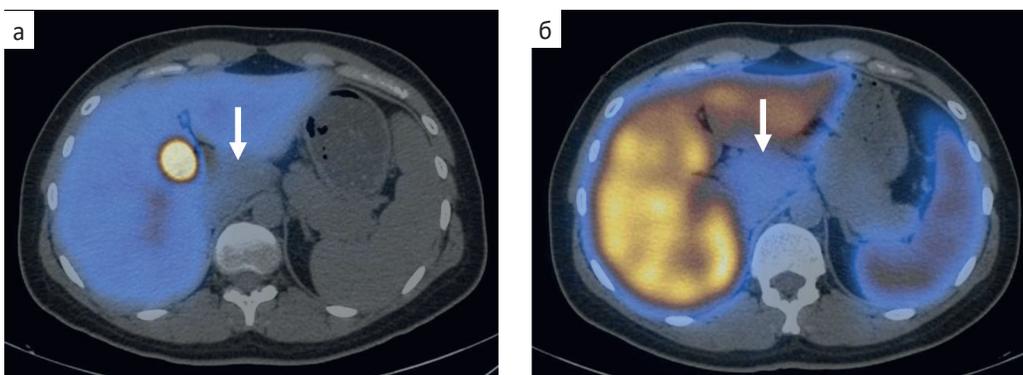


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ живота с ^{99m}Tc-технефитом и ^{99m}Tc-бромезидой, аксиальные гибридные срезы. В объемном образовании ворот печени (стрелки) определяются равномерное повышенное распределение фитатного коллоида (а) и отсутствие накопления гепатотропного РФП (б)

Fig. 3. SPECT/CT of the abdomen with ^{99m}Tc- technefit and ^{99m}Tc-bromeside, axial hybrid slices.

An increased uniform distribution of phytate colloid (a) and the absence of hepatotropic radiopharmaceutical accumulation (б) are determined in the neoplasm of the liver gate (arrows)

Обсуждение

ДС — врожденная аномалия развития, связанная с нарушением механизмов слияния эмбриональных закладок селезеночной ткани на 5-й неделе эмбриогенеза.

Наиболее часто ДС располагается в воротах основной селезенки или вблизи хвоста поджелудочной железы [8–11], но может также обнаруживаться в печени [2], надпочечнике [4], яичнике [6, 7], яичке [12] и некоторых других зонах. В нашем случае отмечалась казуистически редкая локализация ДС — в воротах печени.

Поскольку большинство пациентов не предъявляют никаких жалоб, наличие ДС чаще всего является случайной находкой при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний. У нашей пациентки объемное образование в воротах печени было впервые выявлено при УЗИ ОБП во время прохождения планового медицинского обследования.

Следует подчеркнуть, что ни УЗИ ОБП, ни последующая КТ ОБП с в/в контрастированием не позволили уточнить характер обнаруженного образования. Выполненная МРТ ОБП с в/в контрастированием в сочетании с диффузионно-взвешенной МРТ выявили полное соответствие особенностей отображения селезенки и обнаруженных изменений в воротах печени, что послужило основанием для исключения их опухолевой природы и высказывания гипотезы о возможном наличии ДС в воротах печени.

С целью верификации селезеночной ткани и установления правильного диагноза нашей пациентке были проведены радионуклидные исследования в объеме ОФЭКТ/КТ живота — гепатобилисцинтиграфия с ^{99m}Tc-бромезидой и сцинтиграфия с коллоидным препаратом ^{99m}Tc-технефит. Применение указанных диагностических методов основано на том, что препарат бромезида после в/в введения поглощается полигональными клетками печени и в составе желчи выводится в кишечник, где он не подвергается реабсорбции. Высокая концентрация препарата в печени, желчных путях и желчном пузыре позволяет визуализировать печень, желчный пузырь, внутри- и внепеченочные желчные протоки. В селезенке препарат не накапливается. Технефит после в/в введения интенсивно поглощается ретикулоэндотелиальной системой печени и селезенки. Фармакокинетические параметры РФП позволяют осуществлять качественную визуализацию этих непарных органов.

Таким образом, только благодаря комплексному диагностическому подходу, с применением как лучевых (УЗИ ОБП; КТ ОБП с в/в контрастированием, МРТ ОБП с в/в контрастированием), так и радионуклидных (гепатобилисцинтиграфия с ^{99m}Tc-бромезидой и сцинтиграфия с коллоид-

ным препаратом ^{99m}Tc-технефит) методов исследования, нам удалось не только выявить данную патологию, но и установить пациентке правильный диагноз без дополнительного инвазивного вмешательства.

Заключение

В случае выявления объемного образования в брюшной полости, в том числе в воротах печени, не следует забывать о такой редкой патологии, как добавочная селезенка. Применение современного мультимодального подхода к диагностике подобных образований позволяет установить правильный диагноз, избежать дополнительной инвазивной диагностической процедуры (тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ), а также последующего возможного выполнения хирургического вмешательства и связанных с этим вероятных осложнений.

Список литературы /References

1. Meyer T, Maier M, Höller S, Fein M. Intrapankreatische Nebenmilz als Differentialdiagnose des Pankreasschwanzkarzinomes [Intrapancreatic accessory spleen: a differential diagnosis of pancreatic tumour]. Zentralbl Chir. 2007;132(1):73-6. German. <https://doi.org/10.1055/s-2007-960480>. PMID: 17304440.
2. Izzo L, Caputo M, Galati G. Intrahepatic accessory spleen: imaging features. Liver Int. 2004;24(3):216-7. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.00915.x>. PMID: 15189272.
3. Кригер АГ, Горин ДС, Калдаров АР и др. Добавочная селезенка в паренхиме поджелудочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(8):68-71. Kriger AG, Gorin DS, Kaldarov AR, et al. Intrapaneatic accessory spleen. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2018;(8):68-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018868>.
4. Бритвин ТА, Корсакова НА, Подрез ДВ. Добавочная селезенка, имитирующая правостороннюю забрюшинную опухоль. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017;176(6):92-5. Britvin TA, Korsakova NA, Podrez DV. Accessory spleen imitating right-side retroperitoneal tumor. Grekov's Bulletin of Surgery. 2017;176(6):92-5. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-92-95>.
5. Maharaj R, Ramcharan W, Maharaj P, et al. Right sided spleen laying retro-duodenal: a case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2016;24:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.04.050>. PMID: 27179335; PMCID: PMC4872470.
6. Karpathiou G, Chauleur C, Mehdi A, Peoc'h M. Splenic tissue in the ovary: Splenosis, accessory spleen or spleno-gonadal fusion? Pathol Res Pract. 2019;215(9):152546. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152546>. PMID: 31331741.
7. Струпенева УА, Ефимова-Корзенева ОА, Ключникова ЕИ. Диагностика добавочной селезенки и спленоза малого таза: собственные наблюдения. Медицинский вестник Юга России. 2023;14(4):83-8.

- Strupeneva UA, Efimova-Korzeneva OA, Kluchnikova EI. Clinical cases of an accessory spleen in the pelvic and pelvic splenosis. Medical Herald of the South of Russia. 2023;14(4):83-8. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-83-88>.
8. Антюхова ИА, Медведева БМ, Лукьянченко АБ. Сложности лучевой диагностики эктопированной ткани селезенки. Фарматека. 2018;12:85-9.
Antyukhova IA, Medvedeva BM, Lukyanchenko AB. Difficulties of X-ray diagnostics of ectopic splenic tissue. Farmateka. 2018;12:85-9. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.12.85-89>. PMID: 24968391; PMCID: PMC3855273.
9. George M, Evans T, Lambrianides AL. Accessory spleen in pancreatic tail. J Surg Case Rep. 2012, 4; 2012(11): rjs004.
<https://doi.org/10.1093/jscr/rjs004>. PMID: 24968391; PMCID: PMC3855273.
10. Tzobikian G, Bloomston M, Stevens R., et al. Accessory spleen presenting as a mass in the tail of the pancreas. Ann Diagn Pathol. 2007;11(4):277-81.
<https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2006.12.018>. PMID: 17630112.
11. Harris GN, Kase DJ, Bradnock H, Mckinley MJ. Accessory spleen causing a mass in the tail of the pancreas: MR imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 1994;163(5):1120-1.
<https://doi.org/10.2214/ajr.163.5.7976887>. PMID: 7976887.
12. Wacha M, Danis J, Wayand W. Laparoscopic resection of an accessory spleen in a patient with chronic lower abdominal pain. Surg Endosc. 2002;16(8):1242-3.
<https://doi.org/10.1007/s00464-001-4241-7>. PMID: 12023724.

Вклад авторов

Б.М. Медведева: разработка концепции статьи, подбор клинического случая, обследование пациентки, анализ результатов лучевых методов диагностики, подготовка иллюстративного материала, научное редактирование статьи;
А.Д. Даренская: сбор клинического материала, обработка и анализ всех полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подбор источников литературы по теме статьи, написание текста статьи, создание дизайна статьи, редактирование статьи;
П.С. Кропотов: обследование пациентки, сбор клинического материала;
А.С. Крылов: обследование пациентки, анализ результатов радионуклидных методов диагностики, подготовка иллюстративного материала, редактирование статьи.

Authors' contribution

Bela M. Medvedeva: development of the article's concept, selection of the clinical case, examination of the patient, analysis of the results of the radiology diagnostic studies, selection and editing of the illustrative material, scientific editing of the article;
Anna D. Darenskaya: collection of the clinical data, data processing and analysis, review of publications on the topic of the article, selection of literature sources on the topic of the article, drafting the article, article's design creation, editing of the article;
Pavel S. Kropotov: examination of the patient, collection of the clinical data;
Alexander S. Krylov: examination of the patient, analysis of the results of radionuclide diagnostic studies, preparation of the illustrative material, editing of the article.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Медведева Бэла Михайловна — m-diagnostica@yandex.ru; tel. 8-903-735-24-24

Медведева Бэла Михайловна — д.м.н., г.н.с., врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; SPIN-код: 1160-2169, AuthorID: 583878,

Даренская Анна Дмитриевна — к.м.н., м.н.с., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н.Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; darenskaya@bk.ru; SPIN-код: 1826-0927, AuthorID: 966729,

Кропотов Павел Сергеевич — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; p.kropotov@gonc.ru;

Крылов Александр Сергеевич — к.м.н., заведующий отделением радионуклидной диагностики № 1 — врач-радиолог отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; krilovas@rambler.ru; SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683.

Information about the authors

Contact*: Bela M. Medvedeva, <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>, m-diagnostica@yandex.ru
Anna D. Darenskaya, <https://orcid.org/0000-0002-6505-2202>
Pavel S. Kropotov, <https://orcid.org/0009-0001-6407-7547>
Alexander S. Krylov, <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Клинический случай

Поступила: 09.06.2024

Принята к публикации: 14.08.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The authors received no financial support.
Conflict of interest. The authors have no conflict of interest to declare.
Informed consent. The patient provided a written informed consent for publication of her clinical data.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not required.

Article type: Case report

Received: 09.06.2024

Accepted for publication: 14.08.2024

Published online: 26.09.2024

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Каспшик С.М.✉, Медведева Б.М., Маркович А.А., Рыжков А.Д., Артамонова Е.В., Прохоров С.Н.,
Пронин А.И., Гелиашвили Т.М., Билик М.Е., Крылов А.С.

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

✉ Каспшик Степан Максимович; kaspshik@inbox.ru

РЕФЕРАТ

В данном клиническом случае проанализирована необходимость формирования алгоритма адекватного обследования пациентов с новообразованиями печени при постановке первичного диагноза, что существенно влияет на прогноз и течение заболевания. Продемонстрированы возможности различных диагностических методов в дифференциальной диагностике очагового поражения печени. Наш клинический случай подтверждает необходимость оптимальной маршрутизации пациентов в специализированные центры, обладающие ресурсом для выполнения всех видов лучевой диагностики включая радионуклидную, а также наличие мультидисциплинарной команды специалистов. Статья иллюстрирована оригинальными изображениями радионуклидных исследований, компьютерными и магнитно-резонансными томограммами.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, метастазы в печени, гепатоцеллюлярный рак, гепатоцеллюлярная аденома, МРТ, КТ, ^{99m}Tc-тектротид, ОФЭКТ/КТ

Для цитирования: Каспшик С.М., Медведева Б.М., Маркович А.А., Рыжков А.Д., Артамонова Е.В., Прохоров С.Н., Пронин А.И., Гелиашвили Т.М., Билик М.Е., Крылов А.С. Сложности диагностики метастазов нейроэндокринной опухоли. Клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):87-95.
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-87-95>

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF NEUROENDOCRINE TUMORS METASTASES. CLINICAL CASE

Stepan M. Kaspshik✉, Bella M. Medvedeva, Alla A. Markovich, Alexey D. Ryzhkov, Elena V. Artamonova,
Sergey N. Prokhorov, Artem I. Pronin, Tamara M. Geliashvili, Maria M. Bilik, Alexander S. Krylov

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

✉ Stepan M. Kaspshik; kaspshik@inbox.ru

ABSTRACT

In this clinical case we analyzed the need for a correct algorithm for examining patients with liver tumors when making a primary diagnosis, thus it significantly affects the prognosis and course of the disease. We demonstrate capabilities of various diagnostic methods in the differential diagnosis of focal liver lesions. Our clinical case confirms the need for optimal routing schemes for patients to specialized centers that have all necessary resources to perform all types of diagnostic methods, including nuclear medicine diagnosis, as well as the presence of a multidisciplinary team of specialists. The article is illustrated with original images of nuclear medicine studies, CT and MRI images.

Key words: neuroendocrine tumor, liver lesions, hepatocellular carcinoma, hepatocellular adenoma, MRI, CT, ^{99m}Tc-Tektrotyd, SPECT/CT

For citation: Kaspshik S.M., Medvedeva B.M., Markovich A.A., Ryzhkov A.D., Artamonova E.V., Prokhorov S.N., Pronin A.I., Geliashvili T.M., Bilik M.M., Krylov A.S. Difficulties in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors Metastases. Clinical Case. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):87-95. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-87-95>

Введение

Развитие метастазов в печени является жизнеугрожающим событием для онкологических больных. Клиническая картина заболевания, диагностическое обследование и лечение могут различаться, поэтому каждый пациент с метастазами в печени представляет собой индивидуальную задачу для врачей.

На примере представленного и проанализированного клинического случая демонстрируется важность формирования широты клинического мышления врачей и более полного использования радиологических исследований в комплексной диагностике больных с неуточненными вторичными изменениями в печени и важность согласованной работы мультидисциплинарной команды.

Клинический случай

На консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратилась 46-летняя женщина в связи с появлением очаговых образований в печеночном трансплантате.

Из анамнеза известно, что в 2016 г. при амбулаторном обследовании по месту жительства по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в печени были выявлены 2 опухолевых узла, занимающих практически все ее отделы. С целью дообследования пациентка была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где ей была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (омнискан, 15 мл), по данным которой в обеих долях печени визуализировалось не менее 5 опухолевых узлов, наиболее крупные из которых имели неоднородную структуру (рис. 1). Семиотическая МРТ-картина была неоднозначна, узловые образования в печени следовало дифференцировать между аденомами и мультифокальным опухолевым процессом иной природы. При биопсии узловых образований — больше данных за гепатоцеллюлярную аденому. Хирургическое лечение в объеме резекции печени было признано невозможным.

Было проведено обследование по программе трансплантации печени, данных за внепеченочное распространение опухолевого процесса получено не было. Медицинская документация о проведенных исследованиях не предоставлена. 23.04.2017 в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского пациентке была выполнена ортотопическая трансплан-

тации печени. В послеоперационном периоде отмечалось ишемическое реперфузионное повреждение печеночного трансплантата легкой степени. Была назначена иммуносупрессивная терапия в объеме: солумедрол во время венозной реперфузии, програф, майсепт, сертикан.

При гистологическом заключении № 12614-31 (удаленная печень реципиента): гепатоцеллюлярная карцинома узлового и фиброламелярного типа, инвазия воротной и печеночной вен.

Далее пациентка была переведена на постоянную иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолата мофетил, эверолимус. Учитывая гистологическую картину, пациентка была повторно направлена на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где при пересмотре гистологических препаратов № 12598-31/17 морфологическая картина была неоднозначной: гепатоцеллюлярная аденома? нейроэндокринная опухоль? Для уточнения было рекомендовано иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. 22.06.2017 при ИГХ №12598-31/17 — в клетках опухолей выявлена экспрессия цитокератинов 7, 18, 19, синаптофизина, хромогранина А, индекс мечения по Ki67 на большем протяжении составляет не более 15 %, однако есть участки (hot-spots), где индекс мечения по Ki67 — 37 %. Иммунофенотипически опухоль соответствовала нейроэндокринной опухоли NET G3. С учетом негативных реакций с TTF1, Cdx2 опухоли печени можно расценивать как первичные.

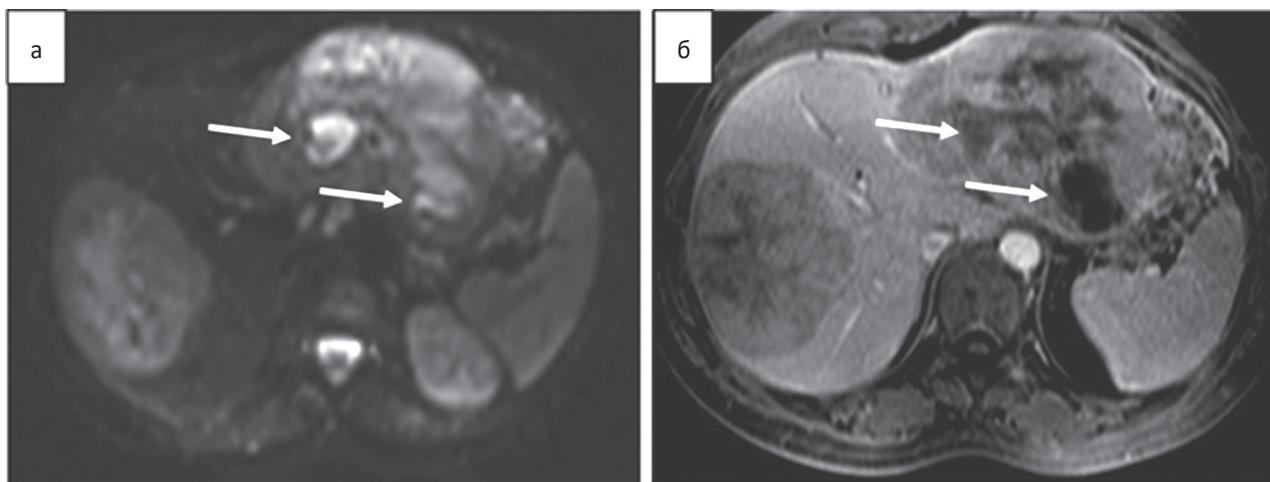


Рис. 1. Аксиальные магнитно-резонансные томограммы органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (омнискан, 15 мл). В обеих долях печени определяются массивные узловые образования с участками некрозов в центральных отделах (стрелки); образования гиперинтенсивны на диффузионно-взвешенном изображении (ДВИ) при $b = 800 \text{ с/мм}^2$ (а), накапливают контрастный препарат преимущественно в венозную фазу исследования (б)

Fig. 1. Axial magnetic resonance tomograms of the abdomen with intravenous contrast (Omniscan, 15 ml). In both lobes of the liver — massive nodular formations with areas of necrosis in the central sections (arrows); lesions are hyperintense on diffusion-weighted imaging (DWI) at $b=800 \text{ s/mm}^2$ (a), and enhancement is mainly in the venous phase of the study (b)

В последующем пациентка находилась под наблюдением онколога по месту жительства без лечения.

16.12.2022 при контрольной компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастным усилением (Омнипак, 100 мл), выполненной в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в печеночном трансплантате были выявлены очаговые изменения, подозрительные в отношении метастазов.

При повторном обращении в клинко-диагностическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в феврале 2023 г. пациентке назначено обследование: МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей для оценки распространенности опухолевого процесса; оценка уровня хромогранина и серотонина крови.

07.02.2023 при МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием (Примовист, 10 мл) в обеих долях печеночного трансплантата было выявлено более 20 метастатических очагов, максимальное количество которых визуализировалось на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) и в гепатоспецифическую фазу (ГСФ) внутривенного контрастирования. Выраженная гиперинтенсивность очагов на ДВИ и T₂-ВИ, кистозные включения

в очагах, тонкий периферический ободок в венозную (ВФ) фазу контрастирования свидетельствовали с большей долей вероятности о нейроэндокринной природе метастазов. Помимо этого, был выявлен метастатический очаг в теле позвонка L5 и очаговые изменения в поджелудочной железе на ДВИ, требующие дообследования (рис. 2).

16.02.2023 проведена сцинтиграфии с ^{99m}Tc-тектротидом и ОФЭКТ/КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза в условиях нативного исследования (рис. 3).

На планарных сцинтиграммах и ОФЭКТ/КТ-срезах определяются очаги повышенного патологического накопления радиофармпрепарата в печени, теле и хвосте поджелудочной железы. Кроме того, аналогичные очаги отмечаются в отдельных позвонках, костях таза, лобной, затылочной костях, отдельных ребрах, грудице, правой ключице, левой лопатке и плечевых костях. На КТ — бластическая деструкция. Один из наиболее явных очагов деструкции — в теле позвонка L5, до 43×36 мм.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о наличии опухолевой ткани, экспрессирующей соматостатиновые рецепторы, в печени, костях и поджелудочной железе.

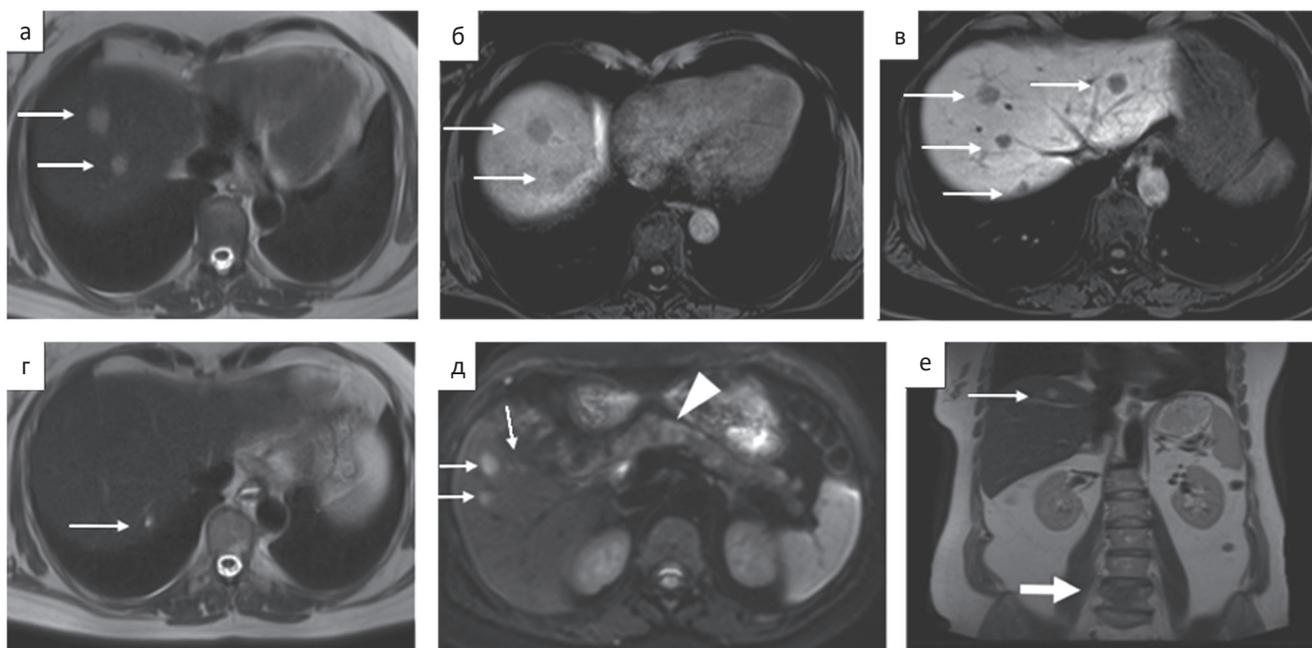


Рис. 2. Аксиальные магнитно-резонансные томограммы органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (примовист, 10 мл). В обеих долях печеночного трансплантата определяются множественные метастазы (а–е) (стрелки), в т.ч. с кистозным компонентом (г), выраженно гиперинтенсивные на T₂-ВИ (а, г, е) и на ДВИ (д) при b = 800 с/мм², гипоинтенсивные на T₁-ВИ при нативном исследовании (б) и в ГСФ (в), в которую также выявляется максимальное количество опухолевых очагов. Диффузное повышение интенсивности МР-сигнала на ДВИ в поджелудочной железе (д) — головка стрелки. Метастаз в теле L5 (е) — жирная стрелка

Fig. 2. Axial magnetic resonance tomograms of the abdomen with intravenous contrast (Primovist, 10 ml). In both lobes of the liver transplant multiple metastases are determined (a–e) (arrows), some of them include a cystic component (g), hyperintense on T₂-WI (a, g, e) and on DWI (d) at b = 800 s/mm², hypointense on T₁-WI without contrast enhancement (b) and in HSP (v), which also reveals the maximum number of tumor foci. Diffuse increase of the intensity of the MR signal on DWI in the pancreas (d) — arrowhead. Metastasis in the body of L5 (e) — bold arrow

При сравнении данных МРТ с ОФЭКТ/КТ большинство очагов с аномальными сигнальными характеристиками в паренхиме печени (по данным МРТ) соответствовали патологическому накоплению радиофармпрепарата (РФЛП) ^{99m}Tc-тектротид; на КТ-составляющей крайне нечетко прослежи-

вались зоны пониженной плотности в паренхиме печени (до 25 мм). В теле и хвосте поджелудочной железы также отмечались очаги патологического накопления РФЛП. При сравнении с МРТ они соответствовали зонам повышенного сигнала на ДВИ до 17 мм (рис. 4).

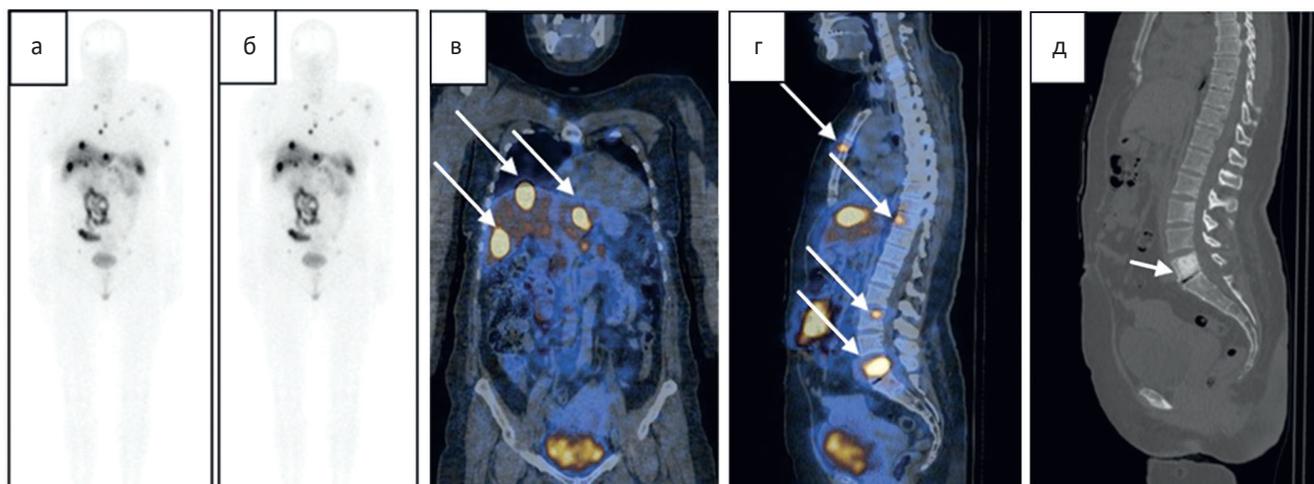


Рис. 3. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-тектротидом. а, б — передняя и задние проекции в режиме «все тело»; в — ОФЭКТ/КТ-срез в корональной проекции. В обеих долях печеночного трансплантата определяются очаги гипераккумуляции РФЛП (стрелки) — метастазы; г — ОФЭКТ/КТ-срез в сагиттальной проекции. В костях скелета также определяются очаги повышенного накопления РФЛП (стрелки) — метастазы; д — КТ-срез в сагиттальной проекции. Бластическая деструкция в L5 (стрелка)

Fig. 3. Scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tektrotyd. а,б — anterior and posterior projections in the “whole body” mode; в — SPECT/CT in the coronal projection. In both lobes of the liver transplant — foci of hyperaccumulation of radiopharmaceutical (arrows) — metastases; г — SPECT/CT in the sagittal projection. Foci of increased accumulation of radiopharmaceutical (arrows) — metastases in the bones of the skeleton; д — CT in the sagittal projection. Blastic destruction in L5 (arrow)

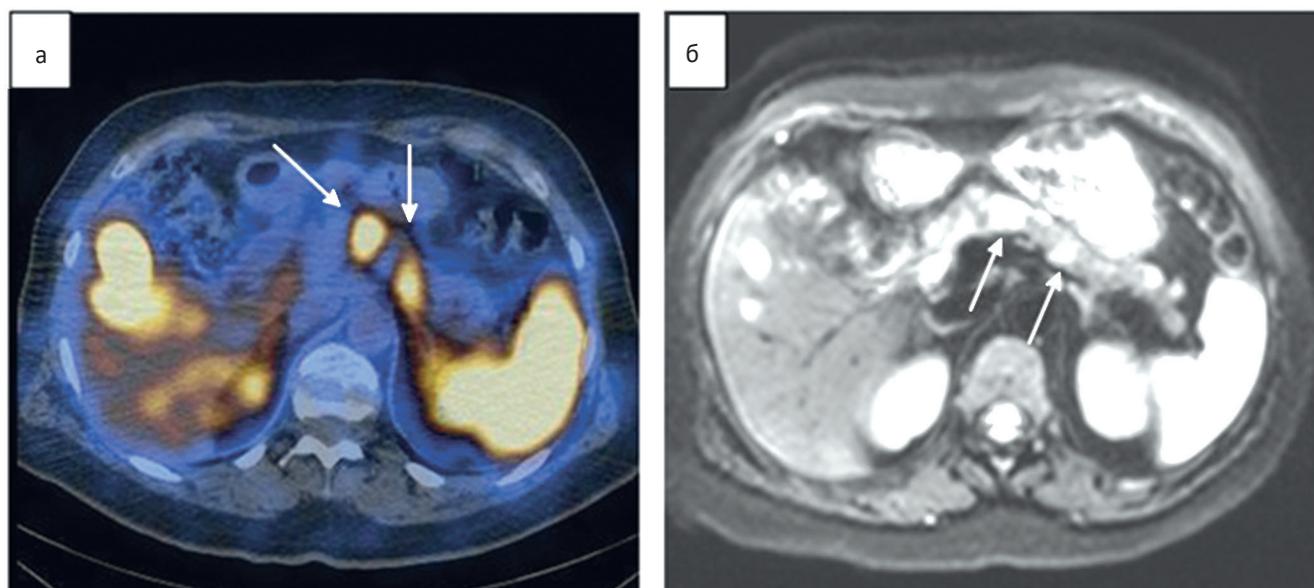


Рис. 4. Сравнение ОФЭКТ/КТ и МРТ. а — ОФЭКТ/КТ в аксиальной проекции; б — МРТ в аксиальной проекции в режиме ДВИ. В теле и хвосте поджелудочной железы отмечаются очаги патологического накопления РФЛП. При сравнении с МРТ они соответствовали зонам повышенного сигнала на ДВИ (стрелки)

Fig. 4. Comparison of SPECT/CT and MRI. а — SPECT/CT in axial projection; б — MRI in axial projection in DWI mode. In the body and tail of the pancreas, foci of pathological accumulation of radiopharmaceutical. When compared with MRI, they corresponded with areas of increased signal on DWI (arrows)

17.02.2023 состоялся онкологический консилиум: с учетом клинико-радиологических данных выявлено метастатическое поражение печени, костей, опухолевое поражение поджелудочной железы. Рецепторный статус очагов положительный по рецепторам соматостатина. рекомендована терапия аналогами соматостатина (октреотид-депо) и бисфосфонатами (золендроновая кислота).

Далее пациентка была направлена в хирургическое отделение для решения вопроса о возможности выполнения core-биопсии с целью верификации опухолевого поражения и проведения ИГХ с определением индекса пролиферативной активности Ki67 для решения вопроса о назначении терапии.

28.02.2023 пациентка госпитализируется в хирургическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для проведения тонкоигольной пункции образования печени под контролем УЗИ. Пациентке выполнено 3 пункционных core-биопсии печени.

01.03.2023 под УЗ-навигацией выполнена core-биопсия (1 столбик) и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАБ) (1 стекло) очага в печени (S2-3). При морфологическом исследовании (ГИ № 6162/23 от 01.03.2023) — частичка ткани печени без элементов опухолевого роста.

03.03.2023 под УЗ-навигацией выполнена повторная core-биопсия (2 столбика) и ТАБ (1 стекло) очага в печени (S6). При морфологическом исследовании (ГИ № 6532/23 от 03.03.2023) — элементов злокачественного опухолевого роста не выявлено.

13.03.2023 под УЗ-навигацией выполнена core-биопсия (1 столбик) и иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) одного из очагов в правой доле печени. При морфологическом исследовании (ГИ

№ 7608/23 от 13.03.2023) — в материале частицы ткани печени без элементов опухолевого роста.

Однако, при цитологических исследованиях (ЦИ № 2023/Х от 02.03.2023 и ЦИ № 2023/Х от 06.03.2023) — в полученном материале найденные изменения соответствуют нейроэндокринной опухоли.

Несмотря на то, что пациентке неоднократно была проведена core-биопсия очагов в печени, гистологически подтвердить диагноз НЭО не удалось в виду сложностей получения диагностического материала из-за анатомических особенностей расположения метастатических очагов в трансплантате печени.

21.03.2023 пациентка обсуждена на центре компетенции (ЦК) по лечению НЭО, где было рекомендовано продолжить терапию октреотид-депо (6 введений), золендроновой кислотой (4 мг каждые 28 дней) и провести 2 курса химиотерапии по схеме ТЕМ/КАП: капецитабин/темозоломид. Оценка эффекта после 2 курсов химиотерапии по данным КТ ОБП с в/в усилением и УЗИ. Рекомендовано обсудить возможность биопсии из костного метастаза для проведения ИГХ. Химиотерапия завершена 10.05.2023.

02.06.2023 пациентка госпитализируется в отделение опухолей костей и мягких тканей №1 (вертебральной онкологии) отдела общей онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для трепан-биопсии L5 позвонка под контролем КТ. При ГИ и ИГХ № 19320/23 от 08.06.2023 — фрагмент губчатой кости, в межбалочных пространствах определяется рост опухоли со светооптическими признаками нейроэндокринной дифференцировки, формирующей гнездовые структуры. ИГХ: в клетках опухоли не выявлена экспрессия CK18, CD56, GATA3, S-100.

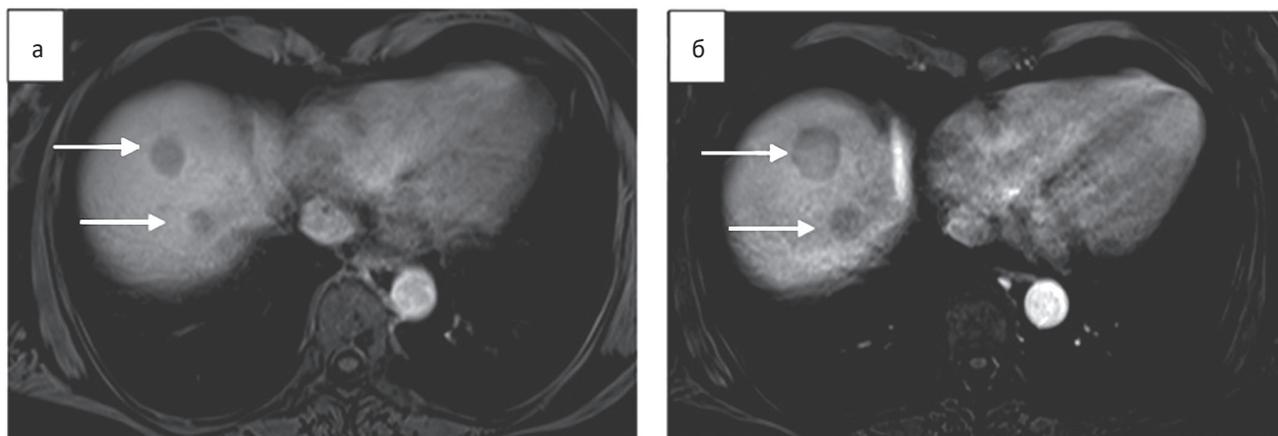


Рис. 5. Аксиальные магнитно-резонансные томограммы брюшной полости с внутривенным контрастированием (примовист, 10 мл), венозная фаза. Сравнение данных МРТ от 07.02.23 г (а) и 28.06.23 г (б).

В печеночном трансплантате определяются множественные метастазы (стрелки), размеры которых увеличились, наиболее крупные в правой доле с 1,9 см до 2,3 см (стрелки)

Fig. 5. Axial magnetic resonance tomograms of the abdomen with intravenous contrast (Primovist, 10 ml), venous phase. Comparison of MRI data from 07.02.23 (a) and 28.06.23 (b). Multiple metastases (arrows) in the liver transplant, the sizes of which have increased, the largest in the right lobe increased from 1.9 cm to 2.3 cm (arrows)

Индекс пролиферативной активности Ki67 — 7 %. МКБ-0: 8000/6, Новообразование, метастатическое; Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют метастазу нейроэндокринной опухоли G2 в позвонке.

28.06.2023 при МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (примовист, 10 мл) отмечается тенденция к отрицательной динамике: множественные метастазы в печеночном трансплантате увеличились в размерах, наиболее крупные в правой доле с 1,9 см до 2,3 см, в левой доле — с 1,3 см до 1,9 см. Новых очагов не выявлено. В остальном — картина прежняя (рис. 5). По критериям RECIST 1.1. увеличение более чем на 20 %.

03.07.2023 проведен консилиум. Учитывая сроки обследования и проведения химиотерапии, а также перерыв в лечении, рекомендовано провести дополнительно 2 курса ТЕМ/КАП, с последующей оценкой динамики по данным МРТ с в/в усилением по сравнению с данными от 28.06.2023. Рекомендовано продолжить лечение аналогами соматостатина и бисфосфонатами. Обследование после 4 курсов ТЕМ/КАП. Проведен 3 и 4 курс ТЕМ/КАП по месту жительства.

25.08.2023 выполнена МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (гадовист, 15 мл), по данным которой отмечается продолженный рост метастазов в печеночном трансплантате и в костях скелета.

04.09.2023 проведен онкологический консилиум. Учитывая дальнейшее прогрессирование, рекомендовано повторить попытку биопсии внутрипеченочного очага для проведения ИГХ с определением уровня Ki67.

07.09.2023 выполнена повторная биопсия печеночного трансплантата. ИГХ №2017/7268 от 07.09.2023 — иммуноморфофенотип опухоли в печени соответствует нейроэндокринной опухоли G2. Ki67 — 15 %.

09.09.2023 пациентка обсуждена на центре компетенций по НЭО. Учитывая данные биопсии печени, рекомендована химиотерапия второй линии по схеме mGem/OX (оксалиплатин+гемцитабин). Продолжить аналоги соматостатина и остеомодифицирующую терапию. Для оценки распространенности перед началом лечения выполнить сцинтиграфию нейроэндокринных опухолей.

21.09.2023 проведена контрольная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-тектротидом (рис. 6). При сравнении с аналогичным предыдущим исследованием отмечается положительная динамика со стороны изменений в костях скелета; отрицательная в печени; в других отделах картина сохраняется без существенной динамики.

В паренхиме печеночного трансплантата сохраняются очаги патологического накопления РФЛП, с увеличением их интенсивности; на КТ-составляющей по-прежнему крайне нечетко прослеживаются зоны пониженной плотности до 35 мм

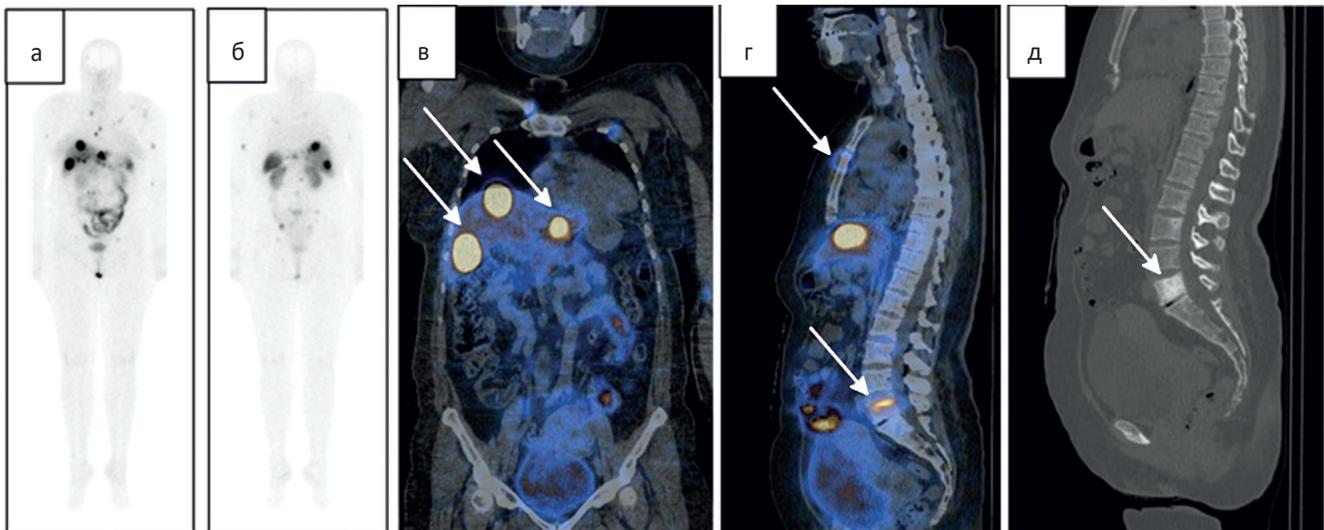


Рис. 6. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-тектротид. а, б — передняя и задние проекции в режиме «все тело»; в — ОФЭКТ/КТ-срез в корональной проекции. В обеих долях печеночного трансплантата сохраняются очаги гипераккумуляции РФЛП (стрелки) — метастазы; г — ОФЭКТ/КТ-срез в сагиттальной проекции. В костях скелета также сохраняются очаги повышенного накопления РФЛП (стрелки) — метастазы; д — КТ-срез в сагиттальной проекции. Остеопластическая деструкция в L5 (стрелка)

Fig. 6. Scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tektrotyd. а, б — anterior and posterior projections in the “whole body” mode; в — SPECT/CT in the coronal projection. In both lobes of the liver transplant, foci of hyperaccumulation of radiopharmaceutical (arrows) remained — metastases; г — SPECT/CT in the sagittal projection. Foci of increased accumulation of radiopharmaceutical (arrows) also remained in the bones of the skeleton — metastases; д — CT in the sagittal projection. Blastoc destruction in L5 (arrow)

(ранее до 25 мм). В проекции тела и латеральных отделов хвоста поджелудочной железы очаги гипераккумуляции РФЛП стали интенсивнее; в проекции медиальных отделов хвоста — уменьшение интенсивности аккумуляции РФЛП; в проекции крючковидного отростка сохраняется низкоинтенсивная аккумуляция РФЛП. На КТ-составляющей исследования структура поджелудочной железы по-прежнему убедительно не изменена. В отдельных позвонках, костях таза, лобной, затылочной костях, отдельных ребрах, грудины, правой ключице, левой лопатке и плечевых костях сохраняются множественные очаги патологического накопления РФЛП, с уменьшением интенсивности за период наблюдения (в том числе в проекции тела позвонка Th10); на этом фоне сохраняются признаки остеопластической деструкции, с увеличением плотности отдельных участков (наиболее явно — со стороны участка в проксимальной трети диафиза левой плечевой кости). Один из наиболее явных очагов деструкции по-прежнему определяется в теле позвонка L5, до 43x36 мм.

С 22.09.2023 по 02.11.2023 проведено 4 курса химиотерапии в режиме mGem/OX, октреотид депо, золедроновая кислота. Далее пациентка направлена на контрольное обследование.

10.11.2023 МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (Гадобускан, 15 мл). При сравнении с данными предыдущего исследования от 25.08.23 отмечается дальнейшее увеличение размеров метастазов в костях скелета и в печеночном трансплантате, также не исключено появление в нем новых метастазов (по ДВИ).

07.12.2023 пациентка обсуждена на центре компетенции по лечению НЭО. По данным кон-

трольного обследования у больной отмечается прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения очагов, а также появления новых очагов в трансплантате печени по ДВИ. Рекомендована таргетная терапия. С учетом длительного приема иммуносупрессивной терапии с использованием сертикана (Эверолимус) назначена таргетная терапия с использованием пазопаниба ежедневно длительно, биотерапия Соматулин Аутожел (6 введений), золедроновая кислота каждые 28 дней. Контрольное обследование через 2-3 месяца после начала приема.

23.03.2024 при контрольной МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (Гадотероная кислота, 15 мл), отмечается дальнейшее увеличение размеров деструкции в костях скелета, в поджелудочной железе, в печеночном трансплантате.

На приеме онколога 03.04.2024: учитывая увеличение таргетных очагов в печени на 12 % по критериям RECIST 1.1. и отсутствие новых очагов, процесс был расценен как стабилизация, и принято решение о продолжении ранее назначенной терапии.

При контрольном МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (гадотероная кислота, 15 мл) от 26.07.24 отмечается дальнейшее увеличение метастазов в печени (рис. 7). Опухолевые очаги в костях скелета и в поджелудочной железе существенно не изменились.

Обсуждение

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом является скрининговым методом исследования пациентов с подозрением на нейроэндокринные опухоли [1].

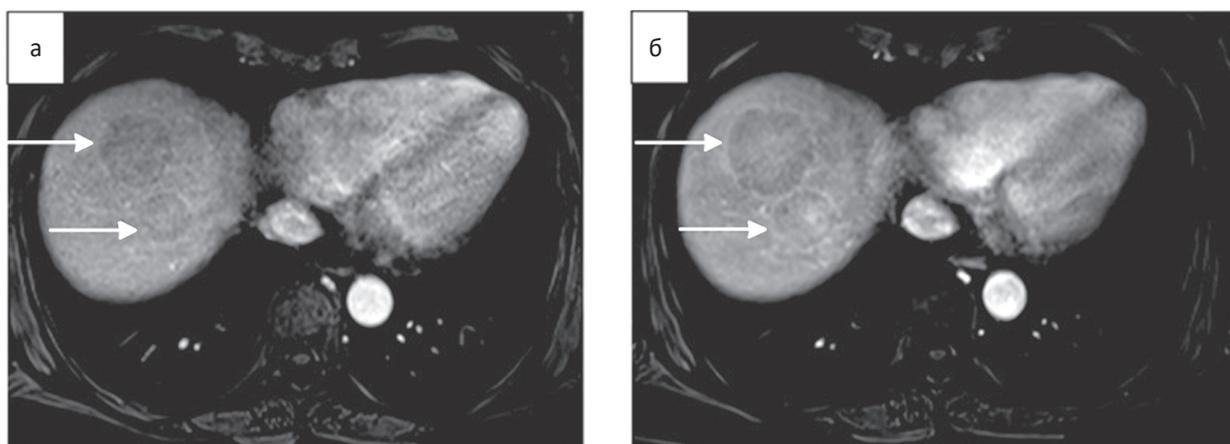


Рис. 7. Аксиальные магнитно-резонансные томограммы брюшной полости с внутривенным контрастированием (гадотероная кислота, 15 мл), венозная фаза. Сравнение данных МРТ от 23.03.24 г (а) и 26.07.24 г (б). В печеночном трансплантате определяются множественные метастазы, размеры которых увеличились, наиболее крупные в правой доле с 4,1 см до 4,6 см (стрелки)

Fig. 7. Axial magnetic resonance tomograms of the abdomen with intravenous contrast (Gadoteric acid, 15 ml), venous phase. Comparison of MRI data from 23.03.24 (a) and 26.07.24 (b). Multiple metastases are determined in the liver transplant, the sizes of which have increased, the largest in the right lobe increased from 4.1 cm to 4.6 cm (arrows)

Использование скintiграфии с тектротидом позволяет клиницистам оценить распространённость опухолевого процесса, рецепторный статус опухоли и осуществлять контроль терапевтического ответа на проводимую лекарственную терапию. Также скintiграфия может применяться при отборе пациентов для проведения пептид-рецепторной радиолигандной терапии. В комплексной лучевой диагностике этот метод молекулярной визуализации часто приходит на помощь в сомнительных случаях интерпретации опухолевых образований, как и в демонстрируемом нами случае, когда характер очаговых образований в поджелудочной железе был уточнен лишь при скintiграфии с ^{99m}Tc -тектротидом, однако максимальное количество мелких метастатических очагов в печеночном трансплантате было выявлено при МРТ с использованием гепатотропного контрастного препарата примовист, а также в режиме ДВИ.

В данном случае опухолевое поражение поджелудочной железы может быть расценено на наш взгляд как первичное, что позволяет ставить вопрос о правильности постановки первичного диагноза и последующих ошибочных действиях, приведших к трансплантации печени и повторному её поражению метастазами НЭО.

Также, выполняя ОФЭКТ/КТ, можно довольно четко оценить состояние костных структур без дополнительных исследований.

Справедливо будет упомянуть о том, что несмотря на ошибочно поставленный первичный диагноз, трансплантация печени у пациентов с метастазами НЭО описана в научной литературе [2–4] и обновленных рекомендациях NCCN от 20.07.2024 [5]. Трансплантация печени считается возможной хирургической опцией при метастатических НЭО желудочно-кишечного тракта со степенью дифференцировки G1/2. Проанализированы результаты 85 пациентов из 28 центров, перенесших трансплантацию печени по поводу метастазов НЭО [2–5]. Мета-анализ показал, что, хотя показатели 5-летней выживаемости обнадеживают, у большинства пациентов, перенесших трансплантацию печени, в конечном итоге развивается рецидив. Эксперты NCCN признают связанные с этим риски и считают, что трансплантация печени является исследовательским направлением, а не частью рутинного лечения в настоящее время.

Заключение

Клинический случай демонстрирует необходимость правильной маршрутизации пациентов в специализированные центры, где им может быть установлен верный диагноз с разработкой индивидуального плана диагностики и лечения. Для дифференциальной диагностики метастатического поражения и поиска первичного очага необходимо

обладать диагностическими ресурсами, которые взаимно дополняют друг друга [6].

Осведомленность более широкого круга медицинских специалистов с клинико-радиологическими и морфологическими критериями НЭО позволит избежать необоснованных вмешательств, снизить экономическую нагрузку на здравоохранение, но прежде всего сохранять качество жизни и повышать выживаемость онкологических больных. Внедрение неинвазивных, относительно дешевых и высокоспецифичных методов радионуклидной визуализации с определением рецепторного статуса повышает качество диагностики у пациентов с метастатическим поражением печени и улучшает прогнозы для онкологических больных с редкими опухолями [7].

Список литературы / References

1. Каспшик СМ, Артамонова ЕВ, Маркович АА и др. Мифы о нецелесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Медицинский алфавит. 2021;(19):18-22.
Kaspshik SM, Artamonova EV, Markovich AA, et al. Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors. Medical alphabet. 2021;(19):18-22. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-18-22>.
2. Восканян СЭ, Артемьев АИ, Найденов ЕВ и др. Трансплантация печени при метастазах нейроэндокринных опухолей. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(3):33-45.
Voskanyan SE, Artemiev AI, Naidenov EV, et al. Liver transplantation for metastases from neuroendocrine tumors: a literature review and clinical observation. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2022;27(3):33-45. (In Russ.).
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-33-45>.
3. Bonaccorsi-Riani E, Apestegui C, Jouret-Mourinet A, et al. Liver transplantation and neuroendocrine tumors: Lessons from a single centre experience and from the Literature Review. Transplant International. 2010;23(7):668-78.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01086.x>.
4. Le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: An 85-case French multicentric report. American Journal of Transplantation, 2008;8:1205-13.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02233.x>.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1. 2024 — June 20, 2024. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).
6. Горбунова ВА, Алексеева ТР, Бельцевич ДГ. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
Gorbunova VA, Alekseeva TR, Beltsevich DG. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment. Practical guide. Moscow, 2021. (In Russ.).
7. Каспшик СМ, Долгушин МБ, Артамонова ЕВ и др. Клиническое применение скintiграфии и ОФЭКТ/КТ с препа-

ратом ^{99m}Tc-тектротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Медицинский алфавит. 2020;(20):42-5. Kaspshik SM, Dolgushin MB, Artamonova EV, et al. Clinical utility of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotyd in patients with neuroendocrine tumors. Medical alphabet. 2020;(20):42-5. (In Russ.).

<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-42-45>.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contribution

Article was prepared with equal participation of the authors.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Каспшик Степан Максимович kaspshik@inbox.ru, 89057817726

Каспшик Степан Максимович — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 6151-5809, AuthorID: 976833

Медведева Белла Михайловна — д.м.н., г.н.с., врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Маркович Алла Анатольевна — к.м.н., с.н.с. поликлинического отделения консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, AuthorID: 898498

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

Артамонова Елена Владимировна — д.м.н., заведующая отделением, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 с дневным стационаром НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2483-6309, AuthorID: 707707

Прохоров Сергей Николаевич — врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

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

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

Билик Мария Евгеньевна — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 4653-5942, AuthorID: 976615

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

Information about the author:

Contacts: Stepan M. Kaspshik, kaspshik@inbox.ru +79057817726
<https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

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

Alla A. Markovich, <https://orcid.org/0000-0002-5548-1724>

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

Elena V. Artamonova, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

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

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

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

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Клинический случай

Поступила: 01.05.2024

Принята к публикации: 14.06.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Case report

Received: 01.05.2024.

Accepted for publication: 14.06.2024.

Published online: 26.09.2024.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ ПРИ РОЕМС-СИНДРОМЕ НА ФОНЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Хакулова Б.М. ✉, Субботин А.С., Пронин А.И., Семенова А.А.

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

✉ Хакулова Бэлла Мухамедовна, khakulovab@mail.ru

РЕФЕРАТ

Приводится краткий обзор литературы и собственное детализованное описание РОЕМС-синдрома по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у пациента 26 лет. Проведено комплексное обследование и назначена соответствующая системная терапия.

Ключевые слова: плазмноклеточные новообразования, РОЕМС-синдром, солитарная плазмцитомы, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ

Для цитирования: Хакулова Б.М., Субботин А.С., Пронин А.И., Семенова А.А. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой при РОЕМС-синдроме на фоне множественной миеломы. Клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):96-100. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-96-100>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | CLINICAL CASES

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-96-100>

PET/CT-¹⁸F-FLUORODEOXYGLUCOSE IN POEMS SYNDROME. CLINICAL CASE

Bella M. Khakulova ✉, Aleksey S. Subbotin, Artem I. Pronin, Anastasia A. Semenova

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

✉ Bella M. Khakulova, khakulovab@mail.ru

ABSTRACT

A brief review of the literature and our own detailed description of POEMS syndrome according to PET/CT data with ¹⁸F-FDG in a 26-year-old patient are provided. A comprehensive examination was carried out and appropriate systemic therapy was prescribed.

Key words: accessory plasma cell neoplasms, POEMS-syndrome, solitary plasmocytoma, PET/CT-¹⁸F-FDG

For citation: Khakulova B.M., Subbotin A.S., Pronin A.I., Semenova A.A. PET/CT-¹⁸F-fluorodeoxyglucose in POEMS syndrome. Clinical Case. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):96-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-96-100>

Введение

Плазмноклеточные новообразования представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний, в основе которых лежит клональная пролиферация плазмноклеточных новообразований (обычно с продукцией IgG-лямбда типа). Среди них наиболее распространенным заболеванием является множественная миелома и её предшественники — моноклональная гаммапатия неясного значения и тлеющая миелома, сравнительно редко встречаются плазмноклеточный лейкоз и макроглобулинемия Вальденстрёма. Другие варианты плазмноклеточных новообразований исключительно редко встречаются. Одним из таких заболеваний является РОЕМС-синдром, представляющий собой клональное плазмноклеточное новообразование в сочетании с паранеопластическим синдромом. Наименование этого синдрома складывается из наиболее типичных проявлений: P — полинейропатия, O — органомегалия, E — эндокринопатия, M — моноклональная гаммапатия, S — изменения кожи [1]. Одним из первых задокументированных случаев РОЕМС-синдрома можно считать описание плазмцитомы с сопутствующей неврологической симптоматикой и изменениями кожных покровов в

1938 г. [2, 3]. Аббревиатура РОЕМС была предложена P.A. Bradwick в 1980 г. [4], вытеснив ранее применявшиеся наименования: японская системная болезнь, синдром Такацуки, синдром Кроу-Фукасе, остеосклеротическая миелома [2, 5, 6].

РОЕМС-синдром является редким заболеванием, эпидемиология которого наиболее хорошо изучена в Японии, где заболеваемость составляет 0,3 случая на 100 тыс. населения в год [7].

Этиология и патогенез заболевания плохо изучены, однако доминирующей является гипотеза воздействия вируса герпеса 8 типа (HHV-8) [8]. Лимфотропность HHV-8 и его способность стимулировать выработку гуморальных факторов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) могут играть ключевую роль в патогенезе заболевания [8, 9, 10]. Высокие уровни VEGF и ИЛ-6 могут объяснять мультисистемное поражение с развитием лимфоаденопатии, тромбоцитоза, повышения уровня адренкортикотропного гормона и кожные изменения [8]. Поскольку РОЕМС-синдром может развиваться не только на фоне плазмноклеточного заболевания, но и на фоне болезни Каслмана, иммуноопосредованный генез поражения является наиболее вероятным [11].

Диагностика POEMS является сложной задачей и, как правило, является поздней — от момента возникновения первых симптомов до момента установки диагноза проходит несколько месяцев. В основе диагностики POEMS-синдрома лежат большие и малые критерии, совокупность которых в каждом конкретном случае позволяет установить правильный диагноз. Среди больших критериев выделяются наличие клонального плазмоклеточного заболевания и полинейропатия. К малым критериям относятся органомегалия, эндокринопатия, тромбоцитоз/полицитемия, отёки, изменения кожных покровов, снижение массы тела, гипергидроз, отек диска зрительного нерва, утолщение концевых фаланг пальцев. У 95 % пациентов с POEMS-синдромом обнаруживаются склеротические очаги в костях, которые могут ошибочно расцениваться как аневризмальные кисты, компактные островки, фиброзная дисплазия и т.д. [1].

Несмотря на длительную историю изучения POEMS-синдрома, детальное описание картины заболевания, наблюдаемой по данным современных методов визуализации, представлено в ограниченном количестве [12–14], и роль методов лучевой диагностики в постановке диагноза остается неясной.

Целью данной публикации является представление клинического случая POEMS-синдрома и описание картины заболевания по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

Клинический случай

Пациент мужского пола в возрасте 26 лет предъявлял жалобы на боли в грудном отделе позвоночника, нижний парапарез и снижение массы тела на 15 кг в течение года. По месту жительства пациенту было выполнено обследование в объеме МРТ грудного отдела позвоночника, по результатам которого было выявлено объемное образование тела Th7 позвонка с компрессией спинного мозга. Была выполнена биопсия образования под КТ-навигацией, по результатам которой верифицирована плазмочитома с диффузной экспрессией CD138 и MUM1. При дальнейшем дообследовании были выявлены отклонения в анализах крови: уровень β 2-микроглобулина сыворотки 2,28 мг/л, уровень альбумина — 47 г/л, в сыворотке крови определялся моноклональный протеин G lambda-типа в количестве 6 г/л. Суточная экскреция белка с мочой составляла 0,066 г.

Для дифференциальной диагностики между солитарной костной плазмочитомой и множественной миеломой и определения тактики лечения пациент был направлен на ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

ПЭТ/КТ выполнено по стандартному протоколу: интервал между приемом пищи и введением РФЛП составил 6 ч, перед введением РФЛП получено информированное согласие пациента на исследование, выполнен глюкометрический контроль. ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза была синтезирована в

циклотронно-радиохимической лаборатории отделения радионуклидной диагностики № 2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, подвергнута всестороннему контролю качества. РФЛП был введен пациенту внутривенно в активности 411,7 МБк, длительность распределения РФЛП 63 мин. Сканирование осуществлялось на гибридном ПЭТ/КТ томографе Discovery 710, GE (США), объем сканирования — от талии до стоп, руки вниз, с выполнением нативного сканирования первым этапом, ПЭТ-сканирования вторым этапом, КТ-исследования с внутривенным контрастированием 90 мл неионного изоосмолярного мономерного рентгеноконтрастного вещества в промежуточный интервал между артериальной и венозной фазами — третьим этапом. Реконструкция полученных изображений осуществлялась стандартно с использованием итерационного алгоритма.

По данным полученных ПЭТ/КТ-изображений были идентифицированы изменения, которые могут быть классифицированы на следующие категории: костные изменения, лимфоаденопатия, эндокринопатия и органомегалия.

Изменения со стороны костной ткани проявлялись двумя вариантами: одиночный очаг литической деструкции тела Th7 позвонка и единичные смешанные очаги, сочетающие в себе склеротические и литические изменения костной ткани. Очаг деструкции в Th7 позвонке обладал мягкотканым компонентом с накоплением ¹⁸F-ФДГ до SUV_{max-bw} 16,52, аксиальными размерами до 51×27 мм, с накоплением рентгеноконтрастного препарата от 57 HU до 92 HU. Мягкотканый компонент разрушал кортикальные слои с выходом в параоссальные ткани, распространялся на дугу Th7 позвонка, частично вовлекал смежные отделы тела и дуги Th8 позвонка, распространялся в позвоночный канал с компрессией спинного мозга. Картина указанного поражения являлась типичной для костной плазмочитомы (рис. 1).

Помимо этого были выявлены единичные смешанные очаги в костях, с преобладанием остеосклеротических изменений в их периферических отделах, но без отчетливо дифференцируемого мягкотканного компонента. Указанные очаги имели неправильную округлую форму, неровные нечеткие контуры, обладали повышенным накоплением ¹⁸F-ФДГ. Наиболее выраженные из них определялись в теле L1 позвонка с накоплением ¹⁸F-ФДГ до SUV_{max-bw} 3,78, размерами 6×5 мм и в передних отделах крыла правой подвздошной кости с SUV_{max-bw} 11,65, размерами 13×11 мм. В костях визуализировались также рассеянные мелкие склеротические очаги без дифференцируемых литических изменений и повышенного накопления РФЛП (в чешуе лобной кости справа, головке левой плечевой кости, телах Th5 и L1 позвонков, крыле правой подвздошной кости, головке и шейке правой бедренной кости), размерами до 9×5 мм (рис. 2). Фоновое накопление РФЛП

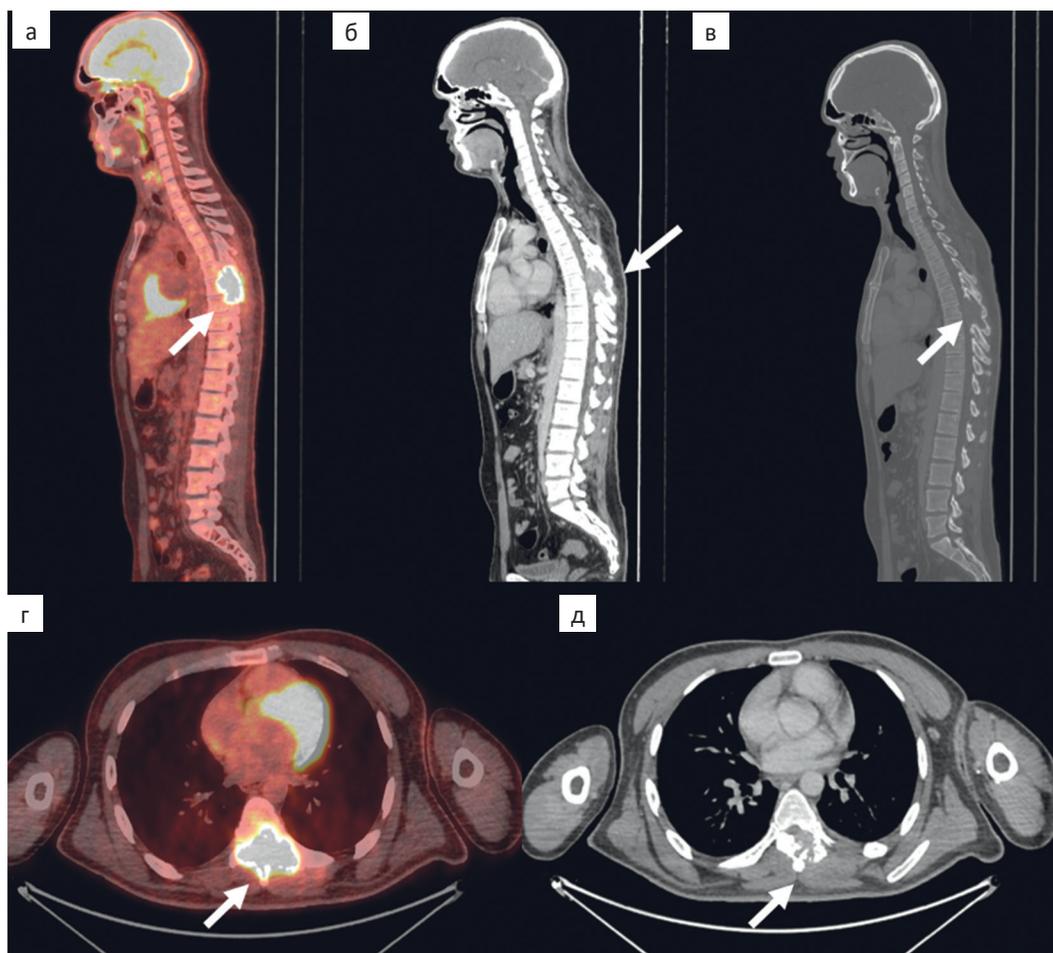


Рис. 1. а — срез ПЭТ/КТ-изображения в сагиттальной проекции — определяется очаг повышенного накопления РФЛП в деструкции Th7 позвонка с мягкотканым компонентом до SUV_{max} 16,52; б — по данным КТ в костном окне в сагиттальной проекции определяется очаг литической деструкции Th7 позвонка размерами 51×27 мм; в — по данным КТ в мягкотканном окне в сагиттальной проекции определяется очаг литической деструкции Th7 позвонка; г — срез ПЭТ/КТ-изображения в аксиальной проекции — очаг повышенного накопления РФЛП в Th7 позвонке; д — на аксиальном КТ-срезе в мягкотканном окне — очаг литической деструкции Th7 позвонка

Fig. 1. (a) — a slice of the PET/CT image in the sagittal projection — the focus of increased accumulation in the destruction of the Th7 vertebra with a soft tissue component up to SUV_{max} 16.52 is determined; (б) — according to CT data in the bone window in the sagittal projection, the focus of the lytic destruction of the Th7 vertebra with a size of 51×27 mm is determined; (в) — according to CT data, the focus of lytic destruction of the Th7 vertebra is determined in the soft tissue window in the sagittal projection; (г) — section of the PET/CT-image in axial projection — the focus of increased accumulation of RFLP in the Th7 vertebrae; (д) — on the axial CT section in the soft tissue window — the focus of lytic destruction of the Th7 vertebra

в костном мозге было диффузным, относительно однородным, без признаков повышения относительно условного референса, в качестве которого рассматривалась паренхима печени (в последующем плазмноклеточная инфильтрация костного мозга была исключена по результатам трепанобиопсии костного мозга).

Лимфаденопатия была представлена увеличением размеров лимфатических узлов практически всех групп по обе стороны диафрагмы с умеренным повышением уровня накопления РФЛП. Пораженные лимфатические узлы преимущественно имели четкие неровные контуры, вытянутую форму, не сливались между собой в конгломераты. Размеры наиболее крупного лимфатического узла составили 21×9 мм при уровне накопления РФЛП до SUV_{max-bw} 3,81 (рис. 3). Указанная ПЭТ/КТ-картина

напоминала поражение лимфатических узлов при макроглобулинемии Вальденстрёма.

В качестве проявлений эндокринопатии были описаны симметричное увеличение щитовидной железы (без определяемых узлов в структуре, без повышения накопления РФЛП), двухсторонняя симметрично выраженная гинекомастия, диффузное утолщение надпочечников с диффузно повышенным накоплением РФЛП до SUV_{max-bw} 4,54, без определяемых в их структуре узловых образований (рис. 4).

Определяемое увеличение размеров печени (вертикальный размер правой доли 243 мм), селезенки (вертикальный размер 177 мм, без повышенного накопления РФЛП в паренхиме) и почек (вертикальная протяженность до 132 мм) были расценены как проявления органомегалии.

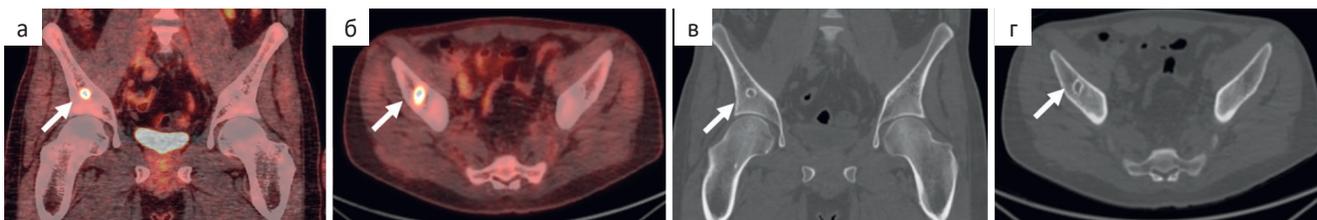


Рис. 2. (а) — срез ПЭТ/КТ-изображения во фронтальной проекции — повышенное накопления РФЛП в очаге деструкции костной ткани с остеосклеротическим ободком в правой подвздошной кости до SUV_{max} 11,65; (б) — по данным КТ, в мягкотканном окне во фронтальной проекции — остеосклеротический очаг в правой подвздошной кости; (в) — срез ПЭТ/КТ-изображения в аксиальной проекции; (г) — по данным КТ в мягкотканном окне в аксиальной проекции — остеосклеротический очаг в правой подвздошной кости

Fig. 2. (a) — section of the PET/CT image in the frontal projection — increased accumulation in the bone destruction section with an osteosclerotic rim in the right ilium to SUV_{max} 11.65; (б) — according to CT data, in the soft tissue window in the frontal projection — osteosclerotic focus in the right ilium; (в) — slice of a PET/CT image in axial projection; (г) — according to CT data in the soft tissue window in the axial projection — osteosclerotic focus in the right ilium



Рис. 3. а, б — срез ПЭТ/КТ-изображения в аксиальной проекции — определяется повышенное накопление РФЛП в шейных и подмышечных лимфатических узлах до SUV_{max} 3,81

Fig. 3. а, б — section of the PET/CT image in axial projection — increased accumulation in the cervical and axillary lymph nodes to SUV_{max} 3.81 is determined

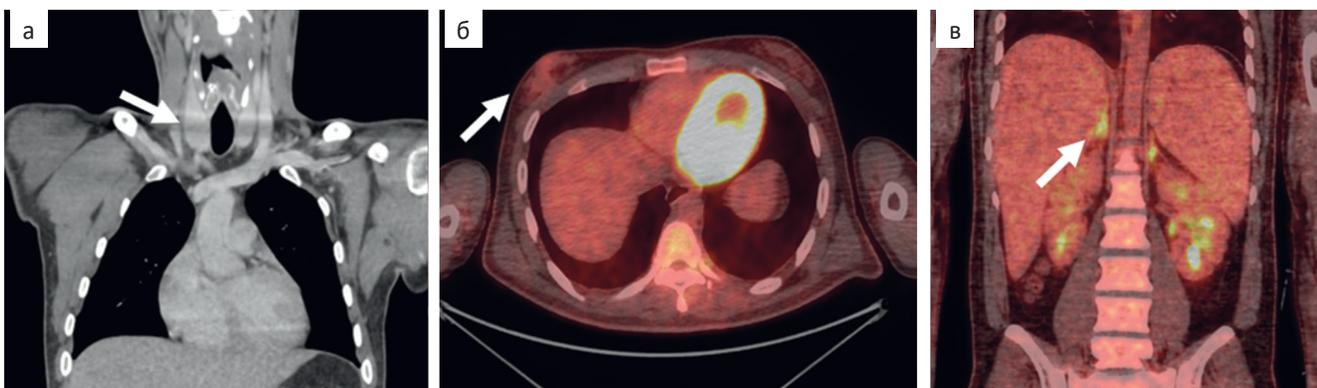


Рис. 4. А — по данным КТ во фронтальной проекции определяется симметрично увеличенная щитовидная железа; б — срез ПЭТ/КТ-изображения в аксиальной проекции — определяется двухсторонняя симметричная гинекомастия с накоплением РФЛП в железистой ткани до SUV_{max} 1,81; в — срез ПЭТ/КТ-изображения во фронтальной проекции — определяется накопление РФЛП в надпочечниках до SUV_{max} 4,54

Fig. 4. (a) — according to CT data, the symmetrically enlarged thyroid gland is determined in the frontal projection; (б) — section of PET/CT image in axial projection — double-sided symmetrical gynecomastia with the accumulation in glandular tissue up to SUV_{max} 1.81 is determined; (в) — section of PET/CT image in frontal projection — the accumulation in the adrenal glands to SUV_{max} 4.54 is determined

Учитывая наличие специфических изменений при ПЭТ/КТ-исследовании был заподозрен РОЕМС-синдром, в последующем подтвержденный по результатам клинического дообследования, включающего оценку наличия больших и малых критериев

заболевания. Из больших критериев выявлялись: демиелинизирующая сенсорно-моторная полинейропатия (по данным ЭНМГ), наличие плазмоклеточного новообразования, протекающего с секрецией парапротеина G lambda-типа в крови. Малые кри-

терии были представлены остеосклеротическими поражениями костей, органомегалией, эндокринопатией, тромбоцитозом, снижением массы тела.

Выставлен клинический диагноз — множественная миелома, протекающая с парапротеинемией G lambda-типа, массивным поражением Th7-позвонок с экстраоссальным мягкотканым компонентом, остеосклеротическими очагами поражения костей, лимфатических узлов. POEMS-синдром.

Пациенту было назначено системное лечение по схеме леналидомид и дексаметазон с планируемой в последующем лучевой терапией на область позвонка Th7.

Демонстрация данного клинического случая преследует цель предоставления наиболее детализованного описания проявлений POEMS-синдрома. Отдельно рассматриваемые категории изменений со стороны костной системы, лимфатических узлов и внутренних органов не обладают патогномичными для POEMS-синдрома характеристиками. Однако комплексная интерпретация всех выявленных изменений позволяет свести разноплановые проявления заболевания к одному синдрому и способствовать правильной постановке диагноза.

Список литературы / References

1. Множественная миелома и плазмноклеточные заболевания. Краткий справочник/ К. Рамасами, С. Лониал. 2018. Multiple myeloma and plasma cell diseases. A short reference/ K. Ramasamy, S. Lonial; 2018 (In Russ.).
2. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34:712-20
3. Scheinker I. Myelom und Nervensystem: Über eine bisher nicht beschriebene mit eigentümlichen Hautveränderungen einhergehende Polyneuritis bei einem plasmazellularen Myelom des Sternums. *Deutsche Zeitschrift für Nerven- heilkunde*. 1938;147:247-73 (In Germ.).
4. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and a review of the literature. *Medicine*. 1980;59:311-22.
5. Takatsuki K, Yodoi J, Wikasaka K, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and an endocrine anomaly: endocrinological study of a new syndrome. *Nippon Rinsho*. 1974;50:2444-56.
6. Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J*. 1956;2:802-4.
7. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:476-9.
8. Клодзинский АА, Рыжко ВВ, Соркина ОМ и др. POEMS-синдром (описание наблюдения и обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2008;1(2):145-55. Klodzinskiy AA, Ryzhko VV, Sorkina OM, et al. POEMS syndrome (a case report and literature review). *Clinical Oncohematology*. 2008;1(2):145-55. (In Russ.).
9. Soubrier M, Sauron C, Souweine B, et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:633-8.
10. Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve*. 2000;23:1051-6.
11. Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol*. 2008;80:397-406.
12. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(7):812-27. <https://doi.org/10.1002/ajh.25495>. PMID: 31012139.
13. Pan Q, Li J, Li F, et al. Characterizing POEMS Syndrome with ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2015 Sep;56(9):1334-7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.160507>. PMID: 26182964.
14. Albertí MA, Martínez-Yélamos S, Fernández A, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of POEMS syndrome. *Eur J Radiol*. 2010 Nov;76(2):180-2. PMID: 19581061. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.06.004>.

Вклад авторов

Хакулова Б. М.: написание текста статьи, подготовка иллюстрированного материала.

Субботин А. С.: утверждение концепции статьи, научное редактирование статьи.

Пронин А. И.: утверждение финальной версии статьи, научное редактирование статьи.

Семенова А. А.: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

Khakulova B.M.: writing the text of the article, preparing illustrated material.

A.S. Subbotin.: approval of the concept of the article, scientific editing of the article.

Pronin A.I.: approval of the final version of the article, scientific editing of the article.

Semenova A.A.: scientific editing of the article.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Хакулова Бэлла Мухамедовна — ординатор 2 курса обучения отделения радиоизотопной диагностики и терапии №2 НИИ КиЭР НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, khakulovab@mail.ru

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

Пронин Артём Игоревич — к.м.н., врач-радиолог, руководитель отдела, заведующий отделением радионуклидной диагностики №2 НИИ КиЭР НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Семенова Анастасия Александровна — к.м.н., с.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии с дневным стационаром НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Information about the authors

Contact: Bella M. Khakulova, khakulovab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7344-7688>

Aleksey S. Subbotin, <http://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

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

Anastasia A. Semenova, <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Case report

Received: 19.06.2024

Accepted for publication: 14.08.2024

Published online: 26.09.2024

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Клинический случай

Поступила: 19.06.2024

Принята к публикации: 14.08.2024

Опубликована online: 26.09.2024