



С 2019 г. «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия» включен в научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).
С 2019 г. журнал включен в CrossRef, все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.
С 2020 г. журнал включен в перечень ВАК Минобрнауки РФ ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
С 2023 г. журнал получил итоговую категорию K2 по результатам итогового распределения журналов перечня ВАК. Официальный основной журнал межрегиональной общественной организации содействия развитию ядерной медицины «Общество ядерной медицины» и «Общества интервенционных онкорадиологов».

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика, лучевая терапия

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



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

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

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

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские 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

№ 4

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 20.12.2024. Формат 60×88/8.

Печать офсетная. 13,5 усл. печ. л. Тираж 300 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 рентгенологических и радионуклидных методов диагностики ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва, Россия).

Кочергина Наталия Васильевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения 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 УНЦИАР НЯТШ, начальник производственного отдела радиофармпрепаратов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (Томск, Россия).

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

Таразов Павел Гадельгаев — 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).

Владимир Ильич Прокубовский. К 95-летию со дня рождения	9
---	---

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Иванов В.А., Черных М.В., Геворкян Т.Г. Эффективность бор-нейтронозахватной терапии в лечении больных глиальными опухолями головного мозга. Систематический обзор литературы	13
Бикчурин М.И., Касатов Д.А., Колесников Я.А., Соколова Е.О., Таскаева Ю.С., Таскаев С.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия: физические аспекты	19
Финогенова Ю.А., Липенгольц А.А., Шпакова К.Е., Скрибицкий В.А., Смирнова А.В., Григорьева Е.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия с борфенилаланином в экспериментальной онкологии и ветеринарной практике	28
Санникова Е.О., Лебеденко И.М., Ханходжаев Ш.Ш., Шастина Е.Н., Черных М.В. Количественная оценка качества планирования облучения больных с метастатическими поражениями позвоночника.	40
Семенов Д.Э., Костюченко В.В., Голанов А.В., Белоусова О.Б., Коледова Ю.В. Постлучевые реакции после радиохирургии кавернозных мальформаций и факторы, влияющие на частоту их возникновения.	48

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Голанова К.В., Сашин Д.В., Нечипай Э.А., Гаранина Н.В. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Обзор литературы и клиническое наблюдение	54
Дурлештер М.В., Дурлештер В.М., Катрич А.Н. Оценка эффективности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника	62
Молостова Ю.В., Медведева Б.М., Кондратьев Е.В., Усталов А.А., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Тарнопольский В.М. Возможности текстурного анализа и машинного обучения в МРТ-диагностике раннего ГЦР	68
Мутовкина Н.И., Черемисин В.М., Камышанская И.Г., Мищенко А.В., Захарова А.В., Гришко П.Ю., Трофимов С.Л., Сидорова А.Н., Марченко Н.В. Эффективность МРТ в диагностике рака пищевода в сравнении с КТ и эндо-УЗИ	74

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Соловьева Л.А., Поликарпов А.А., Попов С.А., Шаповал С.В., Руткин И.О., Гранов Д.А. Комбинированное лечение пациентов с метастатическим поражением печени нейроэндокринными опухолями, сопровождающимися высокой гормональной активностью и не контролируемым карциноидным синдромом.	86
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Кочетова Т.Ю., Железнов А.А., Крылов В.В., Сигов М.А., Сидоренко Е.А., Иванов С.А. Спасительная терапия ²²⁵ Ас-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы в третьей линии радионуклидной терапии у пациента с анемией и тромбоцитопенией	93
---	----

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Моргошия Т.Ш., Сыроеждин Н.А., Кокарева А.Д., Гусева Д.А., Иванова К.Н. Жизненный путь профессора Г.А. Зедгенидзе (1902–1994). К 30-летию со дня смерти учёного и организатора здравоохранения	100
--	-----



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 Onco-radiological 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. 4

FOUNDED IN 2018

Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya

Founder and Publisher: Non-Profit Partnership "Society of Interventional Onco-radiologists". 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 20.12.2024. Format 60x88/8.

Offset printing. 13.5 sh. Circulation of 300 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 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 NMRRC 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 NMRRC 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. Vladimirovsky 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. Choznzonov — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Head of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute, Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

CONTENTS

Vladimir Ilyich Prokubovsky. On the 95th Anniversary of the Birth	9
--	----------

RADIOTHERAPY

<i>Valerii A. Ivanov, Marina V. Chernykh, Tigran G. Gevorkyan</i> Glial Brain Tumors BNCT Treatment Efficacy. A Systematic Review	13
<i>Marina I. Bikchurina, Dmitrii A. Kasatov, Iaroslav A. Kolesnikov, Evgeniia O. Sokolova, Iuliia S. Taskaeva, Sergey Yu. Taskaev</i> Boron Neutron Capture Therapy: Physical Aspects.	19
<i>Yulia A. Finogenova, Alexey A. Lipengolts, Kristina E. Shpakova, Vsevolod A. Skribitsky, Anna V. Smirnova, Elena Yu. Grigorieva</i> Boron Neutron Capture Therapy with Boronophenylalanine in Experimental Oncology and Veterinary Practice	28
<i>Ekaterina O. Sannikova, Irina M. Lebedenko, Shavkat Sh. Khankhodzhaev, Ekaterina N. Shastina, Marina V. Chernykh</i> Quantitative Assessment of the Quality of Irradiation Planning for Patients with Metastatic Lesions of the Spine.	40
<i>Denis E. Semenov, Valeriy V. Kostyuchenko, Andrey V. Golanov, Olga B. Belousova, Yulia V. Koledova</i> Post-Radiation Reactions after Radiosurgery for Cavernous Malformations and Factors Influencing Their Frequency	48

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

<i>Kristina V. Golanova, Denis V. Sashin, Emilia A. Nechipay, Natalia V. Garanina</i> Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Literature Review and Clinical Case Study	54
<i>Marina V. Durlshter, Vladimir M. Durlshter, Alexey N. Katrich</i> Ultrasound in the Management of Patients with Nonspecific Inflammatory Bowel Disease	62
<i>Iuliia V. Molostova, Bela M. Medvedeva, Evgeny V. Kondratyev, Andrey A. Ustalov, Murad S. Novruzbekov, Oleg D. Olisov, Vitaly M. Tarnoposky</i> The Capabilities of Machine Learning Radiomics Based Models in the MRI Diagnosis of Early HCC	68
<i>Natalia I. Mutovkina, Vladimir M. Cheremisin, Irina G. Kamyshanskaya, Andrey V. Mishchenko, Anna V. Zakharova, Pavel Yu. Grishko, Stanislav L. Trofimov, Natalia V. Marchenko</i> The Efficiency of MRI in the Diagnostic of Esophageal Cancer in Comparison with CT and Endoscopic Ultrasound	74

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

<i>Lyudmila A. Solovyova, Alexey A. Polikarpov, Sergey A. Popov, Sergey V. Shapoval, Igor O. Rutkin, Dmitry A. Granov</i> Combined Treatment of Patients with Neuroendocrine Liver Metastases Accompanied by High Hormonal Activity and Uncontrolled Carcinoid Syndrome	86
---	-----------

CLINICAL CASES

<i>Tatyana Yu. Kochetova, Alexander A. Zheleznov, Valery V. Krylov, Mikhail A. Sigov, Ekaterina A. Sidorenko, Sergey A. Ivanov</i> Salvage Therapy with ²²⁵Ac-PSMA in Third-Line Radionuclide Therapy in Patient with Anemia and Thrombocytopenia	93
--	-----------

MEMORABLE DATES

<i>Temuri Sh. Morgoshiia, Nikolai A. Syroezhin, Anna D. Kokareva, Daria A. Guseva, Kira N. Ivanova</i> The Life of Professor G.A. Zedgenidze (1902–1994). To the 30th Anniversary of the Death of the Scientist and Healthcare Organizer	100
--	------------

**ВЛАДИМИР ИЛЬИЧ ПРОКУБОВСКИЙ.
К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ****VLADIMIR ILYICH PROKUBOVSKY.
ON THE 95TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH**

24 сентября 2024 года исполнилось 95 лет со дня рождения и 65 лет врачебной, научной и общественной деятельности лауреата Государственной премии РФ, заслуженного деятеля науки РФ, профессора Владимира Ильича Прокубовского.

В.И. Прокубовский родился 24 сентября 1929 года в Москве. В 1953 году он с отличием закончил Рязанский медицинский институт им. И.П. Павлова и приступил к работе в качестве хирурга в Троекуровской районной больнице Липецкой области, а с 1956 года — в медсанчасти № 47 «Главмосстроя». Через 3 года, в 1959 году, Владимир Ильич поступил в ординатуру по специальности «хирургия» в городскую клиническую больницу № 1 им. Н.И. Пирогова в Москве на кафедру, возглавляемую такими видными научными деятелями, как А.Н. Бакулев и В.С. Савельев. За годы трудовой деятельности, неразрывно связанной с клиникой факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого, В.И. Прокубовский прошел путь от ординатора до профессора, стал признанным авторитетом в области эндоваскулярной хирургии. С 1968 года Владимир Ильич работал старшим научным сотрудником кафедры факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого. Будучи в 60-х годах прошлого века старшим научным сотрудником на кафедре факультетской хирургии и занимаясь абдоминальной и сосудистой хирургией, В.И. Прокубовский проявил повышенный интерес к рентгеноконтрастным исследованиям сердечно-сосудистой системы при врожденных и приобретенных пороках сердца, аневризмах аорты и артерий, окклюзионно-стенотических поражениях магистральных артерий, вен таза и конечностей.

В 1981 году В.И. Прокубовского выбрали на должность заведующего лабораторией внутрисердечных и контрастных методов рентгенологических исследований 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (в настоящее время — РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Одним из первых в нашей стране, В.И. Прокубовский освоил и популяризировал методику чрескожной катетеризации аорты и магистральных сосудов бедренным и подмышечным доступами. В 1967 году Владимир Ильич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рентгеноконтрастные исследования аорты и артерий методом чрескожного зондирования». В дальнейшем он продолжил научно-практические исследования различных аспектов ангиографии, разработал оригинальные методики флебографии центральных и периферических вен.

Изучая возможности селективной целиакографии и мезентерикографии в диагностике заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства, В.И. Прокубовский систематизировал ангиографические признаки заболеваний аорты и ее ветвей, органов брюш-



В.И. Прокубовский

ной полости и забрюшинного пространства. Полученные данные легли в основу монографии «Ангиографическая диагностика заболеваний аорты и ее ветвей» (1975), а в дальнейшем и докторской диссертации «Абдоминальная висцеральная аорто-артериография», защита которой состоялась в 1978 году.

Огромный опыт селективной катетеризации сердца и сосудов, высокий уровень клинической подготовки, глубокие знания ангиосемиотики заболеваний сердца, сосудов и внутренних органов позволили В.И. Прокубовскому стать одним из основателей нового раздела современной клинической медицины — эндоваскулярной хирургии. Владимир Ильич одним из первых разработал различные методики баллонной ангиопластики при хронической непроходимости артерий таза и конечностей, внутрисосудистого гемостаза при желудочно-кишечных кровотечениях различной этиологии, эндоваскулярной эмболизации ложных аневризм артерий конечностей, чрескожного удаления инородных тел из сердца и сосудов.

Примененные им впервые в отечественной практике селективная инфузия лекарственных препаратов в непарные висцеральные ветви брюшного отдела аорты для лечения панкреонекрозов и перитонита, регионарный тромбоз и катетерная тромбэктомия при тромбозах артерий таза и нижних конечностей, чрескожный чреспеченочный эндоваскулярный гемостаз при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, внутрисосудистая катетерная эмбоэктомия из легочных, верхней брыжеечной и почечных вен в значительной мере снизили показатели смертности и инвалидизации по данным тяжелым клиническим нозологиям.

Знания ангиосемиотики заболеваний сердца, сосудов и внутренних органов, а также инженерная мысль В.И. Прокубовского позволили создать оригинальные устройства и методики эндоваскулярной окклюзии открытого артериального протока внутривенным доступом, разработать и внедрить в практику устройства для профилактики и лечения тромбоэмболии легочной артерии, в том числе кава-фильтры «РЭПТЭЛА», «Песочные часы», «Зонтик», которые сейчас широко применяются на территории России и стран СНГ. Приоритетность, общественная важность и высокая диагностическая и лечебная эффективность научных исследований и разработок Владимира Ильича, широкое внедрение современных технологий в практическую медицину были высоко оценены.

В 1992 году В.И. Прокубовский стал лауреатом Государственной премии РФ по науке и технике за результаты научных исследований по проблеме тромбоэмболии легочной артерии. Вклад этого выдающегося научного деятеля в отечественную медицину был оценен — в 1998 году ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки РФ.

В.И. Прокубовский — автор более 300 научных работ, 20 патентов и авторских свидетельств на изобретения. Под его руководством защищены 14 кандидатских и 4 докторские диссертации. Среди учеников Владимира Ильича десятки специалистов в области эндоваскулярной хирургии.

Ему впервые в России удалось создать экстренную ангиографическую службу на базе городской клинической больницы.

Под его руководством изданы методические рекомендации по вопросам ангиографической диагностики и эндоваскулярной хирургии. Он неоднократно проводил научные симпозиумы, в том числе и с участием международных специалистов.

На протяжении многих лет В.И. Прокубовский был председателем проблемной комиссии «Рентгеноэндоваскулярные методы лечения болезней сердца и сосудов», секции сердечно-сосудистой хирургии ученого совета Минздрава РФ, заместителем председателя Российского научного общества интервенционных радиологов и эндоваскулярных хирургов, почетным членом Российского научного общества интервенционной кардиоангиологии, членом редколлегий журналов «Ангиология и сосудистая хирургия».

Редколлегия журнала «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия» сердечно поздравляет Владимира Ильича Прокубовского с днем рождения и желает крепкого здоровья и долгих лет жизни.

К поздравлениям редколлегии присоединяются коллеги и ученики Владимира Ильича.

Виталий Верин

С Владимиром Ильичом Прокубовским я работал с сентября 1986 по апрель 1991 года.

В первую очередь Владимир Ильич запомнился мне своей человечностью и бескомпромиссной порядочностью. Не помню ни одного случая, где бы он покривил душой, не прислушался бы, не отозвался, увильнул от решения или поступил бы несправедливо.

В то время лаборатория, возглавляемая Владимиром Ильичом, работала на переднем крае науки и медицины и была одной из самых передовых в стране. В некоторых областях сам Владимир Ильич и коллектив лаборатории являлся самым передовым и авторитетным.

Мне всегда казалось, что Владимир Ильич был непререкаемым авторитетом для всех сотрудников лаборатории. Такое уважение можно заслужить только безупречным трудом, честностью, справедливостью и личной порядочностью.

В этот день девяностопятилетия хочу пожелать Владимиру Ильичу здоровья, любви близких и заслуженного уважения всех людей, которые когда-либо имели счастье с ним работать.

Автандил Вахтангович Гогодзе

До сих пор я благодарю судьбу за то, что еще в 1971 году начал посещать хирургический кружок при кафедре факультетской хирургии.

В 1975 году в клинике открылась лаборатория внутрисердечных и сосудистых рентгеноконтрастных исследований под руководством профессора Владимира Ильича Прокубовского, где я начал работать младшим научным сотрудником.

За все время работы рядом с профессором В.И. Прокубовским я чувствовал себя счастливым человеком, он научил меня всему, что я умел делать, он обладал удивительной способностью находить нужные слова и коллегиальную поддержку. За это время мы стали большими друзьями, наша дружба продолжается до сих пор.

Профессор В.И. Прокубовский — выдающийся эндоваскулярный хирург и большой ученый, учитель и воспитатель нескольких поколений многочисленных учеников.

И сегодня, в возрасте 95 лет он великолепно помнит и рассказывает о пережитом жизненном и профессиональном опыте и научных разработках.

Борис Иванович Долгушин

На четвертом курсе в 1973 году я пришел на кафедру факультетской хирургии в клинику академика В.С. Савельева в хирургический кружок, которым тогда руководил доцент Валентин Михайлович Буянов. Он и распределил меня в лабораторию Владимира Ильича Прокубовского. С тех пор я и стал интервенционным радиологом. Помню слова, которыми В.И. Прокубовский меня встретил: «Звезд с неба не обещаю, а печатная научная работа к концу института у вас будет». Я тогда еще не представлял, как делается научная работа. Оказалось, всё просто: 99 % труда и усердия и 1 % удачи.

В лаборатории под руководством Владимира Ильича трудились доктора разных возрастов и характеров, но все работали как единое целое. Тогда я понял, что творческий коллектив под руководством талантливого человека — это огромная сила, ему подвластны практически любые решения. Так и получилось — была создана новая медицинская специальность — рентгенохирургия.

Только спустя много лет я понял, какую колоссальную работу провел Владимир Ильич, создавая новое перспективное направление в медицине.

Безмерно благодарен моему учителю Владимиру Ильичу Прокубовскому за путевку в жизнь! Поздравляю с 95-летним юбилеем! Здоровья Вам, дорогой мой первый учитель!

Александр Фарбер

В сентябре 1983 года я стал сотрудником лаборатории контрастных методов исследований под руководством Владимира Ильича Прокубовского. Владимир Ильич уделял внимание каждому молодому сотруднику, помогая освоиться в профессии. После нескольких месяцев ассистирования при ангиографических процедурах, он однажды сказал: «Пора начинать пунктировать самостоятельно». Мы выбрали двух пациентов, и Владимир Ильич специально приехал в субботу, чтобы я в спокойной обстановке мог научиться пунктировать бедренную артерию. Это лишь один из множества примеров его отношения к молодым специалистам. Впоследствии я постоянно получал от него как практическую, так и научную помощь.

Я невероятно благодарен судьбе за то, что Владимир Ильич Прокубовский помог мне найти профессию, которой я с удовольствием занимаюсь уже более 40 лет.

Дорогой Владимир Ильич, Вы — мой первый и самый важный учитель. Примите мою глубочайшую благодарность и наилучшие пожелания, долгих лет жизни и крепкого здоровья!

Валерий Андреевич Черкасов

Как только я попал в 1971 году под крыло Владимира Ильича Прокубовского ещё студентом, я сразу был окутан заботой и охраной от внешних нежелательных воздействий.

Сколько было открытий, написаны научные труды, методические рекомендации, оформлены патенты на изобретения.

Даже когда Владимир Ильич ушёл на пенсию, его мудрые советы поддерживали и поддерживают меня в трудные моменты жизни.

Поздравляя с 95-летием, с юбилеем, желаю Владимиру Ильичу здоровья, чтобы было в избытке внимание его многочисленных друзей, долгих лет жизни.

Выдержка из моих поздравительных стихов к юбилею, самое главное:

Что есть года? То — времени вода!
Для нас года — лишь мудрость навсегда!
Нам дарит память ярких чувств полёт,
Общение чаять ... в прошлое зовёт!
Я поздравляю! Искренне люблю!
И восклицаю — «Слава королю»!
Солидный возраст! Славный юбилей!
День виртуоза! В мудрости — сенсей!

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Иванов В.А.✉, Черных М.В., Геворкян Т.Г.

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

✉ Валерий Анатольевич Иванов, dr.valeryivanov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — многообещающий и перспективный метод лечения пациентов, в том числе больных глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности. С учётом планируемого введения в эксплуатацию ускорительного источника нейтронов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России целью обзора являлась актуализация результатов эффективности перспективного метода лечения.

Материал и методы: Проведён поиск литературы с целью выявления результатов ретроспективных (с числом анализированных пациентов не менее 30) и исследований I и II фаз в базе данных Pubmed.

Результаты: Из найденных 58 публикаций критериям поиска соответствовали 8 работ: ретроспективное исследование, 5 публикаций данных I фаз исследований и 2 статьи с результатами II фаз исследований. Анализ указанных работ указывает на низкий уровень методологии проведения клинических исследований эффективности БНЗТ и невозможность рекомендовать метод для рутинной практики.

Выводы: Для использования БНЗТ в качестве стандартного метода лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности требуется проведение клинических исследований с соответствующим высоким уровнем методологии.

Ключевые слова: БНЗТ, БФА, глиобластома, астроцитомы

Для цитирования: Иванов В.А., Черных М.В., Геворкян Т.Г. Эффективность бор-нейтронозахватной терапии в лечении больных глиальными опухолями головного мозга. Систематический обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):13-18. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-13-18>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-13-18>

GLIAL BRAIN TUMORS BNCT TREATMENT EFFICACY. A SYSTEMATIC REVIEW

Valerii A. Ivanov✉, Marina V. Chernykh, Tigran G. Gevorkyan

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

✉ Valerii A. Ivanov, dr.valeryivanov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Boron neutron capture therapy is a promising and prospective treatment method, including patients with high-grade glial brain tumors. Taking into account the planned bringing into service of a neutron source accelerator at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, the objective of the review was to update the current status of the effectiveness of a prospective treatment method.

Material and methods: A literature search was conducted to identify results of retrospective (with at least 30 patients analyzed) and phase I and II studies in the Pubmed database.

Results: Of the 58 publications found, 8 papers met the search criteria: a retrospective study, 5 phase I studies, and 2 articles with the results of phase II studies. An analysis of these works indicates a low level of methodology for conducting clinical studies of the BNCT effectiveness thus impossibility to recommend the method for routine practice.

Conclusion: Clinical trials with an appropriate level of methodology are required to recommend BNCT for patients with high-grade glial brain tumors as a standard treatment.

Key words: BNCT, BPA, glioblastoma, astrocytoma

For citation: Ivanov V.A., Chernykh M.V., Gevorkyan T.G. Glial Brain Tumors BNCT Treatment Efficacy. A Systematic Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):13-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-13-18>

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — это метод лечения больных злокачественными опухолями методом облучения тканей с предварительным внутриклеточным обогащением бором с использованием переносчика бора с целью достижения высокого коэффициента накопления в опухоли по отношению к здоровым тканям.

Суть происходящего заключается в распаде ядра бора на ядро лития-7 и ядро гелия-4 с выделением гамма-излучения, что было установлено ещё в 1935 г. [1], а уже в 1936 г. было предложено потенциальное использование в сфере медицины [2]. Необходимо отметить, что вышеописанная реакция сопровождается выделением энергии на очень короткое расстояние (менее 10 нанометров),

что сопоставимо с диаметром клетки — именно этим и должен достигаться необходимый уровень безопасности лечения при достижении необходимой разности накопления бора между здоровой и опухолевой тканью [3]. На сегодняшний день в клинической практике переносчиками бора в ткани являются два соединения: боркапнат натрия и борфенилаланин (БФА).

Наиболее часто упоминаемые группы нозологий, для которых применяется данный метод — злокачественные новообразования центральной нервной системы, более точно — головного мозга. Именно с попытки лечения данной группы ЗНО и была начата история метода ещё в 1950-х гг. [4]. Это явилось одной из причин заинтересованности коллектива авторов в аспектах бор-нейтронозахватной терапии пациентов с злокачественными опухолями ЦНС с учётом того, что клинические исследования, посвящённые указанной тематике, не прекратились и продолжают, а метод до сих пор не является рекомендованным для рутинного применения.

Вторая причина заключается в планируемом запуске ускорительного источника нейтронов для проведения бор-нейтронозахватной терапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России [5].

Таким образом в преддверии начала клинических испытаний, в рамках которых с высокой долей вероятности будет изучаться эффективность БНЗТ в лечении больных глиальными опухолями головного мозга, необходимо оценить ранее описанный мировой опыт лечения указанной группы пациентов и попытаться понять, есть ли помимо финансовых ограничений иные факторы, влияние которых не позволило сделать метод рутинно применяемым. Также важно подчеркнуть, что авторы не являются медицинскими физиками и биологами, соответственно, работа раскрывает исключительно клинические аспекты данного метода лечения.

Материал и методы

С целью поиска литературы в электронной базе Pubmed был сформирован запрос «BNCT» и настроен фильтр отображения исключительно клинических исследований без ограничений по годам публикаций.

Критериями включения в рассматриваемые публикации были:

- ретроспективные исследования с количеством пациентов более 30;
- исследования I и II фаз.

Результаты

По описанному выше запросу было найдено 58 работ с 1994 по 2024 гг. Просмотрено резюме 22, не подошли после ознакомления с резюме 8 работ:

- 4 работы касались особенностей захвата бора тканями;
- 1 исследование затрагивало особенности улучшения технической базы метода;
- 1 исследование явилось представлением протокола исследования;
- в 1 исследовании представлялись промежуточные результаты;
- в 1 исследовании изучалось лечение больных менингиомами.

Впоследствии для дальнейшего анализа проведено ознакомление с полными текстами 14 работ, из которых не подошли по критериям шесть публикаций:

- 1 работа была посвящена исследованию концентрации бора в тканях;
- в 1 работе представлялся протокол будущего клинического исследования;
- 1 работа являлась обсуждением результатов ретроспективного исследования;
- в 1 работе представлены ранние результаты исследования II фазы;
- в 2 исследованиях представлен неинтерпретируемый ретроспективный опыт использования одновременно 2 переносчиков бора;
- 1 исследование являлось описанием ретроспективного клинического ретроспективного опыта лечения 22 пациентов.

Таким образом, критериям включения в обзор соответствовали 8 публикаций, из них:

- 1 ретроспективный анализ;
- 5 публикаций I фазы исследований
- 2 исследования II фазы.

Ретроспективное исследование

Необходимо признать, что единственное ретроспективное исследование, включённое в обзор по причине анализа 294 случаев лечения пациентов со злокачественными астроцитомами Grade IV, не в полной мере может соответствовать принципам БНЗТ, так как методом лечения был нейтронный «буст» без использования переносчиков бора [6]. Однако ни количество пациентов, ни выводы из исследования не могут быть опущены в ходе рассмотрения лечения больных с использованием пучка быстрых нейтронов. Авторы публикации заявляли об участии 335 пациентов, которые проходили лечение с 1981 по 1994 гг., при этом в окончательный анализ вошли данные только 294 пациентов по причине возможности осуществить 12-месячный период прослеженности.

В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным диагнозом астроцитомы Grade IV головного мозга (на основании послеоперационного или биопсийного гистологического

заклучения), медиана возраста составила 53 года, 92 % пациентов находились в удовлетворительном общем статусе.

Лечение проводилось с использованием нескольких методик: как в рамках облучения фотонами, так и проведения нейтронного «буста» различными схемам. Так, части пациентов проводилось облучение всего объема головного мозга разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 18 Гр, другая часть больных с целью стандартизации подходов получала облучение всего объема головного мозга до СОД 30 Гр за 12 фракций.

Через 1–2 недели после проведения ДЛТ фотонами проводилась повторная компьютерная топометрия для проведения нейтронного «буста» на объем сократившейся опухоли. Первоначально нейтронный «буст» проводился дозой 6 Гр, впоследствии при анализе результатов накопленного опыта [6] доза нейтронного «буста» была увеличена до 7 Гр (данный вариант лечения был проведен 110 пациентам). Указанный режим после предварительного анализа не был ассоциирован с улучшением показателей выживаемости у пациентов после полного удаления опухоли, однако выявлен выигрыш у пациентов с неполным удалением или без удаления опухоли [7]. Ещё 60 пациентов получали лечение стандартным курсом ДЛТ фотонами до 30 Гр и «бустом» нейтронами до 8 Гр. Четвёртой группе пациентов «буст» проводился с дозой 7,5 Гр.

Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 10,3 месяцев, 2-летняя ОВ — 10 %, 4-летняя ОВ — 2 %. Данные многофакторного анализа указывали на достоверные преимущества в показателях общей выживаемости в группе пациентов с «бустом» до 8 Гр, однако данное преимущество исчезло к 15 месяцам наблюдения. Говоря о токсичности, авторы заявили, что в ходе наблюдения за пациентами было зарегистрировано только три случая радионекроза. В заключении авторы работы пришли к выводу о том, что наиболее приемлемый уровень нейтронного «буста» — 7,5 Гр, а для увеличения эффективности требуется переносчик бора [8].

Исследования I фазы

Исследования I фазы будут перечислены в хронологическом порядке. Так, в 1997 г. Coderre et al опубликовали работу, в которой изучалась токсичность БНЗТ с использованием борфенилаланина (БФА) в качестве переносчика бора у пациентов с многоочаговой глиобластомой [9]. По критериям включения было отобрано 18 пациентов, 8 из которых в анамнезе выполнялось хирургическое лечение, 10 — повторные хирургические вмеша-

тельства. Из указанной группы пациентам были проведены инфузии БФА со следующими дозами:

- 130 мг/кг (n = 5);
- 170 мг/кг (n = 6);
- 210 мг/кг (n = 3);
- 250 мг/кг (n = 3);
- и одному пациенту в дозе 100 мг/кг.

На основании данных изысканий проводилось исследование уровня БФА в крови и тканях.

Впоследствии 10 пациентам проводилась БНЗТ с введением БФА в дозе 250 мг/кг. Планируемая максимальная доза ЛТ составляла 10,5 Гр с максимальной дозой на здоровую ткань головного мозга до 7,9 Гр.

Говоря о результатах, исследование уровня концентрации БФА не было ассоциировано с токсичностью. Все пролеченные пациенты, получили алопецию и эритему в зоне облучения. Показатели выживаемости без прогрессирования не высчитывались, у 4 пациентов рецидивы заболевания развились в течение первых 7 месяцев (самый ранний срок — 3 месяца). Таким образом, выводом из исследования может явиться констатация переносимости как дозы БФА 250 мг/кг, так и дозы нейтронного облучения [9].

Manjeet Chadha et al в 1998 г. опубликовали похожую по идее на вышеуказанную работу по изучению биодоступности и безопасности различных доз БФА и, собственно, БНЗТ у пациентов с глиобластомами головного мозга [10].

С целью оценки накопления БФА в тканях опухоли 9 пациентам за 2 часа до хирургического вмешательства вводился БФА в дозах 100 мг/кг (n = 1), 170 мг/кг (n = 2), 210 мг/кг (n = 3) и 250 мг/кг (n = 2), одному пациенту БФА вводился за 1 час до вмешательства с дозой 170 мг/кг. Авторы не описывают токсичности, связанной с данным этапом работы, характеристики распределения БФА в тканях опухоли были опубликованы отдельно.

При проведении БНЗТ все пациенты (n = 10) за 2 часа до процедуры получали внутривенные инфузии БФА в дозе 250 мг/кг, максимальная доза ЛТ составляла от 10,3 до 10,9 Гр (медиана 10,5 Гр) у 9 пациентов и 13,8 Гр у 1 пациента. Максимальная эквивалентная доза в опухоли составила от 47,6 до 64,4 (среднее значение $52,8 \pm 4,2$).

Говоря о токсичности, у 8 пациентов отмечалась алопеция, у 3 пациентов — эритема кожи, 3 пациента отметили судорожные приступы.

По данным контрольной МРТ в сроках от 4 до 8 недель после выполнения процедуры частичный ответ был установлен у 3 пациентов, стабилизация у шести. Один пациент умер через 2 месяца по причине краниоспинальной диссеминации, медиана до прогрессирования у оставшихся 9 пациентов составил 6 месяцев. По результатам проведенного анали-

за установлено, что эквивалентные дозы ЛТ от 25,7 до 32,3 Гр (медиана 27,8 Гр) ассоциированы с возможностью ожидать позднее развитие рецидива болезни (≥ 6 месяцев) ($p = 0,0317$). Медиана общей выживаемости для всех 10 пациентов составила 13,5 месяцев [11].

В 2003 г. была опубликована статья с результатами двух протоколов исследований I фаз, проведённых в Финляндии. В обоих протоколах не проводилось исследования переносимости введения БФА, также не проводился забор тканей опухоли после инфузии переносчика бора [12].

В первый протокол «Р-01» было включено 18 пациентов с первичной глиобластомой для изучения БНЗТ в адъювантном режиме после хирургического удаления опухоли. Доза БФА составила от 290 до 400 мг/кг (30 г), доза на здоровую ткань мозга — 7 Гр, доза на облучаемые ткани (эквивалентная) от 30 до 61 Гр. Единственный случай тяжёлой токсичности был связан с острой болью в животе, послужившей причиной для лапаротомии. Транзиторные дисфагия была отмечена у 6 пациентов, амнезия — у трёх, ещё у шести пациентов отмечались эпилептические приступы в течение первой недели после БНЗТ.

Исследователи опубликовали данные отдалённых результатов лечения: 6-месячный показатель общей выживаемости был достигнут у 100 % пациентов, актуаральная 1-летняя ОВ достигла 61 %.

В протокол «Р-03» включались пациенты ($n = 3$) с рецидивными глиобластомами после курса ДЛТ в анамнезе. Данной группе пациентов вводился БФА в дозе 290 мг/кг с максимальной дозой на здоровый мозг до 8 Гр и минимальной дозой на область опухоли не менее 17 Гр (25–29 Гр). По заявлению авторов, в данной группе пациентов не было отмечено выраженной токсичности, 2 пациентов умерли через 5 и 7 месяцев после курса лечения, один пациент преодолел порог в 12 месяцев [12].

Весьма интересный подход в комбинировании тепловых и эпитепловых нейтронов был использован в исследовании I фазы Kagejia et al [13]. Суммарно в исследовании участвовали 18 пациентов, которые были разделены на три группы. В качестве переносчика бора использовался боркапнат натрия, в первой группе доза ЛТ в опухоли составила 15 Гр ($n = 8$), в следующей группе ($n = 4$) минимальная доза в опухоли составляла 18 Гр с последующей редукцией дозы на 10–20 % от 18 Гр для последующих 6 пациентов по причине высокой токсичности.

Максимальный уровень токсичности наблюдался в группе 18 Гр (генерализованные эпилептические приступы). Отсроченная токсичность в виде выраженного снижения неврологических функций отмечалась у 1 пациента в группе с дозой 15 Гр, у всех пациентов с дозой ЛТ 18 Гр. В заключении коллектив исследователей пришёл к выводу, что опти-

мальная доза ЛТ должна составлять 12 Гр и до 10 Гр возле критических структур [13].

В 2011 г. была опубликована ещё одна статья, посвящённая исследованию I фазы изучения безопасности БНЗТ в лечении пациентов с рецидивами глиобластомы или астроцитомы Grade III–IV после химиолучевой терапии. В исследовании приняли участие 22 пациента. В качестве переносчика бора использовался БФА в дозах 290 мг/кг для 10 пациентов в первой части исследования с последующим переходом на 2 часть исследования с последовательной эскалацией дозы БФА до 350 мг/кг ($n = 3$), 400 мг/кг ($n = 3$) и 450 мг/кг ($n = 6$): минимум по три пациента в каждую когорту и максимум до шести пациентов в когортах суммарно до перехода на следующий уровень для установления максимальной толерантной дозы. Средняя доза на здоровую ткань головного мозга составила 3 Гр, средняя доза на РТВ — 34 Гр, средняя доза на GTV — 38 Гр. У пациентов, получавших БФА в дозе, превышавшей 290 мг/кг, доза на РТВ была достоверно выше (медиана составила 35 Гр против 31 Гр против пациентов, получавших БФА в дозе 290 мг/кг), $p = 0,018$. Такая же достоверная закономерность отмечалась в показателях медианы доз на GTV: 42 Гр против 34 соответственно ($p = 0,001$). В рамках острой токсичности наиболее частой 3 ст. были эпилептические приступы (18 % пациентов) и отёк кожи (14 %), 4 ст. токсичности в исследовании отмечено не было. Говоря о непосредственной эффективности лечения через 3 месяца по данным контрольной МРТ головного мозга, частичный ответ наблюдался у 18 % пациентов, стабилизация у 41 %.

Медиана до прогрессирования составила 3 месяца, медиана общей выживаемости — 7 месяцев (от проведения БНЗТ).

Резюмируя результаты вышеуказанных исследований, можно прийти к выводу, что доза БФА в 400 мг/кг и с дозами (эквивалентными) от 30 до 50 Гр являлись переносимыми. Клиническая интерпретация эффективности метода на основании результатов анализов пациентов из протоколов I фаз бессмысленна, так как и ОВ и БРВ являлись вторичными конечными точками исследований, в отличие от исследований II фазы, которые будут рассмотрены в следующем разделе.

Исследования II фазы

В 2008 г. было опубликовано исследование II фазы, целью которого было изучение эффективности БНЗТ в лечении пациентов с первичными глиобластомами [14]. К сожалению, исследователи не предоставили данные о первичной конечной точке, упомянув, что для расчёта достоверности и/или количества пациентов в выборке использовался двухстадийный дизайн Geehan two-step procedure без

уточнения степени достоверности полученных результатов и показателей, которые необходимо было продемонстрировать.

В исследовании принимали участие 30 пациентов, один из которых был исключён из анализа, не получив полную дозу лечения. В качестве переносчика бора использовался БФА в дозе 900 мг/кг за 2 часа до сеанса ДЛТ. Средняя доза на нормальную ткань головного мозга составляла 3,3-6,1 Гр, на опухоль — от 15,5 до 54,3 Гр, на PTV от 8,8 до 30,5 Гр. Согласно отчёту, токсичность 3-4 степени отмечалась у 4 пациентов.

При анализе отдалённых результатов лечения установлено, что медиана выживаемости без прогрессирования достигла 5,8 месяцев с момента проведения БНЗТ, медиана общей выживаемости — 14,2 месяца. Медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе пациентов, которые получали темозоломид после прогрессирования: 17,7 против 11,5 месяцев ($p < 0,05$) [14].

И наиболее актуальным найденным исследованием II фазы является работа Kawabata et al, в которой изучалась эффективность БНЗТ в лечении больных рецидивными глиобластомами (на прогрессировании после ранее проведённых ХЛТ и хирургического лечения) [15].

Первичной конечной точкой была общая выживаемость, однако авторы исследования не раскрыли особенности статистической обработки и дизайна исследования.

В качестве переносчика бора использовался БФА в дозе 500 мг/кг, дозы на ткани здорового мозга, опухоль (GTV) и PTV в полном тексте статьи не указаны со ссылкой на приложение к работе.

В исследовании принимали участие 27 пациентов, токсичность 3 и выше степени была отмечена у большинства больных (81,5 %) однако без случаев токсичности 5 степени.

Анализируя показатели эффективности методом Каплана—Майера установлено, что медиана общей выживаемости достигла 18,9 месяцев, 1-летняя ОВ — 79,2 %. Медиана до прогрессирования составила 0,9 месяцев (оценивалось по критериям RANO) [15].

Обсуждение

Благодаря исследованиям I фазы была установлена безопасная доза БФА минимум в 400 мг/кг, которая без выраженного повышения токсичности лечения была превышена более чем в два раза в исследовании II фазы Henriksson et al [14], при этом уровень токсичности 3 и более степени составил 13,7 %.

Как эффективность, так и токсичность метода лечения принято сравнивать с альтернативными подходами. Так, в рекомендованном и повсеместно

используемом подходе лечения пациентов с глиобластомами, известного как Stupp protocol, токсичность 3-4 степени при проведении ДЛТ с РОД 2 Гр до СОД 60 Гр не отмечалась вовсе, при проведении ДЛТ и радиомодификации темозоломидом токсичность 3-4 степени отмечалась у 7 % больных [16].

Повышенный уровень токсичности мог бы быть оправдан высокими отдалёнными результатами лечения пациентов, однако проведение ХЛТ с темозоломидом и последующим назначением темозоломида позволило достичь показателей медианы ОВ до 14,6 месяцев. Таким образом, проведение БНЗТ с последующим назначением темозоломида после прогрессирования увеличивает медиану ОВ всего на 3 месяца. Можно только спекулировать, удалось бы увеличить ОВ у пациентов, проходивших БНЗТ, путём назначения темозоломида в адъювантном режиме, однако исследований с подобным дизайном не представлено.

Говоря о рецидивных глиальных опухолях, необходимо рассмотреть результаты лечения пациентов пучками тормозного излучения линейных ускорителей электронов: так, в 2023 г. была опубликована работа Tsien et al, в которой пациенты с рецидивными глиобластомами рандомизировались на системную терапию бевацизумабом против повторного курса ДЛТ с бевацизумабом. По данным исследователей, в группе ДЛТ с бевацизумабом удалось достичь показателя медианы общей выживаемости до 10,1 месяца и 6-месячной выживаемости без прогрессирования в 54,3 %, однако в исследуемой группе отмечалась токсичность 5 степени у 5,3 %, токсичность 3 и 4 степени — у 51,3 % [17]. В сравнении с результатами исследования II фазы Kawabata et al, у пациентов с повторными курсам ДЛТ пучками тормозного излучения на линейном ускорителе электронов отмечается более выраженная (вплоть до летальных исходов) токсичность и меньшая медиана общей выживаемости на 8 месяцев. В этой ситуации можно было бы заявить о реальной пользе назначения БНЗТ пациентам с рецидивными глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности, однако невозможно не отметить наличие систематических ошибок в опубликованных Kawabata et al результатах: исследование не было рандомизированным, и хотя сами авторы оценивали его как исследование II фазы, в работе не был представлен дизайн, что, по сути, позволяет классифицировать его как ретроспективный анализ клинических исходов пациентов.

Таким образом, на сегодняшний день невозможно с уверенностью утверждать, что БНЗТ является оправданным методом лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга с точки зрения принципов доказательной медицины.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, авторы приходят к выводу, что БНЗТ всё ещё остаётся многообещающим и перспективным методом лечения больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, однако с учётом появления как новых лекарственных агентов, так и повышения уровня методологии исследований, для рекомендации метода в качестве рутинного требуется проведение дальнейших клинических исследований с достаточным уровнем методологии и использования всех доступных современных методов потенциального усиления лечебного эффекта.

Список литературы / References

1. Taylor HJ, Goldhaber M. Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion. *Nature*. 1935;135(3409):341-341.
2. Locher G. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgenol*. 1936;36:1-13.
3. Dymova MA, Taskaev SY, Richter VA, Kuligina EV. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Commun Lond Engl*. 2020;40(9):406-21. <https://doi.org/10.1002/cac2.12089>
4. Farr LE, Sweet WH, Locksley HB, Robertson JS. Neutron capture therapy of gliomas using boron. *Trans Am Neurol Assoc*. 1954;13(79th Meeting):110-3.
5. Никишина М. НМИЦ им. Н.Н. Блохина до 2024 г. получит установку для бор-нейтронозахватной терапии рака. *Vademecum*. 23 сентябрь 2021 г.; Доступно на: <https://vademec.ru/news/2021/09/23/nmits-im-blokhina-do-2024-goda-poluchit-ustanovksu-dlya-bor-neutronozakhvatnoy-terapii-raka/> Nikishina M. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology will receive an installation for boron neutron capture therapy of cancer by 2024. 2021; Available via URL: <https://vademec.ru/news/2021/09/23/nmits-im-blokhina-do-2024-goda-poluchit-ustanovku-dlya-bor-neutronozakhvatnoy-terapii-raka/> (in Russ.).
6. Breteau N, Destembert B, Sabattier R, et al. Combination of photons and fast-neutrons for the treatment of grade IV astrocytomas-preliminary-results. *J Eur Radiother*. 1984;5(3):157-61.
7. Breteau N, Destembert B, Favre A, et al. Fast neutron boost for the treatment of grade IV astrocytomas. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 1989;165(4):320-3.
8. Breteau N, Sehlienger M, Favre A, et al. Fast neutrons in the treatment of grade IV astrocytomas. *Bull Cancer Radiotherapie*. 1996;83:135s-41s.
9. Coderre JA, Elowitz EH, Chadha M, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: Trial design and early clinical results. *J Neurooncol*. 1997;33:141-52.
10. Bergland R, Elowitz E, Coderre JA, et al. A Phase 1 trial of intravenous boronophenylalanine-fructose complex in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Neutron Capture Ther*. 1996;739-45.
11. Chadha M, Capala J, Coderre JA, et al. Boron neutron-capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme (GBM) using the epithermal neutron beam at the Brookhaven National Laboratory. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(4):829-34.
12. Joensuu H, Kankaanranta L, Seppälä T, et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using boronophenylalanine. *J Neurooncol*. 2003;62:123-34. <https://doi.org/10.1007/BF02699939>.
13. Kageji T, Nagahiro S, Matsuzaki K, et al. Boron neutron capture therapy using mixed epithermal and thermal neutron beams in patients with malignant glioma—correlation between radiation dose and radiation injury and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1446-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.016>.
14. Henriksson R, Capala J, Michanek A, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA). *Radiother Oncol*. 2008;88(2):183-91. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.04.015>.
15. Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study. *Neuro-Oncol Adv*. 2021;3(1):vdab067. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab067>.
16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
17. Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, et al. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(6):1285-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00164>.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

The authors declare equal contribution.

Information about the authors

Valerii A. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>

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

Tigran G. Gevorkyan, <https://orcid.org/0009-0008-3486-302X>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 05.10.2024.

Принята к публикации: 18.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 05.10.2024.

Accepted for publication: 18.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ: ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**Бикчурина М.И.^{1,2}, Касатов Д.А.^{1,2}, Колесников Я.А.^{1,2}, Соколова Е.О.^{1,2}, Таскаева Ю.С.^{1,2,3}, Таскаев С.Ю.^{1,2}**¹ Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН; Россия, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 11² Новосибирский государственный университет; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2³ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Арбузова, 6

✉ Сергей Юрьевич Таскаев, taskaev@inp.nsk.su, +7 923 128 3601

РЕФЕРАТ

Приведены основы бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей (БНЗТ), представлены требования к терапевтическому пучок нейтронов, перечислены источники нейтронов, используемые или разрабатываемые для БНЗТ, указаны особенности дозиметрии и системы планирования терапии.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, источник нейтронов, ускоритель заряженных частиц, нейтроногенерирующая мишень

Для цитирования: Бикчурина М.И., Касатов Д.А., Колесников Я.А., Соколова Е.О., Таскаева Ю.С., Таскаев С.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия: физические аспекты. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):19-27. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-19-27>

BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY: PHYSICAL ASPECTS**Marina I. Bikchurina^{1,2}, Dmitrii A. Kasatov^{1,2}, Iaroslav A. Kolesnikov^{1,2}, Evgeniia O. Sokolova^{1,2}, Iuliia S. Taskaeva^{1,2,3}, Sergey Yu. Taskaev^{1,2}**¹ G.I. Budker Institute of Nuclear Physics; 11, Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russia² Novosibirsk State University; 2, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russia³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology; 6, Arbuzova str., Novosibirsk, 630117, Russia

✉ Sergey Yu. Taskaev, taskaev@inp.nsk.su, +7 923 128 3601

ABSTRACT

The basics of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) of malignant tumors and requirements for a therapeutic neutron beam are presented, neutron sources used or being developed for BNCT are listed, and features of dosimetry and treatment planning system are indicated.

Key words: boron neutron capture therapy, neutron source, charged particle accelerator, neutron-generating target

For citation: Bikchurina M.I., Kasatov D.A., Kolesnikov I.A., Sokolova E.O., Taskaeva I.S., Taskaev S.Yu. Boron Neutron Capture Therapy: Physical Aspects. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):19-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-19-27>

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1–4] является формой бинарной лучевой терапии, в которой используется уникально высокая способность нерадиоактивного ядра бор-10 поглощать тепловой нейтрон ($\sigma = 3835$ барн). Поглощение нейтрона ядром бора приводит к мгновенной ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ с выделением энергии 2,79 МэВ (рис. 1). В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядром лития и α -частицей, и вся энергия выделяется в объеме одной клетки. В 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,478 МэВ, который тормозится на значительно большей длине, чем размер клетки. Таким образом, выделение основной части энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$, а именно 84 %, ограничивается одной клеткой. Следовательно, селективное накопление

бора-10 внутри клеток опухоли и последующее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих здоровых клеток.

Следует отметить, что еще ряд ядер характеризуются большим сечением поглощения тепловых нейтронов. Однако поглощение нейтронов большей частью из них — ^{113}Cd , ^{135}Xe , ^{149}Sm , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{147}Hf , ^{199}Hg — ведет к (n, γ) -реакции, которая не обеспечивает локальности выделения энергии из-за высокой проникающей способности γ -квантов.

Локальность могут обеспечить несколько реакций с испусканием α -частиц или продуктов деления ядер вследствие их быстрого торможения. Но применение этих атомных ядер ^6Li , ^{235}U , ^{241}Pu и ^{242}Am практически не изучалось в силу казавшейся высокой химической токсичности. Однако недавняя публикация статьи [5], в которой на лабораторных животных показано, что литий можно накопить

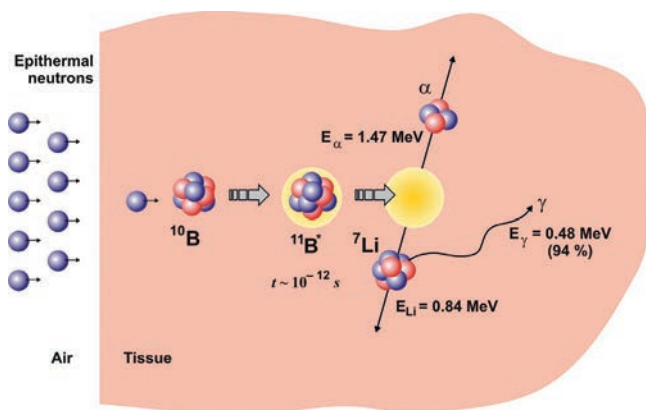


Рис. 1. Схематическое изображение БНЗТ

Fig. 1. Schematic representation of the BNCT principle

в клетках опухоли в концентрации, достаточной для проведения терапии, и с такой однократной инъекцией лития справляются почки, открыла эру литий-нейтронозахватной терапии, несущей новое качество — все 100 % энергии ядерной реакции $^{6}\text{Li}(n,\alpha)^3\text{H}$ выделяется в клетках опухоли.

Таким образом, для проведения нейтронозахватной терапии необходимо доставить бор или литий в клетки опухоли и затем облучить потоком нейтронов. В данной статье не обсуждаются способы доставки бора или лития в опухоль; внимание уделено обоснованию требований к источнику нейтронов, к средствам и методам дозиметрии, к системе планирования терапии, к системе позиционирования пациента.

Требование к терапевтическому пучку нейтронов

В рекомендациях МАГАТЭ [4]¹ сформулированы основные параметры, предъявляемые к пучку нейтронов, используемому для терапии глубоко локализованных опухолей с применением борфенилаланина как препарата адресной доставки бора. Для терапии поверхностных опухолей или при использовании другого препарата адресной доставки бора эти параметры могут отличаться. Эти параметры, приведенные в табл. 1, специально не предлагаются в качестве «требований» или «указаний», которые обязательно должны быть реализованы; они являются теми, на которые следует ориентироваться.

Эпителиковыми называют нейтроны с энергией от 0,5 эВ до 10 кэВ, хотя для терапии пригодны нейтроны с несколько большей энергией — вплоть до 30 кэВ. Для терапии поверхностных опухолей можно использовать более термализованный пучок с большим отношением тепловых нейтронов к

Таблица 1. Факторы качества эталонного нейтронного пучка

Table 1. Reference neutron beam quality factors

Фактор качества пучка	Величина
Плотность потока эпителиковых нейтронов	$\geq 5 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$
Отношение потока тепловых/эпителиковых нейтронов	$\leq 0,05$
Направленность пучка нейтронов	$\geq 0,7$
Доза быстрых нейтронов на единицу флюенса эпителиковых нейтронов	$\leq 7 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$
Доза γ -излучения на единицу флюенса эпителиковых нейтронов	$\leq 2 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$

эпителиковым. В этом случае гораздо более низкие значения направленности пучка ($\sim 0,3$) можно использовать, например, для лечения меланом.

Часто идеальным для БНЗТ называют поток нейтронов энергией от 1 кэВ до 30 кэВ с плотностью потока $10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ с минимальным вкладом быстрых, тепловых нейтронов и γ -излучения [1]. Быстрые нейтроны в результате упругого рассеяния преимущественно на ядрах водорода приводят к протонам отдачи и вносят заметный вклад в дозу на поверхности. Тепловые нейтроны приводят к дополнительной дозе в результате поглощения их азотом или водородом с испусканием протона и γ -кванта соответственно. Также дополнительную нежелательную дозу дает γ -излучение.

Монохроматические нейтроны этого диапазона энергий можно получить в реакциях $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ и $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ или из ядерного реактора с фильтром из железа [6–8], но интенсивность таких пучков крайне мала. В первых двух случаях используют кинематическую коллимацию, когда при очень тонком слое лития или скандия энергия нейтрона однозначно определяется углом его испускания и энергией протона. В третьем случае используют уникальное свойство нейтрона с энергией 24,5 кэВ практически свободно пролетать сквозь железо благодаря очень малому сечению его рассеяния на атомном ядре ^{56}Fe — $\sigma = 0,0005$ барн.

Для БНЗТ требуемый пучок получают следующим образом: генерируют нейтроны с большей энергией и замедляют их, используя упругое и неупругое рассеяние нейтронов на атомных ядрах вещества. Этот процесс случайный, вероятностный. При замедлении уширяется энергетический спектр нейтронов и уменьшается плотность потока. Поэтому чем меньше энергия генерируемых нейтронов, тем более монохроматическим и более интенсивным можно сформировать пучок нейтронов для терапии.

¹ <https://www.iaea.org/publications/15339/advances-in-boron-neutron-capture-therapy>

Источники нейтронов

Источники нейтронов — это ядерные реакторы и ускорители заряженных частиц с нейтроногенерирующими мишенями. Наилучшим для БНЗТ является использование реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ благодаря резкому росту сечения реакции и его большому значению вблизи порога. Так, при энергии протонов 2,5 МэВ и токе 10 мА выход нейтронов будет $9,3 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$, их средняя энергия 330 кэВ [9]. Если использовать реакцию ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, то для получения сравнимого выхода следует увеличить энергию протонов до 4 МэВ. В этом случае средняя энергия нейтронов будет 1 МэВ, и для их замедления следует использовать более протяженный замедлитель, что влечет и уширение энергетического спектра нейтронов, и уменьшение плотности их потока. В ядерных реакторах на тепловых нейтронах спектр нейтронов простирается до 10 МэВ и имеет среднюю энергию около 2 МэВ. С еще большей энергией генерируют нейтроны, используя 30 МэВ циклотрон с бериллиевой мишенью.

В книге МАГАТЭ [4] приведена таблица ускорительных источников нейтронов, уже используемых или разрабатываемых для БНЗТ. В качестве ускорителей

телей заряженных частиц применяют циклотроны 30 МэВ, резонансные (радиочастотные) с энергией от 2,5 МэВ до 10 МэВ и электростатические с энергией от 2,0 до 2,8 МэВ. В качестве нейтроногенерирующих мишеней используют преимущественно бериллиевые или литиевые.

Наиболее востребованы электростатические ускорители — они просты в изготовлении и обслуживании и характеризуются высокой эффективностью использования электроэнергии. Компания Neutron Therapeutics (Денвер, Массачусетс, США) разработала ускоритель прямого действия 2,6 МэВ, 30 мА с вращающейся литиевой мишенью, и в ближайшее время ожидается его использование для проведения клинических испытаний в клинике Университета Хельсинки (Финляндия). Институт ядерной физики СО РАН разработал tandemный ускоритель 2,3 МэВ, 10 мА оригинальной конструкции с неподвижной литиевой мишенью. Первая установка VITA на площадке ИЯФ СО РАН активно применяется для развития методики БНЗТ и для других приложений, вторая установка VITA-II α используется для клинических испытаний в центре БНЗТ г. Сямынь (Китай), третья установка VITA-II β изготовлена для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

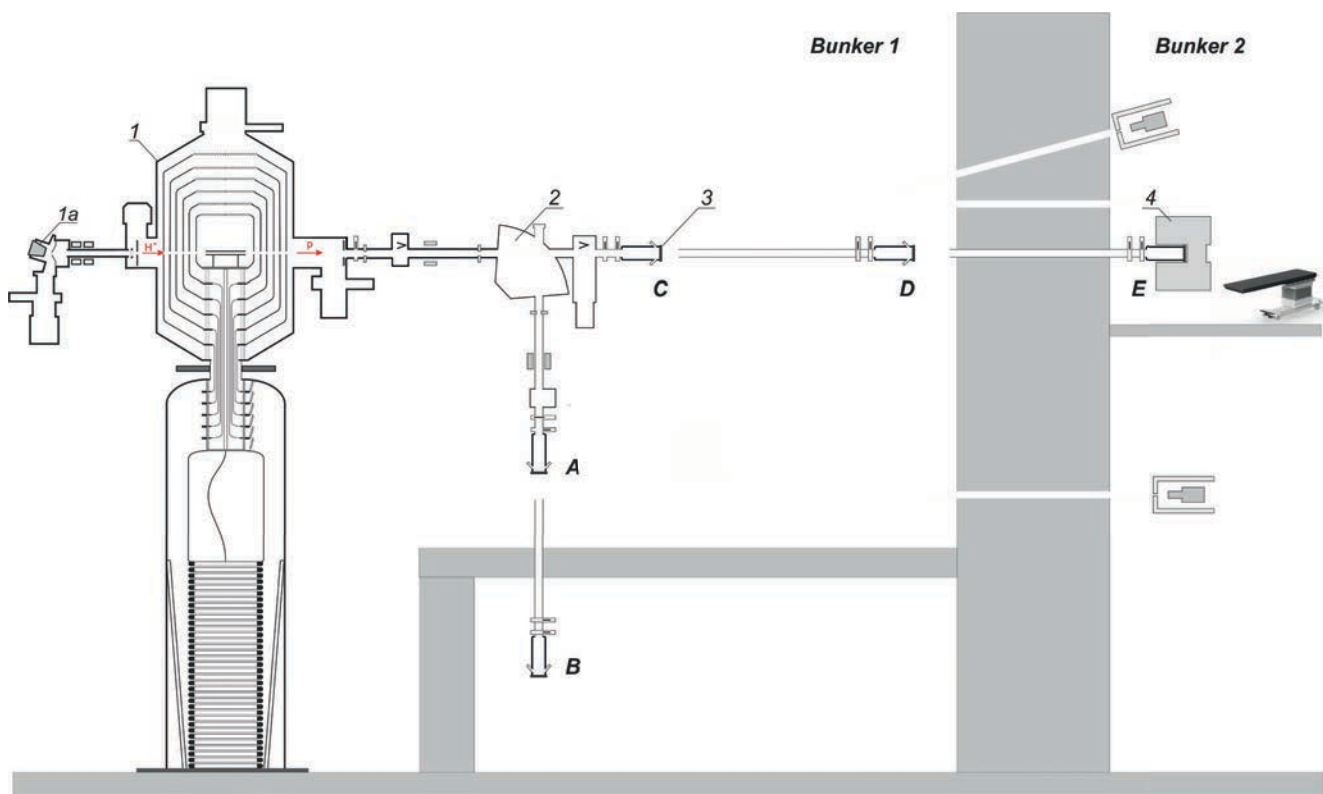


Рис. 2. Схема ускорительного источника нейтронов VITA: 1 — ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией, 2 — поворотный магнит, 3 — литиевая мишень, 4 — система формирования пучка нейтронов. Литиевую мишень размещают в положениях A, B, C, D или E

Fig. 2. Schematic diagram of accelerator based neutron source VITA: 1 — Vacuum Insulated Tandem Accelerator, 2 — bending magnet, 3 — lithium target, 4 — neutron beam shaping assembly. The lithium target is placed in positions A, B, C, D or E



Рис. 3. Ускорительный источник нейтронов VITA-IIa перед отправкой в Китай
Fig. 3. Accelerator based neutron source VITA-IIa before shipment to China

Минздрава России для проведения клинических испытаний в России и последующего лечения больных, четвертая установка VITA-IIIa проектируется для оснащения ей ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Ускорительный источник нейтронов VITA — физическая установка, включающая в себя электростатический тандемный ускоритель заряженных частиц оригинальной конструкции, названный ускорителем-тандемом с вакуумной изоляцией (Vacuum Insulated Tandem Accelerator — VITA), для получения стационарного пучка протонов или дейтронов с энергией до 2,3 МэВ и током до 10 мА, оригинальную тонкую литиевую мишень для генерации нейтронов и ряд систем формирования пучка нейтронов с замедлителем из фторида магния, оргстекла или тяжелой воды [10, 11]. Установка постоянно модернизировалась по мере получения знаний, и к настоящему времени выглядит так, как показано на рис. 2. Установку используют для изучения влияния нейтронного излучения на клеточные культуры и лабораторных животных [12–15],

для лечения домашних животных со спонтанными опухолями [16, 17], для разработки средств и методов дозиметрии [18–23], для тестирования новых препаратов адресной доставки бора [24–35], для развития литий-нейтронозахватной терапии [5, 36–38], а также для радиационного тестирования перспективных материалов [39–41], измерения сечений ядерных реакций [42–47] и для ряда других приложений [48–54].

Ускорительные источники нейтронов VITA-IIa (рис. 3) и VITA-IIb, изготовленные для онкологических клиник, отличаются от VITA наличием предускорения для увеличения энергии протонов до энергии 2,35 МэВ, изменением подключения высоковольтного источника питания для уменьшения высоты установки и использованием источника отрицательных ионов водорода с объемной генерацией ионов компании D-Pace (Канада) вместо источника с поверхностно-плазменной генерацией ионов разработки ИЯФ СО РАН для увеличения надежности и упрощения эксплуатации.

Использование системы формирования пучка с замедлителем из кристаллов фторида магния позволяет в установке VITA-II β при пучке протонов 2,3 МэВ, 7 мА получить терапевтический пучок нейтронов со следующими параметрами: плотность потока эпитепловых нейтронов — $7,26 \cdot 10^8$ см⁻² с⁻¹, отношение потока тепловых/эпитепловых нейтронов — 0,028, доза быстрых нейтронов на единицу флюенса эпитепловых нейтронов — $5,9 \cdot 10^{-13}$ Гр см², доза γ -излучения на единицу флюенса эпитепловых нейтронов — $1,98 \cdot 10^{-13}$ Гр см².

Ускорительный источник нейтронов VITA-III α , проектируемый для ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, будет отличаться от VITA-II отказом от предускорения для уменьшения размера установки и его упрощения при сохранении требуемой энергии пучка протонов за счет оптимизации ускорительных промежутков, а также использованием источника отрицательных ионов водорода с объемной генерацией ионов собственной разработки и интеграцией обдирочной мишени с диафрагмами высоковольтного электрода.

Во всех ускорительных источниках нейтронов VITA для БНЗТ используют разработанную нейтроногенерирующую мишень с тонким слоем металлического лития [55–57], отличающуюся длительным сроком эксплуатации с сохранением генерирующих свойств, и систему формирования пучка нейтронов с замедлителем из кристаллов фторида магния [58, 59].

Дозиметрия

В БНЗТ, в отличие от других методов лучевой терапии, принято выделять четыре компоненты дозы с разными коэффициентами относительной или составной биологической эффективности: i) борная доза, обусловленная продуктами ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ — α -частицей и атомным ядром лития с высокими коэффициентами линейной передачи энергии, ii) азотная доза от поглощения нейтронов атомными ядрами азота, приводящего к ядерной реакции с испусканием протона и атомного ядра углерод-14, iii) доза быстрых нейтронов, обусловленная преимущественно упругим рассеянием нейтронов преимущественно на атомных ядрах водорода, и iv) доза γ -излучения: испускание фотонов 478 кэВ из литиевого слоя мишени в результате неупругого рассеяния протона на атомном ядре лития; испускание фотонов 478 кэВ из радиоактивного изотопа бериллий-7, образующегося в результате реакции генерации нейтронов $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$; испускание фотонов 2,2 МэВ как продукта реакции захвата нейтрона атомным ядром водорода, присутствующим в теле пациента и в воде, охлаждающей нейтроногенерирующую мишень; испускание фотонов, генерируемых из конструкционных материалов си-

стемы формирования пучка нейтронов при прохождении через них нейтронов.

Для оценки терапевтического эффекта используют фотон-эквивалентную дозу, равную сумме всех четырех компонент дозы с учетом коэффициентов относительной или составной биологической эффективности. Проблема состоит в том, что данные о коэффициентах относительной или составной биологической эффективности, а также данные о сечении ряда ядерных реакций (см., например, [42–44]) скудны и различаются. Как следствие, фактически отсутствуют способ определения дозы ионизирующего излучения и модель, позволяющие предсказать клинический ответ [60].

В монографии по нейтрон-захватной терапии [1], изданной в 2012 г., говорится, что «первые две компоненты доз не могут быть измерены в принципе, они могут быть только вычислены». Доза быстрых нейтронов также не может быть измерена, поскольку терапевтический пучок нейтронов — это пучок эпитепловых нейтронов, а не быстрых, и для нейтронов этого диапазона энергий нет средств регистрации (имеющиеся дозиметры нейтронного излучения заведомо показывают завышенные значения). Единственная доза, для которой имеются средства измерения, — это доза γ -излучения, но и в этом случае два разных дозиметра могут показывать значения, отличающиеся не на несколько процентов, а в несколько раз.

За последнее десятилетие достигнут прогресс в разработке средств и методов дозиметрии.

Сама реакция $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ дает прямой способ измерения борной дозы, поскольку один из продуктов этой ядерной реакции, ядро лития, в 93,9 % случаев излучает фотон с энергией 478 кэВ. Регистрация таких фотонов дает прямую информацию о количестве ядерных реакций, т.е. о борной дозе. Конечно, этот метод мгновенной γ -спектрометрии хорошо известен [61], но только недавно были найдены необходимые технические решения, позволяющие его реализовать [11, 23].

Для измерения пространственного распределения борной дозы и дозы γ -излучения в воздухе или в водном фантоме разработан малогабаритный детектор нейтронов с парой литиевых полистирольных скинтилляторов, один из которых обогащен бором [19, 20].

Для измерения суммы дозы быстрых нейтронов и азотной дозы предложен и реализован метод [18], суть которого состоит в следующем. Клеточные культуры облучают двумя разными излучениями (только фотонным и фотонным с нейтронным) в течение одинакового времени и добиваются одинаковой выживаемости клеточных культур, размещаемых в одном и том же положении по отношению к литиевой мишени. Поскольку одинаковы выживаемость клеточных культур и время облучения,

одинаков и биологический эффект двух разных ионизирующих излучений и полученные эквивалентные дозы. В первом случае чистого фотонного излучения эквивалентную дозу измеряют дозиметром γ -излучения. Во втором случае смешанного излучения, то есть фотонного и нейтронного, дозиметром γ -излучения измеряют только часть эквивалентной дозы, обусловленную фотонным излучением. Оставшуюся часть эквивалентной дозы, а именно сумму азотной дозы и дозы быстрых нейтронов, определяют как разницу измеренных доз γ -излучения при фотонном излучении и смешанном. Возможность реализации предложенного способа связана с тем, что при энергии протонов ниже 1,882 МэВ из литевой мишени исходит только фотонное излучение, вызванное неупругим рассеянием протонов на атомных ядрах лития, а при энергии протонов выше 1,882 МэВ к фотонному излучению добавляется нейтронное в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$. Эффекта одинаковой выживаемости клеточных культур за одинаковое время облучения добиваются понижением тока пучка протонов в режиме смешанного излучения по сравнению с режимом чистого фотонного излучения.

Система планирования терапии

Система планирования терапии для БНЗТ отличается от систем планирования, используемых для фотонной, протонной или углеродной терапии, поскольку рассчитываемая доза ионизирующего излучения определяется не только и не столько характеристикой терапевтического пучка, а в большей степени — пространственным распределением бора, достоверных методов определения которого нет (фармакокинетика бор-фенилаланина, используемого для терапии, и фармакокинетика бор-фенилаланина, меченного радиоактивным изотопом для диагностики на позитронно-эмиссионном томографе, не идентичны). По этой причине к применению системы планирования терапии в БНЗТ следует относиться с учетом этой неопределенности и неопределенности в знании сечения ряда ядерных реакций.

Полезным для планирования терапии будет понимание того, как распространяются нейтроны в организме пациента. Попав в организм, нейтрон эпитепловой диапозона энергий сталкивается с атомными ядрами вещества, рассеивается и замедляется. Наиболее значимы его столкновения с атомными ядрами водорода, поскольку в организме много водорода, и столкновения с водородом приводят к наибольшей потере энергии. Движение нейтрона можно представить как случайное, когда, в среднем пройдя путь 1 см, он рассеивается на угол порядка 50° и его энергия уменьшается в e раз. В результате примерно десяти столкновений,

произошедших примерно за время 10 мкс, энергия нейтрона уменьшается с эпитепловой до тепловой, и нейтрон может эффективно поглотиться атомным ядром бора, что приведет к ядерной реакции с большим выделением энергии. В отличие от фотона, протона или ядра углерода, нельзя предсказать местоположение нейтрона, можно только сказать, что от точки влета в организм нейтрон может быть где-то в объеме литра с наибольшей вероятностью на глубине 2–3 см [62]. Исходя из этого, при планировании терапии можно руководствоваться простым правилом: располагать пациента так, чтобы опухоль была на оси пучка нейтронов и как можно ближе к выходу системы формирования пучка нейтронов. По этой же причине нет жестких требований на фиксацию пациента и на отслеживание его смещения при облучении.

Для клинического применения БНЗТ разрабатывают системы планирования терапии, подобные системам планирования протонной или фотонной лучевой терапии, которые обеспечат возможность медицинскому персоналу планировать лечение и оценивать результаты. В большинстве случаев систему планирования разрабатывает учреждение, проводящее или планирующее проводить терапию; это THORPlan Национального университета Цинхуа (Синьчжу, Тайвань), Tsukuba Plan Университета Цукубы (Цукуба, Япония), NeuManta компании Neuboron (Сямынь, Китай), DM-BTPS компании Dawon Medax (Сеул, Южная Корея). Систему планирования терапии Dose Cure Engine компании Sumitomo, производителя оборудования, в последнее время заменяют системой NeuCure Dose Engine компании RaySearch Laboratories, специализирующейся на создании программного обеспечения для радиационных применений. Эту систему планирования предполагают использовать в центрах, оснащаемых источниками нейтронов компании Neutron Therapeutics. Для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России систему дозиметрического планирования VITA разрабатывает производитель оборудования.

В настоящее время у пациента непосредственно перед облучением берут анализ крови, определяют содержание бора и вносят поправку на продолжительность облучения, которая обычно составляет от 40 мин до 1 ч. Применение метода мгновенной γ -спектрометрии даст дополнительную информацию о накоплении бора, что позволит оптимизировать терапию и достовернее оценивать результаты ее проведения.

Заключение

Перспективная методика лечения злокачественных опухолей — бор-нейтронозахватная терапия — начинает входить в клиническую практи-

ку, поскольку ряд разработанных ускорительных источников нейтронов обеспечивает получение требуемого терапевтического пучка нейтронов. В БНЗТ, в отличие от других методов лучевой терапии, принято выделять четыре компоненты дозы ионизирующего излучения с разными коэффициентами относительной или составной биологической эффективности. Данные о коэффициентах эффективности и данные о сечении ядерных реакций, используемые при вычислениях фотон-эквивалентной дозы, скудны и различаются. Также фактически отсутствуют средства и методы измерения компонент дозы, хотя за последнее время и достигнут существенный прогресс. Вместе с тем, принципиальное отличие переноса нейтронов в организме пациента от транспорта фотонов, протонов или ядер углерода, используемых в других применяемых методах лучевой терапии, ослабляет требования к системе планирования терапии и к позиционированию пациента, что обеспечивает возможность проведения клинических испытаний методики БНЗТ в ближайшее время.

Список литературы / References

1. Neutron Capture Therapy. Principles and Applications / Ed. by: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. — Springer. 2012. — 553 p.
2. Таскаев СЮ, Каныгин ВВ. Бор-нейтронозахватная терапия / Новосибирск: Издательство СО РАН. 2016. — 216 с. Taskaev S, Kanygin V. Boron neutron capture therapy / Novosibirsk. 2016. — 216 p. (In Russ.).
3. Dymova M, Taskaev S, Richter V, Kuligina E. Boron neutron capture therapy: current status and future perspectives. *Cancer Communications*. 2020;40:406-21. <https://doi.org/0.1002/cac2.12089>.
4. Ahmed M, Alberti D, Altieri S, et al. Advances in Boron Neutron Capture Therapy. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria. 2023. 416 p.
5. Taskaeva I, Kasatova A, Suroider D, Bgatova N, Taskaev S. Study of Lithium Biodistribution and Nephrotoxicity in Skin Melanoma Mice Model: The First Step towards Implementing of Lithium Neutron Capture Therapy. *Life*. 2013;13:518. <https://doi.org/10.3390/life13020518>.
6. Макаров АН, Таскаев СЮ. Пучок моноэнергетических нейтронов для калибровки детектора темной материи. Письма в журнал технической физики. 2013;97(12):769-71. Makarov AN, Taskaev SYu. Beam of Monoenergetic Neutrons for the Calibration of a Dark-Matter Detector. *JETP Letters*. 2013;97(12):667-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0021364013120072>.
7. Vendera A, Praena J. Study on novel neutron irradiation without beam shaping assembly in Boron Neutron Capture Therapy. *Sci Rep*. 2024;14:22434. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73458-w>.
8. Lacoste V. Review of radiation sources, calibration facilities and simulated workplace fields. *Radiat Measur*. 2010;45:1083-89. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2010.05.036>.
9. Lee CL, Zhou X-L. Thick target neutron yields for the $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ reaction near threshold. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 1999;152(1):1-11. [https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(99\)00026-9](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00026-9).
10. Taskaev S, Berendelev E, Bikchurina M, et al. Neutron Source Based on Vacuum Insulated Tandem Accelerator and Lithium Target. *Biology*. 2021;10:350. <https://doi.org/10.3390/biology10050350>.
11. Таскаев СЮ. Ускорительный источник нейтронов VITA. М.: ФИЗМАТЛИТ. 2024. — 248 с. Taskaev S. Accelerator based neutron source VITA. М.: ФИЗМАТЛИТ. 2024. — 248 p. (In Russ.).
12. Zaboronok A, Byvaltshev V, Kanygin V, et al. Boron-neutron capture therapy in Russia: preclinical evaluation of efficacy and perspectives of its application in neurooncology. *New Armenian Medical Journal*. 2017;11(1):6-15.
13. Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, et al. Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy. *J Radiat Res*. 2018;59(2):101-7. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx071>.
14. Каныгин В, Касатова А, Разумов И и др. Оценка эффективности воздействия бор-нейтронозахватной терапии на различные опухолевые и нормальную клеточные культуры. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(3):56-66. Kanygin V, Kasatova A, Razumov I, et al. Assessment of the effect of boron neutron capture therapy on tumor cell lines and primary embryonic cell culture. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(3):56-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-56-66>.
15. Каныгин В, Касатова А, Завьялов Е и др. Эффекты бор-нейтронозахватной терапии на рост подкожных ксеногraftов колоректальной аденокарциномы человека SW-620 у иммунодефицитных мышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172(9):356-61. Kanygin V, Kasatova A, Zavjalov E, et al. Effects of boron neutron capture therapy on the growth of subcutaneous xenografts of human colorectal adenocarcinoma SW-620 in immunodeficient mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(9):356-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05392-8>.
16. Kanygin V, Kichigin A, Zaboronok A, et al. *In vivo* Accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy for Spontaneous Tumors in Large Animals: Case Series. *Biology*. 2022;11:138. <https://doi.org/10.3390/biology11010138>.
17. Kanygin V, Zaboronok A, Kichigin A, et al. Gadolinium neutron capture therapy for cats and dogs with spontaneous tumors using Gd-DTPA. *Veterinary Sciences*. 2023;10:274. <https://doi.org/10.3390/vetsci10040274>.
18. Dymova M, Dmitrieva M, Kuligina E, et al. Method of measuring high-LET particles dose. *Radiat Res*. 2021;196:192-6. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00015.1>.
19. Bykov T, Kasatov D, Koshkarev A, et al. Initial trials of a dose monitoring detector for boron neutron capture therapy. *J Instrum*. 2021;16:P01024. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/16/01/P01024>.
20. Bykov T, Kasatov D, Koshkarev A, et al. Evaluation of depth-dose profiles in a water phantom at the BNCT facility at BINP. *J Instrum*. 2021;16:P10016. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/16/10/P10016>.
21. Byambatseren E, Burdakov A, Bykov T, et al. Validation and optimization of the epithermal neutron flux detector using the $^{71}\text{Ga}(n,\gamma)^{72}\text{Ga}$ reaction. *J Instrum*. 2023;18:P02020. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/18/02/P02020>.
22. Sycheva T, Berendelev E, Verkhovod G, Taskaev S. A single coned Poly-Biz moderator designed for animal irradiation in boron neutron capture therapy. *Appl Radiat Isotopes*. 2023;198:110818. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110818>.

23. Bikchurina M, Bykov T, Ibrahim I, et al. Dosimetry for Boron Neutron Capture Therapy Developed and Verified at the Accelerator based Neutron Source VITA. *Frontiers in Nuclear Engineering*. 2023;2:1266562. <https://doi.org/10.3389/fnuen.2023.1266562>.
24. Успенский СА, Хаптаханова ПА, Заборонок АА и др. Получение наночастиц элементного бора методом ультразвуковой обработки в водной среде и их применение в бор-нейтронозахватной терапии. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. 2020;491:1-5. Uspenskii S, Khaptakhanova P, Zaboronok A, et al. Elemental Boron Nanoparticles: Production by Ultrasonication in Aqueous Medium and Application in Boron Neutron Capture Therapy. *Doklady Chemistry*. 2020;491(1):45-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0012500820030027>.
25. Zavjalov E, Zaboronok A, Kanygin V, et al. Accelerator-based boron neutron capture therapy for malignant glioma: a pilot neutron irradiation study using boron phenylalanine, sodium borocaptate and liposomal borocaptate with a heterotopic U87 glioblastoma model in SCID mice. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(7):868-78. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1761039>.
26. Vorobyeva M, Dymova M, Novopashina D, et al. Tumor Cell-Specific 2'-Fluoro RNA Aptamer Conjugated with Closo-Dodecaborate as a Potential Agent for Boron Neutron Capture Therapy. *Int J Molec Sci*. 2021;22:7326. <https://doi.org/10.3390/ijms22147326>.
27. Zaboronok A, Taskaev S, Volkova O, et al. Gold Nanoparticles Permit *in Situ* Absorbed Dose Evaluation in Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Tumors. *Pharmaceutics*. 2021;13:1490. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091490>.
28. Popova T, Dymova M, Koroleva L, et al. Homocystamide conjugates of human serum albumin as a platform to prepare bimodal multidrug delivery systems for boron-neutron capture therapy. *Molecules*. 2021;26:6537. <https://doi.org/10.3390/molecules26216537>.
29. Kanygin V, Razumov I, Zaboronok A, et al. Dose-dependent suppression of human glioblastoma xenograft growth by accelerator-based boron neutron capture therapy with simultaneous use of two boron-containing compounds. *Biology*. 2021;10:1124. <https://doi.org/10.3390/biology10111124>.
30. Zaboronok A, Khaptakhanova P, Uspenskii S, et al. Polymer-Stabilized Elemental Boron Nanoparticles for Boron Neutron Capture Therapy: Initial Irradiation Experiments. *Pharmaceutics*. 2022;14:761. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040761>.
31. Aiyzyhy K, Barmina E, Zavestovskaya I, et al. Laser ablation of Fe₂B target enriched in ¹⁰B content for boron neutron capture therapy. *Laser Physics Letters*. 2022;19:066002. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ac642c>.
32. Novopashina D, Dymova M, Davydova A, et al. Optamers for addressed boron delivery in BNCT: Effect of boron cluster attachment site on functional activity. *Int J Molec Sci*. 2023;24:306. <https://doi.org/10.3390/ijms24010306>.
33. Raskolupova V, Wang M, Dymova M, et al. Design of the new closo-dodecaborate-containing gemcitabine analogue for the albumin-based theranostics composition. *Molecules*. 2023;28:2672. <https://doi.org/10.3390/molecules28062672>.
34. Potsellev V, Uspenskii S, Trofimchuk E, et al. Nanocomposite Materials Based on Polylactide and Gold Com-2 plex Compounds for Absorbed Dose Diagnostics in BNCT. *Int J Molec Sci*. 24 (2023) 16492. <https://doi.org/10.3390/ijms242216492>.
35. Zavestovskaya I, Kasatova A, Kasatov D, et al. Laser-synthesized elemental boron nanoparticles for efficient boron neutron capture therapy. *Int J Molec Sci*. 2024;24:17088. <https://doi.org/10.3390/ijms242317088>.
36. Таскаева ЮС, Касатова АИ, Шатрук АЮ, Таскаев СЮ, Братова НП. Оценка экспрессии белков-маркеров острого повреждения почек Kim1 и NGAL после введения высоких доз лития карбоната у мышей с имплантированной меланомой B16. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023;176(11):579-84. Taskaeva Yu, Kasatova A, Shatruck A, Taskaev S, Bgatova N. The Expression of Markers of Acute Kidney Injury Kim1 and NGAL after Administration of High Doses of Lithium Carbonate in Mice with Engrafted Skin Melanoma B16. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;176(5):579-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06068-1>.
37. Taskaeva I, Kasatova A, Razumov I, et al. Lithium salts cytotoxicity and accumulation in melanoma cells *in vitro*. *J Appl Toxicol*. 2024;44(5):712-9. <https://doi.org/10.1002/jat.4576>.
38. Касатова АИ, Разумов ИА, Таскаев СЮ, Таскаева ЮС. Сравнительная оценка цитотоксичности и накопления препаратов бора и лития в клетках меланомы кожи *in vitro*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024;177(6):717-22. Kasatova AI, Razumov IA, Taskaev SYu, Taskaeva YuS. Comparative assessment of cytotoxicity and accumulation of boron and lithium preparations in skin melanoma cells *in vitro*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;177(6):717-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-6-717-722>.
39. Shoshin A, Burdakov A, Ivantsivskiy M, et al. Test results of boron carbide ceramics for ITER port protection. *Fusion Engineering and Design*. 2021;168:112426. <https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2021.112426>.
40. Shoshin A, Burdakov A, Ivantsivskiy M, et al. Integration of ITER diagnostic ports at the Budker Institute. *Fusion Engineering and Design*. 2022;178:113114. <https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2022.113114>.
41. Abdrashitov G, Kapitonov V, Kolesnikov Ia, et al. Compact Accelerator-Based Fast Neutron Source for the Radiation Testing of Promising Materials. *Physics of Particles and Nuclei Letters*. 2024;21(3):346-51. <https://doi.org/10.1134/S1547477124700249>.
42. Taskaev S, Bykov T, Kasatov D, et al. Measurement of the ⁷Li(p,p')⁷Li reaction cross-section and 478 keV photon yield from a thick lithium target at proton energies from 0.65 MeV to 2.225 MeV. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 2021;502:85-94. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2021.06.010>.
43. Bikchurina M, Bykov T, Kasatov D, et al. The measurement of the neutron yield of the ⁷Li(p,n)⁷Be reaction in lithium targets. *Biology*. 2021;10:824. <https://doi.org/10.3390/biology10090824>.
44. Taskaev S, Bikchurina M, Bykov T, et al. Cross-section measurement for the ⁷Li(p,α)⁴He reaction at proton energies 0.6 - 2 MeV. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 2022;525:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2022.06.010>.
45. Taskaev S, Bessmeltsev V, Bikchurina M, et al. Measurement of cross-section of the ⁶Li(d,α)⁴He, ⁶Li(d,p)⁷Li, ⁶Li(d,p)⁷Li*, ⁷Li(d,α)⁵He, and ⁷Li(d,nα)⁴He reactions at the deuteron energies from 0.3 MeV to 2.2 MeV. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 2024;554:165460. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2024.165460>.
46. Taskaev S, Bessmeltsev V, Bikchurina M, et al. Measurement of the ¹¹B(p,α₀)⁸Be and the ¹¹B(p,α₁)⁸Be* reactions cross-section

- tions at the proton energies up to 2.2 MeV. Nucl Instrum Meth Phys Res B. 2024;555:165490. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2024.165490>.
47. Taskaev S, Bessmeltsev V, Bikchurina M, et al. Measurement of the $^{10}\text{B}(\text{d},\alpha_0)^8\text{Be}$, $^{10}\text{B}(\text{d},\alpha_1)^8\text{Be}^*$, $^{10}\text{B}(\text{d},\text{p}_2)^9\text{Be}^*$, $^{11}\text{B}(\text{d},\alpha_0)^9\text{Be}$, and $^{11}\text{B}(\text{d},\alpha_2)^9\text{Be}^*$ reactions cross-sections at the deuteron energies up to 2.2 MeV. Nucl Instrum Meth Phys Res B. 2024;557:165527. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2024.165527>.
 48. Badrutdinov A, Bykov T, Gromilov S, et al. *In Situ* Observations of Blistering of a Metal Irradiated with 2-MeV Protons. Metals. 2017;7(12):558. <https://doi.org/10.3390/met7120558>.
 49. Касатов ДА, Кошкарёв АМ, Макаров АН и др. Источник быстрых нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией и литиевой мишени. Приборы и техника эксперимента. 2020;5:5-9. Kasatov D, Koshkarev A, Makarov A, et al. A fast-neutron source based on a vacuum-insulated tandem accelerator and a lithium target. Instruments and Experimental Techniques. 2020;63(5):611-5. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0020441220050152>.
 50. Kasatov D, Kolesnikov Ia, Koshkarev A, et al. Method for *in situ* measuring the thickness of a lithium layer. Journal of Instrumentation. 2020;15:P10006. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/15/10/P10006>.
 51. Bykov T, Goloshevskii N, Gromilov S, et al. *In situ* study of the blistering effect of copper with a thin lithium layer on the neutron yield in the $^7\text{Li}(\text{p},\text{n})^7\text{Be}$ reaction. Nucl Instrum Meth Phys Res B. 2020;481:62-81. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2020.08.010>.
 52. Svishcheva N, Uspenskii S, Sedush N, et al. Biodegradable boron-containing poly(lactic acid) for fertilizers with prolonged action. Materials Today Communications 33 (2022) 104514. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104514>.
 53. Romashchenko A, Petrovskii D, Trotsky S, et al. Quantitative tracking of trans-synaptic nose-to-brain transport of nanoparticles and its modulation by odor, aging, and Parkinson's disease. Nano Res. 2023;16(5):7119-33. <https://doi.org/10.1007/s12274-022-5302-6>.
 54. Dyusenova S, Klyamer D, Sukhikh A, et al. Influence of Magnetic Field on the Structure and Sensor Properties of Thin Titanyl Phthalocyanine Layers. J Struct Chem. 2023;64(3):337-46. <https://doi.org/10.1134/S0022476623030010>.
 55. Касатов Д.А. Исследование материалов нейтроногенерирующей мишени для бор-нейтронозахватной терапии. Дис. канд. физ.-мат. наук. Новосибирск. 2022. 143 с.
 - Kasatov DA. Study of materials of neutron-generating target for boron neutron capture therapy. Author's abstract of thesis PhD. Novosibirsk. 2022. 143 p. (In Russ.).
 56. Соколова Е.О. Исследование и оптимизация тонкой литиевой мишени для генерации нейтронов. Дис. канд. физ.-мат. наук. Новосибирск. 2022. 127 с. Sokolova EO. Research and optimization of a thin lithium target for neutron generation. Author's abstract of thesis PhD. Novosibirsk. 2022. 127 p. (In Russ.).
 57. Бикчурин М.И. Исследование генерирующих свойств литиевой мишени. Дис. канд. физ.-мат. наук. Новосибирск. 2024. 138 с. Bikchurina MI. Study of generating properties of a lithium target. Author's abstract of thesis PhD. Novosibirsk. 2024. 138 p. (In Russ.).
 58. Zaidi L, Kashaeva E, Lezhnin S, et al. Neutron-Beam-Shaping Assembly for Boron Neutron-Capture Therapy. Physics of Atomic Nuclei. 2017;80(1):60-6. <https://doi.org/10.1134/S106377881701015X>.
 59. Zaidi L, Belgaid M, Taskaev S, Khelifi R. Beam Shaping Assembly Design of $^7\text{Li}(\text{p},\text{n})^7\text{Be}$ Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy of Deep-seated Tumor. Appl Radiat Isotop. 2018;139:316-24. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.05.029>.
 60. https://www.conicet.gov.ar/new_scp/detalle.php?keywords=&id=20599&congresos=yes&detalles=yes&congr_id=10189175.
 61. Kobayashi T, Kanda K. Microanalysis system of ppm order B-10 concentrations in tissue for neutron capture therapy by prompt gamma-ray spectrometry. Nucl Instrum Meth Phys Res 1983;204:525-31. [https://doi.org/10.1016/0167-5087\(83\)90082-0](https://doi.org/10.1016/0167-5087(83)90082-0).
 62. Green S, Phoenix B, Nakamura S, et al. Accelerator neutron sources for BNCT: current status and some pointers for future development. Appl Radiat Isotop. 2025 (under review).

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Marina I. Bikchurina, <https://orcid.org/0000-0003-3561-2990>
Dmitrii A. Kasatov, <https://orcid.org/0000-0001-5649-524X>
Iaroslav A. Kolesnikov, <https://orcid.org/0000-0001-8522-0499>
Evgeniia O. Sokolova, <https://orcid.org/0000-0002-4493-5612>
Iuliia S. Taskaeva, <https://orcid.org/0000-0002-2812-2574>
Sergey Yu. Taskaev, <https://orcid.org/0000-0002-5313-2563>

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-72-30005, <https://rscf.ru/project/19-72-30005/>
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 07.10.2024.

Принята к публикации: 23.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant number 19-72-30005), <https://rscf.ru/project/19-72-30005/>
Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 07.10.2024.

Accepted for publication: 23.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ С БОРФЕНИЛАЛАНИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ И ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

Финогенова Ю.А.^{1✉}, Липенгольц А.А.^{1,2}, Шпакова К.Е.^{1,2}, Скрибицкий В.А.^{1,2}, Смирнова А.В.^{1,3}, Григорьева Е.Ю.¹

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

² Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН; Россия, 119991, Москва, Ленинский проспект, 31

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 1

✉ Финогенова Юлия Андреевна, b-f.finogenova@yandex.ru, +7 915 418 9923

РЕФЕРАТ

Нейтронзахватная терапия (НЗТ) — высокоизбирательный метод бинарной лучевой терапии злокачественных новообразований, основанный на физическом явлении радиационного захвата тепловых нейтронов ядрами атомов. В настоящее время в клинической практике используется только вариант НЗТ с изотопом ¹⁰B, известный как бор-нейтронзахватная терапия (БНЗТ). Для доставки ¹⁰B в опухоль наиболее широко применяется борфенилаланин (БФА) — модифицированная аминокислота. Несмотря на уже более чем 70-летнюю историю клинического применения БНЗТ и многообещающие результаты лечения пациентов с опухолями различных нозологий, данная технология все еще находится на стадии развития и изучения. Наиболее актуальными вопросами являются изучение и прогнозирование лучевых реакций здоровых и опухолевых тканей при проведении БНЗТ с БФА. Ответы на эти вопросы можно получить лишь в исследованиях на животных. В обзоре представлены результаты исследований БНЗТ как на лабораторных животных с различными модельными опухолевыми патологиями, так и в ветеринарной практике. Рассмотрены индуцированные и перевивные модели опухолей центральной нервной системы, ротовой полости, а также подкожные и метастатические модели. Полученные результаты указывают на потенциальную высокую противоопухолевую эффективность БНЗТ с БФА и на принципиально иные механизмы воздействия БНЗТ на опухолевые и нормальные ткани по сравнению с другими известными методами лучевой терапии. Многие вопросы все еще требуют дополнительного изучения с использованием современных методов исследования, таких как прижизненная *in vivo* визуализация лабораторных животных.

Ключевые слова: БНЗТ, борфенилаланин, ветеринария, злокачественные опухоли, опухолевые модели, терапевтическая эффективность, лучевые реакции тканей

Для цитирования: Финогенова Ю.А., Липенгольц А.А., Шпакова К.Е., Скрибицкий В.А., Смирнова А.В., Григорьева Е.Ю. Бор-нейтронзахватная терапия с борфенилаланином в экспериментальной онкологии и ветеринарной практике. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):28-39. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-28-39>

BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY WITH BORONOPHENYLALANINE IN EXPERIMENTAL ONCOLOGY AND VETERINARY PRACTICE

Yulia A. Finogenova^{1✉}, Alexey A. Lipengolts^{1,2}, Kristina E. Shpakova^{1,2}, Vsevolod A. Skribitsky^{1,2}, Anna V. Smirnova^{1,2}, Elena Yu. Grigorieva¹

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

² N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry; 31, Leninskii prospekt, Moscow, Russia, 119991

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, Russia, 111123

✉ Yulia A. Finogenova, b-f.finogenova@yandex.ru, +7 915 418 9923

ABSTRACT

Neutron Capture Therapy (NCT) — highly selective method of binary radiotherapy of malignancies, which is based on physical phenomenon of thermal neutron radiation capture by atoms' nuclei. Currently only ¹⁰B mediated NCT, known as boron neutron capture therapy (BNCT), is used in clinical practice. Boronophenylalanine — a modified amino acid is most widely used as ¹⁰B carrier. Despite of more than 70-years history of BNCT clinical application and promising results of curing patients with different tumors, this method of treatment is still under research and development. The most urgent issue is studying and prediction of radiation effects of healthy and tumor tissues after BNCT application. This task can be solved in experiments involving animals. The review contains results of BNCT studies both in laboratory animals with different tumor models and veterinary practice. Induced and transplanted models of central nervous system, oral cavity as well as subcutaneous and metastatic models are considered in the review. Obtained results of the studies show possible high antitumor efficacy of BPA mediated BNCT and fundamentally different mechanisms of BNCT effect on tumor and healthy tissues comparing to other known types of radiotherapy. Many issues still require addition research with modern methods of studies, such as *in vivo* preclinical imaging.

Key words: BNCT, boronophenylalanine, veterinary, malignant tumors, tumor models, therapeutic efficacy, tissues radiation effects

For citation: Finogenova Yu.A., Lipengolts A.A., Shpakova K.E., Skribitsky V.A., Smirnova A.V., Grigorieva E.Yu. Boron Neutron Capture Therapy with Boronophenylalanine in Experimental Oncology and Veterinary Practice. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):28-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-28-39>

Введение

Нейтронзахватная терапия (НЗТ) — метод бинарной лучевой терапии при злокачественных новообразованиях, основанный на использовании ядерных реакций радиационного захвата для избирательного поражения опухолевых клеток в теле пациента [1]. Принцип НЗТ спустя всего лишь четыре года после открытия нейтрона был впервые предложен Гордоном Лочером в 1936 г.

Несмотря на то, что с момента первых клинических исследований НЗТ в США в 1952 г. прошло уже 72 года, развитие НЗТ всё ещё продолжается, и современный облик НЗТ пока ещё далек от оптимальной законченной медицинской технологии. Перед исследователями НЗТ всё ещё стоит ряд вопросов, касающихся поиска и разработки новых препаратов для НЗТ, выявления и уточнения радиобиологических особенностей НЗТ, планирования и проведения нейтронных облучений при НЗТ. Для ответа на многие вопросы необходимо проводить заведомо неэффективные или токсичные воздействия на живую систему, и поэтому решение этих задач не может быть осуществлено в рамках клинических исследований и требует проведения разнообразных неклинических исследований на животных. По этой причине, несмотря на то, что в Японии НЗТ имеет статус штатной медицинской технологии, неклинические исследования НЗТ все еще представляют большой интерес для исследователей. В данном обзоре приведены результаты неклинических исследований НЗТ.

В настоящее время в клинической практике используется только вариант НЗТ с изотопом ^{10}B , известный как бор-нейтронзахватная терапия (БНЗТ). Чаще всего БНЗТ применяется при лечении пациентов с злокачественными опухолями головного мозга, особенно глиобластом, а также рецидивирующих опухолей головы и шеи; реже — при меланоме кожи [2]. В клинических исследованиях для доставки бора изучались два соединения: борфенилаланин (БФА) и боркапнат натрия (BSH). Однако на данный момент единственным в мире зарегистрированным препаратом для БНЗТ является лекарственный препарат Steboronine™, зарегистрированный в Японии и представляющий собой инфузионный комплекс БФА с D-сорбитом. Это обусловлено тем, что в доклинических и клинических испытаниях БФА продемонстрировал более высокую избирательность накопления в опухолевой ткани по сравнению с BSH.

Данный обзор сфокусирован на исследованиях *in vivo*, проведенных с использованием БФА в качестве агента для БНЗТ. Исследования на мелких лабораторных грызунах с перевивными или индуцированными опухолями позволили получить информацию о фармакокинетике и биораспределении борсодержащих препаратов, а также об особенностях радиобиологических реакций опухолевых и здоровых тканей. Полученные данные могут быть транслированы в клиническую практику, в том числе через промежу-

точный этап применения в ветеринарной клинической практике.

Изучение радиобиологических эффектов БНЗТ в условиях клинической практики сталкивается с рядом ограничений, обусловленных значительной гетерогенностью опухолей, развивающихся у пациентов, а также строгими этическими требованиями. Поэтому для получения более глубокого понимания радиобиологических процессов, протекающих в опухолевых и здоровых тканях в условиях БНЗТ, требуется проведение экспериментов *in vivo* с использованием лабораторных животных.

Опухоли центральной нервной системы

Одним из основных направлений применения БНЗТ в клинической практике является воздействие на опухоли головного мозга, особенно агрессивных злокачественных форм, таких как глиобластома. Для изучения потенциала БНЗТ в этой области в конце прошлого века группа исследователей под руководством Coderre J.A. провела ряд экспериментов на исследовательском медицинском реакторе в г. Брукхейвен (штат Нью-Йорк, США). В первых исследованиях препарат БФА вводили крысам с имплантированной глиосаркомой 9L интрагастрально через желудочный зонд в виде двух доз по 1500 мг/кг с интервалом в 3 часа. Это было обусловлено очень плохой растворимостью БФА в воде и фактической невозможностью введения больших доз другими путями. БНЗТ показала высокую эффективность при лечении крыс с глиосаркомой: медиана продолжительности жизни животных увеличилась до 60 и 120 сут при расчетной дозе облучения на опухоль 8,9 и 13,4 Гр соответственно по сравнению с 25 сут в контрольной группе. Кроме того, 7 из 16 крыс в группе «8,9 Гр» и 6 из 12 в группе «13,4 Гр» прожили более 5 мес без признаков рецидива. В том же исследовании у крыс с глиосаркомой 9L после фотонного облучения (250 кВ, 30 Гр) медиана выживаемости составила 39 сут; длительная выживаемость отмечалась у 27–31 % животных [3].

Наблюдение за крысами с длительной выживаемостью было продолжено в течение 1 года, после чего эксперимент был завершен. Было проведено гистологическое исследование головного мозга. Основными патологическими изменениями в мозге животных, подвергшихся БНЗТ, было увеличение желудочков и атрофия мозолистого тела разной степени. Область опухоли была замещена соединительнотканым рубцом. У крыс, подвергшихся фотонному облучению головного мозга, отмечались гораздо более серьезные повреждения: двустороннее уменьшение количества нейронов в коре и стриатуме, тяжелая атрофия мозолистого тела. Рубец, замещающий опухоль, имел кистозную структуру. Кроме того, с использованием перфузии головного мозга пероксидазой хрена, было показано, что БНЗТ сохраняет целостность гематоэнцефалического барьера, а фотонное облучение приводит к его нарушению [4].

Той же группой авторов был отдельно изучен вопрос о реакции ткани здорового спинного мозга на облучение в ходе БНЗТ. Для этого область шейного отдела позвоночника здоровых крыс облучали тепловыми нейтронами после интрагастрального введения БФА в суммарной дозе 1500 мг/кг. Использовали несколько различных доз облучения. Далее с помощью пробит-анализа определили, что расчетная доза, вызывающая паралич конечностей у 50 % крыс (ED_{50}), составляет 13,81 Гр. Среднее время до развития паралича составило 21,8 недели. По данным гистологического исследования, радиационное поражение спинного мозга характеризовалось в первую очередь некрозом белого вещества [5]. При дальнейшем исследовании повреждений в спинном мозге на высоких дозах облучения в белом веществе наблюдались кровоизлияния, периваскулярный отёк, лейкоцитарная инфильтрация и признаки демиелинизации. При более высоких дозах облучения наблюдалось и повреждение серого вещества в виде расширения и повреждения кровеносных сосудов, периваскулярной инфильтрации (преимущественно моноцитами). Лишь в группах с самыми высокими дозами (18,1 Гр) наблюдались признаки некроза серого вещества [6]. Авторы делают вывод, что повреждения ЦНС после БНЗТ аналогичны наблюдаемым при фотонном облучении [7]. В данном же исследовании было установлено значение взвешивающего биологического фактора дозы от реакции $^{10}B(n,\alpha)^7Li$ для нормальных тканей головного мозга и центральной нервной системы, равное 1,34. Данная величина используется в настоящее время при оценке суммарной эквивалентной дозы облучения при проведении БНЗТ опухолей центральной нервной системы.

Несмотря на полученные доказательства эффективности БНЗТ при интрагастральном введении БФА, этот способ обладает рядом недостатков. В частности, скорость всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте может сильно варьировать в зависимости от физиологического состояния и режима кормления животного. В исследовании [8] сравнивали эффективность доставки БФА в опухоль головного мозга крыс (глиосаркома 9L) после интрагастрального и интраперитонеального пути введения. При интраперитонеальном пути БФА вводили в виде комплекса с фруктозой (БФА-fr), с целью улучшения растворимости. Однократное интраперитонеальное введение 1200 мг/кг БФА позволило достичь концентрации бора в опухоли 89,6 мкг/г. Интрагастральное введение 1500 мг/кг обеспечило лишь 39 мкг/г бора в опухолевой ткани, причем для введения такой дозировки необходимо обеспечить две отдельные порции препарата в связи с физиологическими ограничениями. После проведения БНЗТ 50 % крыс в группе с интрагастральным введением демонстрировали долгосрочную выживаемость (более 8 мес), а в группе с интраперитонеальным введением — 100 % крыс. Также при интраперитонеальном введении БФА-fr исследовали реакцию спинного

мозга на облучение. Как и при интрагастральном введении, у крыс развивалась миелопатия, основным симптомом которой был паралич конечностей. Сроки развития паралича составляли около 20 недель, а ED_{50} варьировала от 17,5 до 25,0 Гр в зависимости от концентрации БФА в крови (42–93 мкг/г) [9]. Хотя интраперитонеальный путь введения показал существенные преимущества по сравнению с интрагастральным, результаты таких исследований сложно экстраполировать на ситуацию реальной клинической практики, в которой внутрибрюшинный путь инъекции применяется крайне редко.

Основным способом введения борсодержащих препаратов в клинической практике является внутривенная инфузия, выполнение которой у крыс технически несколько сложнее, чем интраперитонеальная инъекция. В исследовании [10] было показано, что продолжительная инфузия БФА через катетер, установленный крысам в переднюю лицевую вену, обеспечивает отношение концентрации бора в опухоли и в крови (Т/В) в среднем ~3,6:1. С использованием этого способа была проведена БНЗТ крысам с глиосаркомой 9L. Препарат вводили в течение 2 ч, количество крыс с долгосрочной выживаемостью в опытной группе составило 7 из 15 животных. Увеличение продолжительности инфузии оказалось нецелесообразно, так как даже введение в течение 6 ч не повысило эффективность терапии (долгосрочная выживаемость 7 из 13) [11].

Поиски оптимального способа введения БФА продолжались. В частности, изучалась эффективность БНЗТ при интракаротидной инъекции БФА (в сонную артерию) крысам с глиомой F98. Дополнительно вводили в сонную артерию гипертонический раствор маннитола, что приводило к нарушению гематоэнцефалического барьера и повышению эффективности доставки бора в ткань головного мозга. Через 2,5 ч после внутривенного введения БФА (500 мг/кг) концентрация бора в опухолевой ткани достигала 20,8 мкг/г, после интракаротидной инъекции — 42,7 мкг/г, а после интракаротидной инъекции с маннитолом — 94 мкг/г. После проведения БНЗТ медиана продолжительности жизни в группе с внутривенным введением составила 37 сут, при интракаротидном введении — 48 сут, а при дополнительном применении маннитола увеличилась до 69 сут [12]. Тем не менее, несмотря на впечатляющие результаты исследований *in vivo*, до настоящего момента в клинической практике БНЗТ метод интракаротидного введения БФА не нашел широкого применения.

Эксперименты *in vivo* на Брукхейвенском исследовательском реакторе обосновали эффективность и безопасность БНЗТ, раскрыли зависимость результата терапии от концентрации бора в опухоли и дозы облучения, позволили изучить реакцию здоровой ткани головного и спинного мозга. Продолжение исследований требовало расширения спектра модельных опухолей ЦНС. Несколько таких работ были выполнены в Японии.

Для изучения ранних эффектов БНЗТ облучение проводили крысам с классической опухолевой моделью — глиомой головного мозга C6 — через 4 ч после интраперитонеального введения 1200 мг/кг БФА-*fr*. Уже через 4 сут после облучения крыс выводили из эксперимента, выполняли гистологическое и иммуногистохимическое исследование срезов головного мозга. БНЗТ привела к значительному торможению роста опухоли: средний объем опухоли в группе БНЗТ составлял 39 мм³, а в контрольной группе — 134 мм³. Иммуногистохимическое исследование выявило замедление пролиферативной активности (Ki-67 был снижен до 6,5 % против 35 % в контрольной группе) и уменьшение воспалительной реакции. Полученные данные позволяют предположить, что основным механизмом торможения роста опухоли при БНЗТ является подавление пролиферации опухолевых клеток [13].

Глиомы спинного мозга возникают существенно реже, чем глиомы головного мозга, однако лечение до сих пор остается сложной задачей. В работе [14] для оценки эффективности БНЗТ была разработана модель с введением клеток F98 в спинной мозг, что приводило к развитию опухоли на уровне грудных позвонков Th9-10. Для прижизненной оценки развития опухоли использовали тест «открытое поле» с оценкой движений задних конечностей по шкале ВВВ. Проведение БНЗТ с внутривенным введением БФА-*fr* не только увеличило медиану продолжительности жизни крыс с 15,5 сут в контрольных группах до 32,5 сут в опытной, но и существенно замедлило развитие паралича конечностей.

Моделирование ортотопических опухолей у мышей технически сложнее, чем у крыс, в связи с мелким размером объекта. Однако использование иммунодефицитных мышей в исследованиях *in vivo* предоставляет уникальную возможность оценки влияния терапии на опухоли человека в живой системе. Например, в работе [15] в головной мозг мыши вводили клетки лимфомы Беркитта линии Raji для формирования модельной опухоли. БНЗТ проводили после интраперитонеальной инъекции БФА. Медиана продолжительности жизни мышей в группах БНЗТ составляла 39 или 44 сут (в зависимости от дозы облучения), а в контрольной группе не превышала 31,5 сут. В целом, исследования на иммунодефицитных мышах с имплантированными опухолями головного мозга человека представляют собой перспективное направление для развития бинарной лучевой терапии. Однако на данный момент количество таких работ ограничено. Для оценки противоопухолевой эффективности БНЗТ необходимо продолжать исследования с использованием более широкого ряда ортотопических моделей, что особенно актуально в контексте расширения показаний к БНЗТ в клинике.

Рак полости рта

БНЗТ рассматривается как перспективный метод лечения пациентов с опухолями головы и шеи, к которым, в частности, относится плоскоклеточный рак полости рта. Для моделирования данного заболевания предложена релевантная модель в виде карциномы щечного мешка хомяка, индуцируемой путем многократного введения в щечный мешок канцерогена диметилбензантрацена (ДМБА) [16]. Индуцируемая модель воспроизводит все стадии возникновения рака ротовой полости человека, от предракового состояния до развития злокачественного новообразования [17].

Классический вариант данной модели предполагает введение канцерогена ДМБА в концентрации 0,5 % в минеральном масле дважды в неделю в течение 12–14 недель, что приводит к развитию единичных или множественных опухолей слизистой оболочки у каждого животного. Именно на этой модели группой авторов из Аргентины был проведен ряд экспериментов, которые начались на реакторе RA-6 в городе Сан-Карлос-де-Барилоче. Предварительно было исследовано биораспределение БФА после однократного интраперитонеального введения хомякам в дозе 300 мг/кг. Было показано, что оптимальная концентрация бора в опухоли, а также максимальное отношение Т/В достигались через 3,5 ч после инъекции [18]. Поэтому для исследования БНЗТ 15 хомяков с 23 опухолями щечного мешка были локально облучены через 3,5 ч после введения БФА в дозе 300 мг/кг. Из 23 опухолей, подвергшихся лечению, полная ремиссия наблюдалась в 18 опухолях (78 %), а частичная ремиссия — в 3 опухолях (13 %) в течение 2 недель после облучения. Лишь одна опухоль продолжала расти. Авторы отмечают, что в отдельных случаях сразу после облучения наблюдалось временное увеличение объема опухоли, вероятно, за счет отека и/или воспаления. Таким образом, БНЗТ обеспечила контроль роста опухоли в 91 % случаев на модели рака ротовой полости хомяка, без необратимого повреждения нормальных тканей [19].

Позднее, в период с 2007 по 2011 год, ядерный реактор RA-6 был модернизирован: новая конфигурация обеспечивала более однородное глубинное поле в контексте БНЗТ. Доза от быстрых нейтронов была ниже на 35 % по сравнению с прежней конфигурацией, а фотонная доза выше на 80 %. В связи с этим были проведены повторные радиобиологические исследования БНЗТ рака щечного мешка хомяка с БФА [20]. Облучение проводили через 3 ч после внутривенной инъекции БФА в дозировке 15,5 мг ¹⁰B/кг веса тела. Расчетная поглощенная доза на опухоль составляла 5,86 Гр, однако для расчета локального увеличения поглощенной дозы авторы использовали данные статьи [18], в которой биораспределение исследовано после интраперитонеальной, а не внутривенной инъекции. Были сформированы две опыт-

ные группы животных: в первую группу включено 7 хомяков с 16 опухолями, а во вторую — 8 хомяков с 25 опухолями. В обеих группах изучалась реакция опухолей на БНЗТ, а также развитие лучевого мукозита, являющегося основным побочным явлением при БНЗТ рака ротовой полости [21]. Поскольку ранее для борьбы с данным нежелательным эффектом уже было предложено применение гистамина [22], мышам второй группы подкожно в холку вводили гистамин, ежедневно по 5 мг/кг в течение 5 дней, начиная за 1 день до БНЗТ. В результате облучения наступила полная регрессия 11 из 16 и 22 из 25 опухолей в двух группах животных соответственно. Общий ответ (полная и частичная регрессия опухоли суммарно) наблюдался для 15 из 16 (94 %) и 24 из 25 (96 %) опухолей. Применение гистамина лишь незначительно снижало долю животных с тяжелым мукозитом, однако приводило к ускоренному разрешению мукозита: к 19 сут после БНЗТ мукозит 3–5 степени сохранялся у 86 % животных, облученных без гистамина, и лишь у 50 % облученных с гистамином. Полученные данные не только подтверждают эффективность БНЗТ для рака ротовой полости, но и указывают на то, что применение гистамина в качестве радиопротектора ускоряет снижение проявлений лучевого мукозита, не снижая эффективность лечения [20].

Помимо изучения воздействия БНЗТ на уже сформированные опухоли ротовой полости, авторы исследовали возникновение новых опухолей в рамках концепции «опухолевого поля». Опухолевое поле — это участок ткани, на котором произошли предраковые или атипичные изменения (гиперплазия, дисплазия), приводящие к повышенному риску возникновения новообразований, в связи с чем из одного поля могут формироваться множественные первичные опухоли. На классической модели рака зашечного мешка хомяка с помощью метода включения бромдезоксипуридина *in vivo* было показано, что БНЗТ снижает уровень синтеза ДНК в клетках предраковой ткани и замедляет возникновение новых опухолей [23]. Однако классическая модель не позволяет проводить длительное наблюдение за животными, так как в течение 1 мес у 100 % животных развиваются крупные опухоли (>10 мм³), после чего животные выводятся из эксперимента. Поэтому для оценки предраковых изменений модель была модифицирована: длительность применения канцерогена снижена до 6 недель вместо 12. В результате снижения агрессивности модели срок наблюдения за животными увеличился до 8 мес, при этом в течение первых 21 сут опухоли развивались у 50 % животных, а в течение 8 мес — у 97 %. Кроме того, по данным гистологического исследования, менее агрессивная предраковая ткань лучше имитировала развитие рака ротовой полости человека, а также лучевой мукозита в этой модели тоже был ближе к ятрогенному мукозиту пациентов [21, 24].

С использованием модифицированной модели на реакторе RA-6 была проведена БНЗТ 8 хомякам после интраперитонеального введения БФА в дозе, соответствующей 15,5 мг ¹⁰B/кг. БНЗТ проводили через 1 неделю после окончания 6-недельного курса применения ДМБА. В контрольной группе было 34 животных, которым проводилась индукция канцерогенеза по аналогичной схеме, но вместо БНЗТ проводилась лишь симуляция облучения. Для оценки противоопухолевого эффекта определяли T₅₀ — время до появления опухолей у 50 % хомяков в группе. Оно составило 4–5 недель в контрольной группе, 11 недель в группе животных, облученных без введения БФА, а в группе «БНЗТ с БФА» T₅₀ не было достигнуто за 8 мес наблюдения. У тех животных, у которых опухоль так и не развилась, по данным гистологического исследования, через 8 мес ткань зашечного мешка утрачивала изменения, вызванные канцерогеном, и полностью соответствовала обычной здоровой ткани. Основным побочным явлением БНЗТ оставался лучевой мукозит, который развивался только в том зашечном мешке, который подвергали воздействию канцерогена. В интактном зашечном мешке даже после облучения с БФА мукозита не отмечалось. Эти изменения не могут быть объяснены разницей в концентрации бора, так как на отдельной группе животных было показано отсутствие достоверных различий в накоплении БФА между здоровой слизистой оболочкой и тканью с предраковыми изменениями. Вероятно, наблюдаемые различия связаны с различной радиочувствительностью предраковой и здоровой ткани [25].

Опираясь на полученные данные, авторы предложили проводить БНЗТ повторно через определенный промежуток времени с целью повышения эффективности и безопасности терапии. Новое исследование было проведено на другом реакторе, RA-3 (Буэнос Айрес, Аргентина). Животным опытной группы проводили БНЗТ с БФА дважды с разницей в 6 недель, а контрольной — облучение тепловыми нейтронами без введения БФА. T₅₀ в обеих группах составило 2 мес, однако T₈₀ в группе, облученной без БФА, было достигнуто уже за 4–5 мес, а в группе БНЗТ с БФА — не достигнуто даже за 8 мес [26]. Однако в последующих экспериментах повторная БНЗТ не показала преимуществ перед однократной терапией. Кроме того, при попытках сократить временной интервал между облучениями до 2 или 4 недель, терапевтическая эффективность БНЗТ снижалась. По результатам серии экспериментов, оптимальным режимом БНЗТ оказалось однократное терапевтическое облучение [27].

В исследовании [28] проводилось сравнение результатов БНЗТ с результатом фотонного облучения хомяков с раком зашечного мешка. Авторы показывают, что классический подход к расчету эквивалентной дозы при БНЗТ с использованием относительной биологической эффективности (ОБЭ) недостаточно эффективен.

Это связано с тем, что при БНЗТ на ткани пациента воздействуют несколько компонентов излучения с различными ОБЭ.

В результате стандартный подход приводит к завышению оценочной дозы. Авторы предложили новый подход, который был сформулирован как «концепция фотонной изоэффективной дозы». Фотонная изоэффективная доза представляет собой дозу фотонного излучения, которая произведет биологический эффект, эквивалентный наблюдаемому при БНЗТ при совместном воздействии различных компонентов излучения. Коэффициенты, необходимые для расчетов новой модели, могут быть получены из экспериментов *in vivo* или *in vitro*, однако первый вариант предпочтителен, так как он обеспечивает более адекватное представление о вероятности контроля опухоли. Коэффициенты, полученные *in vitro*, чаще приводят к завышению оценочной дозы [29]. На данный момент концепция изоэффективной дозы не является общепринятым стандартом, однако ее развитие, вероятно, приведет к более точному планированию БНЗТ, в том числе при трансляции полученных результатов в клиническую практику.

Подкожные опухолевые модели

Хотя ортотопические модели наиболее точно отражают механизм развития опухоли в естественных условиях, их создание является трудоемким и сложным процессом. В отличие от них, подкожные перевивные модели значительно проще в создании и воспроизведении. Подкожные модели позволяют измерять размер опухоли и оценивать эффект терапии без необходимости в специализированном оборудовании. Эксперименты на животных с подкожными опухолями позволяют быстро получить данные о перспективности применения БНЗТ для опухолей определенного типа. При этом такие модели не могут полностью заменить ортотопические, так как опухоль лишена своего естественного микроокружения. Тем не менее, полученные результаты могут быть полезны для последующей адаптации терапевтических протоколов на моделях, более приближенных к клиническим условиям.

В качестве примера можно привести модель рака щитовидной железы: ортотопическая модель в организме лабораторной мыши практически невозпроизводима в связи с малым размером органа. В работе [30] клетки ARO (анapластическая карцинома щитовидной железы человека) трансплантировали иммунодефицитным мышам подкожно на бок. После проведения БНЗТ с интраперитонеальным введением БФА-fr в дозировке 350 или 600 мг/кг наблюдалось существенное торможение роста опухоли в обеих группах по сравнению с контрольной. Авторы отметили, что ответ на терапию в значительной мере зависел от начального размера опухоли на момент облучения: из всех опухолей, объем которых был менее 50 мм³, в 50 % случаев наступила полная регрессия. В продолжение данной работы авторы исследовали

возможность применения радиосенсибилизатора BORP (2,4-бис-(α,β -дигидроксиэтил)дейтеропорфирин IX), что дополнительно повысило эффективность БНЗТ [31].

Исследование [32] проводили на мышах с подкожно привитой аденокарциномой предстательной железы человека РС3. Опытной группе выполняли БНЗТ, облучение начинали через 2 ч после интраперитонеального введения 250 мг/кг БФА-fr. Через 9 недель средний размер опухоли составлял 202 мм³, против 1151 мм³ в облученной контрольной группе. После завершения эксперимента был выполнен иммуногистохимический анализ. Индекс Ki-67 в опухолях после БНЗТ был в 2 раза ниже, чем в группе без облучения, а уровень апоптоза в обеих группах был аналогичен. Эти данные подтверждают, что торможение роста опухоли при БНЗТ обусловлено ингибированием пролиферации опухолевых клеток.

В России *in vivo* исследования БНЗТ на лабораторных животных активно проводятся в Новосибирске. Поскольку основным показанием для БНЗТ остаются опухоли головного мозга, ряд исследований был выполнен на мышах с подкожными ксенографтами глиомы человека U87MG. С использованием этой модели авторы исследовали техническую возможность применения ускорительного источника нейтронов для проведения БНЗТ *in vivo* [33], определили диапазон доз для терапевтического облучения [34], провели сравнение стандартных препаратов (БФА, BSH) с новыми наноразмерными формами [35]. При использовании других подкожных моделей БНЗТ на ускорительном источнике также показывала убедительный результат. В частности, БНЗТ с БФА существенно замедляла рост колоректальной аденокарциномы человека SW-620, перевитой подкожно иммунодефицитным мышам: значительное торможение роста опухоли по сравнению с контрольной группой отмечалось с 28-х сут после БНЗТ до конца периода наблюдения (60 сут) [36]. Безусловно, изучение возможностей БНЗТ с использованием ускорительных источников требует активного продолжения экспериментов *in vivo* с использованием разнообразных опухолевых моделей.

Метастатические модели опухолей

Появление метастазов у онкологических пациентов значительно усложняет лечение, ухудшает качество жизни и связано с неблагоприятным прогнозом. Часто именно метастазы, а не первичная опухоль, становятся основной причиной летального исхода. БНЗТ может рассматриваться как перспективный вариант лечения пациентов с метастатическим поражением, поскольку благодаря биологическому, а не геометрическому нацеливанию, БНЗТ может воздействовать даже на микроскопические очаги, не обнаруживаемые при лучевой диагностике. Однако на данный момент клинические исследования БНЗТ при лечении с вторичными опухолями (за исключением локализованных в головном мозге) ограниче-

ны. Для развития этого направления необходимы всесторонние исследования на животных. При этом создание метастатических моделей на лабораторных животных технологически более сложно по сравнению с трансплантацией подкожных опухолей.

При нормальном развитии опухоли её метастазирование обычно происходит лимфогенным или гематогенным путём. Полноценная метастатическая модель должна учитывать эту особенность. В качестве примера такой модели можно привести легочные метастазы сингенного колоректального рака DHD/K12/TRb у крыс BDIX, для создания которых клетки опухоли вводили крысам в яремную вену. В отсутствие технической возможности применения методов лучевой диагностики, исследователи эвтаназировали крыс через различные промежутки времени после введения клеток и подсчитывали количество сформировавшихся очагов. Было установлено, что в период 3–5 недель после введения клеток у 100 % животных развиваются многочисленные васкуляризированные метастазы, при сохранении достаточного количества здоровой лёгочной ткани [37]. С использованием данной модели было проведено исследование БНЗТ с БФА на реакторе RA-3 (Буэнос-Айрес, Аргентина). После облучения крыс наблюдали в течение 2 недель. Затем выполняли эвтаназию, вскрытие и оценку ряда параметров: изменение массы легких; % поверхности доли легкого, занятой метастазами на макроскопическом уровне; % площади, занимаемой метастазами на гистологических срезах легкого. У крыс, прошедших БНЗТ, значения всех трёх параметров были значительно снижены по сравнению с контрольной группой [38].

В исследованиях *in vivo* также могут использоваться опухолевые модели, имитирующие метастатическое поражение, но не задействующие гематогенные или лимфогенные пути распространения клеток. Для создания такой модели осуществляется гетеротопическая трансплантация опухолевых клеток в нехарактерную для них локализацию. Такие модели не являются истинно метастатическими, но в связи с технологичностью создания и высокой надежностью воспроизведения они достаточно широко используются, и позволяют получать информацию о реакции опухолевой ткани на проводимую терапию в условиях другого микроокружения. В работе [39] легочный метастаз светлоклеточной саркомы мягких тканей моделировали путем введения суспензии опухолевых клеток линии MP-CCS-SY иммунодефицитным мышам непосредственно в ткань легкого. Имплантированные клетки формировали одиночный солидный узел, что было подтверждено данными компьютерной томографии (КТ). Для оценки эффективности БНЗТ мышам внутривенно вводили БФА-fr в дозировке, соответствующей 24 мг ^{10}B /кг веса тела, после чего выполняли терапевтическое облучение нейтронами. Ранее авторы данной работы уже показали эффективность БНЗТ при лечении животных со светлоклеточной саркомой

мягких тканей, привитой мышам внутримышечно, что для данного типа опухоли является ортотопической трансплантацией [40]. Сходные результаты были получены и при облучении узла в легком: по данным КТ, в течение 21 сут после терапии размер опухоли в опытной группе уменьшался, в то время как в контрольных группах опухоль продолжала расти. Гистологическое исследование через 21 сут выявило признаки избирательной деструкции опухолевого узла в облученной группе, без повреждения здоровой ткани легкого [39].

Впоследствии той же группой авторов было использовано внутрикостное введение клеток рака молочной железы для симуляции костных метастазов. Клетки MDA-MB-231-luc, маркированные геном фермента люциферазы, вводили иммунодефицитным мышам непосредственно в большеберцовую кость через связку надколенника. За развитием опухоли следили, используя методы лучевой диагностики — КТ и оптическую визуализацию люминесценции. Через 6 недель после трансплантации сигнал люминесценции отчетливо свидетельствовал о развитии опухоли в костномозговом канале большеберцовой кости. На 8-й неделе мышам опытной группы проводили БНЗТ, для этого вводили БФА-fr внутривенно в дозировке 24 мг ^{10}B /кг, доза облучения составляла 5,6 Гр. В контрольных группах интенсивность люминесценции возрастала со временем, что соответствовало продолжению роста опухоли. По данным КТ, через 9–13 недель отмечались признаки остеолитического поражения кости. В облученной группе сигнал люминесценции снижался, случаи остеолитического поражения отсутствовали. Гистологическое исследование, выполненное через 13 недель после БНЗТ, подтверждало существенные различия в размере и состоянии опухолевого узла у мышей опытной и контрольных групп [41].

Симуляция опухолевых очагов в печени технически сложнее, так как для этого требуется лапаротомическая операция. Такая модель была адаптирована для исследований БНЗТ на реакторе RA-3 (г. Буэнос-Айрес, Аргентина): крысам BDIX вводили клетки сингенного колоректального рака DHD/K12/TRb субкапсулярно в печень. В течение 2 недель после трансплантации у 100 % животных развивались локализованные, измеримые, васкуляризированные опухолевые узлы, без перитонеального или легочного распространения. По данным предварительного исследования биораспределения была выбрана дозировка БФА-fr, соответствующая 46,5 мг ^{10}B /кг, причем половина этой дозы вводилась внутривенно, а вторая половина — интраперитонеально. Такой путь введения был выбран в связи с тем, что исключительно интраперитонеальная инъекция является клинически нерелевантной, а исключительно внутривенная не позволяла ввести достаточное количество препарата в ограниченном объеме [42]. До начала БНЗТ крысам повторно выполняли лапарото-

мию с измерением площади поверхности опухолевых узлов. Через 2 недели после БНЗТ крыс эвтаназировали, вновь измеряли площадь поверхности узлов и вычисляли отношение конечной площади к начальной. Это отношение составляло ~2,7 в контрольных группах, что свидетельствовало о почти трехкратном росте опухоли. В группе крыс, прошедших БНЗТ, отношение площадей опухоли составляло 0,76 — опухоль уменьшалась в размерах [43]. Впоследствии авторы повторили и модифицировали эксперимент, увеличив дозу облучения при БНЗТ и удлив время наблюдения за крысами до 5 недель, полученные результаты еще более убедительно доказывали эффективность и безопасность терапии [44]. В ходе данного исследования у авторов не было технической возможности использовать методы лучевой диагностики, в связи с чем требовалась повторная лапаротомия животных, а измерению подвергалась лишь одна поверхность опухолевого узла, без возможности оценки распространения вглубь ткани печени. В настоящее время внедрение в экспериментальную работу современных методов лучевой диагностики упрощает работу исследователей, приводит к снижению количества требуемых животных, повышает точность и надежность получаемых результатов. Продолжение *in vivo* исследований с использованием разнообразных ортотопических и метастатических опухолевых моделей может ускорить переход к клиническим исследованиям и способствовать расширению показаний к БНЗТ [45–48].

Исследования в ветеринарной клинике

Экспериментальные исследования на мелких лабораторных грызунах с модельными опухолями позволяют изучить фундаментальные закономерности радиобиологических реакций опухолевых и нормальных тканей на терапевтическое облучение. Тем не менее, очевидно, что экспериментальные опухоли грызунов не являются вполне релевантной моделью реальных опухолей, возникающих у человека. С этой точки зрения ветеринарная клиника предоставляет возможность изучения технической осуществимости и терапевтической эффективности новой технологии при лечении достаточно крупных животных со спонтанными опухолями — собак и кошек. Такие опухоли развиваются по закономерным патофизиологическим механизмам, активно взаимодействуя со своим микроокружением, подвергаясь реакции иммунной и эндокринной систем организма — так же, как и опухоли человека. С одной стороны, это делает спонтанные опухоли животных-компаньонов идеальной моделью опухолей человека. С другой стороны, эти опухоли вообще нельзя рассматривать как модель вследствие их крайней гетерогенности. Они возникают в различных органах, в разное время, у животных разного пола, возраста, породы и даже вида, и диагностируются на разных этапах своего развития. Поэтому результаты, получаемые в исследованиях, проводимых в ветеринарной клинике, не

могут быть непосредственно перенесены на человека, но являются промежуточным этапом оптимизации новой технологии лечения между экспериментами на мелких грызунах и клинической практикой.

Первые исследования БНЗТ с БФА в ветеринарной практике начались в Аргентине. В частности, на реакторе RA-6 (г. Сан-Карлос-де-Барилоче) было проведено облучение 5 собак с диагностированными спонтанными опухолями головы и шеи. Все животные находились в терминальном состоянии (ожидаемая продолжительность жизни не превышала 2 мес) и, по мнению ветеринарных врачей, не подлежали каким-либо другим видам терапии. Собакам проводили два сеанса БНЗТ с интервалом 3–5 нед. БФА-*fr* вводили внутривенно в дозировке 350 мг/кг, за 45 мин до начала облучения. После облучения у всех животных отмечалось торможение роста опухоли, объем опухоли уменьшался на 5–50 %. Полных регрессий достигнуто не было — авторы объясняют это тем, что клинический пучок реактора RA-6 предназначен для воздействия на поверхностные опухоли (меланомы), а опухоли у животных, включенных в исследование, распространялись достаточно глубоко. Продолжительность жизни животных после облучения составила от 8,5 до 13,5 мес; лишь одной собаке была выполнена эвтаназия через 2,5 мес в связи с развитием легочных метастазов. У одной собаки возник рецидив через 10 мес, в связи с чем ей было повторно проведена БНЗТ — снова с положительным результатом в виде уменьшения размера опухоли. У всех животных наблюдалось существенное улучшение клинического состояния и качества жизни. Основным выявленным побочным явлением был мукозит, однако он носил временный и обратимый характер [49].

БНЗТ кошек с плоскоклеточным раком головы и шеи в Аргентине вначале провели на реакторе RA-1 в провинции Буэнос-Айрес. Все 3 кошки также находились в терминальном состоянии. Одна из них ранее трижды подвергалась хирургическому удалению опухоли с последующим рецидивированием, а другая за 9 мес до БНЗТ получила 2 цикла химиотерапии без существенного улучшения. Исследование имело несколько целей: подтверждение технической возможности проведения БНЗТ с использованием теплового пучка реактора RA-1, оценка накопления бора в опухоли после инфузии БФА и оценка лучевого поражения здоровых тканей. Для исследования накопления бора через 3 ч после инфузии 300 мг/кг БФА-*fr* у наркотизированных животных отбирали образцы опухоли, слизистой оболочки губы и кожи спины. По данным ICP-OES, концентрация бора в опухоли составляла от 18,2 до 39,2. Отношение Т/В варьировало от 2,3 до 4,3. Таким образом было доказано, что БФА доставляет бор в спонтанные опухоли головы и шеи в концентрации, необходимой для БНЗТ.

После терапевтического облучения у всех животных отмечалось замедление роста опухоли, появление в ней зон некроза. Клинически также наблюда-

лось временное улучшение состояния. Впоследствии, при критическом ухудшении качества жизни, животных подвергали эвтаназии. Таким образом, продолжительность жизни составила у одной кошки 5 мес после терапии, у второй кошки — 2,5 мес, а третьей кошке через 7,5 мес было повторено лечение методом БНЗТ, после чего эвтаназия выполнена через 2 мес. По данным аутопсии, радиационные повреждения здоровых органов у животных отсутствовали. Авторы объясняют это низкой дозой излучения: доза, доставленная в опухоль, составляла ~0,6 Гр [50].

Работа по терапевтическому облучению кошек была продолжена на упомянутом выше реакторе РА-6. В новом исследовании уже оценивали не только техническую возможность БНЗТ, но и ответ опухолей на лечение. Снова было привлечено 3 кошки с плоскоклеточным раком в области носа, не подлежащих другим видам терапии. У всех кошек отмечались астения, затруднение дыхания и снижение аппетита. Препарат БФА-*fr* вводили в уже изученной дозе 300 мг/кг. После облучения у всех животных наблюдалась временная задержка роста опухоли. Побочные явления включали алопецию облученной области (головы) и мукозит. У всех животных отмечались признаки улучшения клинического состояния в виде увеличения подвижности и аппетита, облегчения дыхания. Время от БНЗТ до эвтаназии составляло от 2 до 7,5 мес. После эвтаназии 2 животным выполнена аутопсия, не выявившая признаков радиационного поражения здоровых органов. Владелец третьего животного отказался подписать согласие на аутопсию. В целом, эффективность БНЗТ для кошек с раком головы и шеи оказалась умеренной: отмечался лишь частичный контроль роста опухоли [51].

Экспериментальные работы на базе ветеринарной клиники позволяют варьировать протокол в гораздо более широких рамках, чем при клинических исследованиях. В частности, возможно включение не только животных в терминальном состоянии с запущенными и рецидивирующими опухолями, но и животных с онкологическими заболеваниями на более ранних стадиях развития, что позволит оценить эффективность БНЗТ в качестве монотерапии. Кроме того, в рамках ветеринарной практики возможен подбор режимов введения препарата и облучения. Данное преимущественно было в полной мере реализовано при проведении работ по облучению собак с спонтанной меланомой ротовой полости на отечественном реакторе, установленном в НИЯУ МИФИ. Исследовали два различных пути введения БФА: 10 собакам препарат вводили внутривенно (200–330 мг/кг), а 4 — в артерию, кровоснабжающую опухоль (70 мг/кг). Через 30–45 сут после БНЗТ полная регрессия опухоли наблюдалась у 8 из 10 собак при внутривенном введении БФА и у 3 из 4 собак при внутриартериальном введении. У остальных животных отмечалась частичная регрессия (уменьшение объема опухоли до 70 %). Средняя продолжитель-

ность жизни у собак с полной регрессией опухоли составила 241 ± 106 сут, а с частичной регрессией — 98 ± 32 сут. Основными побочными явлениями были эритема, алопеция, депигментация облученной области, мукозиты, избыточная саливация. На фоне антибактериальной и симптоматической терапии все побочные явления регрессировали в течение 1 месяца. В данном исследовании не было выявлено статистически значимых различий в эффективности БНЗТ при внутривенном и внутриартериальном введении препарата, однако это, возможно, связано с небольшим количеством животных в группах [52, 53].

Во всех вышеперечисленных исследованиях группы животных формировались с учётом схожей локализации и/или гистологического типа опухоли. Исключение составляет исследование, проведённое на ускорительном источнике нейтронов в ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН (Новосибирск). Целью этой работы была демонстрация возможностей ускорительного источника перед внедрением его в клиническую практику. Поэтому спектр новообразований животных, облученных с помощью данной установки, был крайне широк: остеосаркомы, фибросаркомы, лимфомы, плоскоклеточный рак и т.д. В исследование были включены 3 собаки и 7 кошек. В целом, у всех облученных животных по результатам КТ через 1–3 мес после БНЗТ наблюдалось либо прекращение роста опухоли, либо уменьшение ее объема. Продолжительность жизни после терапии варьировала от 3 до 12 мес, у большинства животных также отмечалось улучшение качества жизни. К сожалению, в 2 случаях долгосрочный мониторинг состояния животного оказался невозможен в связи с тем, что владелец перестал выходить на связь с исследователями. Тем не менее, полученные результаты несомненно доказывают эффективность проведения БНЗТ [54].

Проведение исследований в ветеринарных клиниках с использованием животных-компаньонов поднимает целый ряд биоэтических вопросов. Хотя перед началом экспериментального лечения владельцы животных в обязательном порядке подписывают информированное согласие, на практике готовность владельцев к сотрудничеству может существенно различаться. Как в вышеописанном случае, владельцы могут в какой-то момент прекратить контакты с клиникой, что не позволит оценить долгосрочные последствия терапии и/или определить продолжительность жизни животного. Многие владельцы склонны возлагать большие надежды на экспериментальное лечение. Когда питомец все же умирает, они могут испытывать сильное разочарование и гнев. В такой ситуации вполне объясним отказ от аутопсии, но это приводит к недополучению важных данных. Вероятно, для улучшения ситуации необходимо психологическое сопровождение владельцев на различных этапах исследования, от принятия решения о вступлении в эксперимент до эвтаназии животного.

Применение БНЗТ как нового метода лучевой терапии в ветеринарной клинике не только является промежуточным шагом для внедрения БНЗТ в медицинскую практику, но и вносит значительный вклад в развитие ветеринарной медицины как самостоятельной науки. Исследования БНЗТ могут предоставить ветеринарным врачам инструмент для более эффективного и гуманного лечения животных, обеспечивая повышение качества ветеринарной помощи.

Заключение

Несмотря на длительную историю клинического применения БНЗТ для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, результаты неклинических исследований БНЗТ на лабораторных животных по-прежнему актуальны и представляют интерес как для академических ученых, так и для практикующих БНЗТ клиницистов, так как дают фактическую базу для получения ответов на возникающие в процессе исследований и применения БНЗТ вопросы. Проведение исследований на лабораторных животных в настоящее время также необходимо, как и 70 лет назад. Разработка новых препаратов для БНЗТ, способных избирательно доставлять в опухоль бор, а также расширение области применения БНЗТ на лечение пациентов с новыми нозологиями и локализациями опухолей, требуют уточнения радиочувствительности в условиях облучения как опухолевых, так и нормальных тканей полем смешанного излучения.

Фундаментальные исследования противоопухолевых механизмов БНЗТ также всё ещё являются важной для БНЗТ задачей, требующей проведения неклинических исследований на лабораторных животных.

Полученные на лабораторных животных данные о влиянии БНЗТ на различные опухолевые и нормальные ткани подтверждают значительный потенциал БНЗТ как высокоизбирательного, безопасного и часто безальтернативного метода лечения пациентов с злокачественными опухолями. Многие неклинические исследования, проведенные более 30 лет назад, целесообразно повторить на современном техническом уровне как собственно облучения, так и проведения исследований с визуализацией на лабораторных животных. Доступные в настоящее время для исследований лабораторных животных современные методы лучевой диагностики упрощают работу исследователей, приводят к снижению количества требуемых животных, повышают точность и надежность получаемых результатов. Продолжение *in vivo* исследований с использованием разнообразных ортотопических и метастатических опухолевых моделей может ускорить переход к клиническим исследованиям и способствовать расширению показаний к БНЗТ.

Применение БНЗТ в ветеринарной клинике способствует ускорению внедрения БНЗТ в медицин-

скую практику, а также развитию ветеринарной медицины как самостоятельной науки. Исследования БНЗТ способны обеспечить повышение качества ветеринарной помощи.

Список литературы / References

1. Lipengolts A, Finogenova Y, Skribitsky V, Grigorieva E. Binary technologies of malignant tumors radiotherapy. Journal of Physics Conference Series. 2021;2058(1):012039-012039. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2058/1/012039>
2. Липенгольц АА, Григорьева ЕЮ, Иванов СМ и др. Современное состояние клинической нейтроно-захватной терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;1(1):15-8. Lipengolts AA, Grigorieva EYu, Ivanov SM, et al. Current Status of Clinical Neutron Capture Therapy. Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy. 2018;1(1):15-8. (In Russ.) <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-1-15-18>
3. Coderre J, Joel D, Micca P, et al. Control of Intracerebral Gliosarcomas in Rats by Boron Neutron Capture Therapy with p-Boronophenylalanine. Radiat Res. 1992;129(3):290-0. <https://doi.org/10.2307/3578028>
4. Coderre J, Rubin P, Freedman A, et al. Selective ablation of rat brain tumors by boron neutron capture therapy. Int J Radiat Oncol. Biol. Physics. 1994;28(5):1067-77. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90480-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90480-4)
5. Morris G, Coderre J, Hopewell J, et al. Response of the central nervous system to boron neutron capture irradiation: evaluation using rat spinal cord model. Radiotherapy and Oncology. 1994;32(3):249-55. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(94\)90024-8](https://doi.org/10.1016/0167-8140(94)90024-8)
6. Morris G, Coderre J, Bywaters A, et al. Boron Neutron Capture Irradiation of the Rat Spinal Cord: Histopathological Evidence of a Vascular-Mediated Pathogenesis. Radiat Res. 1996;146(3):313. <https://doi.org/10.2307/3579462>
7. Morris G, Coderre J, Whitehouse E, et al. Boron neutron capture therapy: A guide to the understanding of the pathogenesis of late radiation damage to the rat spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Physics. 1994;28(5):1107-12. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90484-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90484-7)
8. Coderre J, Button T, Micca P, et al. Neutron capture therapy of the 9l rat gliosarcoma using the P-boronophenylalanine-fructose complex. Int J Radiat Oncol Biol Physics. 1994;30(3):643-52. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90951-d](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90951-d)
9. Morris G, Coderre J, Micca P, et al. Central nervous system tolerance to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine. Br J Cancer. 1997;76(12):1623-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.607>
10. Joel D, Coderre J, Micca P, et al. Effect of dose and infusion time on the delivery of p-boronophenylalanine for neutron capture therapy. J Neuro-Oncol. 1999;41(3):213-21. <https://doi.org/10.1023/a:1006176901713>
11. Morris G, Micca P, Nawrocky M, et al. Long-Term Infusions of p-Boronophenylalanine for Boron Neutron Capture Therapy: Evaluation Using Rat Brain Tumor and Spinal Cord Models. Radiat Res. 2002;158(6):743-52. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2002\)158\[0743:ltiopb\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2002)158[0743:ltiopb]2.0.co;2)
12. Barth R, Yang W, Rotaru J, et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: enhanced survival following intracarotid injection of either sodium borocaptate or boronophenylalanine with or without blood-brain barrier disruption. PubMed. 1997;57(6):1129-36. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(96\)00082-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00082-x)
13. Nakagawa N, Akai F, Fukawa N, et al. Early effects of boron neutron capture therapy on rat glioma models. Brain Tumor Pathol. 2007;24(1):7-13. <https://doi.org/10.1007/s10014-007-0214-4>

14. Kayama R, Tsujino K, Kawabata S, et al. Translational research of boron neutron capture therapy for spinal cord gliomas using rat model. *Sci Rep*. 2024;14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58728-x>
15. Yoshimura K, Kawabata S, Kashiwagi H, et al. Efficacy of Boron Neutron Capture Therapy in Primary Central Nervous System Lymphoma: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation. *Cells*. 2021;10(12):3398-8. <https://doi.org/10.3390/cells10123398>
16. Vairaktaris E, Spyridonidou S, Papakosta V, et al. The hamster model of sequential oral oncogenesis. *Oral Oncol*. 2008;44(4):315-24. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.08.015>
17. Monti Hughes A, Aromando R, Pérez M, et al. The hamster cheek pouch model for field cancerization studies. *Periodontol*. 2000. 2014;67(1):292-311. <https://doi.org/10.1111/prd.12066>
18. Kreimann E, Itoiz M, Dagrosa A, et al. The hamster cheek pouch as a model of oral cancer for boron neutron capture therapy studies: selective delivery of boron by boronophenylalanine. *Cancer Res*. 2001;61(24):8775-81.
19. Kreimann E, Itoiz M, Longhino J, et al. Boron neutron capture therapy for the treatment of oral cancer in the hamster cheek pouch model. *Cancer Res*. 2001;61(24):8638-42.
20. Monti Hughes A, Longhino J, Boggio E, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) translational studies in the hamster cheek pouch model of oral cancer at the new "B2" configuration of the RA-6 nuclear reactor. *Radiat Environ Biophys*. 2017;56(4):377-87. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0710-9>
21. Monti Hughes A, Goldfinger J, Santa Cruz I, et al. Different oral cancer scenarios to personalize targeted therapy: Boron Neutron Capture Therapy translational studies. *Ther Deliv*. 2019;10(6):353-62. <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0022>
22. Monti Hughes A, Pozzi E, Thorp SI, et al. Histamine reduces boron neutron capture therapy-induced mucositis in an oral precancer model. *Oral Dis*. 2015;21(6):770-7. <https://doi.org/10.1111/odi.12346>
23. Heber E, Aromando R, Trivillin V, et al. Therapeutic effect of boron neutron capture therapy (BNCT) on field cancerized tissue: inhibition of DNA synthesis and lag in the development of second primary tumors in precancerous tissue around treated tumors in DMBA-induced carcinogenesis in the hamster cheek pouch oral cancer model. *Arch Oral Biol*. 2007;52(3):273-9. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.10.007>
24. Heber E, Monti Hughes A, Pozzi E, et al. Development of a model of tissue with potentially malignant disorders (PMD) in the hamster cheek pouch to explore the long-term potential therapeutic and/or toxic effects of different therapeutic modalities. *Arch Oral Biology*. 2009;55(1):46-51. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.10.010>
25. Monti Hughes A, Heber E, Pozzi E, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) inhibits tumor development from precancerous tissue: an experimental study that supports a potential new application of BNCT. *Appl Radiat Isot*. 2009;67(7-8 Suppl):S313-S317. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.070>
26. Monti Hughes A, Pozzi E, Heber E, et al. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an oral precancer model: therapeutic benefits and potential toxicity of a double application of BNCT with a six-week interval. *Oral Oncol*. 2011;47(11):1017-22. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.07.014>
27. Monti Hughes A, Pozzi E, Thorp S, et al. Boron neutron capture therapy for oral precancer: proof of principle in an experimental animal model. *Oral Dis*. 2013;19(8):789-95. <https://doi.org/10.1111/odi.12077>
28. González S, Pozzi E, Monti Hughes A, et al. Photon iso-effective dose for cancer treatment with mixed field radiation based on dose-response assessment from human and an animal model: clinical application to boron neutron capture therapy for head and neck cancer. *Phys Med Biol*. 2017;62(20):7938-58. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa8986>
29. Perotti Bernardini G, Bortolussi S, Koivunoro H, et al. Comparison of Photon Isoeffective Dose Models Based on *In Vitro* and *In Vivo* Radiobiological Experiments for Head and Neck Cancer Treated with BNCT. *Radiat Res*. 2022;198(2):134-44. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00234.1>
30. Dagrosa M, Viaggi M, Longhino J, et al. Experimental application of boron neutron capture therapy to undifferentiated thyroid carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(4):1084-92. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00778-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00778-8)
31. Dagrosa M, Thomasz L, Longhino J, et al. Optimization of boron neutron capture therapy for the treatment of undifferentiated thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1059-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.061>
32. Takahara K, Inamoto T, Minami K, et al. The Anti-Proliferative Effect of Boron Neutron Capture Therapy in a Prostate Cancer Xenograft Model. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136981>
33. Kanygin V, Zavyalov E, Simonovich A, et al. Boron Neutron Capture Therapy For Human Glioblastoma *In Vivo* Tumor Models. *Современные проблемы науки и образования (Modern Problems of Science and Education)*. 2019;(1). <https://doi.org/10.17513/spno.28480>
34. Kanygin V, Razumov I, Zaboronok A, et al. Dose-Dependent Suppression of Human Glioblastoma Xenograft Growth by Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy with Simultaneous Use of Two Boron-Containing Compounds. *Biology (Basel)*. 2021;10(11):1124. <https://doi.org/10.3390/biology10111124>
35. Zavyalov E, Zaboronok A, Kanygin V, et al. Accelerator-based boron neutron capture therapy for malignant glioma: a pilot neutron irradiation study using boron phenylalanine, sodium borocaptate and liposomal borocaptate with a heterotopic U87 glioblastoma model in SCID mice. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(7):868-78. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1761039>
36. Kanygin V, Kasatova A, Zavyalov E, et al. Effects of Boron Neutron Capture Therapy on the Growth of Subcutaneous Xenografts of Human Colorectal Adenocarcinoma SW-620 in Immunodeficient Mice. *Bull Exp Biol Med*. 2022;172(3):359-63. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05392-8>
37. Trivillin V, Garabalino M, Colombo L, et al. Bidistribution of the boron carriers boronophenylalanine (BPA) and/or decahydrodecaborate (GB-10) for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an experimental model of lung metastases. *Appl Radiat Isot*. 2014;88:94-8. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.115>
38. Trivillin V, Serrano A, Garabalino M, et al. Translational boron neutron capture therapy (BNCT) studies for the treatment of tumors in lung. *Int J Radiat Biol*. 2019;95(5):646-54. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1564080>
39. Andoh T, Fujimoto T, Suzuki M, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) as a new approach for clear cell sarcoma (CCS) treatment: Trial using a lung metastasis model of CCS. *Appl Radiat Isot*. 2015;106:195-201. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.07.060>
40. Andoh T, Fujimoto T, Sudo T, et al. Boron neutron capture therapy as new treatment for clear cell sarcoma: trial on different animal model. *Appl Radiat Isot*. 2014;88:59-63. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.12.007>
41. Andoh T, Fujimoto T, Satani R, et al. Preclinical study of boron neutron capture therapy for bone metastasis using human breast cancer cell lines. *Appl Radiat Isot*. 2020;165:109257. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109257>
42. Garabalino M, Monti Hughes A, Molinari A, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for the treatment of liver metastases:

- biodistribution studies of boron compounds in an experimental model. *Radiat Environ Biophys.* 2011;50(1):199-207. <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0345-6>
43. Pozzi E, Cardoso J, Colombo L, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis: therapeutic efficacy in an experimental model. *Radiat Environ Biophys.* 2012;51(3):331-9. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0419-8>
44. Pozzi E, Trivillin V, Colombo L, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis in an experimental model: dose-response at five-week follow-up based on retrospective dose assessment in individual rats. *Radiat Environ Biophys.* 2013;52(4):481-91. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0490-9>
45. Финогенова ЮА, Липенгольц АА, Смирнова АВ, Григорьева ЕЮ. Использование *in vivo* методов радионуклидной визуализации в экспериментальной онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2020;19(3):137-45. Finogenova YA, Lipengolts AA, Smirnova AV, Grigorieva EY. Nuclear medicine techniques for *in vivo* animal imaging. *Siberian Journal of Oncology.* 2020;19(3):137-45. (In Russ). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-137-145>
46. Смирнова АВ, Варакса ПО, Финогенова ЮА и др. Возможность применения магнитно-резонансной томографии в прижизненной верификации метастатического поражения легких мышей. *Российский биотерапевтический журнал.* 2021;20(2):69-75. Smirnova AV, Varaksa PO, Finogenova YuA, et al. Feasibility study of magnetic resonance imaging application in experimental radiology for intravital verification of lungs metastasis in mice. *Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(2):69-75. (In Russ). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-2-69-75>
47. Клементьева ОЕ, Липенгольц АА, Григорьева ЕЮ и др. До-клиническая визуализация очагов продолженного роста экспериментальных ксенографтов рака предстательной железы методом позитронно-эмиссионной компьютерной томографии после терапевтического воздействия лиганда простатспецифического мембранного антигена, меченного лютецием-177. *Российский онкологический журнал.* 2023;28(1):15-26. Klementyeva OE, Lipengolts AA, Grigorieva EY, et al. Preclinical positron emission computed tomography of prolonged tumor growth after lutetium-177 prostate-specific membrane antigen treatment in xenograft model of human prostate cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2023;28(1):15-26. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/onco501765>
48. Смирнова АВ, Финогенова ЮА, Шпакова КЕ и др. Особенности биологической реакции пищеварительной системы в эксперименте по исследованию препарата на основе ¹⁷⁷Lu. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024;(5):80-9. Smirnova AV, Finogenova YuA, Shpakova KE, et al. Biological response of digestive system in experimental study of ¹⁷⁷Lu-based compound. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(5):80-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-225-5-80-89>
49. Schwint A, Monti Hughes A, Garabalino M, et al. Clinical Veterinary Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Studies in Dogs with Head and Neck Cancer: Bridging the Gap between Translational and Clinical Studies. *Biology (Basel).* 2020;9(10):327. <https://doi.org/10.3390/biology9100327>
50. Rao M, Trivillin V, Heber E, et al. BNCT of 3 cases of spontaneous head and neck cancer in feline patients. *Appl Radiat Isot.* 2004;61(5):947-52. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.05.016>
51. Trivillin V, Heber E, Rao M, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for the treatment of spontaneous nasal planum squamous cell carcinoma in felines. *Radiat Environ Biophys.* 2008;47(1):147-55. <https://doi.org/10.1007/s00411-007-0138-8>
52. Zaitsev K, Portnov A, Mishcherina O, et al. Neutron capture therapy at the MEPhI reactor. *International J Nucl Energy Sci Technol.* 2004;1(1):83. <https://doi.org/10.1504/ijnest.2004.005273>
53. Mitin V, Kulakov V, Khokhlov V, et al. Comparison of BNCT and GdNCT efficacy in treatment of canine cancer. *Applied Radiation and Isotopes.* 2009;67(7-8):S299-S301. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.067>
54. Kanygin V, Kichigin A, Zaboronok A, et al. *In Vivo Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy for Spontaneous Tumors in Large Animals: Case Series.* *Biology (Basel).* 2022;11(1):138. <https://doi.org/10.3390/biology11010138>

Вклад авторов

Ю.А. Финогенова: поиск и анализ материалов, написание текста рукописи.
А.А. Липенгольц: формулирование целей и структуры статьи, научное редактирование, написание итогового варианта рукописи.
К.Е. Шпакова: поиск и анализ литературных источников, написание раздела рукописи.
В.А. Скрибичский: поиск и анализ литературных источников.
А.В. Смирнова: научное редактирование с внесением ценного интеллектуального содержания
Е.Ю. Григорьева: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания

Authors' contributions

Yulia A. Finogenova: search and analysis of literature data, writing the manuscript.
Alexey A. Lipengolts: setting of the objectives and development structure of the article. Search and analysis of literature data, writing the manuscript.
Kristina E. Shpakova: search and analysis for literary data, writing the manuscript.
Vsevolod A. Skribitsky: search and analysis for literary data.
Anna V. Smirnova: scientific editing with valuable intellectual contribution.
Elena Yu. Grigorieva: general supervising, critical revision of the manuscript with valuable intellectual contribution.

Information about the authors

Yulia A. Finogenova, <https://orcid.org/0000-0002-5144-1039>
Alexey A. Lipengolts, <https://orcid.org/0000-0002-5631-9016>
Kristina E. Shpakova, <https://orcid.org/0000-0003-0246-1794>
Vsevolod A. Skribitsky, <https://orcid.org/0000-0003-2942-7895>
Anna V. Smirnova, <https://orcid.org/0000-0003-0386-9732>
Elena Yu. Grigorieva, <https://orcid.org/0000-0001-7726-7991>

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда № 24-25-00446, <https://rscf.ru/project/24-25-00446/>
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.
Поступила: 22.09.2024.
Принята к публикации: 06.11.2024.
Опубликована online: 26.12.2024.

The study was funded by Russian Science Foundation project № 24-25-00446, <https://rscf.ru/project/24-25-00446/>
Conflict of interests. Not declared.
Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.
Received: 22.09.2024.
Accepted for publication: 06.11.2024.
Published online: 26.12.2024.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

Санникова Е.О.¹, Лебеденко И.М.^{1,2}✉, Ханходжаев Ш.Ш.¹, Шастина Е.Н.², Черных М.В.¹

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

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

✉ Лебеденко Ирина Матвеевна, imlebedenko@mail.ru, +7 985-915-64-63

РЕФЕРАТ

Цель: Провести количественный анализ качества планирования облучения больных с метастатическими поражениями позвоночника, оценить дозовые нагрузки на критические органы, установить взаимосвязь индекса гомогенности и продолжительности жизни.

Материал и методы: Проведен количественный анализ планов стереотаксического облучения 65 леченных больных с симультантным интегрированным бустом (SIB). Также смоделированы планы (не реализованные) для группы пациентов с увеличенной предписанной дозой на пораженный позвонок, включающий невидимую предполагаемую зону микроскопического распространения злокачественных клеток. Оценены дозовые нагрузки в критических органах для планов облучения по технологии IMRT и VMAT с метастатическими поражениями позвоночника для обеих групп. Рассчитаны индексы гомогенности.

Результаты: Результаты количественного анализа планов стереотаксического облучения больных показали, что дозы в критических органах в смоделированных планах облучения несколько превышают те же дозы, но, тем не менее, сопоставимы с характеристиками методики интегрированного буста (SIB) и укладываются в толерантные значения доз в соответствии с международными критериями. Характеристики также сопоставимы по индексу гомогенности. Статистически не подтверждена гипотеза влияния на продолжительность жизни пациентов после ЛТ, в том числе величины индекса гомогенности как одного из факторов, влияющих на сроки дожития.

Смоделированные планы облучения больных с увеличенной предписанной дозой на пораженный позвонок, включающие невидимую предполагаемую зону микроскопического распространения злокачественных клеток, могут быть применены для реализации и лечения пациентов с метастатическими поражениями позвоночника. Рассчитаны индексы гомогенности HI . Показано, что сроки дожития для пациентов с дозой на PTV 25 Гр с $HI \geq 0,15$ ограничиваются 18 мес, а для $HI \leq 0,15$ увеличивается до 29 мес при уровне статистической значимости $p = 0,647$. Аналогично сроки дожития для пациентов с дозой на PTV 30 Гр с $HI \geq 0,15$ ограничиваются 16 мес, а для $HI \leq 0,15$ увеличивается до 29 мес при уровне статистической значимости $p = 0,936$, что отражает отсутствие различий между группами.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипотеза о взаимосвязи индекса гомогенности и продолжительности жизни не подтверждается. Для окончательных выводов необходимо продолжить исследование, возможно, с увеличением выборки или включением дополнительных влияющих факторов.

Ключевые слова: метастазы в позвоночник, лучевая терапия, планирование, количественный анализ, индекс гомогенности, сроки дожития

Для цитирования: Санникова Е.О., Лебеденко И.М., Ханходжаев Ш.Ш., Шастина Е.Н., Черных М.В. Количественная оценка качества планирования облучения больных с метастатическими поражениями позвоночника. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):40-47. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-40-47>

QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF IRRADIATION PLANNING FOR PATIENTS WITH METASTATIC LESIONS OF THE SPINE

Ekaterina O. Sannikova¹, Irina M. Lebedenko^{1,2}✉, Shavkat Sh. Khankhodzhaev¹, Ekaterina N. Shastina², Marina V. Chernykh¹

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

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

✉ Irina M. Lebedenko, imlebedenko@mail.ru, +7 985-915-64-63

ABSTRACT

Purpose: To conduct a quantitative analysis of the quality of irradiation planning for patients with metastatic lesions of the spine, to assess the dose load on critical organs for this category of patients, to establish the relationship between patient survival and the homogeneity index.

Material and methods: A quantitative analysis of stereotactic irradiation plans for 65 treated patients with simultaneous integrated boost (SIB) was performed. Plans (not implemented) were simulated for a group of patients with an increased prescribed dose to the affected vertebra, including an invisible expected zone of microscopic spread of malignant cells. Dose loads in critical organs for irradiation plans using IMRT and VMAT technology with metastatic lesions of the spine were estimated for both groups. Homogeneity indices were calculated.

Results: The results of the quantitative analysis of the plans for stereotactic irradiation of patients showed that the doses in critical organs in the simulated irradiation plans slightly exceed the same doses, but, nevertheless, are comparable with the characteristics of the integrated boost (SIB) technique and fit into the tolerable dose values in accordance with international criteria. The characteristics

are also comparable in terms of the homogeneity index. The hypothesis of the effect on the life expectancy of patients after RT, including the value of the homogeneity index as one of the factors affecting survival times, was not statistically confirmed.

The simulated irradiation plans for patients with an increased prescribed dose to the affected vertebra, including an invisible expected zone of microscopic spread of malignant cells, can be applied to the implementation and treatment of patients with metastatic lesions of the spine. Homogeneity indices HI were calculated. It was shown that the survival time for patients with a dose to the PTV of 25 Gy with $HI \geq 0.15$ is limited to 18 months, and for $HI \leq 0.15$ it increases to 29 months with a statistical significance level of $p = 0.647$. Similarly, the survival time for patients with a dose to the PTV of 30 Gy with $HI \geq 0.15$ is limited to 16 months, and for $HI \leq 0.15$ it increases to 29 months with a statistical significance level of $p = 0.936$, which reflects the absence of differences between the groups.

Conclusions: The obtained results indicate that the hypothesis about the influence of the homogeneity index on life expectancy is not confirmed. For final conclusions, it is necessary to continue the study, possibly with an increase in the sample or the inclusion of additional influencing factors.

Key words: spinal metastases, radiation therapy, planning, quantitative analysis, homogeneity index, survival time

For citation: Sannikova E.O., Lebedenko I.M., Khankhodzhaev Sh.Sh., Shastina E.N., Chernykh M.V. Quantitative Assessment of the Quality of Irradiation Planning for Patients with Metastatic Lesions of the Spine. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):40-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-40-47>

Введение

Злокачественные новообразования в тканях позвоночника образуются крайне редко, общее число таких случаев достигает не более 0,4 % от всех видов рака. Как правило, опухоли в костных структурах позвоночника являются метастазами из других органов. Для нашей группы из 65 пациентов эти данные сведены в табл. 1, где ГШ обозначает злокачественные новообразования органов головы и шеи. Рак молочной железы (МЖ) был наиболее распространенным первичным диагнозом — 26,2 %. Второе и третье места в основной группе заняли рак легких и рак почки, по 12,3 % каждый.

При лучевой терапии костных метастазов применяется методика стереотаксической лучевой терапии (СЛТ), которая подразумевает применение высоких доз радиации. При наличии противопоказаний к применению этого метода, альтернатив-

ным режимом лучевой терапии может стать методика увеличения дозы в очаге поражения методом симультантного интегрированного буста (SIB или СИБ), которая и была применена для нашей группы пациентов. Проведение ЛТ позволяет уменьшить или полностью убрать болевой синдром, уничтожить метастатические поражения либо существенно уменьшить их размеры и, как результат, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациента.

Материал и методы

Проведена количественная оценка качества планирования облучения 65 пациентов с метастатическими поражениями позвоночника, в том числе, с применением симультантного интегрированного буста, а именно:

- проанализированы реализованные планы облучения прослеженной клинической группы из 65 пациентов с метастатическими поражениями позвоночника;
- смоделированы планы (не реализованные) для группы пациентов с увеличенной предписанной дозой на пораженный позвонок, включающий невидимую предполагаемую зону микроскопического распространения злокачественных клеток;
- оценены дозовые нагрузки на критические органы для двух групп;
- оценены индексы гомогенности распределения дозы в мишени HI для прослеженной группы из 65 пациентов с метастатическими поражениями позвоночника;
- установлена взаимосвязь между кривыми выживаемости и индексами гомогенности дозы в опухоли.

Пациенты были разделены на группы по отделам пораженных участков позвоночника: шейный, грудной, поясничный и крестцовый. Для каждого пациента рассчитан план с симультанным интегрированным бустом методами модулированной лучевой терапией IMRT и VMAT. При этом использованы различные терапевтические дозы для нескольких целевых объемов с целью защиты здоровых органов

Таблица 1. Исходные нозологические формы рака больных с метастазами в позвоночник

Table 1. Initial nosological forms of cancer in patients with metastases to the spine

Категория	Основная группа n = 65 (100 %)	
	n	%
Исходная нозологическая форма		
ГЦР и РЖП 1	6	9,2
ЗНО ОГШ	1	1,5
Меланома	2	3,1
Метастазы без ВПО	4	6,2
Рак легкого (2)	8	12,3
Рак желудка	1	1,5
Рак молочной железы (1)	17	26,2
Рак надпочечника	1	1,5
Рак поджелудочной железы	1	1,5
Рак почки (2)	8	12,3
Рак предстательной железы	2	3,1
Рак прямой кишки	5	7,7
Рак тела матки	3	4,6
Рак толстой кишки	4	6,2
Рак щитовидной железы	0	0
Саркомы	2	3,1

Таблица 2. Значения толерантных доз по международным рекомендациям QUANTEC [1]
Table 2. Tolerant dose values according to international recommendations QUANTEC [1]

Органы риска	Максимально допустимая доза за 5 фракций
Позвоночный канал	28 Гр
Тонкая кишка/12-перстная кишка	30 Гр
Желудок/пищевод	32 Гр
Толстая кишка	38
Сосуды	53
Сердца	38
Ребра	43
Кожа	30
Почки	Максимально допустимые значения доза/объем
Грудная/брюшная стенка	$V_{17,5 \text{ Гр}} < 70 \%$
Печень	$V_{35 \text{ Гр}} < 30 \%$ см ³ $\geq 700 \text{ см}^3$ объема непораженной части печени

Таблица 3. Ранжирование пациентов по дозам и зонам подведения
Table 3. Ranking of patients by doses and delivery zones

Назначение дозы	Куда приходится доза				
	I группа 25 пациентов	II группа 11 пациентов	III группа 3 пациента	IV группа 30 пациентов (не облучены)	V группа 9 пациентов (не облучены)
На пораженную зону	30 Гр	35 Гр	28 Гр	30 Гр	35 Гр
На весь позвонок	25 Гр	25 Гр	25 Гр	30 Гр	35 Гр

и тканей. По подведенным к мишени дозам пациенты разбиты на три подгруппы:

- первая группа (25 человек) — 30 Гр предписаны на непосредственно пораженную область и 25 Гр — на весь позвонок;
- вторая группа (11 человек) — 35 Гр предписаны на непосредственно пораженную область и 25 Гр на весь позвонок соответственно;
- третья группа (3 человека) — 28 Гр предписаны на непосредственно пораженную область и 25 Гр на весь позвонок соответственно.

Каждый план рассчитан согласно критериям международных рекомендаций (Timmerman, QUANTEC) (табл. 2). Для каждого пациента собраны данные о дозах, полученных 2 %, 50 % и 98 % объема опухоли. Для каждого критического органа собраны данные о максимальной или модальной дозе (наиболее часто встречаемой), полученной им.

Моделирование планов (без их реализации) для группы пациентов с увеличенной предписанной дозой на пораженный позвонок, включающий невидимую предполагаемую зону микроскопического распространения злокачественных клеток

Разделение клинического объема облучения на две области с более низкой и высокой дозой применяется для снижения нагрузки на здоровые ткани. Основным критическим органом является спинной мозг, который непосредственно входит в зону облучения. Ограничения по максимальной дозе на него для пяти фракций составляет 28 Гр. Но в боль-

шинстве случаев для достижения максимального эффекта лечения требуется подвести на метастаз более высокую дозу. Поэтому для сравнения в работе были смоделированы планы лечения для тех же 39 пациентов (1, 2, 3 группы) с сохранением направлений полей облучения (не реализованные). При этом на весь клинический объем была предписана доза либо 30 Гр, либо 35 Гр с выведением спинного мозга из зоны облучения (табл. 3, рис. 1, 2). Для этой группы также были собраны данные о дозах, приходящихся на 98 %, 2 % и 50 % объема опухоли. Аналогично для каждого пациента была собрана информация о максимальных и модальных дозах, которые могли бы получить критические органы в процессе лечения.

Результаты

Проведен количественный анализ, в ходе которого были построены графики для всех планов. Для оценки покрытия мишени был выбран объем GTV, так как в обоих случаях на него предписывается одинаковая доза. В качестве критерия оценки были выбраны критерии $D_{98 \%} \geq 95 \%$ (допускается 93 %), т. е. 98 % объема должны быть покрыты 95 % изодозой (рис. 3), и $D_2 \% \leq 107 \%$ (допускается 110 %), то есть 2 % объема не должны получить дозу больше 107 % (рис. 4). По построенным графикам видно, что для большинства случаев покрытие GTV не ухудшается при подведении большей дозы на весь клинический объем.

Средние значения дозы на объем GTV были следующими: при использовании метода SIB состави-

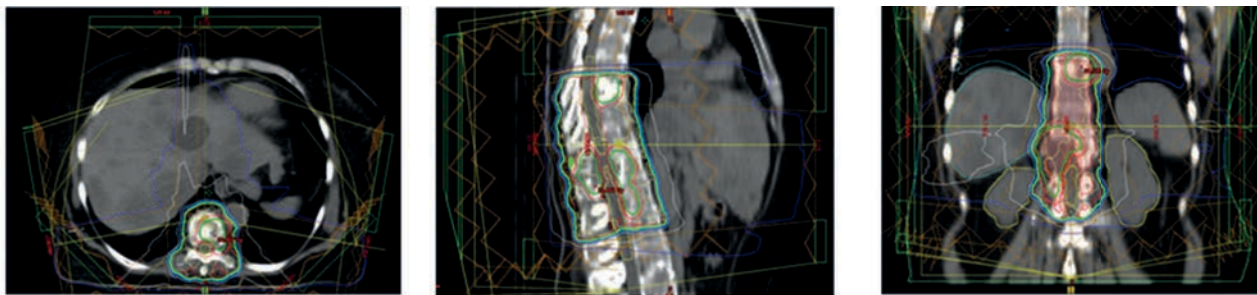


Рис. 1. План облучения для SIB (25/30 Гр)

Fig. 1. Radiation plan for SIB (25/30 Gy)

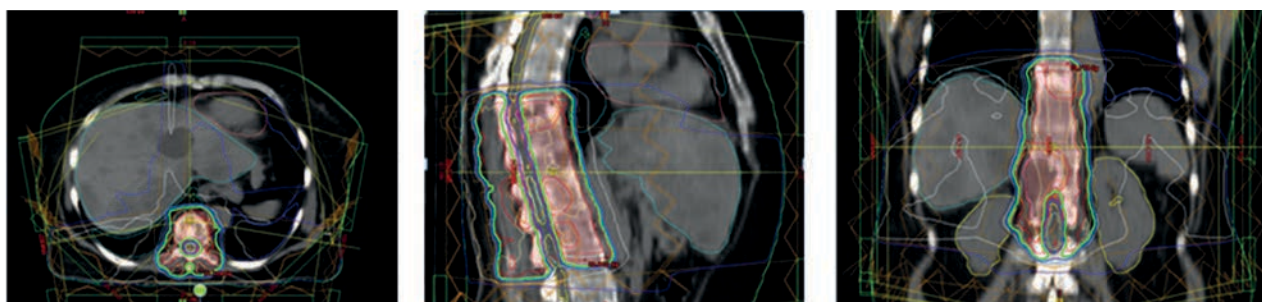


Рис. 2. План облучения для 30 Гр на весь клинический объем

Fig. 2. Irradiation plan for 30 Gy for the entire clinical volume

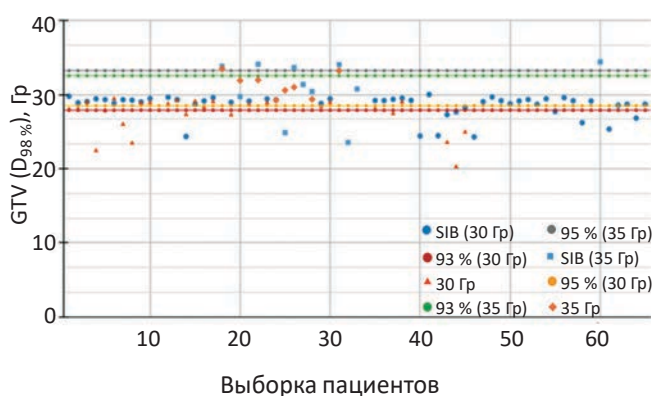


Рис. 3. Значения дозы в Гр на объемы GTV ($D_{98\%}$) для выборки из 65 пациентов

Fig. 3. Dose values in Gy per GTV volume ($D_{98\%}$) for a sample of 65 patients

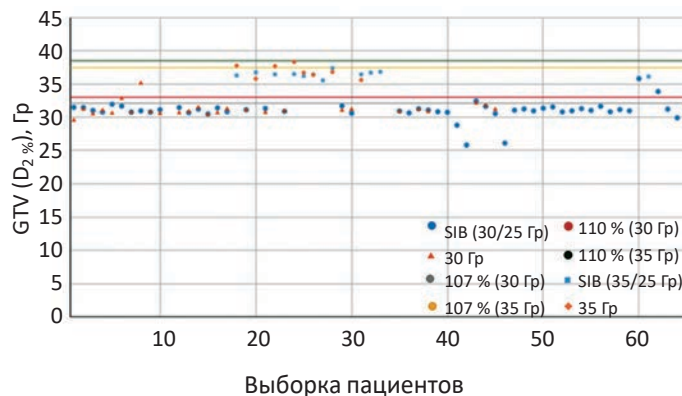


Рис. 4. Значения дозы в Гр на объемы GTV ($D_{2\%}$) для выборки из 65 пациентов

Fig. 4. Dose values in Gy per GTV volume ($D_{2\%}$) for a sample of 65 patients

ли 31,4 Гр, а в смоделированной ситуации — 31,0 Гр при уровне статистической значимости $p = 0,003$. Средние значения модальной дозы на GTV при применении SIB составили 31,6 Гр, в то время как в смоделированной ситуации — 31,1 Гр при $p = 0,001$.

Хотя различия в дозах невелики, они статистически значимы. Это означает, во-первых, что применение методики SIB приводит к увеличению общей дозы на объем GTV (31,4 Гр по сравнению с 31,0 Гр), что может свидетельствовать о более эффективном радиационном воздействии на опухоль. Это может быть связано с более высокими шансами на успешное лечение, учитывая целенаправленное воздействие на опухолевую массу. Во-вторых, доза на критические органы при облучении методикой SIB

была ниже или не превышала отмеченные дозы при облучении в объеме 6 Гр за 5 фракций. Это указывает на преимущества метода SIB в снижении риска повреждения здоровых тканей и органов. Особенно при повторном облучении, когда органы риска до нашего лечения уже получили критическую дозу при предыдущих курсах ЛТ, что крайне важно в ЛТ. Таким образом, наши данные демонстрируют преимущества методики SIB как в плане повышения дозы на опухоль, так и в снижении радиационной нагрузки на критические органы. Эти аспекты могут повысить выживаемость и качество жизни пациентов с метастазами в позвоночник, что требует дальнейшего изучения и подтверждения в клинической практике.

Оценка дозовых нагрузок на критические органы для двух групп

Далее для всех отделов позвоночника была оценена лучевая нагрузка на спинной мозг. В качестве критериев были выбраны максимальная доза (рис. 5) и модальная доза (рис. 6). Как видно из графика рис. 5, увеличение дозы на весь облучаемый объем для более чем 90 % пациентов не приводит к превышению толерантной дозы на спинной мозг. Средние значения максимальной дозы на спинной мозг составили в случае лечения SIB $26,4 \pm 1,2$ Гр, в смоделированной ситуации — $27,0 \pm 0,2$ Гр при уровне статистической значимости $p = 0,578$. Средние значения модальной дозы на спинной мозг составили (рис. 6) в случае лечения SIB $14,0 \pm 1,4$ Гр, в смоделированной ситуации — $19,0 \pm 0,5$ Гр ($p = 0,889$). Для планов облучения шейного и грудного отделов позвоночника также оценены максимальная и модальная дозы на пищевод (рис. 7, 8).

Для обеих методик лечения максимальная доза для 100 % пациентов не превышает толерантное значение. Однако можно заметить, что как для максимального, так и для модального значений доза на пищевод увеличивается в смоделированной ситуации. При этом средние значения максимальной дозы на пищевод составили в случае лечения

SIB $24,2 \pm 0,7$ Гр; в смоделированной ситуации — $29,0 \pm 0,8$ Гр ($p = 0,252$). Средние значения модальной дозы на пищевод составили в случае лечения SIB $5,0 \pm 0,6$ Гр, в смоделированной ситуации — $14,0 \pm 1,4$ Гр ($p = 0,643$). Для планов лечения грудного отдела проведена оценка значений максимальной и модальных доз на сердце (рис. 9, 10). Для двух методик лечения полученные значения максимальной дозы для 100 % пациентов не превышали толерантные значения. Средние значения максимальной дозы на сердце составили (рис. 9) в случае лечения SIB $11,8 \pm 4,0$ Гр; в смоделированной ситуации — $15,8 \pm 2,4$ Гр при $p = 0,037$.

Статистическая значимость результатов $p = 0,037$ указывает на то, что разница между двумя методиками действительно значима и не является случайной. Это может говорить о том, что методика SIB может быть более предпочтительной с точки зрения ограничения облучения сердечно-сосудистой системы. Средние значения модальной дозы на сердце составили (рис. 10) в случае лечения SIB $1,0 \pm 0,5$ Гр, в смоделированной ситуации — $1,2 \pm 0,5$ Гр ($p = 0,179$); при этом средняя доза для сердца составила 2,4 Гр (SIB) и 3,2 Гр (5×6 Гр) соответственно при $p = 0,018$. Также для грудного отдела

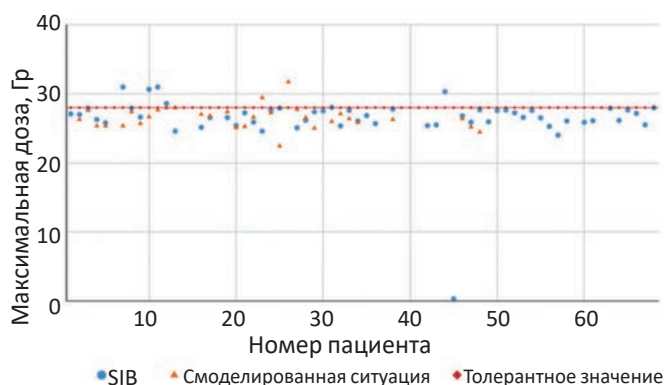


Рис. 5. Максимальные значения дозы на спинной мозг
Fig. 5. Maximum doses to the spinal cord

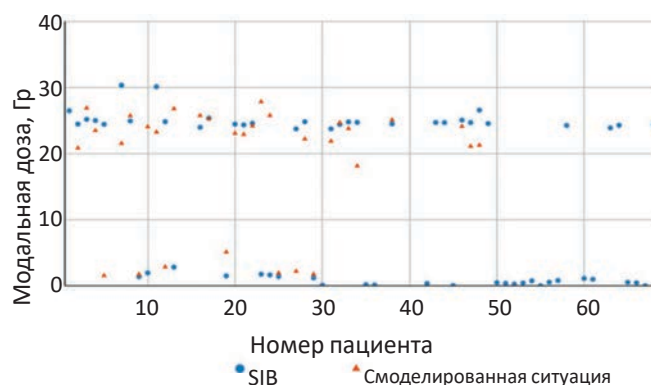


Рис. 6. Модальные значения дозы на спинной мозг
Fig. 6. Modal dose values to the spinal cord

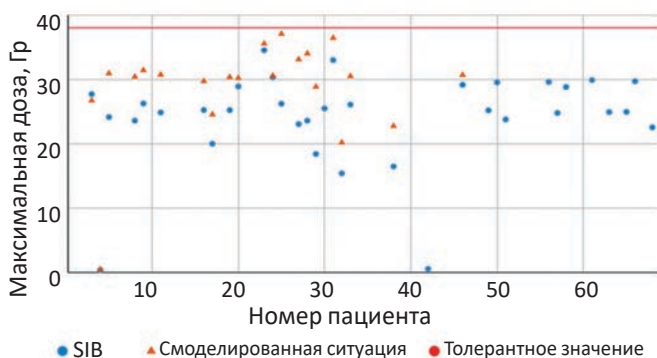


Рис. 7. Максимальное значение дозы на пищевод
Fig. 7. Maximum values of doses to the esophagus

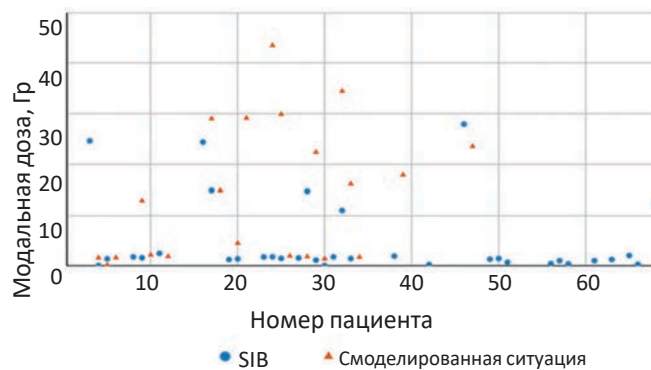


Рис. 8. Модальные значения дозы на пищевод
Fig. 8. Modal dose values to the esophagus

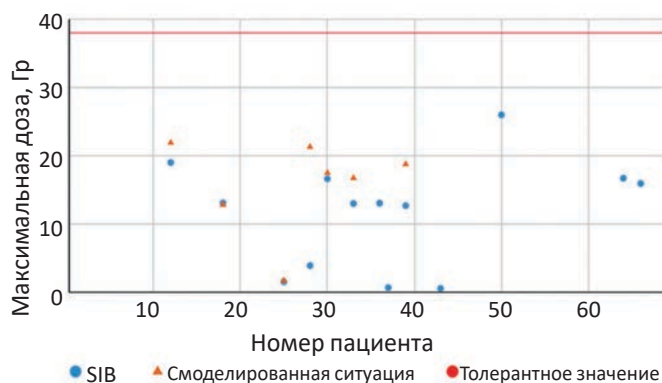


Рис. 9. Максимальное значение дозы на сердце
Fig. 9. Maximum values of doses to the heart

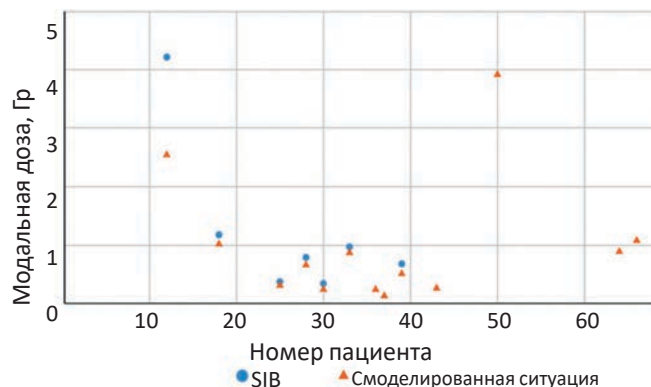


Рис. 10. Модальные значения дозы на сердце
Fig. 10. Modal dose values to the heart

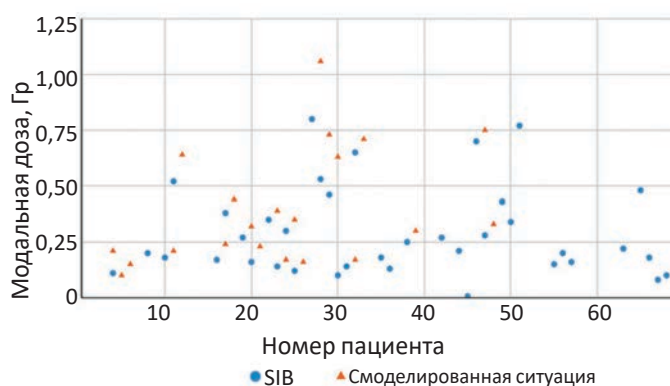


Рис. 11. Модальные значения дозы на легкие
Fig. 11. Modal dose values to the lungs



Рис. 12. Модальные значения дозы на почки
Fig. 12. Modal dose values to the kidneys

позвоночника получены данные о модальной дозе на легкие (рис. 11).

При расчете планов лечения без интенсивного буста наблюдалась тенденция увеличения модальных значений дозы на каждого пациента до 1,06 Гр. Средние значения модальной дозы на легкие составили (рис. 11) в случае лечения SIB $0,30 \pm 0,03$ Гр, а в смоделированной ситуации — $0,40 \pm 0,05$ Гр ($p = 0,001$). При рассмотрении грудного, поясничного и крестцовых отделов позвоночника получены сведения о модальных значениях доза на почки. Средние значения модальной дозы на почки составили (рис. 12) в случае лечения SIB $1,0 \pm 0,2$, в смоделированной ситуации — $2,7 \pm 0,9$ ($p = 0,396$).

Таким образом, были оценены средние максимальные и модальные значения доз для каждого органа для двух методик — SIB и смоделированных планов. Сводные данные по этим параметрам приведены в табл. 4.

В группе больных со смоделированными планами для всех критических органов наблюдается значительное увеличение модальной дозы. Так, например, в сравнении с группой SIB доза в этих планах на спинной мозг превышает на 4,9 Гр; на пищевод — на 9,2 Гр; на сердце — на 0,2 Гр; на легкие — на 0,1 Гр; на почки — на 1,5 Гр. Количественные характеристики,

а именно, дозы на критические органы для смоделированной методики облучения несколько больше, но, тем не менее, сопоставимы с аналогичными характеристиками методики SIB по индексу гомогенности и укладываются в толерантные значения в соответствии с международными критериями.

Оценка равномерности распределения дозы по индексу гомогенности

Дозовая гомогенность характеризует однородность распределения дозы в пределах объема мишени. Для планов лечения методом SIB были рассчитаны индексы гомогенности для двух клинических объемов в 25 Гр и 30 Гр.

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (1)$$

По полученным значениям были построены значения индекса гомогенности для каждого из объемов (рис. 13, 14).

Установление взаимосвязи между кривыми выживаемости и индексами гомогенности дозы в опухоли

Следующим этапом нашей работы было сопоставление качества планирования рассмотренной группы пациентов с данными о выживаемости боль-

Таблица 4. Средние максимальные и модальные значения органной дозы
для методик SIB и смоделированных планов

Table 3. Average maximum and modal dose values for each organ for SIB and simulated plans

	SIB		Смоделированная ситуация	
	Максимальная доза, Гр	Модальная доза, Гр	Максимальная доза, Гр	Модальная доза, Гр
Спинальный мозг	26,4 ± 1,2	14,0 ± 1,4	27,0 ± 0,2	19,0 ± 0,5
Пищевод	24,2 ± 0,7	5,0 ± 0,6	29,0 ± 0,8	14,0 ± 1,4
Сердце	11,8 ± 4,0	1,0 ± 0,5	15,8 ± 2,4	1,2 ± 0,5
Легкие		0,30 ± 0,03		0,40 ± 0,05
Почки		1,0 ± 0,2		2,7 ± 0,9

ных, т.е. оценка взаимосвязи между значениями индексов гомогенности и данными выживаемости пациентов (рис. 13, 14). Отметим, что уже на графиках рис. 13, 14 отчетливо прослеживается тенденция увеличения сроков жизни с уменьшением величины индекса гомогенности.

Среднее значение индекса гомогенности составило: $HI_{25\text{ Гр}} = 0,12$; $HI_{30\text{ Гр}} = 0,13$.

Мы провели переименование и перенормировку вертикальной оси и построили зависимость доли выживших пациентов от сроков дожития и индексов гомогенности. При этом вся исходная исследуе-

мая группа 65 больных была принята за 1 или 100 % (ось Y). По полученным значениям индексов гомогенности для обоих клинических объемов (30 Гр и 25 Гр) построены графики зависимости (рис. 15, 16) сроков дожития в зависимости от величины индекса гомогенности.

Из графика рис. 15 видно, что сроки дожития для пациентов с $HI \geq 0,15$ ограничиваются 18 мес, а для $HI \leq 0,15$ сроки дожития увеличивается до 29 мес при уровне статистической значимости $p = 0,647$. Из графика рис. 16 также видно, что сроки дожития для пациентов с $HI \geq 0,15$ ограничиваются

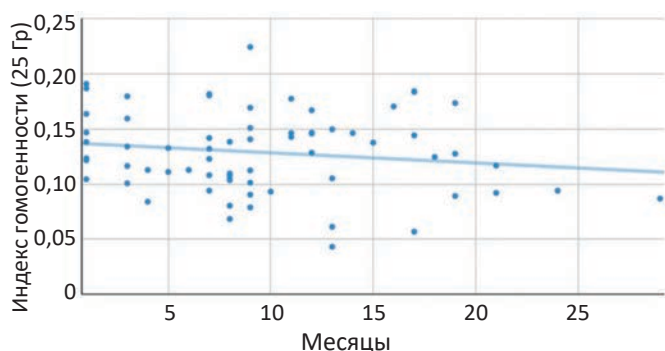
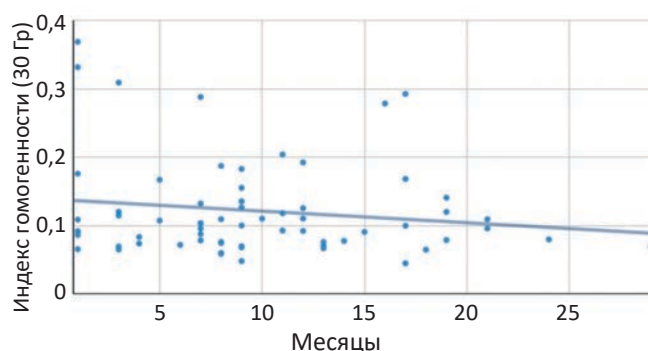
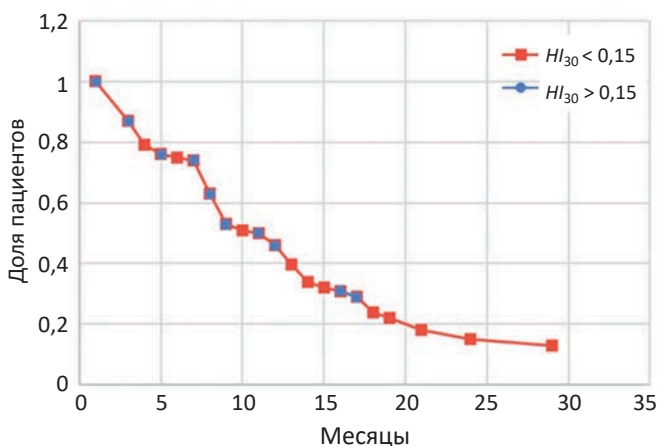
Рис. 13. Зависимость индекса гомогенности HI для дозы 25 Гр от прожитого времениFig. 13. Dependence of the homogeneity index HI for a dose of 25 Gy on months livedРис. 14. Зависимость индекса гомогенности HI для дозы 30 Гр от прожитого времениFig. 14. Dependence of the homogeneity index HI for a dose of 30 Gy on months lived

Рис. 15. Зависимость доли выживших пациентов от сроков дожития и индексов гомогенности для 30 Гр

Fig. 15. Dependence of the proportion of surviving patients on survival times and homogeneity indices for 30 Gy

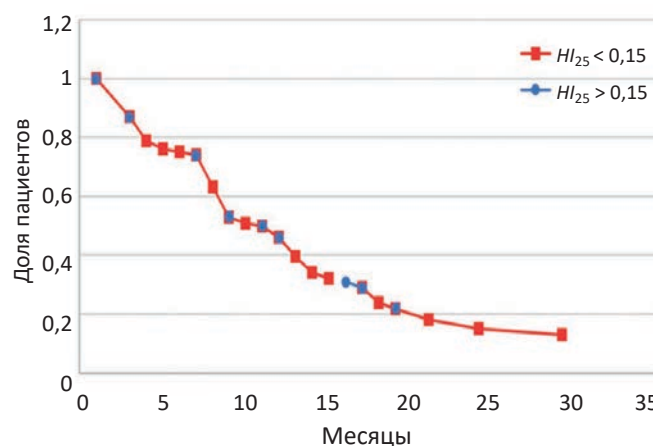


Рис. 16. Зависимость доли выживших пациентов от сроков дожития и индексов гомогенности для 25 Гр

Fig. 16. Dependence of the proportion of surviving patients on survival times and homogeneity indices for 25 Gy

16 мес, а для $HI \leq 0,15$ сроки дожития увеличиваются до 29 мес при уровне статистической значимости $p = 0,936$. Значение $p = 0,647$ указывает на статистически незначимое влияние индекса гомогенности на продолжительность жизни в нашей выборке. В медицине принято считать низшим уровнем статистической значимости 5 %-ный уровень ($p \leq 0,05$): достаточным — 1 %-ный уровень ($p \leq 0,01$) и высшим — 0,1 %-ный уровень ($p \leq 0,001$), поэтому в таблицах критических значений обычно приводятся значения критериев, соответствующих уровням статистической значимости $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$. Пока уровень статистической значимости не достигнет $p \leq 0,05$, мы не можем утверждать, что наша гипотеза является статистически значимой.

Заключение

Проведен количественный анализ планов облучения больных с метастатическими поражениями позвоночника. Смоделированы планы для группы пациентов с увеличенной предписанной дозой на пораженный позвонок, включающий предполагаемую зону микроскопического распространения опухолевых клеток. Рассчитаны дозовые нагрузки на критические органы для реальных и смоделированных планов. Показано, что смоделированные планы для группы пациентов с увеличенной предписанной дозой на пораженный позвонок, включающий невидимую предполагаемую зону микроскопического распространения злокачественных клеток, могут быть применены для реализации и лечения пациентов с метастатическими поражениями позвоночника. При этом дозы на критические органы находятся в пределах толерантности в соответствии с международными стандартами.

Сопоставление планов SIB и смоделированных планов демонстрирует преимущества методики SIB как в плане повышения дозы на опухоль, так и в снижении радиационной нагрузки на критические органы. Эти аспекты могут повысить выживаемость и качество жизни пациентов с метастазами в позвоночник, что требует дальнейшего изучения и подтверждения в клинической практике.

Показано, что сроки дожития для пациентов с дозой на PTV 25 Гр с $HI \geq 0,15$ ограничиваются 18 мес, а для $HI \leq 0,15$ увеличивается до 29 мес при уровне статистической значимости $p = 0,647$. Аналогично,

сроки дожития для пациентов с дозой на PTV 30 Гр с $HI \geq 0,15$ ограничиваются 16 мес, а для $HI \leq 0,15$ увеличивается до 29 мес при уровне статистической значимости $p = 0,936$, что отражает отсутствие различий между группами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипотеза о взаимосвязи индекса гомогенности и продолжительности жизни данной категории пациентов не подтверждается. Для окончательных выводов необходимо продолжить исследование, возможно, с увеличением выборки или включением дополнительных влияющих факторов.

Список литературы / References

1. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;76(3):1-120.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
2. ICRU Report No. 83. Journal of the ICRU. 2010;10(1):40-2.
3. Беликова АА, Герасимов ВА, Иванов СА, Даценко ПВ. Факторы риска локального и дистантного прогрессирования у больных немелкоклеточным раком легкого и молочной железы после облучения всего объема головного мозга. Медицинская физика. 2021;(2):29-38.
Belikova AA, Gerasimov VA, Ivanov SA, Datsenko PV. Risk factors for local and distant progression in patients with non-small cell lung and breast cancer after irradiation of the entire brain volume. Medical Physics. 2021;(2):29-38. (In Russ.).

Вклад авторов

И.М. Лебеденко: постановка задачи, написание текста рукописи.

Е.О. Санникова: подбор группы больных, коррекция текста статьи.

Е.Н. Шастина: обработка данных, расчеты.

Ш. Ханходжаев: ведение больных, создание базы данных

М.В. Черных: ведение больных, создание базы данных

Authors' contributions

Irina M. Lebedenko: problem statement, writing the manuscript.

Ekaterina O. Sannikova: selection of a group of patients, correction of the article text.

Ekaterina N. Shastina: data processing, calculations.

Shavkat Sh. Khankhodzhaev: patient management, database creation

Marina V. Chernykh: patient management, database creation

Information about the authors

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

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

Shavkat Sh. Khankhodzhaev, <https://orcid.org/0009-0007-4553-7070>

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

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: 16.09.2024.

Принята к публикации: 02.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

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

Conflict of interests. Not declared.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article.

Received: 16.09.2024.

Accepted for publication: 02.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

ПОСТЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ РАДИОХИРУРГИИ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Семенов Д.Э.✉, Костюченко В.В., Голанов А.В., Белоусова О.Б., Коледова Ю.В.

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко;
Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

✉ Семенов Денис Эдуардович, semenovdenismed@gmail.com, +7-901-902-63-11

РЕФЕРАТ

Цель: Рассмотреть структуру нежелательных постлучевых реакций, возникающих после радиохирургического (РХ) лечения кавернозных мальформаций (КМ) и определить факторы, влияющие на частоту их возникновения.

Материал и методы: Между сентябрем 2005 и сентябрем 2020 года было облучено 123 пациента с одиночными КМ головного мозга (всего 123 КМ). В окончательный анализ было включено 67 пациентов. Данные о дозовых распределениях были подвергнуты регрессионному анализу.

Результаты: Было выявлено 19 случаев постлучевого отека (28,3 %) и 2 случая постлучевого некроза (2,9 %). У 10 пациентов за время наблюдения было выявлено кровоизлияние из облученной КМ (14,9 %). Доза, полученная 50 % объема мишени (с включением ГСК), была определена как наиболее значимый предиктор развития постлучевого отека у пациентов после радиохирургии одиночных каверном.

Выводы: В случаях глубокого расположения КМ микрохирургическое удаление сопряжено с высоким риском осложнений. РХ в таких случаях может предложена как безопасная альтернатива микрохирургии.

Ключевые слова: кавернозная мальформация, радиохирургия, нежелательные постлучевые реакции

Для цитирования: Семенов Д.Э., Костюченко В.В., Голанов А.В., Белоусова О.Б., Коледова Ю.В. Постлучевые реакции после радиохирургии кавернозных мальформаций и факторы, влияющие на частоту их возникновения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):48-53. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-48-53>

POST-RADIATION REACTIONS AFTER RADIOSURGERY FOR CAVERNOUS MALFORMATIONS AND FACTORS INFLUENCING THEIR FREQUENCY

Denis E. Semenov✉, Valeriy V. Kostyuchenko, Andrey V. Golanov, Olga B. Belousova, Yulia V. Koledova

N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation,
16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow, Russia, 125047

✉ Denis E. Semenov, semenovdenismed@gmail.com, +7-901-902-63-11

ABSTRACT

Purpose: To investigate the structure of adverse post-radiation reactions occurring after radiosurgical treatment of cavernous malformations (CMs) and to identify factors influencing their frequency.

Material and methods: Between September 2005 and September 2020, 123 patients with single CMs of the brain (a total of 123 CMs) were irradiated at the center. The final analysis included 67 patients. Dose distribution data were subjected to regression analysis.

Results: Nineteen cases of post-radiation edema (28.3 %) and two cases of post-radiation necrosis (2.9 %) were identified. During the observation period, ten patients experienced hemorrhage from the irradiated CM (14.9 %). The dose received by 50 % of the target volume (including the planning target volume) was determined to be the most significant predictor of post-radiation edema development in patients after radiosurgery for single cavernomas.

Conclusion: In cases of deep-seated CMs, microsurgical removal is associated with a high risk of complications. In such cases, radiosurgery can be offered as a safe alternative to microsurgery.

Key words: cavernous malformation, radiosurgery, adverse post-radiation reactions

For citation: Semenov D.E., Kostyuchenko V.V., Golanov A.V., Belousova O.B., Koledova Yu.V. Post-Radiation Reactions after Radiosurgery for Cavernous Malformations and Factors Influencing Their Frequency. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-48-53>

Введение

Кавернозные мальформации головного мозга (КМ) это сосудистые образования, состоящие из деформированной эндотелиальной ткани, которая образует каверны — полости, заполненные кровью. Несмотря на отсутствие в кавернах активного кровотока, кровь может проникать за пределы КМ через патологическую стенку каверн, вызывая неврологическую симптоматику, а также края

КМ и отложения гемосидерина могут раздражать окружающую ткань головного мозга, вызывая пароксизмальные припадки. КМ составляют до 15 % всех сосудистых мальформаций головного мозга [1]. Методом выбора при лечении КМ является микрохирургическое удаление, но для образований, расположенных в функционально значимых зонах и недоступных для хирургического удаления, радиохирургия (РХ) может являться альтернативой.

В связи со значительным прогрессом в нейровизуализации процент выявления КМ значительно возрос. Определение показаний и противопоказаний к радиохирургии КМ остается дискуссионным вопросом [2]. РХ может быть показана пациентам с одиночными КМ, расположенными в функционально-значимых областях головного мозга, имевшими кровоизлияние в анамнезе [3]. В некоторых случаях РХ может приводить к формированию нежелательных постлучевых реакций (НПР) — отеков и некрозов, которые могут протекать с клинической симптоматикой, либо без таковой. Частота НПР может зависеть от локализации очага, дозы облучения, объема мишени и, по некоторым данным, может достигать 7 % [4, 5]. Конкретные дозиметрические показатели, влияющие на частоту НПР, пока не определены. Важным направлением текущих исследований является определение дозиметрических показателей, значение которых может быть связано с развитием нежелательных постлучевых реакций.

Цель работы — рассмотреть структуру нежелательных постлучевых реакций, возникающих после радиохирургического лечения кавернозных мальформаций и определить факторы, влияющие на частоту их возникновения.

Материал и методы

Формирование выборки и сбор данных

Исследование проводилось ретроспективно, на основании данных медицинской информационной системы Центра Гамма-нож [6]. Между сентябрем 2005 и сентябрем 2020 года в центре было облучено 123 пациента с одиночными КМ головного мозга (всего 123 КМ). В окончательный анализ были включены пациенты при наличии контрольного снимка МРТ через 6 или более месяцев после РХ.

Характеристика каверном

КМ были классифицированы в соответствии с классификацией Zabramsky: I класс — кавернома в стадии подострого кровоизлияния, II класс — кавернома классического вида, III класс — кавернома с признаками хронических кровоизлияний [7]. Облучение венозных ангиом, часто расположенных по близости к КМ, несет в себе риски возникновения нежелательных постлучевых реакций — такие случаи отслеживались отдельно, так как давно установлено, что попадание ангиомы в зону облучения значительно увеличивает вероятность НПР.

Планирование лечения и лечение

Подготовка пациентов к радиохирургии проводилась по стандартной методике. МРТ-изображения переносились в систему Leksell Gamma Plan для оконтуривания образования и планирования лечения. В GTV (gross tumor volume) включалась кольцевидная, гипоинтенсивная в режиме T₂, область

вокруг ткани каверномы (гемосидериновое кольцо, ГСК). В связи с выявлением взаимосвязи между облучением ГСК и развитием НПР, его в дальнейшем стали исключать из GTV [8]. Пациентам проводилась радиохирургия со средней предписанной дозой (ПД) 18,9 Гр (от 15 до 25 Гр) в зависимости от объема КМ по 50–62 % изодозной кривой. Дозиметрическое планирование проводилось в системе Leksell Gamma Plan (LGP). Лечение проводилось на Гамма-ноже трех моделей: Model C с 2005 по 2011 года, Perfexion — с 2011 по 2018 и Icon — с 2018 по 2023.

Контрольное обследование

Первое контрольное обследование производилось через 6 мес после лечения, частота и интервал дальнейших наблюдений устанавливался в зависимости от полученных на первом контроле данных. Проводился волюметрический анализ объема мишени до и после РХ.

Оценка осложнений

Производилась оценка осложнений двух типов — отека и некроза ткани головного мозга.

Отек определялся нами как область диффузного, гиперинтенсивного в режиме сигнала T₂ вокруг зоны облучения, возникшей не менее чем через 1 мес после РХ.

Радиационно-индуцированный некроз определялся как зона гипоинтенсивного в режиме сигнала T₁ вокруг зоны облучения (с краевым контрастированием при контрастном исследовании), возникшая через 6 и более месяцев после РХ.

Дозиметрический анализ

Первым автором были заново построены контуры каждой мальформации с включением и исключением гемосидеринового кольца. Для каждого из этих объемов, а также для матрицы (кубическая область вокруг мишени, в которой проводится детальный расчёт дозовых распределений), были построены гистограммы доза-объем (ГДО). ГДО были загружены в МИС ЦГН, из которой были затем выгружены в дополнение к предписанной дозе (ПД) и предписанной изодозе (ПИ), еще 12 показателей, извлеченных из ГДО (табл. 1).

Вычисление объемов

Ткань каверномы определялась как область гетерогенной плотности в режиме T₂. Объем гемосидеринового кольца высчитывался с помощью вычитания объема ткани каверномы из общего объема образования. В случаях, когда ГСК не определялось в режимах T₁/T₂, или не имело четких контуров за счет объемных отложений гемосидерина, для расчета доз использовался только объем ткани каверномы (рис. 1).

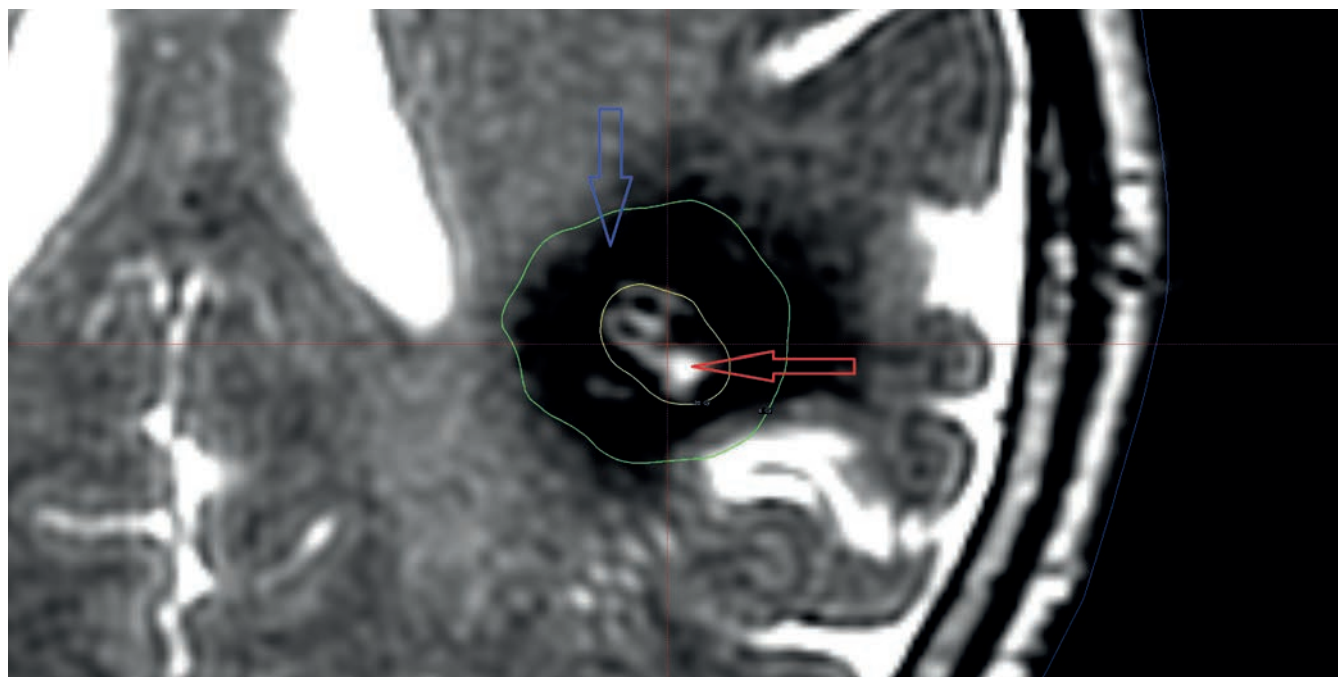


Рис. 1. План облучения субкортикальной КМ в области левой теменной доли: красная стрелка указывает на ткань КМ, на край которой была предписана доза в 20 Гр, синяя стрелка указывает на ГСК, исключенное из зоны РХ

Fig. 1. Plan for irradiation of subcortical cavernous malformation in the left parietal lobe: The red arrow indicates the CM tissue where a dose of 20 Gy was prescribed, while the blue arrow points to the planning target volume (PTV) excluded from the radiation zone

Таблица 1. Анализируемые дозиметрические показатели

Table 1. Dosimetric parameters included in the analysis

Параметр	Пояснение
ID _{max}	Максимальная полученная доза (с включением ГСК*)
ID _{min}	Минимальная полученная доза (с включением ГСК)
ID ₅₀	Доза, полученная 50 % объема мишени (с включением ГСК)
E _{vol}	Объем ткани каверномы (высчитывается вычитанием объема ГСК из объема мишени)
ED _{max}	Максимальная полученная доза в ткани каверномы (с исключением ГСК)
ED _{min}	Минимальная полученная доза в ткани каверномы (с исключением ГСК)
ED ₅₀	Доза, полученная 50 % ткани каверномы (с исключением ГСК)
EV _{12 Gy}	Объем ткани каверномы, получивший дозу 12 Гр (с исключением ГСК)
HS _{12 Gy}	Объем гемосидеринового кольца, получивший дозу 12 Гр
M _{8 Gy}	Объем матрицы облучения, получивший 8 Гр (с включением ГСК)
M _{12 Gy}	Объем матрицы облучения, получивший 12 Гр (с включением ГСК)
ME _{vol 12 Gy}	Объем здоровых тканей внутри матрицы, получивший 12 Гр (высчитывается вычитанием объема мишени (с исключением ГСК) из объема матрицы)

*ГСК — гемосидериновое кольцо

Статистический анализ

Дозиметрические показатели были проанализированы с помощью метода логистической регрессии по исходу «наличие постлучевого отека». Доверительный интервал для регрессионной кривой составил 95 %. Значимость оценивалась на уровне $p < 0,05$. Анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics версии 23.

Результаты

Пациенты

Собраны данные об исходах после радиохирургии у 67 пациентов из 123 (54,5 %). Средний срок наблюдения составил $34,7 \pm 33,1$ месяцев (от 6 мес до 6 лет). Было выявлено 19 случаев постлучевого отека (28,3 %) и 2 случая постлучевого некроза (2,9 %).

Таблица 2. Характеристика анализируемой группы пациентов
Table 2. Patient characteristics

Характеристика пациентов	N/среднее	%/Диапазон
Пол		
М	24	35,80 %
Ж	43	64,20 %
Возраст на момент СРХ	37,2±15,2	9-70
Локализация КМ		
Субкортикально	19	28,3 %
Базальные ганглии	16	26,8 %
Ствол	20	29,8 %
Мозжечок	12	17,9 %
Объем мишени (см³)	0,835±1	0,01-5,2
Класс по Zabramsky		
I	6	9,10 %
II	44	65,60 %
III	17	25,30 %
IV	0	0,00 %
Венозная ангиома рядом в зоне облучения		
Да	36	53,70 %
Нет	31	46,30 %
Предписанная доза		
15 Гр	11	16,40 %
16 Гр	14	20,80 %
17 Гр	1	1,40 %
18 Гр	12	17,90 %
20 Гр	14	20,80 %
22 Гр	2	2,90 %
24 Гр	5	7,40 %
25 Гр	7	10,40 %
26 Гр	1	2,00 %
Предписанная изодоза	50,4±5,6 %	35–69,8 %

У 10 пациентов за время наблюдения было выявлено кровоизлияние из облученной КМ (14,9 %). Размеры КМ на момент последнего обследования не изменились в 35 случаях (52,2 %), уменьшились в 23 случаях (34,3 %), увеличились в 9 случаях (13,4 %). Данные об анализируемой группе пациентов и проведенном лечении представлены в табл. 2.

Результаты регрессионного анализа

Двенадцать описанных дозиметрических показателей проанализированы методом симультанной пошаговой бинарной логистической регрессии для исхода «постлучевой отек».

Значимыми предикторами в данном анализе являлись: ID_{min}, ID₅₀, ED_{min}, ED₅₀, M_{08Gy}, M_{12Gy} (OR > 1, p < 0,05). Чувствительность модели составила 92 %, специфичность — 75 % по таблице классификаций. Значение R-квадрата Кокса и Снеллена — 0,515. Степень согласия была интерпретирована нами как высокая. Значимость предикторов в модели вероятно была занижена в результате ошибки мультиколлинеарности (тест толерантности и VIF-тест).

Модель была проверена с помощью ROC-анализа — площадь под кривой составила 0,9, что говорит о высокой надежности модели (рис. 3). Данные были повторно проанализированы путем обратной и прямой пошаговых бинарных логистических регрессий — ID 50 также был определен как наиболее значимый предиктор развития постлучевого отека.

Регрессионный анализ не удалось провести для таких осложнений, как постлучевой некроз и гидроцефалия, из-за отсутствия случаев данных осложнений. Число кровоизлияний после РХ в пределах срока наблюдения также было слишком мало для включения в анализ. Два наблюдения постлучевых некрозов отмечены у пациентов, пролеченных ПД 20 и 22 Гр.

		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	Значимость	Exp (B)	95% доверительный интервал для EXP(B)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 1 ^a	IDMIN	1,418	,579	6,006	1	,014	4,128	1,328	12,827
	IDMAX	-1,358	3,313	,168	1	,682	,257	,000	170,139
	ID50	-2,026	,898	5,088	1	,024	,132	,023	,767
	EDVOL	4,433	5,839	,576	1	,448	84,154	,001	7861146,357
	EDMIN	-1,073	,459	5,463	1	,019	,342	,139	,841
	EDMAX	,779	3,331	,055	1	,815	2,180	,003	1490,916
	ED50	2,604	1,055	6,088	1	,014	13,518	1,708	106,969
	EV12GY	-1,973	6,781	,085	1	,771	,139	,000	82192,348
	HS12GY	-2,062	3,928	,276	1	,600	,127	,000	280,602
	M08GY	-5,079	2,325	4,774	1	,029	,006	,000	,593
	M12GY	7,439	3,343	4,953	1	,026	1701,761	2,430	1191855,291

Рис. 2. Результаты регрессионного анализа для группы описанных дозиметрических показателей (скриншот).
* — подчеркнуты статистически значимые показатели

Fig. 2. Results of regression analysis for the described dosimetric parameters group

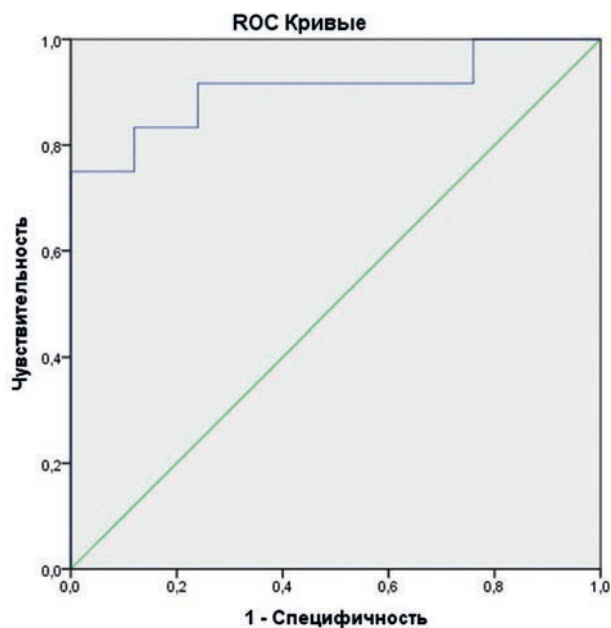


Рис. 3. Данные ROC-анализа для представленной регрессионной модели

Fig. 3. ROC analysis data for the presented regression model

Обсуждение

РХ при КМ является безопасным методом лечения, с частотой осложнений, обычно не превышающей 10 %. Множество работ посвящены анализу структуры НПП после РХ каверном и выявлению факторов, влияющих на их частоту [8]. Для построения предикторной модели, в рамках которой возможно прогнозирование осложнений для конкретного случая РХ, требуется введение и проверка дополнительных параметров. Несколько относительных индексов были предложены в работе Pieadade: к ним относятся градиентный индекс, индекс конформности, сигма-индекс неомогенности [9].

Относительные индексы несут в себе риск математических погрешностей, вероятно более точным является использование абсолютных дозиметрических показателей. В последнем докладе Американской ассоциации медицинских физиков рекомендуется расширить число параметров, указываемых при описании процедуры РХ. В частности, рекомендуется указание дозы на определенный процент объема мишени [10]. В нашей работе доза на 50 % объема мишени была выделена как независимый предиктор возникновения отека ГМ после РХ. Значение облучения гемосидеринового кольца КМ для формирования НПП осложнений было также определено уже давно — рекомендации по исключению ГСК из плана облучения позволили сократить число постлучевых осложнений, но конкретные безопасные значения дозового распределения на ГСК пока не были определены [11].

Доза на здоровые ткани также играет большую роль в формировании постлучевых реакций — в работе Milano et al несколько параметров являлись предикторами возникновения постлучевых отеков и некрозов: объем мишени и здоровой ткани, получивший 12, 20 и 24 Гр [12]. Возможным риском при РХ КМ является образование радиационно-индуцированных КМ, который считается более высоким у пациентов с выявленной мутацией в гене CCM [13], но в нашей серии данного осложнения не наблюдалось. Несмотря на значительное количество данных по данной тематике, пока не была создана верифицированная и точная модель прогнозирования НПП при РХ каверном. По оценкам Dumot et al, частота увеличения сигнала T_2 на МРТ в зоне облучения составляет около 11,1 %, что свидетельствует о сохраняющемся повреждающем действии РХ в достаточно большом количестве случаев и заставляет искать способы увеличения безопасности лечения и снижения повреждающего эффекта на здоровые ткани [14].

Предписанная или краевая доза, а также объем мишени были выделены как независимые предикторы осложнений (отека и некроза) в работах, посвященных РХ КМ, артериовенозных мальформаций и метастазов опухолей [14–17]. Краевая/предписанная доза более 13 Гр и объем каверномы более 0,7 см³ являлись значимыми предикторами осложнений по данным Dumot et al [14]. Схожие показатели являлись предикторами перитуморального отека в работе Novotny et al [17].

Выводы

В случаях глубинного расположения КМ микрохирургическое удаление сопряжено с высоким риском осложнений. РХ в таких случаях может предложена как безопасная альтернатива микрохирургии.

Выявление дозиметрических предикторов постлучевых осложнений позволит усовершенствовать алгоритм принятия клинических решений при РХ КМ и повысить безопасность и эффективность радиохирургического лечения пациентов с кавернозными мальформациями головного мозга. Дальнейшие исследования на более многочисленных группах пациентов, а также сбор и изучение дополнительных факторов, влияющих на частоту осложнений необходимы для подтверждения полученных нами данных и формулировки рекомендаций.

Список литературы / References

1. Goldstein HE, Solomon RA. Epidemiology of cavernous malformations. Handbook of Clinical Neurology. 2017;241-7. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63640-9.00023-0>
2. Lunsford LD, Niranjan A, Kano H, et al. Leksell stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. Progress in Neurological Surgery. 2019;260-6. <https://doi.org/10.1159/000493072>

3. Flemming KD, Lanzino G. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *Neurology*. 2019;93(21):921-2. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008516>
4. Nagy G, Burkitt W, Stokes SS, et al. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions. *J Neurosurg*. 2018;130(6):1817-1825. <https://doi.org/10.3171/2017.5.jns17776>
5. Balentova S, Adamkov M. Molecular, Cellular and Functional Effects of Radiation-Induced Brain Injury: A review. *Int J Molec Sci*. 2015;16(11):27796-815. <https://doi.org/10.3390/ijms161126068>
6. Голанов АВ, Костюченко ВВ. Проблемы сбора информации. Информационная система ЦГНМ. Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже. 2018;438-66.
Golanov AV, Kostyuchenko VV. Problems of information gathering. Gamma Knife Centre Database. 2018;438-66. (In Russ.).
7. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994;80(3):422-2. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0422>
8. Uysal E, Cine HS, Sahin C. Making stereotactic radiosurgery decisions by calculating the probability of perilesional edema in cavernomas. *PubMed*. 2023;27(22):10917-25. https://doi.org/10.26355/eurrev_202311_34459
9. Piedade PA. Volume-dose indexes and dose prescription descriptive review of radiosurgery planning. *Brazilian J Radiat Sci*. 2019;7(3B). <https://doi.org/10.15392/bjrs.v7i3b.889>
10. Benedict S. MO-E-224A-02: Stereotactic Body Radiation Therapy: (1) Highlights of the AAPM Task Group Report 101 on SBRT. *Med Phys*. 2006;33(6Part15):2176. <https://doi.org/10.1118/1.2241475>
11. St George EJ, Perks J, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery XIV: the role of the hemosiderin "ring" in the development of adverse reactions following radiosurgery for intracranial cavernous malformations: a sustainable hypothesis. *Br J Neurosurg*. 2002;16(4):385-91. <https://doi.org/10.1080/026886902100007632>
12. Milano MT, Sharma M, Soltys SG, et al. Radiation-Induced Edema after Single-Fraction or Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Meningioma: A Critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):344-57. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.03.026>
13. Koester SW, Rhodenhiser EG, Dabrowski SJ, et al. Radiation-Induced Cerebral Cavernous Malformations: A Single-Center Experience and Systematic Literature review. *World Neurosurg*. 2023;179:222-32. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.08.036>
14. Dumot C, Mantziaris G, Dayawansa S, et al. Stereotactic radiosurgery for haemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2023;9(3):221-9. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002380>
15. Barillaro A, Caroprese M, Cella L, et al. Stereotactic radiation therapy for brain metastases: factors affecting outcomes and radiation necrosis. *Cancers*. 2023;15(7):2094. <https://doi.org/10.3390/cancers15072094>
16. Lee CC, Wang WH, Yang HC, et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation. *Sci Rep*. 2019;9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56119-1>
17. Novotný J Jr, Kollová A, Liščák R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg*. 2006;105(Supplement):120-26. <https://doi.org/10.3171/sup.2006.105.7.120>

Вклад авторов

Семенов Д.Э.: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, обзор публикаций по теме
Костюченко В.В.: разработка дизайна статьи, редактирование
Голанов А.В.: разработка дизайна статьи, редактирование
Белоусова О.Б.: разработка дизайна статьи, редактирование
Коледова Ю.В.: графическое представление данных, сбор и анализ материала

Authors' contributions

Semenov D.E.: Article design development, writing the text, literature review on the topic.
Kostyuchenko V.V.: Article design development, editing.
Golanov A.V.: Article design development, editing.
Belousova O.B.: Article design development, editing.
Koledova Y.V.: Data visualization, data collection and analysis.

Information about the authors

Denis E. Semenov, <https://orcid.org/0000-0001-9105-671X>
Valeriy V. Kostyuchenko, <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>
Andrey V. Golanov, <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Olga B. Belousova, <https://orcid.org/0000-0003-4908-8923>
Yulia V. Koledova, <https://orcid.org/0000-0003-4185-7150>

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: 19.06.2024.
Принята к публикации: 01.08.2024.
Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.
Conflict of interests. Not declared.
Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.
Article type: Original article.
Received: 19.06.2024.
Accepted for publication: 01.08.2024.
Published online: 26.12.2024.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Голанова К.В.^{1✉}, Сашин Д.В.², Нечипай Э.А.², Гаранина Н.В.²

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

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

✉ Голанова Кристина Валерьевна, kgolanova@gmail.com

РЕФЕРАТ

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, в первую очередь поражающее лиц с выраженной иммуносупрессией. Подострое начало, неспецифические клинические проявления и МРТ-картина обостряют проблему корректной и своевременной диагностики. В обзоре приведены краткие данные по этиологии и основам патогенеза заболевания, на примере клинического наблюдения показана важность мультимодального подхода и возможные трудности при дифференциальной диагностике ПМЛ.

Ключевые слова: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, магнито-резонансная томография, JC-вирус

Для цитирования: Голанова К.В., Сашин Д.В., Нечипай Э.А., Гаранина Н.В. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):54-61. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-54-61>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА | DIAGNOSTIC RADIOLOGY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-54-61>

PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE STUDY

Kristina V. Golanova¹, Denis V. Sashin², Emilia A. Nechipay², Natalia V. Garanina²

¹ Center for Diagnostics and Telemedicine; 24, bld. 1, Petrovka str., Moscow, Russia 127051

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

✉ Kristina V. Golanova, kgolanova@gmail.com

ABSTRACT

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease of the central nervous system, primarily affecting individuals with severe immunosuppression. Its subacute onset, nonspecific clinical manifestations, and MRI findings complicate accurate and timely diagnosis. This review provides a brief overview of the etiology and fundamental pathogenesis of the disease, demonstrating through a clinical case the importance of a multimodal approach and the potential challenges in the differential diagnosis of PML.

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, magnetic resonance imaging, JC virus

For citation: Golanova K.V., Sashin D.V., Nechipay E.A., Garanina N.V. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Literature Review and Clinical Case Study. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):54-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-54-61>

Введение

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, вызванное реактивацией полиомавируса JC. Обусловленное оппортунистической природой инфекции, заболевание поражает прежде всего лиц с выраженной иммуносупрессией, особенно с ослабленным Т-клеточным ответом (ВИЧ/СПИД-инфицированные, пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями и злокачественными опухолями в процессе химиотерапии, пациенты с аутоиммунными воспалительными заболеваниями и с рассеянным склерозом (РС) в процессе терапии натализумабом) [1–3].

До 1980-х гг. ПМЛ являлась редким заболеванием, в основном встречавшимся у иммунокомпро-

метированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, частота встречаемости представляла 1:1 млн человек. Первый всплеск заболеваемости совпадает с учащением случаев ВИЧ-инфицирования, при котором заболеваемость ПМЛ выросла до 1:200 тыс. человек. После внедрения в практику высокоактивной антиретровирусной терапии, частота встречаемости ПМЛ у ВИЧ-инфицированных лиц снизилась с 3,3:1 тыс. до 1,3:1 тыс. Однако после 2005 г. регистрируется повторный всплеск заболеваемости, связанный с развитием современных иммуносупрессивных методов терапии в онкологии, а также при трансплантации органов и агрессивном иммуносупрессивном лечении РС [3, 4].

JS-вирус назван инициалами пациента, из биологического материала которого впервые удалось выделить культуру вируса в 1971 г. [5]. JS-вирус относится к семейству полиомавирусов и повсеместно присутствует в популяции, однако у иммунокомпетентных лиц инфицирование протекает бессимптомно. Определяется нейротропность JS-вируса, и в настоящее время описаны 4 формы JS-инфицирования ЦНС: ПМЛ, гранулярно-клеточная нейропатия, менингоэнцефалит, ассоциированный с JS-вирусом и JS-энцефалопатия [6–8].

Согласно современным исследованиям, вклад в нейротропность JS-вируса несут перестройки в таких участках ДНК, как NCCR (non-coding control region) или некодирующий участок, содержащий ориджин репликации и сайты связывания с белками хозяина) и VP1 (участок, кодирующий один из структурных белков) [7].

Клиническая картина ПМЛ неспецифична и зависит от пораженной области мозга, частота встречаемости симптомов варьирует в зависимости от предшествующей патологии. Симптоматика проявляется очаговым или многоочаговым неврологическим дефицитом, включающим в себя когнитивные и поведенческие расстройства, двигательную слабость, нарушение походки, речевые и другие нарушения, выраженность которых нарастает в течение нескольких дней или недель [1, 9].

МРТ является наиболее чувствительным методом визуализации ПМЛ. Лабораторная диагностика основывается на выявлении ДНК вируса в церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) при проведении ПЦР, однако ввиду наличия вируса у здоровых индивидуумов, любое попадание крови в ЦСЖ может вести за собой ложноположительные результаты. Несмотря на высокую чувствительность ПЦР, возможны также и ложноотрицательные результаты, в таких случаях для окончательной постановки диагноза возможно выполнение биопсии.

Согласно критериям секции нейроинфекционных заболеваний Американской академии неврологии от 2013 г., окончательный диагноз ПМЛ выставляется при наличии типичной гистопатологической триады (демиелинизация, изменение размеров и формы астроцитов, увеличение размеров ядер олигодендроцитов) и подтверждения присутствия вируса JS одним из методов. Наличие клинических проявлений и соответствующей картины при нейровизуализации в сочетании с положительным результатом ПЦР также является достаточным для постановки диагноза [9].

Клиническое наблюдение

Пациент мужчина 49 лет, поступил в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с подозрением на наличие объемного образования в веществе головного мозга. В течение месяца у пациента отмечалось развитие признаков мозжечковой атаксии. Помимо этого, в анамнезе зафиксирован положительный ВИЧ-статус, подтвержденный с помощью ПЦР.

При МРТ головного мозга в средней ножке мозжечка слева с распространением на левое полушарие мозжечка отмечается диффузная зона гиперинтенсивного МР-сигнала (МРС) в режиме T₂-ВИ (T₂-взвешенные изображения), T₂-FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery). В режиме T₁-ВИ (T₁-взвешенные изображения) данная зона характеризуется гипоинтенсивным сигналом, после внутривенного введения контрастного препарата без признаков его накопления в патологической зоне. На диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ), преимущественно по периферии описанной зоны, отмечается повышенный МР-сигнал; на ИКД (измеряемый коэффициент диффузии) повышенный сигнал отмечается в центральных отделах описанной зоны (рис. 1–6).

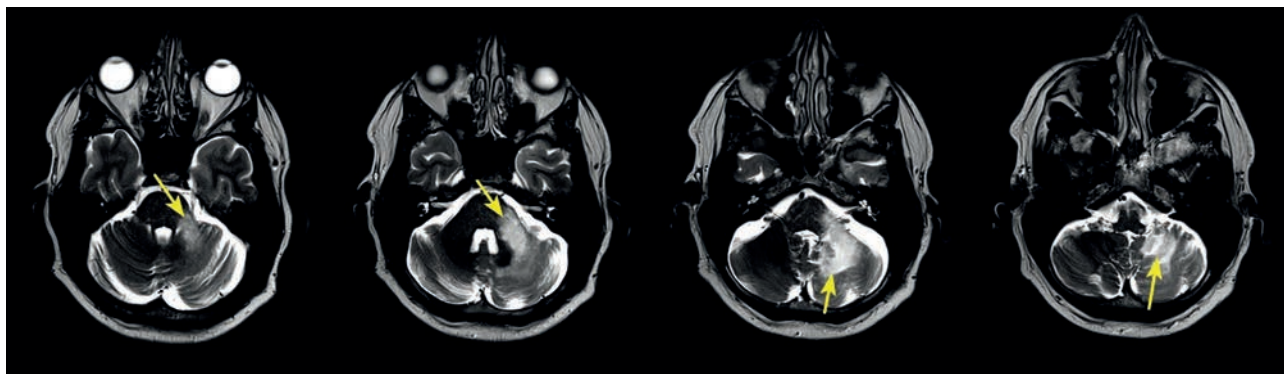


Рис. 1. МРТ головного мозга, T₂-ВИ в аксиальной плоскости, серия последовательных изображений. В средней ножке мозжечка с распространением на левое полушарие мозжечка определяется зона повышенного МРС (отмечена стрелками)

Fig. 1. Brain MRI, T₂-WI in axial plane, series of sequential images. In the middle cerebellar peduncle, extending to the left hemisphere of the cerebellum, an area of increased MRS was identified (marked by arrows)

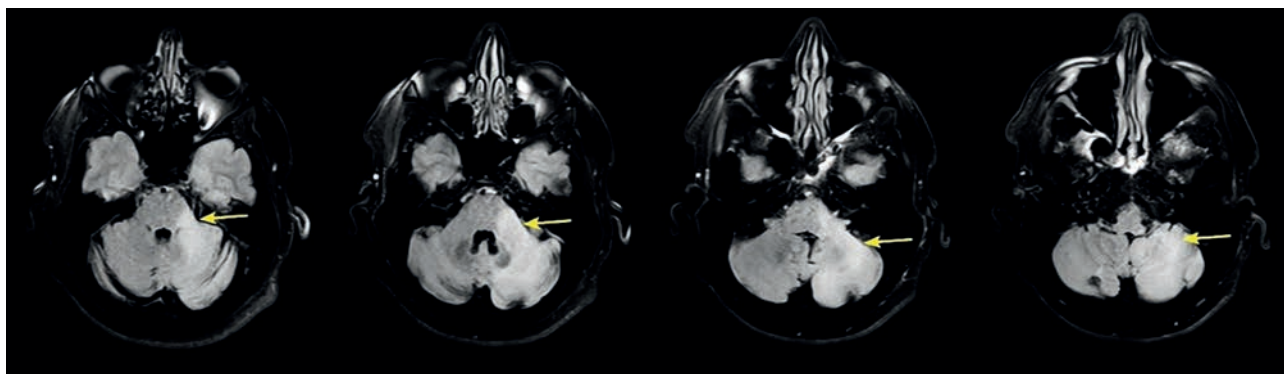


Рис. 2. МРТ головного мозга, T₂-FLAIR в аксиальной плоскости, серия последовательных изображений. В средней ножке мозжечка с распространением на левое полушарие мозжечка определяется зона повышенного МРС (отмечена стрелками)

Fig. 2. Brain MRI, T₂-FLAIR in axial plane, series of sequential images. In the middle cerebellar peduncle, extending to the left hemisphere of the cerebellum, an area of increased MRS was identified (marked by arrows)

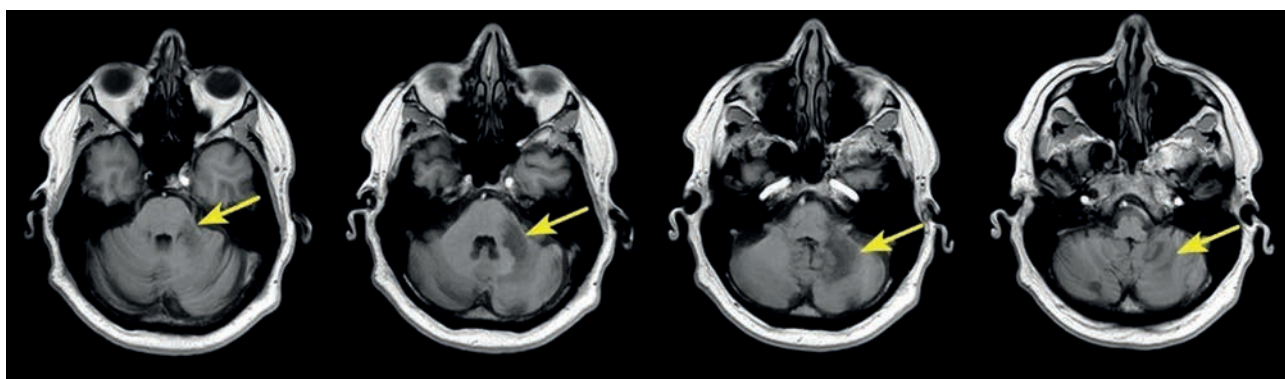


Рис. 3. МРТ головного мозга, T₁-ВИ в аксиальной плоскости, серия последовательных изображений. В средней ножке мозжечка с распространением на левое полушарие мозжечка определяется зона сниженного МРС, по распространенности соответствующая зоне измененного МРС на T₂-ВИ и T₂-FLAIR (отмечена стрелками)

Fig. 3. Brain MRI, T₁-WI in axial plane, series of sequential images. In the middle cerebellar peduncle, extending to the left hemisphere of the cerebellum, a zone of reduced MRS is identified, which prevalence corresponds to the area of altered MRS on T₂-WI and T₂-FLAIR (marked with arrows)

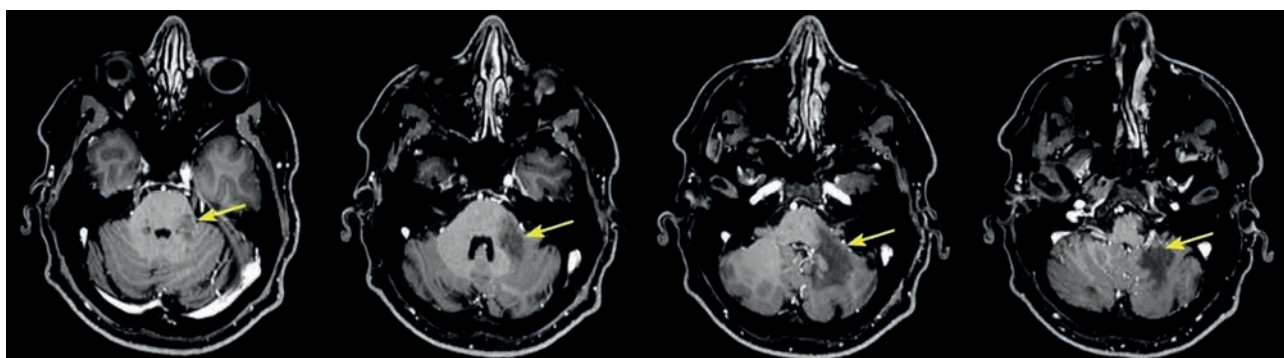


Рис. 4. МРТ головного мозга, T₁-ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного контрастирования, серия последовательных изображений. В средней ножке мозжечка с распространением на левое полушарие мозжечка определяется зона сниженного МРС, по распространенности соответствующая зоне измененного МРС на T₂-ВИ и T₂-FLAIR, без признаков накопления контрастного препарата (отмечена стрелками)

Fig. 4. Brain MRI, T₁-WI in axial plane after administration of contrast agent, series of sequential images. In the middle cerebellar peduncle, extending to the left hemisphere of the cerebellum, a zone of reduced MRS is identified, which prevalence corresponds to the area of altered MRS on T₂-WI and T₂-FLAIR, shows no contrast enhancement (marked with arrows)

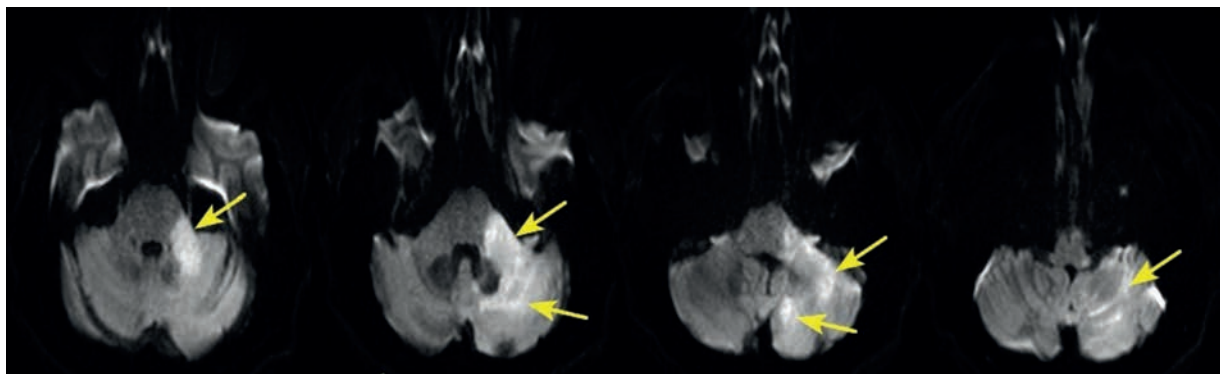


Рис. 5. МРТ головного мозга, DWI в аксиальной плоскости, серия последовательных изображений. В средней ножке мозжечка с распространением на левое полушарие мозжечка определяется зона повышенного МРС (отмечена стрелками)

Fig. 5. Brain MRI, DWI in axial plane, series of sequential images. In the middle cerebellar peduncle, extending to the left hemisphere of the cerebellum, an area of increased MRS was identified (marked by arrows)

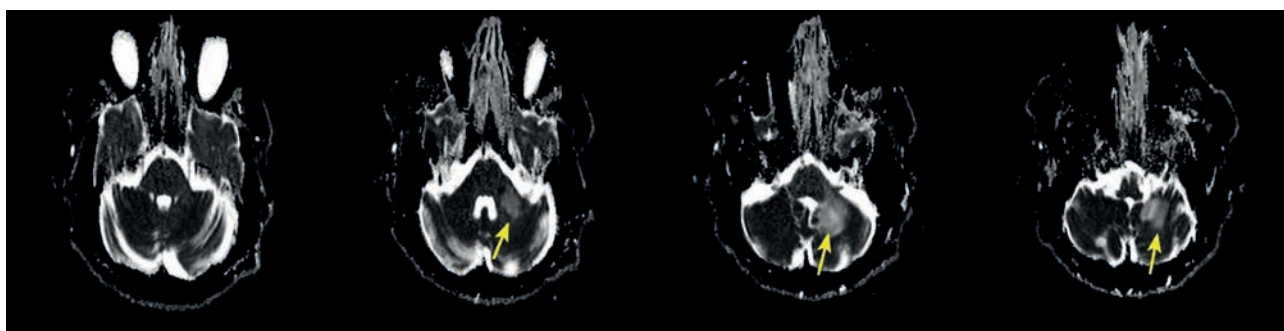


Рис. 6. МРТ головного мозга, ИКД в аксиальной плоскости, серия последовательных изображений. В средней ножке мозжечка с распространением на левое полушарие мозжечка определяется зона слабоповышенного МРС (отмечена стрелками)

Fig. 6. Brain MRI, ACD in axial plane, series of sequential images. In the middle cerebellar peduncle, extending to the left hemisphere of the cerebellum, an area of slightly increased MRS was identified (marked by arrows)

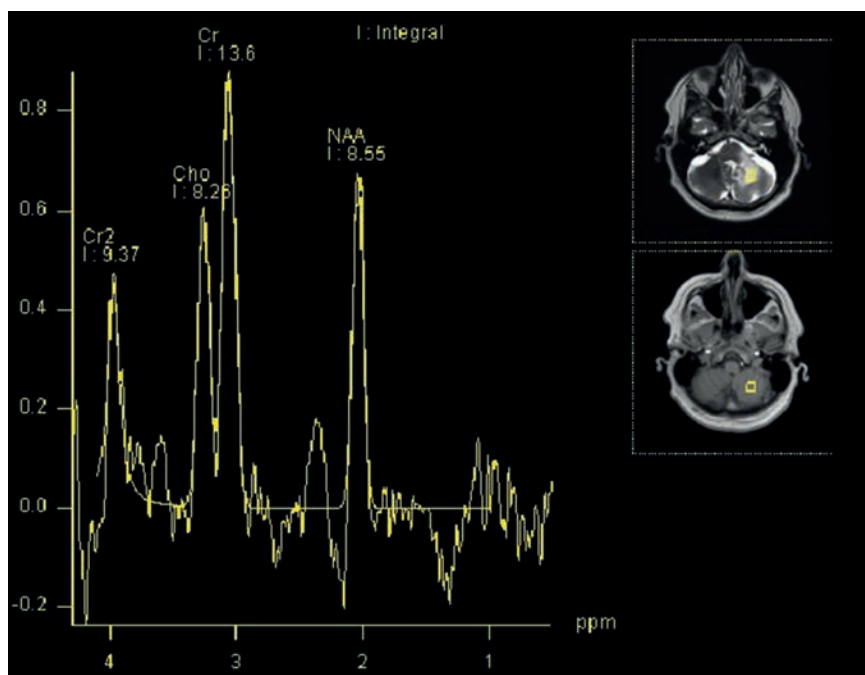


Рис. 7. Результат МР-спектрометрии участка патологических изменений в левой гемисфере мозжечка. Cho — холин, NAA — N-ацетиласпартат, Cr и Cr2 — креатин. Отмечается повышение пика Cho и снижение пика NAA

Fig. 7. MRS of the area of pathological changes in the left hemisphere of the cerebellum. Cho — choline, NAA — N-acetylaspartate, Cr and Cr2 — creatine. An increase of Cho and a decrease of the NAA were observed

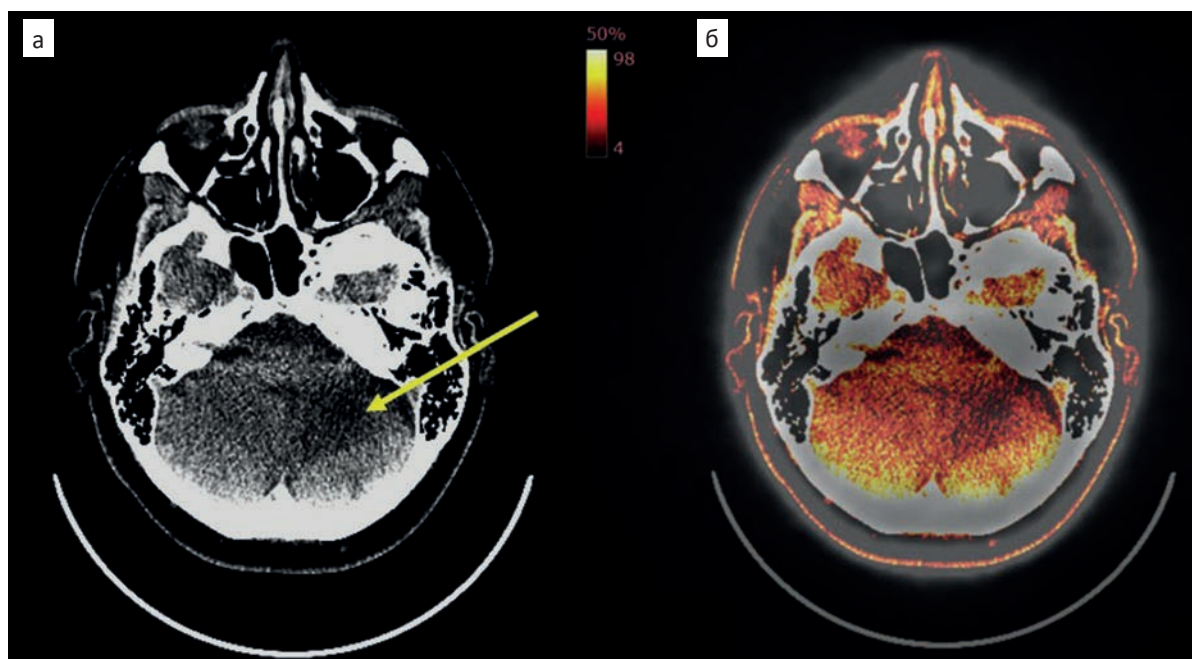


Рис. 8. ПЭТ/КТ головного мозга с ^{18}F -ФЭТ. Отмечается зона пониженной плотности в левой гемисфере мозжечка (а), без признаков накопления РФП в данном участке (б). Зона пониженной плотности отмечена желтой стрелкой

Fig. 8. PET/CT of the brain with ^{18}F -FET. There is an area of reduced density in the left hemisphere of the cerebellum (a), without signs of ^{18}F -FET accumulation (b). The area of low density is marked with a yellow arrow

Помимо этого, пациенту была выполнена МР-спектроскопия (рис. 7), по результатам которой были обнаружены повышенный пик холина (Cho) и сниженный пик N-ацетиласпартата (NAA). Снижение пика NAA является маркером гибели нейронов, в то время как повышение пика Cho отражает процессы распада миелина и повышения мембранного обмена [1].

Следующим этапом была проведена позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ), совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). Ранее обнаруженная зона патологических изменений определялась как участок пониженной плотности, без признаков накопления радиофармпрепарата (РФП) (рис. 8). В нейроонкологии ^{18}F -ФЭТ используется для оценки опухолей в веществе головного мозга, т.к. его метаболизм отражает процессы транспорта аминокислот в клетке [10].

При сопоставлении МРТ-характеристик зоны патологических изменений и результатов спектроскопии с данными ПЭТ/КТ и анамнезом пациента, было выдвинуто предположение о наличии ПМЛ, пациент перенаправлен в специализированное учреждение для подтверждения диагноза и проведения специфической терапии.

Обсуждение

Ввиду неспецифических клинических проявлений, необходимо отметить важность корректного сбора анамнеза, а также проведения дополнительных методик визуализации, таких как ПЭТ/КТ с аминокислотными РФП.

Часто при наличии неврологической симптоматики в первую очередь становятся доступны результаты компьютерной томографии. При ПМЛ на КТ-изображениях головного мозга определяются гиподенсные очаги пораженного белого вещества, не оказывающие масс-эффекта и нередко слабо накапливающие контрастный препарат, как правило, по периферии. Очаги с «зубчатыми» контурами отражают вовлечение и-волокон [9, 11].

МРТ головного мозга является более чувствительным методом выявления очагов поражения вещества головного мозга при ПМЛ по сравнению с КТ. Очаги располагаются асимметрично в белом веществе головного мозга, вовлекают и-волокна, иногда могут распространяться на серое вещество (как кору, так и базальные ядра), как правило имеют размеры более 3 см и неровные контуры, нечеткие контуры на границе с белым веществом и четкие на границе с серым веществом [12]. Наиболее часто поражаются теменные, затылочные и лобные доли. Вовлечение мозолистого тела нередко сопро-

воздаёт поражение лобных долей, хотя возможно и изолированное его поражение. Другой распространенной локализацией являются структуры задней черепной ямки, при этом преимущественно поражаются мозжечковые ножки [13]. На T_2 -ВИ и T_2 -FLAIR определяются очаги гиперинтенсивного МР-сигнала от пораженных областей. На T_1 -ВИ данные очаги обладают гипоинтенсивным сигналом. При использовании гадолиний-содержащих контрастных препаратов, отмечается контрастное усиление очагов поражения в 15–40 % случаев [9]. Очаги поражения при ПМЛ могут обнаруживаться практически в любых отделах головного мозга, носят мультифокальный характер, хотя это не является обязательной характеристикой. Так, при натализумаб-ассоциированной ПМЛ чаще поражаются лобные доли и в этом случае поражение может являться монофокальным.

Картина изменений на диффузионно-взвешенных изображениях зависит от стадии заболевания. Так, в остром периоде отмечается пониженный МР-сигнал на диффузионно-взвешенных изображениях в центре очага патологических изменений и повышенный сигнал на ИКД (измеряемый коэффициент диффузии), по периферии отмечается повышенный сигнал на ДВИ, интенсивность которого снижается по мере разрешения острого воспалительного процесса. В целом, характерным для ПМЛ является повышенный сигнал на ДВИ от участка или всей зоны патологических изменений [1].

При оценке полученных данных врачу-рентгенологу необходимо помнить о необходимости дифференциальной диагностики с рядом других патологических состояний, нейровизуализационная картина которых может быть схожа с ПМЛ. Ниже мы рассмотрим лишь некоторые из них.

РС: дифференциальную диагностику с вновь возникшими очагами РС необходимо проводить не только из-за схожести нейровизуализационной картины этих поражений, но и в связи с возможностью развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом [2]. Очаги при РС характеризуются гипоинтенсивным сигналом на T_1 -ВИ и гиперинтенсивным сигналом на T_2 -ВИ и T_2 -FLAIR, овоидной или линейной формой и расположением вдоль перивентрикулярных пространств с формированием характерного признака “пальцев Доусона”. Интенсивное накопление контрастного препарата, характерное для новых очагов, постепенно уменьшается по мере ослабления активности процесса демиелинизации: более чем в 90 % случаев накопление исчезает в течение шести месяцев [14]. Локализация патологических изменений в данном случае не позволит точно определить природу поражения: очаги при РС наиболее часто располагаются перивентрикулярно (также возможно их расположение юкстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге),

но и при ПМЛ часто определяется именно перивентрикулярное их расположение, несмотря на то, что поражение возможно в любой области белого вещества. Стоит также отметить, что очаги при ПМЛ, как правило, являются более обширными, чем очаги РС.

ВИЧ-энцефалит: даже при тщательном сборе анамнеза и обнаружении у пациента ВИЧ-статуса, необходимо уделять особенное внимание не только очаговому, но и более генерализованным изменениям в веществе головного мозга. Поражение белого вещества без контрастного усиления может соответствовать ВИЧ-энцефалиту, однако при этом оно будет носить диффузный симметричный двусторонний характер без вовлечения подкоркового белого вещества, и данные изменения будут наблюдаться на фоне признаков кортикальной атрофии [15]. Наиболее важными признаками в данном случае будет являться наличие атрофических изменений в веществе головного мозга и отсутствие вовлечения U-волокон.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ): возникает в ответ на восстановление функции иммунной системы как осложнение ПМЛ, у ВИЧ-инфицированных может развиваться подостро на фоне антиретровирусной терапии, проявляется ухудшением симптомов ПМЛ [1]. В случае натализумаб-ассоциированной ПМЛ — при отмене терапии или проведении плазмафереза, ВСВИ наблюдается чаще, при этом симптомы более выраженные, что может быть связано с intactной иммунной системой, обладающей большими иммунными резервами [16]. При натализумаб-ассоциированной ПМЛ у большинства пациентов отмечается контрастное усиление по периферии патологических зон [17]. В периваскулярных пространствах в области патологических зон отмечается появление мелких гиперинтенсивных очагов на T_2 -ВИ, не накапливающих контрастный препарат на ранних стадиях и накапливающих его позднее. Также на T_1 -ВИ при ВСВИ могут определяться линейные участки гиперинтенсивного сигнала по периферии патологических зон [1].

Диффузная глиома: обнаружение монофокального поражения вещества головного мозга с гипоинтенсивным МР-сигналом на T_1 -ВИ, гиперинтенсивным на T_2 -ВИ и T_2 -FLAIR, без признаков накопления контрастного препарата и объемного воздействия на окружающие структуры дает основание предположить наличие диффузной глиомы. Отличительным признаком будет частое вовлечение как серого, так и белого вещества в патологический процесс, в отличие от ПМЛ, при котором вовлечение серого вещества отмечается редко. Обнаружение сниженного пика NAA и повышенного пика Cho при проведении МР-спектроскопии также не позволяет дифференцировать ПМЛ и диффузную глиому, т.к. в обоих случаях наблюдается

гибель нейронов и нарушение метаболического обмена мембран. Для дифференциальной диагностики в данном случае целесообразно использовать ПЭТ/КТ с аминокислотными РФП. В связи с тем, что при развитии опухолевых процессов происходит активный транспорт аминокислот, ожидается соответствующее повышение накопления РФП данного типа.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES): КТ- и МР-картина характеризуется наличием признаков практически симметричного вазогенного отека в затылочных и теменных долях головного мозга (гиперинтенсивный МР-сигнал от пораженных областей на T₂-ВИ и T₂-FLAIR, гипоинтенсивный — на T₁-ВИ), однако достаточно часто отмечается также вовлечение лобных долей, нижних отделов височных долей и гемисфер мозжечка [18]. Наиболее важным для дифференциальной диагностики в данном случае будет являться симметричность поражения, возможность присутствия кортикальных очагов поражения и, как правило, соответствие зон поражения бассейнам кровоснабжения [19].

Системная красная волчанка (СКВ): при нейровизуализации определяется мультиочаговое поражение, представленное мелкими очагами гиперинтенсивного МР-сигнала на T₂-ВИ и T₂-FLAIR как в сером, так и в белом веществе головного мозга, наиболее часто — в субкортикальном белом веществе лобных и теменных долей. Возможно накопление контрастного препарата активными очагами, при ДВИ наблюдается как ограничение диффузии, так и её повышение в зависимости от характера очага. При дифференциальной диагностике следует уделить особое внимание клиническим проявлениям: наличие мультисистемных признаков заболевания, мигреней, судорог, психической патологии и когнитивной дисфункции будет свидетельствовать в пользу СКВ.

Заключение

Согласно эпидемиологическим данным, ПМЛ — редкое и в тоже время трудное для диагностики заболевание, в связи с чем актуальным является повышение информированности врачей-рентгенологов о возможных подходах к лучевой диагностике и дифференциальной диагностике данного состояния. Отсутствие специфичности клинической и нейровизуализационной картины часто также может осложнить постановку диагноза, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, что показывает высокую диагностическую ценность периодического проведения МР-исследований. Демонстрацией данного клинического наблюдения авторы хотели подчеркнуть высокую значимость в

диагностике данного заболевания как корректного сбора анамнеза неврологами, так и применения мультимодального подхода, которые являются ключевыми в постановке правильного диагноза и дальнейшем проведении успешного своевременного лечения пациентов с ПМЛ.

Список литературы / References

- Куликова СН, Брюхов ВВ, Переседова АВ, Кротенкова МВ, Завалишин ИА. МРТ-диагностика прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;95-101. Kulikova SN, Bryukhov VV, Peresedova AV, Krotchenkova MV, Zavalishin IA. MRI Diagnostics of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;95-101. (In Russ).
- Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A review of the neuroimaging features and differential diagnosis. Eur J Neurol. 2012;19(8):1060-9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03597.x>.
- Захарова МН. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005: 29–33. Zakharova MN. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (Literature Review). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2005:29-33. (In Russ).
- Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021;17(1):37-51. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00427-y>.
- Spencer ES, Andersen HK, Padgett BL, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. Lancet. 1967; 66(24):725-58. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91777-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91777-6).
- Шмидт ТЕ. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. Неврологический Журнал. 2014;4:4-10. Shmidt TE. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Other Neurological Manifestations of JC Virus Reactivation. Neurology Journal. 2014;4:4-10. (In Russ).
- Butic AB, Spencer SA, Shaheen SK, Lukacher AE. Polyomavirus Wakes Up and Chooses Neurovirulence. vol. 15. 2023. <https://doi.org/10.3390/v15102112>.
- Кононенко ВВ, Васильева ИГ, Кобыща ДЮ. Полиомавирусы в патологии центральной нервной системы. 2002;(546):49-52. Kononenko VV, Vasil'eva IG, Kobyscha DYU. Polyomaviruses in Central Nervous System Pathology. 2002;(546):49-52. (In Russ).
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. Neurology. 2013;80(15):1430-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1>.
- Пронин АИ, Долгушин МБ, Люосев АС и др. Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭТ у пациента с глиомой головного мозга (случай из практики и обзор литературы). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018;82(2):95-9. Pronin AI, Dolgushin MB, Lyuosev AS, et al. Capabilities of ¹⁸F-FET PET/CT in a patient with brain glioma (a case report and literature review). N.N. Burdenko Journal of Neurosurgery. 2018;82(2):95-9. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/oftalma201882295-99>
- Hansman Whiteman ML, Donovan Post MJ, Berger JR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-sero-

- positive patients: Neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*. 1993;187(1):233-40.
<https://doi.org/10.1148/radiology.187.1.8451420>.
12. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012 Nov;72(5):779-87.
<https://doi.org/10.1002/ana.23676>. PMID: 23280794.
13. Horger M, Beschoner R, Beck R, et al. Common and uncommon imaging findings in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with differential diagnostic considerations. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Oct;114(8):1123-30.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.06.018>. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22771304.
14. Осборн АГ, Зальцман КЛ, Завери МД. Рассеянный склероз. Лучевая диагностика, головной мозг. СПб. 2018:757-9. Osborn AG, Saltzman KL, Zaveri MD. Multiple sclerosis. Radiation diagnostics, the Brain. Saint Petersburg, 2018. (In Russ.).
15. Shah R, Bag A.K, Chapman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol*. 2010;65:431-9.
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.03.001>.
16. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010; 9:438-46.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70028-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70028-4).
17. Wattjes MP, Wijnburg MT, Vennegoor A, et al. Dutch-Belgian Natalizumab-associated PML study group. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):879-84.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311411>.
18. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29:1036-42.
19. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1687-701. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00109-7.

Вклад авторов

Голанова К.В.: написание текста статьи, подготовка и обработка иллюстративного материала.

Сашин Д.В., Нечипай Э.А.: разработка концепции, научное редактирование статьи.

Гаранина Н.В.: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

Golanova K.V.: writing the text of the article, preparation and processing of illustrative material.

Sashin D.V., Nechipay E.A.: concept development, scientific editing of the article.

Garanina N.V.: scientific editing of the article

Information about the authors

Kristina V. Golanova, <http://orcid.org/0000-0002-7341-7128>

Denis V. Sashin, <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>

Emilia A. Nechipay, <https://orcid.org/0000-0002-3785-7070>

Natalia V. Garanina, <https://orcid.org/0000-0002-3036-2753>

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: 07.10.2024.

Принята к публикации: 13.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 07.10.2024.

Accepted for publication: 13.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Дурлештер М.В.^{1✉}, Дурлештер В.М.^{1, 2}, Катрич А.Н.^{3, 4}

¹ Краевая клиническая больница № 2 МЗ Краснодарского края; Россия, 350012 Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

² Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра хирургии № 3 факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

³ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 мая, 167

⁴ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра лучевой диагностики № 1 факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов; Россия, 350063, Краснодар, Седина, 4

✉ Дурлештер Марина Владимировна, durlshster88@mail.ru +7(988) 888-52-22

РЕФЕРАТ

Актуальность: Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) входят в группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и относятся к группе потенциально инвалидизирующих болезней, имеющих до конца неизученную этиологию.

Цель исследования: Определить наиболее значимые дифференциально-диагностические ультразвуковые признаки болезни Крона и язвенного колита.

Материал и методы: На основании морфологических данных произведен анализ результатов диагностики и лечения 142 больных. По нозологической форме и стадии заболевания пациенты были разделены на 3 группы и несколько подгрупп: 1 группа (n = 84) — пациенты с ЯК; 2 группа (n = 58) — пациенты с БК; 3 группа (контрольная) (n = 27) — соматически здоровые добровольцы. Основным методом лучевой диагностики было ультразвуковое исследование (УЗИ).

Результаты: При первичной диагностике наиболее информативными ультразвуковыми признаками ВЗК являются: утолщение и снижение эхогенности стенки толстой кишки, потеря гаустрации толстой кишки, повышение эхогенности параколической клетчатки, множественные локусы кровотока в стенке толстой кишки при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) — чувствительность признаков у больных с ЯК составила 94,5 %, специфичность 97 %, при БК — 94 % и 97 % соответственно, ($p < 0,001$). Выделены наиболее значимые дифференциально-диагностические ультразвуковые критерии при БК: локальное утолщение стенки толстой кишки более 10 мм, просвет кишки сужен менее чем на 3 мм, регионарные лимфатические узлы более 10 мм; и язвенного колита: локальное утолщение стенки толстой кишки с 3 до 10 мм, просвет кишки расширен (более 15 мм), регионарные лимфатические узлы от 8 до 10 мм ($p < 0,001$). При проведении ROC-анализа пороговое значение критерия «толщина стенки» в дифференциальной диагностике БК и ЯК, при максимальной специфичности теста составило 10,5 мм (чувствительность 97 %, специфичность — 100 %); «диаметр просвета» — 13 мм (чувствительность 80,6 %, специфичность — 97 %) соответственно.

Выводы: Полученные результаты позволяют рекомендовать трансабдоминальное УЗИ кишечника как метод выбора для своевременной неинвазивной диагностики больных с наиболее распространенными формами ВЗК.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, неспецифические заболевания кишечника, дифференциальная диагностика, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Дурлештер М.В., Дурлештер В.М., Катрич А.Н. Оценка эффективности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):62-67. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-62-67>

ULTRASOUND IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NONSPECIFIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Marina V. Durlshster^{1✉}, Vladimir M. Durlshster^{1, 2}, Alexey N. Katrich^{3, 4}

¹ Regional Clinical Hospital No. 2" Krasnodar Krai Ministry of Health; 6/2, Krasnykh Partizan str., Krasnodar 350012, Russia

² Kuban State Medical University, Department of Surgery №3 Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists; 4, Sedina str., Krasnodar 350063 Russia

³ Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Hospital № 1; 167, 1st Maya str., Krasnodar 350086, Russia

⁴ Kuban State Medical University, Department of Surgery № 1 Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists; 4, Sedina str., Krasnodar 350063 Russia

✉ Marina Vladimirovna Durlshster, durlshster88@mail.ru

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are included in the group of inflammatory bowel diseases (IBD) and belong to the group of potentially disabling diseases with an unknown etiology.

Study objective: Determine the most significant differential diagnostic ultrasound signs of Crohn's disease and ulcerative colitis.

Material and methods: Based on morphological data, the analysis of diagnostic and treatment results of 142 patients was performed. According to the nosological form and stage of the disease, the patients were divided into 3 groups and several subgroups: Group 1 (n = 84) — patients with UC; Group 2 (n = 58) — patients with CD; Group 3 (control) (n = 27) — somatically healthy volunteers. The main method of radiation diagnostics was ultrasound.

Results: In primary diagnostics, the most informative ultrasound signs of IBD are: thickening and decreased echogenicity of the colon wall, loss of colon haustration, increased echogenicity of paracolic tissue, multiple blood flow loci in the colon wall during CDC — the sensitivity of signs in patients with UC was 94.5 %, specificity 97 %, in CD 94 % and 97 %, respectively ($p < 0.001$). The most significant differential diagnostic ultrasound criteria for CD are identified: local thickening of the colon wall by more than 10 mm, intestinal lumen narrowed by less than 3 mm, regional lymph nodes more than 10 mm; and ulcerative colitis — local thickening of the colon wall from 3 to 10 mm, dilated intestinal lumen (more than 15 mm), regional lymph nodes from 8 to 10 mm ($p < 0.001$). When conducting ROC analysis, the threshold value of the «wall thickness» criterion in the differential diagnosis of CD and UC, with the maximum specificity of the test was 10.5 mm (sensitivity 97 %, specificity — 100 %); «lumen diameter» — 13 mm (sensitivity 80.6 %, specificity — 97 %), respectively.

Conclusions: The obtained results allow us to recommend transabdominal ultrasound of the intestine as the method of choice for timely non-invasive diagnosis of patients with the most common forms of IBD.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, nonspecific intestinal diseases, differential diagnostic, ultrasound diagnosis

For citation: Durleshter M.V., Durleshter V.M., Katrich A.N. Ultrasound in the Management of Patients with Nonspecific Inflammatory Bowel Disease. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):62-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-62-67>

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к группе потенциально инвалидизирующих болезней, имеющих до конца неизученную этиологию, в число которых входит болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [1, 2]. В настоящее время ВЗК относятся к неизлечимой группе заболеваний, поэтому первостепенными задачами являются ранняя диагностика и комплексная терапия, позволяющая достичь устойчивой ремиссии. В Европе и США, согласно данным последних лет, более 3 млн человек страдают ВЗК [3, 4]. Частота заболеваемости БК у взрослых пациентов на 100 тыс. взрослого населения составляет от 9 до 199 случаев, тогда как в детстве заболевание дебютирует в 30–50 % случаев [5]. Ежегодная заболеваемость ЯК в Европе является самой высокой и на 100 тыс. населения достигает 24,3 случая. В последние годы в России наблюдается тенденция неуклонного роста заболеваемости ВЗК с распространенностью, по данным разных эпидемиологических исследований, от 19,3 до 29,8 случаев на 100 тыс. населения, из них для БК 0,8 и 4,1 для ЯК [6].

На сегодня илеоколоноскопию принято считать «золотым стандартом» диагностики как БК, так и ЯК. Метод позволяет в динамике выявлять заживление слизистой оболочки кишки у данной группы больных [7]. В ряде исследований продемонстрировано, что заживление слизистой оболочки кишки способно выступать самостоятельным полноценным предиктором длительной бесстероидной ремиссии [8]. Вместе с тем, зарубежные данные указывают, что БК, для которой характерно трансмуральное воспаление, может персистировать у больных с эндоскопическими признаками заживления слизистой кишки. Авторы подчеркивают, что к значимым недостаткам илеоколоноскопии относится невозможность оценки состояния тонкой кишки, за исключением терминального отдела подвздошной кишки [9].

В связи с этими доводами, купирование поверхностного воспаления можно рассматривать как

потенциально перспективную цель лечения БК и ЯК [10]. Так, для объективизации трансмурального воспаления при БК и динамики протяженности воспаления при ЯК применяются различные методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) кишки, компьютерно-томографическая энтерография, магнитно-резонансная энтерография [11]. В мировой литературе накоплены достоверные сведения, что УЗИ кишки, будучи неинвазивным и экономически доступным методом, обладает широким спектром возможностей диагностики в выявлении трансмуральных и экстрамуральных абсцессов, язв, утолщения стенок кишки [12].

До настоящего времени в арсенале современной гастроэнтерологии не существует единого диагностического теста, благодаря которому становится возможным адекватно интерпретировать признаки и симптомы как БК, так и ЯК, и как следствие и возможного развития осложнений данной группы пациентов. Однако, по мнению большинства зарубежных исследователей, одним из перспективных методов диагностики ВЗК является ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника, которое в дальнейшем может быть использовано как инструмент скрининга и мониторинга [13, 14]. Таким образом, недостаточная разработанность УЗИ толстой кишки при ЯК и БК и послужила причиной настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить результаты диагностики ВЗК с помощью ультразвукового исследования.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни, результатов лечения, а также проспективный анализ особенностей течения госпитального периода 142 пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, проходивших амбулаторное лечение в отделении гастроэнтерологии Краевой клинической больницы №2 г. Краснодара в 2015–2021 гг. В исследование включены пациенты

в возрасте от 21 до 73 лет с диагнозом ВЗК (неспецифический язвенный колит K51, болезнь Крона толстой кишки K50.1).

Критерии не включения: наличие соматического заболевания в состоянии суб- и декомпенсации, наличие доброкачественных или злокачественных новообразований ободочной или прямой кишки, любые расстройства психики, препятствующие наблюдению больного в отдаленном периоде, отсутствие возможности динамического (трехэтапного наблюдения). Критерии исключения: пациенты, употребляющие алкоголь на протяжении всего исследования, пациенты, нарушающие прием лекарственных средств, предписанных лечащим врачом, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании. Все исследуемые подписывали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, пациенты обезличены.

Пациенты были разделены на 3 группы:

1-я группа (n = 84) — пациенты с язвенным колитом, проходившие консервативное и хирургическое лечение, которые были разделены на 3 подгруппы:

1.1 (n = 28) — пациенты с ремиссией ЯК,

1.2 (n = 36) — исследуемые с обострением ЯК,

1.3 (n = 20) — больные с осложнениями ЯК, нуждающиеся в хирургическом лечении.

2-я группа (n = 58) — пациенты с БК, проходившие консервативное лечение, которые были разделены на 2 подгруппы:

2.1 (n = 25) — пациенты с ремиссией БК,

2.2 (n = 33) — пациенты с обострением БК.

3-я группа (контрольная) (n = 27) — соматически здоровые добровольцы.

Сравнение пациентов по полу, возрасту, длительности заболевания до госпитализации в стационар, ИМТ, основным симптомам заболевания, а также сопутствующим заболеваниям не выявило статистически значимых различий, что указывает на идентичность групп по исходному состоянию.

Всем обратившимся пациентам выполняли лабораторные, эндоскопические, морфологические и микробиологические исследования. Собирали анамнез, оценивали жалобы, сопутствующие заболевания, выявляли наследственную предрасположенность к ВЗК, прием лекарственных препаратов. Ультразвуковое исследование кишечника проводили по общепринятым методикам в одно и тоже время суток — с 9:00 до 13:30 часов. При оценке результатов применения методики компрессионной эластографии стенки кишки использовалась классификация, предложенная Giannetti A et al [15].

Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами, количественные переменные представлены в виде медианы, доверительного интервала (ДИ 95 %). Для оценки точности УЗИ в отношении язвенного колита и бо-

лезни Крона производился расчет чувствительности и специфичности метода. Проводили определение пороговых значений для разграничения выбранных диагностических критериев между БК и ЯК. Для выявления пороговых значений (с определением чувствительности, специфичности и AUROC) был проведен ROC-анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Эхографическая картина кишечника у пациентов 1-й группы с ЯК до начала терапии была следующей: стенки тонкой кишки не утолщены (до 1–2 мм), не изменены, просвет не расширен (максимально до 20 мм), в просвете неоднородное жидкое содержимое в умеренном количестве, перистальтика определялась. Область илеоцекального угла: стенки слепой кишки до 1–2 мм, не изменены, дифференцировка на слои определяется. Стенки пораженного сегмента толстой кишки утолщены до 6–8 мм, сниженной эхогенности, дифференцировка на слои сглажена, просвет кишки расширен от 25 мм до 33 мм, в просвете большое количество газа и неоднородного жидкого содержимого, гаустрация не определяется. Параколическая клетчатка повышенной эхогенности, инфильтрирована, с множественными гипозоногенными лимфатическими узлами, диаметром до 10 мм, с ровными четкими контурами, форма не изменена (рис. 1а).

Эхографическая картина кишечника у пациентов 2-й группы с болезнью Крона до начала терапии была следующей: стенки всех отделов толстого кишечника от илеоцекального угла до ректосигмоидного отдела неравномерно циркулярно утолщены до 12–15 мм. Эхогенность снижена, дифференцировка на слои не определяется, утолщение стенки кишки выражено за счёт всех слоёв. Обращали на себя внимание участки сужения кишки с дилатированными участками. В дилатированных участках кишки определяется большое количество газа и неоднородного жидкого содержимого. Параколическая клетчатка выражено инфильтрирована, повышенной эхогенности, с анэхогенными полосками в структуре, в ней определяются множественные гипозоногенные лимфатические узлы диаметром от 8 до 12 мм с ровными четкими контурами, неизменной формы (рис. 1б). При ЦДК в стенке кишки определяются множественные локусы кровотока.

Анализ результатов УЗИ кишечника до лечения у больных в стадии обострения ЯК (подгруппа 1.2) и БК (подгруппа 2.2) показал, что у значимо большего числа больных с ЯК по результатам УЗИ наблюдали снижение эхогенности в сочетании с локальным (97 %) утолщением стенки толстой кишки с 3 до 10 мм, расширение просвета кишки (78 %), размер

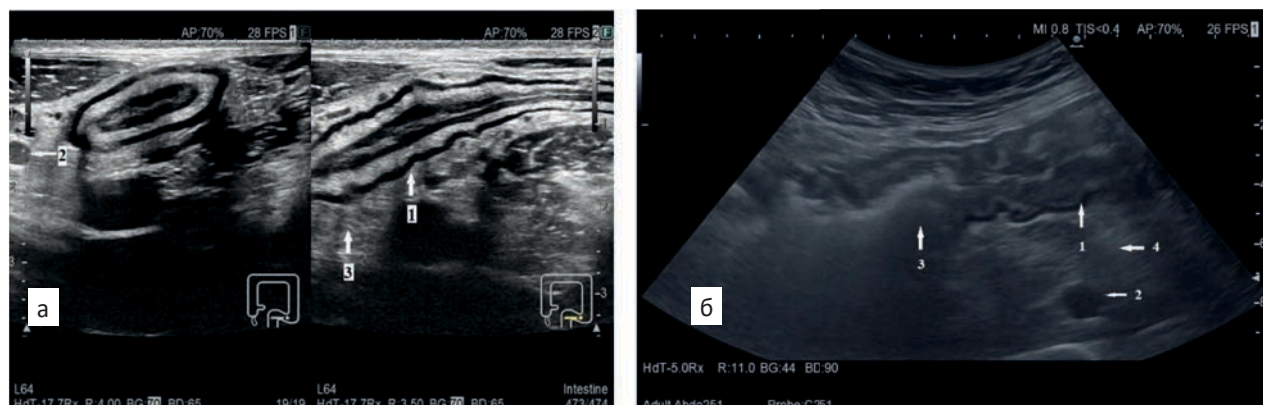


Рис. 1. УЗИ кишечника. а — ЯК (сигмовидная кишка сканирование поперек и вдоль) 1 — утолщенная гипоехогенная стенка; 2 — гипоехогенный лимфатический узел округлой формы; 3 — параколическая клетчатка повышенной эхогенности, с признаками инфильтрации; б — БК (правая половина ободочной кишки) 1 — суженный участок с утолщенной стенкой сниженной эхогенности; 2 — гипоехогенный лимфатический узел округлой формы; 3 — расширенный участок кишки с газом

Fig. 1. Ultrasound of the intestine. a — UC (sigmoid colon scanning transversely and longitudinally) 1 — thickened hypoechoic wall; 2 — hypoechoic lymph node of round shape; 3 — hyperechoic paracolic tissue, with signs of infiltration; б — Crohn's disease (right half of the colon) 1 — narrowed segment with thickened hypoechoic wall; 2 — hypoechoic lymph node of round shape; 3 — dilated segment of the intestine filled with gas

лимфатических узлов с 8 до 10 мм (83 %) ($p < 0,001$). Напротив, у статистически значимо большего числа больных БК наблюдали локальное (97 %) утолщение стенки толстой кишки более 10 мм и снижение ее эхогенности, сужение просвета кишки (79 %), величины лимфатических узлов более 10 мм (91 %) и 2-й тип по результатам компрессионной эластографии (97 %) ($p < 0,001$).

Следовательно, данные показатели могут выступать убедительными критериями дифференциальной диагностики ЯК и БК при проведении УЗИ кишечника у исследуемых с ВЗК на догоспитальном этапе. Проведено сравнение количественных при-

Таблица 1. Показатели площади под кривой (AUC) для дифференциальной диагностики БК и ЯК

Table 1. Area under the curve (AUC) values for differential diagnosis of CD and UC

Параметр	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная погрешность	99 %-й ДИ
«толщина стенки»	0,995	0,006	0,00–1,00
«диаметр просвета»	0,896	0,042	0,78–1,00

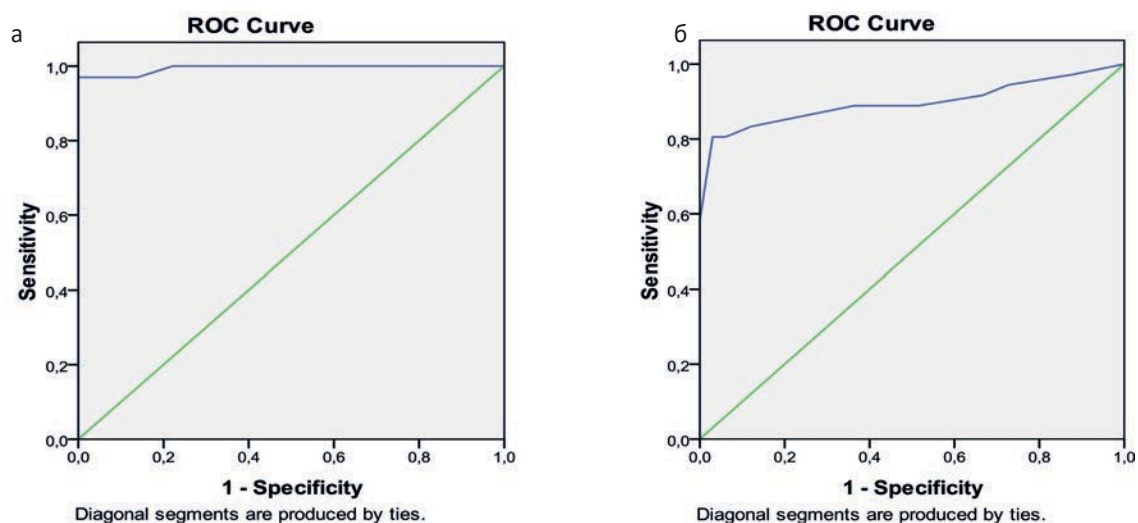


Рис. 2. Результаты ROC-анализа. а — Признак «толщина стенки» кишки группы БК (2.2) и ЯК (1.2); б — Признак «диаметр просвета» кишки группы БК (2.2) и ЯК (1.2)

Fig. 2. Results of ROC analysis. а — The feature “wall thickness” of the intestine of the BK (2.2) and UC (1.2) group; б — The feature “lumen diameter” of the intestine of the BK (2.2) and UC (1.2) group

знаков между группами пациентов ВЗК (группы 1 и 2) и здоровых пациентов (группа 3). Получено достоверное различие признака «толщина стенки» по группам, $p = 0,000$; при сравнении групп по признаку «диаметр просвета» кишки достоверных отличий не выявлено, $p = 0,805$. Однако между группами пациентов с ЯК (подгруппа 1.2) и БК (подгруппа 2.2) в фазе обострения по этому признаку выявлено статистически значимое различие $p = 0,00035$. Наличие морфологически верифицированных данных позволило выполнить ROC-анализ с целью определения пороговых значений выбранных критериев: «толщина стенки» и «диаметр просвета» кишки для проведения дифференциальной диагностики БК и ЯК. Полученные данные представлены в табл. 1 и на рис. 2. Установлено высокое качество теста: значения площади под кривой (AUC) для диагностики БК и ЯК значимо отличались от 0,500 и рассматривались нами как показатель наивысшей информативности диагностического метода.

Проанализировав полученные данные ROC-анализа в исследованных группах пациентов, были получены пороговые значения показателей выбранных критериев. Если исходить из максимальной специфичности теста, пороговым значением критерия «толщина стенки» кишки в дифференциальной диагностике БК и ЯК следует признать 10,5 мм. При этом чувствительность теста составила 97 %, специфичность — 100 %. Если исходить из максимальной специфичности теста, пороговым значением критерия «диаметр просвета» кишки в дифференциальной диагностике язвенного колита и болезни Крона следует признать 13 мм. При этом чувствительность теста составила 80,6 %, специфичность — 97 %. При сравнении таких показателей, как гаустрация толстой кишки состояние клетчатки, васкуляризация стенки кишки по данным ЦДК между группами и подгруппами больных с ЯК и БК значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$). Проведен расчёт показателей диагностической информативности УЗИ при ВЗК в стадии обострения. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели диагностической информативности УЗИ у пациентов с ЯК и БК

Table 2. Indicators of diagnostic information content of ultrasound in patients with UC and CD

Группы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
1 группа		
1.1 подгруппа	93 %	96 %
1.2 подгруппа	94,5 %	97 %
2 группа		
2.1 подгруппа	92 %	94 %
2.2 подгруппа	96 %	97 %

Обсуждение

Актуальность проведения данного исследования продиктована необходимостью оптимизации диагностического алгоритма у пациентов с ВЗК, а также стандартизации подходов к полученным результатам в рамках мультипараметрического ультразвукового исследования. Высокие показатели диагностической точности комбинации ультразвуковых методик в выявлении неспецифических признаков воспаления делают возможным использование УЗИ в качестве метода первой линии у пациентов с подозрением на ВЗК. В результате проведенного исследования впервые создан алгоритм ультразвукового скрининга пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника — язвенным колитом и болезнью Крона — основанный на данных ультразвукового исследования.

В ходе проведенного исследования определены наиболее значимые дифференциально-диагностические УЗ-признаки болезни Крона и язвенного колита. Проанализировав данные ROC-анализа в исследованных группах пациентов, были получены пороговые значения ультразвуковых дифференциально-диагностических признаков ЯК и БК. Использование полученных данных позволит ускорить госпитализацию в профильные стационары, избежать задержек в диагностике и лечении пациентов с ВЗК.

Выводы

Полученные результаты позволяют рекомендовать трансабдоминальное УЗИ кишечника как метод выбора для своевременной диагностики больных с язвенным колитом и болезнью Крона.

При первичной диагностике ВЗК наиболее информативными ультразвуковыми УЗ-признаками являются утолщение, снижение эхогенности и потеря гаустрации стенки толстой кишки, повышение эхогенности параколической клетчатки, множественные локусы кровотока в стенке при ЦДК (чувствительность у больных с язвенным колитом составила 94,5 %, специфичность 97 %, при болезни Крона — 94 % и 97 % соответственно) ($p < 0,001$).

Трансабдоминальное УЗИ кишечника является эффективным методом дифференциальной диагностики БК и ЯК. Если исходить из максимальной специфичности теста, пороговым значением критерия «толщина стенки» кишки в дифференциальной диагностике БК и ЯК является 10,5 мм. При этом чувствительность теста составила 97 %, специфичность — 100 %. Если исходить из максимальной специфичности теста, пороговым значением критерия «диаметр просвета» кишки в дифференциальной диагностике язвенного колита и болезни Крона следует признать 13 мм. При

этом чувствительность теста составила 80,6 %, специфичность — 97 %.

Список литературы / References

1. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Ачкасов СИ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(1):65-80.
Ivashkin VT, Shelygin YuA, Achkasov SI, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association of Proctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular disease of the colon. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology. 2016;26(1):65-80 (In Russ.)
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80>
2. Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. Dig Dis Sci. 2020;65(3):757-88. PMID: 32006212
<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06090-z>.
3. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. Lancet Gastroenterol. 2016;1(4):307-16. PMID: 28404201.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2).
4. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. Gastroenterology. 2018;156(1):254-72.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>. PMID: 30315778.
5. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(1):14-23. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.005>. PMID: 30315778.
6. Головенко ОВ. Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита. Лечащий врач. 2022;25(11):82-9.
Golovenko OV. Modern principles of conservative treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis. Attending Physician. 2022;25(11):82-9. (In Russ.)
<https://doi.org/10.51793/os.2022.25.11.014>
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. ECCO. 3rd European Evidencebased Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis. 2017;11:3-25.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>. PMID: 27660341.
8. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohn's Colitis. 2019;13:273-84. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>.
9. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. Dis Mon. 2017;64:20-57. PMID: 28826742.
<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.
10. Castiglione F, Mainenti P, Testa A, et al. Crosssectional evaluation of transmural healing in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with anti-TNF alpha agents. Dig Liver Dis. 2017;49:484-89.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.02.014>. PMID: 28292640.
11. Fernandes SR, Rodrigues RV, Bernardo S, et al. Transmural healing is associated with improved long-term outcomes of patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23:1403-9. PMID: 28498158.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001143>.
12. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G. METRIC study investigators. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multi-centre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:548-58.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30161-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30161-4). PMID: 29914843.
13. De Voogd F, Wilkens R, Gecse K, et al. A reliability study: strong inter-observer agreement of an expert panel for intestinal ultrasound in ulcerative colitis. J Crohn's Colitis. 2021;15:1284-90.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa267>. PMID: 33420784.
14. Dolinger M, Verstockt B. Ulcerative colitis, a transmural disease requiring an accurate IUS assessment in the current treat-to-target era. United Eur Gastroenterol J. 2022;10(3):247-8.
<https://doi.org/10.1002/ueg2.12215>. PMID: 35230746.
15. Fufezan O, Asavaoie C, Tamas A, et al. Bowel elastography — a pilot study for developing an elastographic scoring system to evaluate disease activity in pediatric Crohn's disease. Med Ultrason. 2015 Dec;17(4):422-30. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.174.bwe>. PMID: 26649334.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Marina V. Durleshter, <http://orcid.org/0000-0002-4543-9186>

Vladimir M. Durleshter, <http://orcid.org/0000-0003-2885-7674>

Alexey N. Katrich, <http://orcid.org/0000-0003-1508-203X>

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: 23.09.2024.

Принята к публикации: 11.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article.

Received: 23.09.2024.

Accepted for publication: 11.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В МРТ-ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО ГЦР

Молостова Ю.В.^{1✉}, Медведева Б.М.¹, Кондратьев Е.В.², Усталов А.А.², Новрузбеков М.С.³, Олисов О.Д.³,
Тарнопольский В.М.⁴

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

² Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России; Россия, 115093 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

⁴ Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7

✉ Молостова Юлия Викторовна, molostovajulia@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка возможностей радиомического метода в МРТ-диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Материал и методы: Ретроспективно проанализированы данные 72 пациентов с 93 узловыми образованиями, прошедших МРТ-исследование с внутривенным контрастированием гепатоспецифическим МРКС «Примовист».

Результаты: Построены радиомические модели бинарной классификации для дифференциальной диагностики регенераторных и диспластических узлов, раннего ГЦР и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования с высокими дискриминативными возможностями, площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила от 0,89 до 0,95 в различных моделях.

Заключение: Созданные радиомические модели могут служить эффективным методом дифференциальной диагностики ГЦР с типичными и атипичными паттернами контрастирования, диспластическими и регенераторными узлами.

Ключевые слова: МРТ, радиомика, текстурный анализ, гадоксетовая кислота, гепатоцеллюлярный рак, дифференциальная диагностика, регенераторные узлы, диспластические узлы

Для цитирования: Молостова Ю.В., Медведева Б.М., Кондратьев Е.В., Усталов А.А., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Тарнопольский В.М. Возможности текстурного анализа и машинного обучения в МРТ-диагностике раннего ГЦР. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):68-73. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-68-73>

THE CAPABILITIES OF MACHINE LEARNING RADIOMICS BASED MODELS IN THE MRI DIAGNOSIS OF EARLY HCC

Iuliia V. Molostova^{1✉}, Bela M. Medvedeva¹, Evgeny V. Kondratyev², Andrey A. Ustalov²,
Murad S. Novruzbekov³, Oleg D. Olisov³, Vitaly M. Tarnoposky⁴

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Ministry of Health; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27 Bolshaya Serpukhovskaya Moscow, 115093, Russia

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; 3 Bolshaya Suharevskaya ploshad, Moscow, 129090, Russia

⁴ S.S. Yudin State Clinical Hospital; 18A building 7 Zagorodnoe shosse, Moscow, 117152, Russia

✉ Molostova Iuliia Viktorovna, e-mail: molostovajulia@yandex.ru; tel: 8916091148

ABSTRACT

Purpose: To evaluate machine-learning radiomics based models on enhanced MR images in diagnostics of early HCC.

Material and methods: Data from 72 patients with 93 masses who underwent Gadoxetic acid-enhanced MRI scans was retrospectively analyzed.

Results: Binary classification models were produced for the differential diagnosis of regenerative and dysplastic nodes, early HCC and HCC nodes with an atypical enhancement with high discriminatory capabilities; the area under the ROC-curve ranged from 0.89 to 0.95 in various models.

Conclusion: The performed radiomic models can be used as an effective method for differential diagnostics of HCC with typical and atypical enhancement, dysplastic and regenerative nodes.

Key words: MRI, radiomics, gadoxetic acid, HCC, differential diagnosis, regenerative nodes, dysplastic nodes

For citation: Molostova I.V., Medvedeva B.M., Kondratyev E.V., Ustalov A.A., Novruzbekov M.S., Olisov O.D., Tarnoposky V.M. The Capabilities of Machine Learning Radiomics Based Models in the MRI Diagnosis of Early HCC. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):68-73. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-68-73>

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет 90 % среди всех злокачественных новообразований печени и внутрипечёчных желчных протоков. ГЦР занимает 6-е место по распространенности и 3-е место по смертности от онкологических заболеваний в мире. По данным GLOBOCAN 2022 г., заболеваемость первичным раком печени составляет 8,3 % от общей онкологической заболеваемости. Ежегодно диагностируется около 900 тыс. новых случаев заболевания ГЦР и фиксируется более 750 тыс. смертей от него [1].

В настоящее время мировым сообществом по изучению заболеваний печени разработаны типичные рентгенологические признаки контрастирования ГЦР по данным мультифазной КТ или МРТ, при выявлении которых на фоне цирроза, диагноз ГЦР обоснован без морфологической верификации:

- диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером более 1 см в поздней артериальной фазе;
- «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе;
- выявление псевдокапсулы в опухолевых узлах размером более 2 см в отсроченной (равновесной) фазе;
- рост опухоли менее чем за 6 мес на 50 % или увеличение размеров опухоли не менее, чем на 5 мм за половину года [2–4].

Однако наибольшую сложность представляет диагностика ГЦР на ранних стадиях, дифференциальная диагностика с регенераторными и диспластическими узлами, которые не обладают типичными признаками контрастирования и вызывают сложности при их оценке [5].

В последнее время в рентгенологии развивается новое направление изучения и углубленного анализа медицинских цифровых изображений — радиомика [6]. Это современная медицинская технология, объединяющая лучевую диагностику, технологии искусственного интеллекта и математическую статистику. Путем анализа МРТ-изображений врачом-рентгенологом, дальнейшего компьютерного и математического преобразования данных, возможно извлечение ряда специфических количественных признаков изображения, не видимых человеческому глазу, которые могут коррелировать с патофизиологическими свойствами исследуемой ткани.

В процессе обработки МРТ-изображения происходит высокопроизводительное извлечение, анализ и интерпретация количественных признаков из томограмм. Текстуриный анализ изображений является частью радиомики и обеспечивает объективную количественную оценку неоднородности опухоли путем распределения и взаимосвязи уров-

ней пикселей или вокселей серого в изображении [7–9].

Машинное обучение является классом методов искусственного интеллекта, сутью которого является создание алгоритмов и моделей, которые способны автоматически извлекать признаки из данных и решать задачи или предсказывать результаты на их основе.

Главной целью радиомики в сочетании с методами машинного обучения является возможность построения стандартизированных прогностических моделей, основанных на специфических признаках изображения, выявленных при компьютерном и математическом анализе, которые позволят дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования.

Целью нашей работы являлось изучение возможностей текстурного анализа изображений МР-томографии с динамическим контрастным усилением в диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 72 пациента с подозрением на опухолевое поражение печени на фоне цирроза, проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в 2019–2023 гг.

Всем пациентам были выполнены МРТ-исследования на магнитно-резонансном томографе MAGNETOM Aera 1,5T (Siemens, Германия) с использованием стандартных протоколов исследования печени [9]. После установки локалайзера 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 внутривенно от руки вводился препарат гадооксетовой кислоты, содержащий 10 мл гадооксетовой кислоты (в виде динатриевой соли), из расчета 0,1 мл/кг, и в режиме T_1 vibe dixon начиналось сканирование в артериальную фазу. На 60-й с сканирования выполнялась портоинозная 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.

После тщательного анализа у 72 пациентов было выявлено 93 узловых образования, из них у 21 пациента было отобрано 32 верифицированных узла ГЦР, у 10 пациентов — 10 верифицированных узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, у 12 пациентов — 20 регенераторных узлов, у 29 пациентов — 39 диспластических узлов, 8 из которых были морфологически верифицированы. С помощью текстурного анализа было

проанализированы T_1 -ВИ, T_2 -ВИ, T_1 ГСФ 20 мин, ДВИ последовательности, в общей сложности 372 последовательности.

Для проведения текстурного анализа был использован модуль Radiomics в ПО 3D Slicer. Работа данного модуля реализуется на основе открытого кода Pyradiomics. Параметры извлечения текстурных показателей были подобраны в соответствии с IBSI (Image Biomarker Standardization Initiative) [10] с учетом корректировок описанных в официальной документации Pyradiomics. Полученные результаты текстурного анализа были сохранены в формате *.csv и были распределены по группам патологий для проведения этапа машинного обучения.

Для разработки моделей машинного обучения был произведен ряд этапов предобработки алгоритмов на языке программирования Python.

На первом этапе работы кода данные текстурного анализа разных фаз одного образования конкатенировались построчно.

На втором этапе — каждому образованию присваивался свой класс (сценарий): 0 — атипичная форма ГЦР; 1 — диспластический узел; 2 — ранний ГЦР; 3 — регенераторный узел.

На третьем этапе предобработки была создана сводная таблица для всех полученных текстурных показателей с информацией о принадлежности к определенному классу.

Для построения моделей бинарной классификации оптимальное количество отобранных показателей определялось путем сравнения результатов модели (ROC AUC) машинного обучения Random Forest [11].

Отобранные показатели были проанализированы 6 методами машинного обучения.

Correlation matrix of reduced selected features
Корреляционная матрица сокращенных выбранных признаков

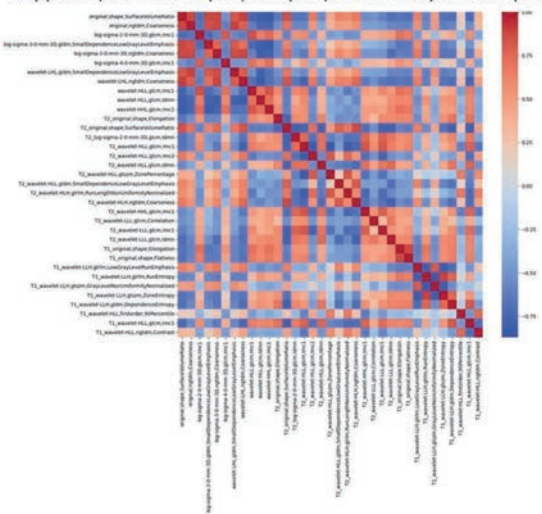


Рис. 1. 100 радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических и регенераторных узлов

Fig. 1. 100 radiomic features in the binary classifying machine learning model of dysplastic and regenerative nodes

Нами были использованы 6 наиболее часто применяемых в мировой литературе алгоритмов машинного обучения, демонстрирующих наиболее высокие результаты: Random Forest Classifier, Decision Tree Classifier, Logistic Regression, Gradient Boosting Classifier, Support Vector Machine, K Neighbors Classifier [11–16].

Для оценки работы моделей была использована кросс-валидация с разделением обучающей и валидационной выборки 80/20 для бинарных моделей. Также была произведена оценка моделей без кросс-валидации с применением разделения выборки 80/20 с использованием функции stratify, чтобы сохранить пропорции распределения классов из общей выборки.

Все 6 моделей машинного обучения были использованы в сценарии бинарной классификации. При проведении экспериментов на моделях машинного обучения оценивались основные метрики качества моделей классификации: precision, recall, f1, accuracy, roc_auc, pr_auc.

Результаты

В результате исследования были построены модели бинарной классификации.

Для первой бинарной модели, выявляющей диспластические и регенераторные узлы (сценарий 1 против 3), было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели (рис. 1).

На следующем этапе из модели были удалены коррелирующие признаки (65 признаков), отобрано 35 уникальных признаков (рис. 2).

Correlation matrix of selected features
Корреляционная матрица выбранных признаков

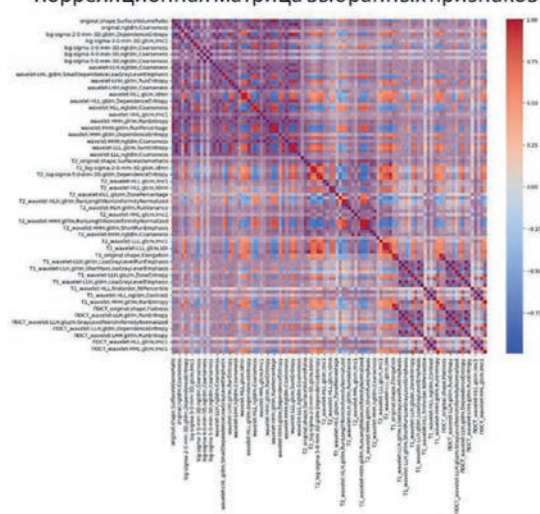


Рис. 2. 35 уникальных радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических и регенераторных узлов

Fig. 2. 35 unique radiomic features in the binary classifying machine learning model of dysplastic and regenerative nodes

В результате построения и анализа графиков ROC-кривой сравнения таблицы других метрик было получено, что модель логистической регрессии является наиболее точной в задаче дифференциальной диагностики регенераторных и диспластических узлов, площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,95 в модели Logistic Regression после кросс-валидации, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок (рис. 3).

Аналогичным образом были обработаны и проанализированы данные моделей дифференциальной диагностики диспластических узлов и узлов раннего ГЦР, узлов раннего ГЦР и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования.

Для решения задачи дифференциальной диагностики диспластических узлов от раннего рака (сценарий 1 против 2), наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,91 (рис. 4).

Для решения задачи дифференциальной диагностики ранних узлов ГЦР от атипичных узлов ГЦР (сценарий 0 против 2) наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,89 (рис. 5).

Обсуждение

В настоящее время на основе данных мировых клинических рекомендаций утверждены типичные признаки контрастирования опухолевых узлов ГЦР, при которых диагноз ГЦР может считаться обоснованным без морфологической верификации [17–19]. Однако в рутинной практике чаще всего вызывает затруднение диагностика раннего ГЦР, а также дифференциальная диагностика регенераторных и диспластических узлов с опухолевыми узлами ГЦР как с типичным, так и атипичным характером контрастирования [5, 20].

Радиомика является новой развивающейся областью, стоящей на стыке медицинских и компьютерных технологий, позволяющей повысить эффективность и точность диагностики и дифференциальной диагностики ГЦР на раннем этапе [21].

Jiang et al [22] создали радиомическую модель для диагностики ГЦР на основе метода логистической регрессии, точность которой оказалась сопоставима с критериями LI-RADS и EASL (AUC 0,810 в разработанной модели против 0,841 и 0,811 соответственно).

Zhen et al [23] использовали сверточные нейронные сети при создании радиомической модели для дифференциальной диагностики ГЦР и других объемных образований в печени. В сочетании

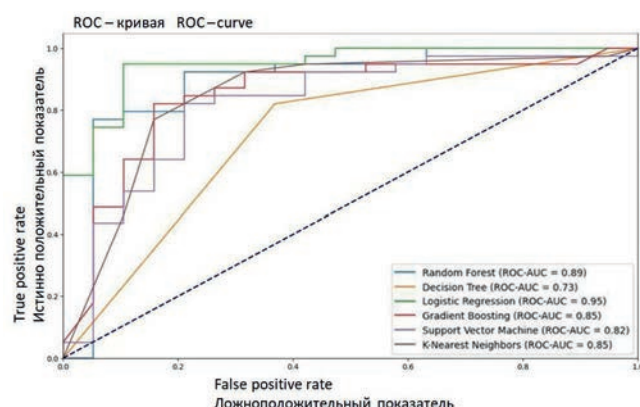


Рис. 3. Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения

Fig. 3. Comparison graphs of the ROC curve of 6 machine learning models in the differential diagnosis of dysplastic and regenerative nodes

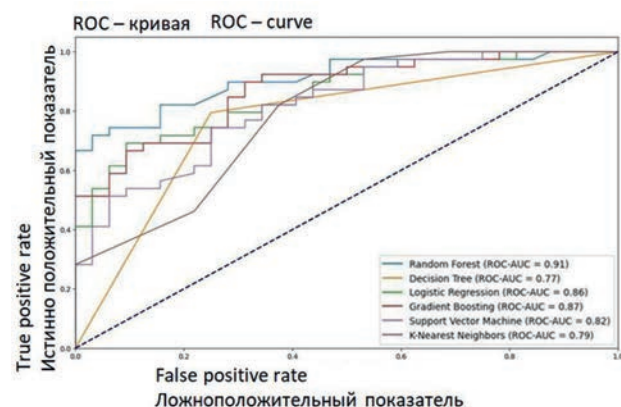


Рис. 4. Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических и узлов раннего ГЦР при сравнении 6 моделей машинного обучения

Fig. 4. Comparison graphs of the ROC curve of 6 machine learning models in the differential diagnosis of dysplastic nodes and early HCC

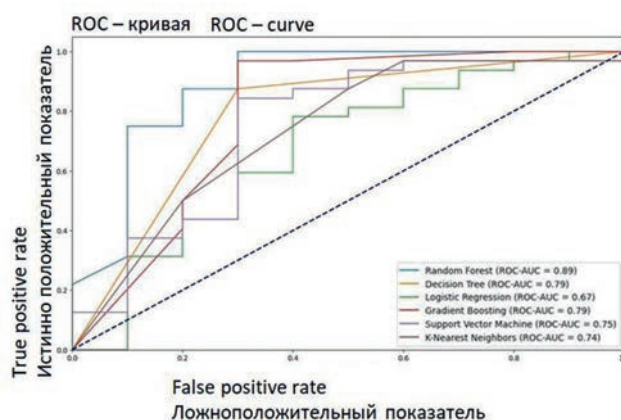


Рис. 5. Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике атипичных форм ГЦР и узлов раннего ГЦР при сравнении 6 моделей машинного обучения

Fig. 5. Comparison graphs of the ROC curve of 6 machine learning models in the differential diagnosis of HCC with atypical pattern of enhancement and early HCC

с клиническими данными дискриминативная способность составила $AUC = 0,985$ в диагностике ГЦР, для метастатических очагов $AUC = 0,998$, для других первичных злокачественных опухолей $AUC = 0,963$.

В ходе нашего исследования нам удалось создать прогностические модели для улучшения возможности ранней диагностики ГЦР [24], а также дифференциальной диагностики образований на предоперационном этапе.

Таким образом, Random Forest в качестве бинарного классификатора показал наиболее высокие результаты среди других моделей машинного обучения. Использование данной методики в совокупности с вышеуказанными критериями отбора показателей и настройками гиперпараметров является предпочтительным и наиболее универсальным решением для задачи дифференциальной диагностики узловых образований печени.

Метод Logistic Regression также обладал высокими дискриминативными возможностями, особенно для задачи дифференциальной диагностики диспластических узлов от регенераторных, а также ранних узлов ГЦР от регенераторных узлов. Эта модель хорошо справляется с бинарными классификациями и является полезной для первичного анализа и интерпретации данных, но её возможности ограничены при более сложных задачах.

Разработанная диагностическая модель представляет собой инструмент для дифференциальной диагностики ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов. Использование текстурных признаков из различных фаз контрастирования и современных методов машинного обучения позволило создать модель с высокой точностью и надежностью. Интеграция данной модели в клиническую практику сможет улучшить процесс диагностики и оказать положительное влияние на выбор стратегии лечения пациентов с циррозом печени.

Заключение

Интеграция радиомики с моделями машинного обучения позволила сделать значительный шаг вперед в диагностике гепатоцеллюлярного рака и его дифференциальной диагностике с другими узловыми образованиями в печени на фоне цирроза. Автоматизация диагностического процесса в сочетании с поддержкой принятия клинических решений обеспечивает более точную и надежную классификацию выявленных узловых образований в цирротически измененной печеночной паренхиме, что в свою очередь имеет крайне важное значение для выбора дальнейшей лечебной тактики и улучшения качества жизни данной категории пациентов.

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. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2018;67(1):401-21. <https://doi.org/10.1002/hep.29487>
3. 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>
4. 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>
5. Motosugi U, Bannas P, Sano K, Reeder SB. Hepatobiliary MR contrast agents in hypovascular hepatocellular carcinoma. J Magn Reson Imaging. 2015;41(2):251-65. <https://doi.org/10.1002/jmri.24712>
6. Кармазановский ГГ, Кондратьев ЕВ, Груздев ИС и др. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022;77(4):245-53. Karmazanovsky GG, Kondratyev EV, Gruzdev IS, et al. Radiation diagnostics and intelligent personalized technologies in hepatopancreatology Bulletin of RMAS. 2022;77(4):245-53 (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn2053>
7. Mirestea CC, Pagute O, Buzea C, et al. Radiomic Machine Learning and Texture Analysis — New Horizons for Head and Neck Oncology. Maedica (Bucur). 2019;14(2):126-30. <https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.2.126>
8. Sagir Kahraman A. Radiomics in Hepatocellular Carcinoma. J Gastrointest Cancer. 2020;51(4):1165-8. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00493-x>
9. Masokano IB, Liu W, Xie S, et al. The application of texture quantification in hepatocellular carcinoma using CT and MRI: a review of perspectives and challenges. Cancer Imaging. 2020;20(1):67. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00341-y>
10. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. Radiology. 2020;295(2):328-38. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
11. Breiman L. Random forests. Machine Learning. 2001;45:5-32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
12. Lee CS, Cheang PYS, Moslehpour M. Predictive Analytics in Business Analytics: Decision Tree. Advances in Decision Sciences. 2022;26:1-29. <https://doi.org/10.47654/v26y2022i1p1-30>
13. Connolly L. Logistic regression. MEDSURG Nursing 2020;29:353-4. <https://doi.org/10.56687/9781847423399-016>
14. Bentéjac C, Csörgő A, Martínez-Muñoz G. A comparative analysis of gradient boosting algorithms. Artificial Intelligence Review. 2021;54:1937-67. <https://doi.org/10.1007/s10462-020-09896-5>
15. Cortes C, Vapnik V. Support-Vector Networks. Machine Learning. 1995;20:273-97. <https://doi.org/10.1023/A:1022627411411>

16. Cunningham P, Delany SK. Nearest Neighbour Classifiers A Tutorial. ACM Computing Surveys. 2021;54. <https://doi.10.1145/3459665>
17. Бредер ВВ, Балахнин ПВ, Вишке ЭР и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):450-69. <https://doi.10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25>
Breder VV, Balakhnin PV, Virshke ER, et al. Practical recommendations for medicinal treatment for individual patients with hepatocellular cancer. Malignant Tumors. 2020;10(3s2-1):450-69. (In Russ.) <https://doi.10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25>
18. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [published correction appears in J Hepatol. 2019;70(4):817. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.020]. J Hepatol. 2018;69(1):182-236. <https://doi.10.1016/j.jhep.2018.03.019>
19. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014.
20. Медведева БМ, Молостова ЮВ, Лаптева МГ. Возможности МРТ с гадаксетовой кислотой в дифференциальной диагностике редко встречающихся форм гепатоцеллюлярной карциномы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):54-61. Medvedeva BM, Molostova YuV, Lapteva MG. Diagnostic Value of Gadoteric 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.10.37174/2587-7593-2024-7-3-54-61>
21. Feng B, Ma XH, Wang S, et al. Application of artificial intelligence in preoperative imaging of hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. World J Gastroenterol. 2021;27(32):5341-50. <https://doi.10.3748/wjg.v27.i32.5341>
22. Jiang H, Liu X, Chen J, et al. Man or machine? Cancer Imaging. 2019;19:84. <https://doi.10.1186/s40644-019-0266-9>
23. Zhen SH, Cheng M, Tao YB, et al. Deep Learning for Accurate Diagnosis of Liver Tumor Based on Magnetic Resonance Imaging and Clinical Data. Front Oncol. 2020;10:680. <https://doi.10.3389/fonc.2020.00680>
24. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoteric acid enhanced MR imaging. Eur Radiol. 2011;21(10):2056-66. <https://doi.10.1007/s00330-011-2165-8>

Вклад авторов

Ю.В. Молостова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, сбор данных, написание текста рукописи.

Б. М. Медведева: разработка дизайна исследования, сбор данных.

Е.В. Кондратьев: разработка дизайна исследования, статистическая обработка

А.А. Усталов: разработка дизайна исследования, статистическая обработка

М.С. Новрузбеков: разработка дизайна исследования

О.Д. Олисов: разработка дизайна исследования

В.М. Тарнопольский: статистическая обработка

Authors' contributions

Iu.V. Molostova: review of publications, study design development, data collection, writing the text of manuscript.

B.M. Medvedeva: study design development, data collection.

E.V. Kondratyev: study design development, statistical procession.

A.A. Ustalov: study design development, statistical procession.

M.S. Novruzbeikov: study design development

O.D. Olisov: study design development

V.M. Tarnoposky: statistical procession.

Information about the authors

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

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

Andrey A. Ustalov, <https://orcid.org/0009-0005-9267-8584>.

Evgeny. V. Kondratyev, <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>.

Murad S. Novruzbeikov, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>.

Oleg D. Olisov, <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>.

Vitaly M. Tarnoposky, <https://orcid.org/0009-0003-9361-8538>.

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: 02.10.2024.

Принята к публикации: 17.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article.

Received: 02.10.2024.

Accepted for publication: 17.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПИЩЕВОДА В СРАВНЕНИИ С КТ И ЭНДО-УЗИ

Мутовкина Н.И.¹✉, Черемисин В.М.⁴, Камышанская И.Г.^{3,4}, Мищенко А.В.^{1,4,5}, Захарова А.В.², Гришко П.Ю.¹, Трофимов С.Л.¹, Сидорова А.Н.¹, Марченко Н.В.⁶

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

² Городская многопрофильная больница № 2; Россия, 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

³ Городская Мариинская больница; Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

✉ Мутовкина Наталья Игоревна, e-mail: nebozvezd@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Рак пищевода занимает восьмое место в мире по распространенности среди злокачественных новообразований. Совершенствование алгоритма визуализации рака пищевода за счет применения современных методик лучевой диагностики, таких как магнитно-резонансной томографии (МРТ), наряду с традиционно используемыми методами (эндо-УЗИ, КТ, ПЭТ/КТ), является важной задачей для выбора оптимальной тактики лечения данной категории пациентов. Целью настоящего исследования было определение возможностей МРТ в сравнении с другими методами (КТ и эндо-УЗИ) в диагностике рака пищевода.

Материал и методы: Проведено обследование 125 человек с подтвержденным диагнозом рак пищевода. Всем 125 (100 %) пациентам выполнялась МРТ пищевода, из них в 121 (96,8 %) случае также было выполнено КТ пищевода и 82 пациентам (65,6 %) было выполнено эндо-УЗИ. Все случаи были гистологически верифицированы. Обработка категориальных данных была проведена с использованием следующих статистических методик: таблицы частот, таблицы сопряженности, критерий χ^2 или точного критерия Фишера (в случае малого числа выборки). Статистически значимыми признавались различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты: В большинстве задач использование оптимизированного протокола МРТ в диагностике опухолей пищевода продемонстрировало преимущественно высокие показатели чувствительности, специфичности и точности в определении Т и N критериев (72,8 %, 89,3 % и 85,7 % для Т-критерия, 70,4 %, 87,3 % и 83,9 % для N-критерия соответственно) в сравнении с методами КТ (57,0 %, 83,7 % и 77 % для Т-критерия, и 73,6 %, 88,7 % и 85,6 % для N-критерия соответственно) и эндо-УЗИ (75,6 %, 83,3 % и 85,2 % для Т-критерия, 67,1 %, 86,7 % и 81,1 % для N-критерия соответственно).

Заключение: Использование оптимизированного протокола МРТ в определении критериев Т и N рака пищевода при сопоставлении с другими модальностями лучевой диагностики показало: существенные преимущества МРТ в определении критериев Т и N по сравнению с КТ, умеренные по сравнению с эндо-УЗИ для Т-критерия, и сопоставимые для N-критерия. Полученные данные указывают на перспективы глубокого изучения и внедрения МРТ-исследования пищевода в клиническую практику.

Ключевые слова: рак пищевода, МРТ, КТ, эндо-УЗИ, критерии стадирования (Т и N)

Для цитирования: Мутовкина Н.И., Черемисин В.М., Камышанская И.Г., Мищенко А.В., Захарова А.В., Гришко П.Ю., Трофимов С.Л., Сидорова А.Н., Марченко Н.В. Эффективность МРТ в диагностике рака пищевода в сравнении с КТ и эндо-УЗИ. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):74-85. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-74-85>

THE EFFICIENCY OF MRI IN THE DIAGNOSTIC OF ESOPHAGEAL CANCER IN COMPARISON WITH CT AND ENDOSCOPIC ULTRASOUND

Natalia I. Mutovkina¹✉, Vladimir M. Cheremisin⁴, Irina G. Kamyshanskaya^{3,4}, Andrey V. Mishchenko^{1,4,5}, Anna V. Zakharova², Pavel Yu. Grishko¹, Stanislav L. Trofimov¹, Natalia V. Marchenko⁶

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya str., village Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia

² City multidisciplinary hospital No. 2; 5, Uchebny lane, St. Petersburg 194354, Russia

³ City Mariinsky Hospital; 56, Liteyny Ave., St. Petersburg, 191014, Russia

⁴ St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia

⁵ Russian Medical Academia of Continues Education, bld. 1 2/1 Barricadnaya str., Moscow, 123242, Russia

⁶ St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

✉ Natalia I. Mutovkina, e-mail: nebozvezd@mail.ru

ABSTRACT

Relevance: Esophageal cancer is the eighth most common cancer in the world. Improving the algorithm for visualization of esophageal cancer through the use of modern magnetic resonance imaging (MRI) techniques along with traditionally used methods of radiological diagnostic methods (endoussis, MSCT, PET/CT), is an important purpose of choosing the optimal way of treatment for various categories of patients.

Purpose: To determine the possibilities of MRI in comparison with other methods (CT and Endoscopic Ultrasound) in the diagnosis of esophageal cancer.

Material and methods: 125 people with suspected esophageal cancer were examined. All patients underwent MRI, 121 (96.8 %) of which also underwent esophageal CT, and 82 (65.6 %) EUS. All cases were histologically verified.

Statistics: Categorical data processing was carried out using statistical techniques: frequency tables, conjugacy tables, χ^2 criteria or Fisher's exact criteria (in the case of a small sample number). The differences were considered statistically significant at values of $p < 0.05$.

The results: Mostly the use of an optimized MRI protocol in the diagnosis of esophageal tumors demonstrated predominantly high sensitivity, specificity and accuracy in determining T and N criteria (72.8 %, 89.3 % and 85.7 % for the T-criterion, 70.4 %, 87.3 % and 83.9 % for the N-criterion, respectively) in comparison with CT methods (57.0 %, 83.7 % and 77 % for the T-test, and 73.6 %, 88.7 % and 85.6 % for the N-test, respectively) and endo-ultrasound (75.6 %, 83.3 % and 85.2 % for the T-test, 67.1 %, 86.7 % and 81.1 % for the N-test, respectively).

Conclusion: The use of an optimized MRI protocol in determining the T and N criteria for esophageal cancer when compared with other modalities of radiation diagnosis showed: significant advantages of MRI in determining the T and N criteria compared with CT, moderate compared with endo-ultrasound for the T criterion, and comparable for the N criterion. The data obtained indicate the prospects for in-depth study and implementation of MR esophageal examination in clinical practice.

Key words: esophageal cancer, MRI, CT, Endoscopic Ultrasound, staging criteria (T and N)

For citation: Mutovkina N.I., Cheremisin V.M., Kamyshanskaya I.G., Mishchenko A.V., Zakharova A.V., Grishko P.Yu., Trofimov S.L., Marchenko N.V. The Efficiency of MRI in the Diagnostic of Esophageal Cancer in Comparison with CT and Endoscopic Ultrasound. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):74-85. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-74-85>

Введение

Рак пищевода занимает восьмое место в мире по распространенности среди злокачественных новообразований, заболеваемость этим недугом неуклонно растет [1, 2]. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 5–20 % [3, 4]. Вследствие позднего появления симптомов и несвоевременного начала лечения большинство пациентов с этим заболеванием имеют неблагоприятный прогноз, так как оно диагностируется на поздних стадиях [5]. До сих пор хирургическое вмешательство остается единственным методом лечения для начальных стадий, позволяющим повысить уровень 5-летней выживаемости всего лишь до 34–36 % [6]. Использование предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) в последнее время введено в стандарты лечения, повысив показатель общей выживаемости среди всех пациентов с начальными стадиями рака пищевода с 24 до 49,4 месяцев [2].

Как правило, верификация рака пищевода основана на биопсии, выполняемой при эндоскопическом исследовании с последующим гистологическим заключением, которая часто сочетается с эндоскопической ультрасонографией (эндо-УЗИ) [7, 8]. Стадирование при помощи эндо-УЗИ, наряду с хирургическим стадированием, может быть прогностически важно для определения выживаемости пациента. В связи с точностью диагностики глубины инвазии рака пищевода и выявлении регионарных лимфатических узлов эндо-УЗИ занимает важную роль в стадировании опухолевого процесса. Несмотря на то, что эндо-УЗИ превосходит ПЭТ и КТ в локальном и региональном распространении, ПЭТ/КТ более эффективна в выявлении метастатического поражения. В связи с этим эндо-УЗИ предпочтительно выполнять при отсутствии вторичных изменений. Последние исследования

показали, что комбинированное использование лучевых методов исследования и эндо-УЗИ позволяет избежать ненужных операций в 40 % случаев [7].

Наиболее часто эндобронхиальное ультразвуковое исследование используют при подозрении на трахеобронхиальную инвазию [9]. Компьютерная томография (КТ), как правило, используется для оценки экстраорганного распространения и оценки статуса лимфатических узлов, как наиболее доступная технология в оценке распространенности опухолевого процесса [9]. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ), используется как способ выявления отдаленных метастазов [10, 11]. Основным общепризнанным недостатком данных методов является недостаточная детализация местных изменений при их самостоятельном применении, что зачастую приводит к неправильной оценке локального размера и распространенности опухоли (Т-критерия) и поражения регионарных лимфатических узлов (N-критерия). Данный недостаток этих методов может привести к неправильному выбору тактики лечения пациента, поэтому совершенствование алгоритма оценки местных и регионарных изменений при раке пищевода остается актуальной задачей.

Как известно, магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает уникальными возможностями в визуальной дифференцировке мягких тканей, что определяет перспективы ее использования в диагностике заболеваний пищевода (рис. 1).

МРТ обладает высокой тканевой чувствительностью и позволяет дифференцировать слои пищевода (рис. 2), визуализировать опухоли на ранних стадиях.

До настоящего времени использование МРТ в стадировании рака пищевода было ограничено из-за ряда технических трудностей, связанных с

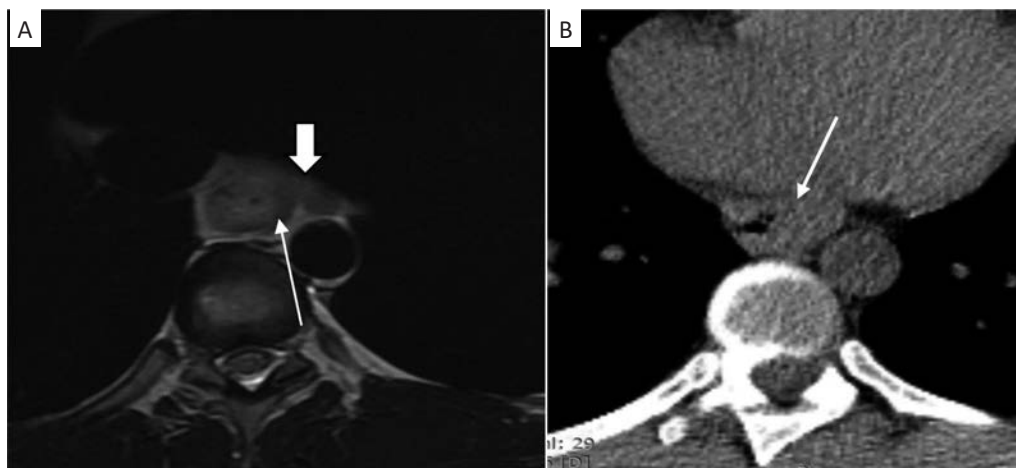


Рис. 1. Пациент 56 лет. Рак нижнегрудного отдела пищевода (плоскоклеточный) $cT_3N_2M_0$, ст. IIIB AJCC TNM 7th/ $cT_3N_2M_0$, III ст. JES. А — МРТ, T_2 -ВИ в аксиальной плоскости с толщиной среза 3 мм. Отмечается циркулярное утолщение стенки пищевода, обусловленное опухолью, вторично измененный регионарный лимфатический узел (толстая стрелка), ограниченный жировой клетчаткой (тонкая стрелка). В — КТ (мягкотканное окно толщина среза 1,5 мм). Вторично измененный лимфатический узел сливается с опухолью и не дифференцируется

Fig. 1. The patient is 56 years old. Cancer of the lower thoracic esophagus (squamous) $cT_3N_2M_0$, art. IIIB AJCC TNM 7th/ $cT_3N_2M_0$, III art. JES. А — MRI, T_2 axial plane with a slice thickness of 3 mm. There is a circular thickening of the esophageal wall caused by a tumor, a secondarily altered regional lymph node (thick arrow), delimited by fatty tissue (thin arrow).

В — CT (soft-tissue window with a cut thickness of 1.5 mm). The secondary changed lymph node merged with the tumor which does not differentiate

первую очередь с пульсационными, дыхательными и кардиальными артефактами [12]. Для преодоления этих ограничений разрабатываются усовершенствованные протоколы сканирования, в том числе с синхронизацией по функциональным параметрам [5, 13; 14]. Это позволяет повысить качество изображений и усиливает позиции МРТ в стандартах обследования пациентов с диагнозом рак пищевода.

Целью данной работы явилось определение возможностей МРТ в диагностике рака пищевода по сравнению с другими методами визуализации, а именно оценка эффективности стадирования опухолевого процесса по T- и N-критериям.

Материал и методы

Проведено обследование 125 пациентов с диагнозом рак пищевода, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 12,2$ года, из них 86 (68,8 %) пациентов были мужского пола, 39 (31,2 %) — женщины.

Всем 125 (100 %) пациентам было выполнено МРТ пищевода, из них в 121 (96,8 %) случае проведена КТ пищевода и 82 (65,6 %) пациентам выполнили эндо-УЗИ пищевода. Гистологическая верификация проводилась во всех 125 случаях. В исследование были включены 108 (86,4 % случаев) пациентов с плоскоклеточным раком и 17 (13,6 % случаев) пациентов аденокарциномой, классифицируемые в системе TNM.

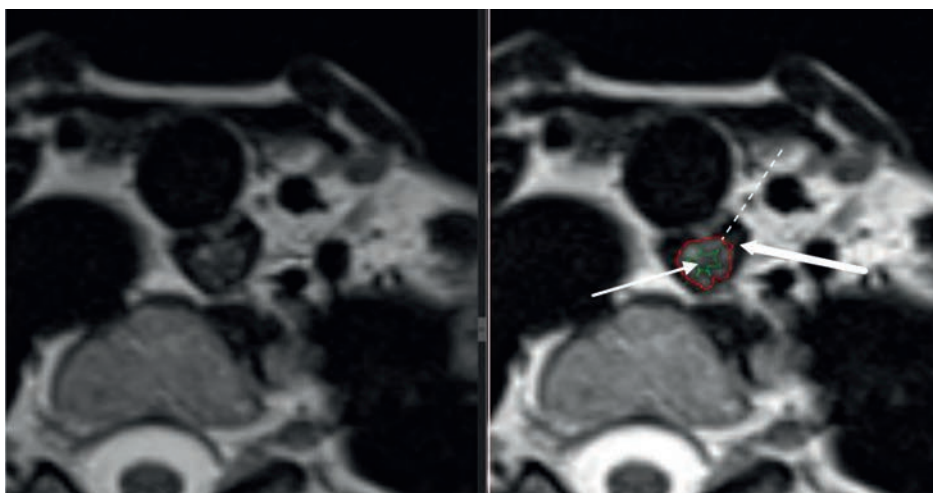


Рис. 2. МРТ пищевода. Строение его стенки. Тонкая стрелка — слизистый слой, стрелка пунктиром — подслизистый слой, толстая стрелка — мышечный слой

Fig. 2. MRI of the esophagus. The structure of its wall. Thin arrow — mucous layer, dotted arrow — submucosal layer, thick arrow — muscular layer

Методика МР-томографии

Исследования выполняли на аппаратах Magnetom Aera (Siemens Medical Systems, Германия) и Signa Excite HD (General Electric Healthcare, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Протокол сканирования включал в себя T₂-ВИ HASTE в трех плоскостях, в том числе в режиме жироподавления (T₂-ВИ FS), ДВИ с b = 50; 400, 800 и построением ADC карт, а также выполнение прицельной T₂-ВИ TSE в аксиальной плоскости с высоким разрешением с толщиной среза 3 мм. Далее проводили динамическое контрастное усиление, в качестве контрастного препарата использовались контрастные вещества с различной концентрацией гадолиния (0,5 и 1,0 ммоль/мл), в режиме T₁-ВИ GRE Dixon для зоны интереса выполнялось 4 повторения каждые 48 с. Методика и технические характеристики МРТ-исследования пищевода подробно представлены в ранее опубликованных материалах [15].

Методика КТ

КТ-исследования выполнялись на аппаратах Philips Ingenuity (128-срезовый томограф) и Philips Brilliance (64-срезовый томограф) по стандартной методике сканирования грудной клетки (на вдохе, с параметрами 120 кВ, 100–750 мА, с реконструкцией срезов 1,25 мм, с внутривенным контрастным усилением). В качестве контрастного препарата использовались йод-содержащие контрастные вещества с концентрацией йода 300–370 мг/мл. Сканирование пищевода проводили через 35 и 65 с после достижения пика контрастирования (200 HU) в нисходящей аорте после внутривенного введения контрастного препарата. Данный выбор режима сканирования был обусловлен тем, что на 35-й секунде артериальной фазы более отчетливо визуализируются опухоль и нормальная стенка пищевода, в то время как на 65 с (в венозную фазу) лучше визуализируются лимфатические узлы средостения [16].

Методика эндо-УЗИ

Результаты эндо-УЗИ были интерпретированы двумя врачами с опытом работы не менее 10 лет. Окончательное решение принимали путем обсуждения. Использовали эхоэндоскоп с ультразвуковыми датчиками радиального и конвексного типа сканирования (Hitachi-Pentax, Япония). Для диагностики опухолей пищевода использовали датчики контекстного типа с регулярной частотой от 7,5 до 12 МГц. Степень поражения оценивали по глубине опухолевой инфильтрации и наличию измененных лимфатических узлов [16, 17]. При подозрении на метастатическое поражение проводили тонкоигольную аспирационную биопсию лимфатических узлов не менее, чем в пяти точках.

Стадирование опухоли по TNM

Стадирование рака пищевода проводили в соответствии с рекомендациями объединенного комитета Америки и Европы по онкологическим заболеваниям (AJCC-UJCC) согласно классификации TNM, пересмотра 2018 г. [18], которая позволяет оценить местную распространенность процесса (Т-критерий), а также поражение регионарных лимфатических узлов (N-критерий). Система TNM, рекомендованная AJCC и UJCC, является международным стандартом в стадировании опухолей и имеет ключевое значение для определения тактики ведения пациента. Точность диагностики ранних стадий опухолевого процесса (T₁/T₂) особенно важна для определения возможности выполнения подслизистой резекции, а также для принятия решения о необходимости неoadъювантного лечения пациентов перед операцией. МРТ обладает высокой тканевой чувствительностью позволяет, визуализировать опухоли на ранних стадиях (рис. 3).

При опухолевом поражении категорий T_{4a} и T_{4b} отмечается инфильтрация потенциально резектабельных или нерезектабельных соседних структур, что влияет на решение о целесообразности хирургического лечения. Помимо распространенности патологического процесса, МРТ позволяет выявить такие осложнения, как формирование свищевых ходов, стриктур, а также оценить положения стента при стенозирующем процессе.

Кроме того, гистологическое подтверждение наличия метастазов в лимфатических узлах (N-критерий) является наиболее важным прогностическим фактором 5-летней выживаемости при резектабельном раке пищевода [18]. Точная предоперационная оценка имеет решающее значение как для планирования хирургического и радиотерапевтического лечения, так и для прогнозирования общего исхода заболевания.

Статистическая обработка

При описании разных значений категориальных данных использовали абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия χ^2 с использованием точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполняли проверку на нормальность с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные описывали через среднее значение и стандартное отклонение или 95 % доверительным интервалом (ДИ 95 %), а также при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Все расчеты выполнены в программе SAS Visual Statistics v.9.4. Статистически значимыми признавались различия при значениях $p < 0,05$.

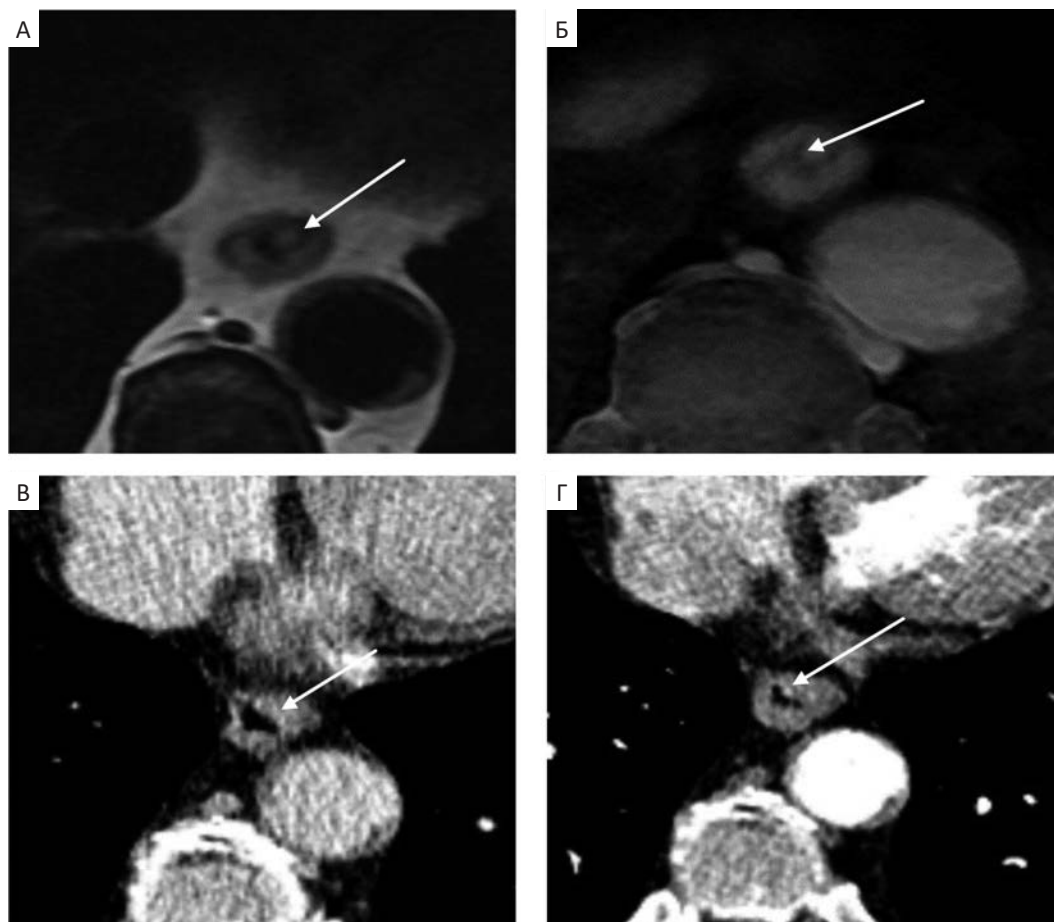


Рис. 3. Рак средне-нижнегрудного отдела пищевода $cT_1N_0M_0$ (умеренно дифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак). А — МРТ-изображение T_2 -ВИ, в аксиальной плоскости; Б — МРТ-изображение T_1 -ВИ (Dixon ИП), пост контрастное изображение. В — КТ-изображение без контрастного усиления, Г — КТ-изображение с контрастным усилением. Опухоль показана стрелкой

Fig. 3. Cancer of the middle-lower thoracic esophagus $cT_1N_0M_0$ (moderate differentiated non-cancerous squamous cell carcinoma). А — МРТ is the image of T_2 -WI, in the axial plane, Б — MR is the image of T_1 -WI (Dixon IP), post-contrast image. В — CT is an image without contrast enhancement, Г — CT is an image with contrast enhancement. The tumor is indicated by an arrow

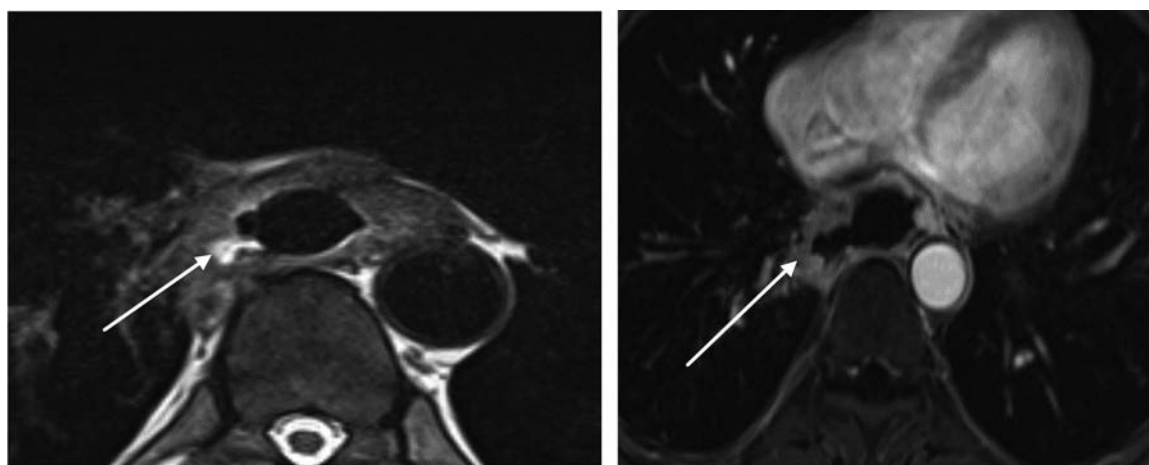


Рис. 4. Рак нижнегрудного отдела пищевода, метастазы в лимфатических узлах №106pre, №107, №9, №12; $cT_{4a}N_2M_0$ (умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода). Дефект стенки пищевода с формированием свищевого хода показан стрелкой

Fig. 4. Cancer of the lower thoracic esophagus, metastases in lymph nodes No.106pre, No.107, No.9, No.12; $cT_{4a}N_2M_0$ (moderately differentiated squamous cell carcinoma of the esophagus). A defect in the wall of the esophagus with the formation of a fistula is shown by an arrow

Результаты исследования

В общей структуре пациентов было выявлено 4 случая T_1 (3,2 %), 15 случаев T_2 стадии (12 % случаев), 69 пациентов с T_3 стадией (55,2 %), T_{4a} стадия 23 (18,4 %), T_{4b} у 14 пациентов (11,2 %).

По результатам анализа данных МРТ, КТ и эндо-УЗИ, чувствительность методов в определении клинического Т-критерия имели статистически значимые значения $p = 0,0043$, $p = 0,00008$ и $p = 0,0012$ соответственно.

Средняя чувствительность метода МРТ составила 72,8 %, средняя специфичность — 89,3 %, точность — 85,7 %. При этом наблюдались разные значения чувствительности, специфичности и точности в зависимости от клинического Т-критерия (рис. 5):

- для стадии T_1 чувствительность — 50 %, специфичность — 98 %, точность — 97 %;

- для стадии T_2 чувствительность — 73 %, специфичность — 98 %, точность — 95 %;
- для стадии T_3 чувствительность — 83 %, специфичность — 86 %, точность — 84 %;
- для стадии T_{4a} чувствительность — 39 %, специфичность — 95 %, точность — 85 %;
- для стадии T_{4b} чувствительность — 86 %, специфичность — 86 %, точность — 86 %.

Средняя чувствительность метода КТ составила 57,0 %, средняя специфичность — 83,7 %, точность — 77,0 %. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности КТ в зависимости от клинической стадии также зависело от Т-критерия (рис. 6):

- для стадии T_1 чувствительность — 0,0 %, специфичность — 97 %, точность — 94 %;
- для стадии T_2 чувствительность — 62 %, специфичность — 94 %, точность — 91 %;

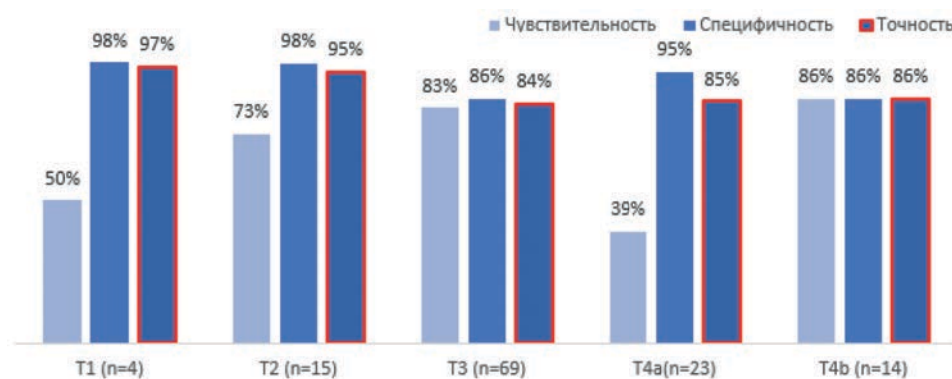


Рис. 5. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности метода МРТ в зависимости от клинического Т-критерия

Fig. 5. Distribution of the obtained values of sensitivity, specificity and accuracy of the MRI method depending on the clinical T-criterion

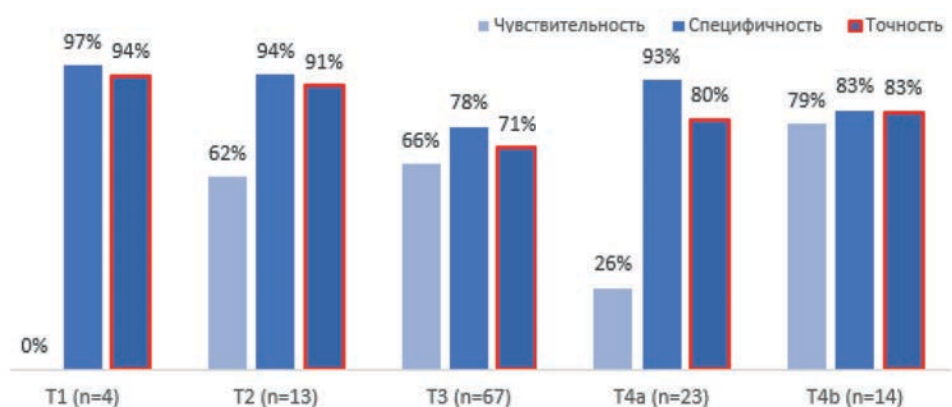


Рис. 6. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности метода КТ в зависимости от клинического Т-критерия

Fig. 6. Distribution of the obtained values of sensitivity, specificity and accuracy of the MSCT method depending on the clinical T-criterion

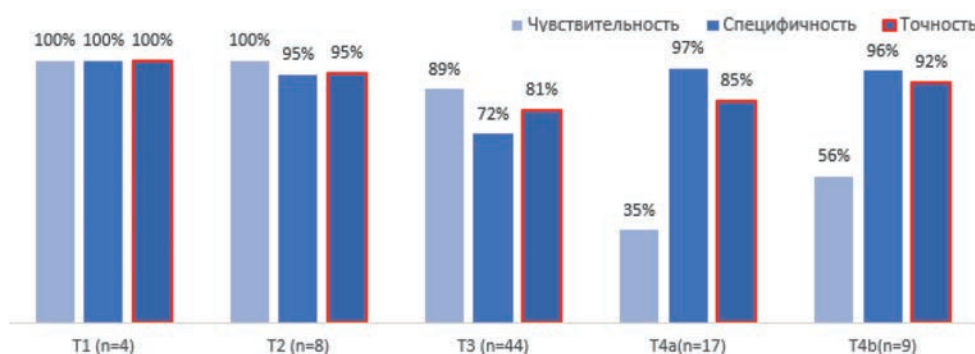


Рис. 7. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности метода эндо-УЗИ в зависимости от клинического Т-критерия

Fig. 7. Distribution of the obtained values of sensitivity, specificity and accuracy of the EUS method depending on the clinical T-criterion

Рис. 8. Распределение полученных значений чувствительности и точности метода МРТ в зависимости от клинического N-критерия

Fig. 8. Distribution of the obtained values of sensitivity, specificity and accuracy of the MRI method depending on the clinical N-criterion

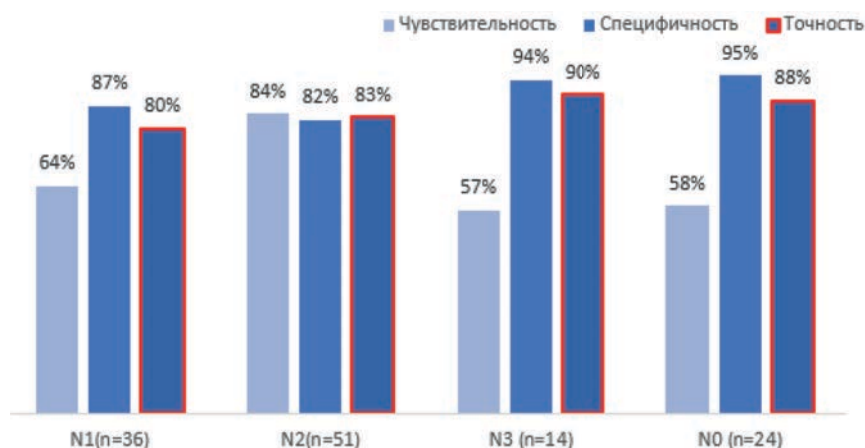
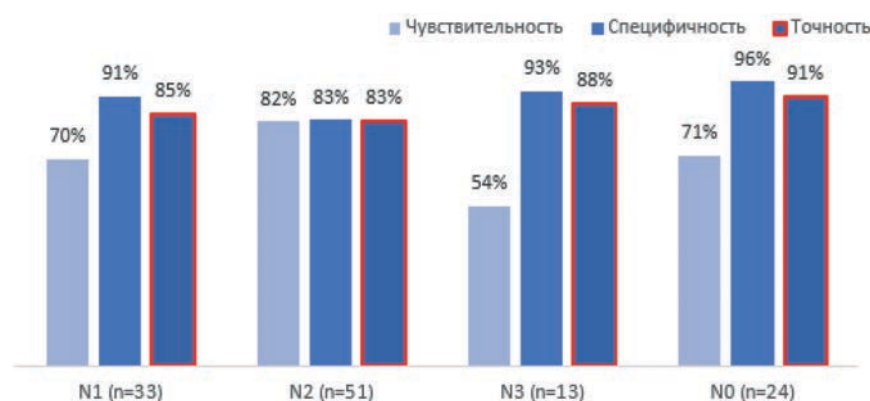


Рис. 9. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности метода КТ в зависимости от клинического N-критерия

Fig. 9. Distribution of the obtained values of sensitivity, specificity and accuracy of the MSCT method depending on the clinical N-criterion



- для стадии T₃ чувствительность — 66 %, специфичность 78 %, точность — 71 %;
- для стадии T_{4a} чувствительность — 26,1 %, специфичность — 93 %, точность — 80 %;
- для стадии T_{4b} чувствительность — 79 %, специфичность — 83 %, точность — 83 %.

Средняя чувствительность метода эндо-УЗИ составила 75,6 %, средняя специфичность — 83,3 %, точность — 85,2 %. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности зависело от клинического T-критерия (рис. 7):

- для критериев T₁ и T₂ чувствительность — 100 %, специфичность — 100 %, точность — 95 %;
- для критерия T₃ чувствительность — 89 %, специфичность — 72 %, точность — 81 %;
- для критерия T_{4a} чувствительность — 35,3 %, специфичность — 97 %, точность — 85 %;
- для критерия T_{4b} — чувствительность — 56 %, специфичность — 96 %, точность — 92 %.

Определение N-критерия

По результатам статистической обработки средняя чувствительность метода МРТ составила 70,4 %, средняя специфичность — 87,3 %, точность 83,9 %. Значения чувствительности и специфичности рассчитывали для каждого N-критерия (рис. 8):

- для критерия N₁ чувствительность — 64 %, специфичность — 87 %, точность — 80 %;

- для критерия N₂ чувствительность — 84 %, специфичность — 82 %, точность — 83 %;
- для критерия N₃ чувствительность — 57 %, специфичность — 94 %, точность — 90 %;
- для критерия N₀ чувствительность — 58 %, специфичность — 95 %, точность — 88 %.

Средняя чувствительность метода КТ составила 73,6 %, средняя специфичность — 88,7 %, точность 85,6 %. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности были рассчитаны для каждого N-критерия (рис. 9):

- для критерия N₁ чувствительность — 70,0 %, специфичность — 91 %, точность — 85 %;
- для критерия N₂ чувствительность — 82 %, специфичность — 83 %, точность — 83 %;
- для критерия N₃ чувствительность — 54 %, специфичность — 93 %, точность — 88 %;
- для критерия N₀ чувствительность — 71 %, специфичность — 96 %, точность — 91 %.

Средняя чувствительность метода эндо-УЗИ составила 67,1 %, средняя специфичность — 86,7 %, точность — 81,1 %. Полученные значения чувствительности, специфичности и точности рассчитывали в отдельности для каждого N-критерия (рис. 10):

- для критерия N₁ чувствительность — 59 %, специфичность — 78 %, точность — 72 %;
- для критерия N₂ чувствительность — 74 %, специфичность — 92 %, точность — 85 %;

Рис. 10. Распределение полученных значений чувствительности, специфичности и точности метода эндо-УЗИ в зависимости от клинического N-критерия

Fig. 10. Distribution of the obtained values of sensitivity, specificity and accuracy of the endo-ultrasound method depending on the clinical N-criterion

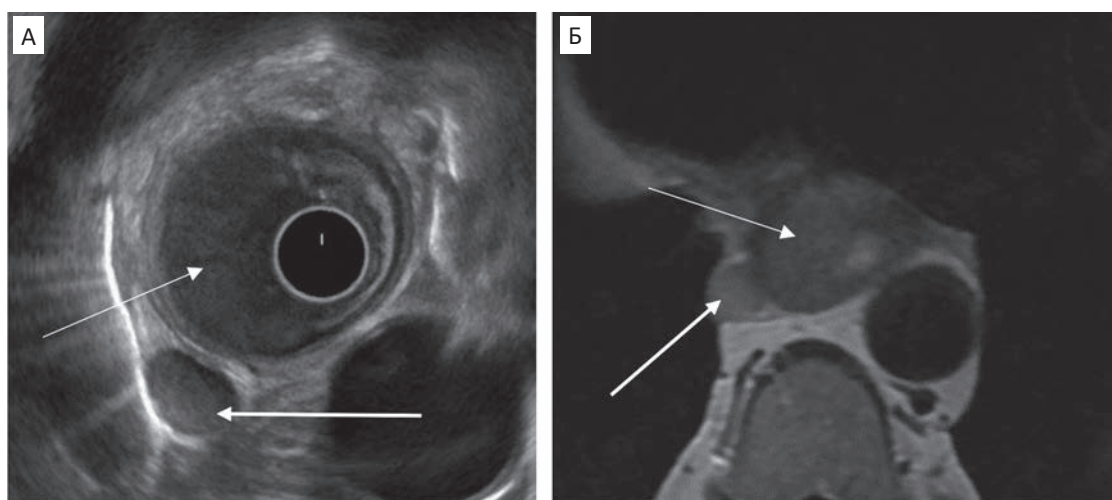
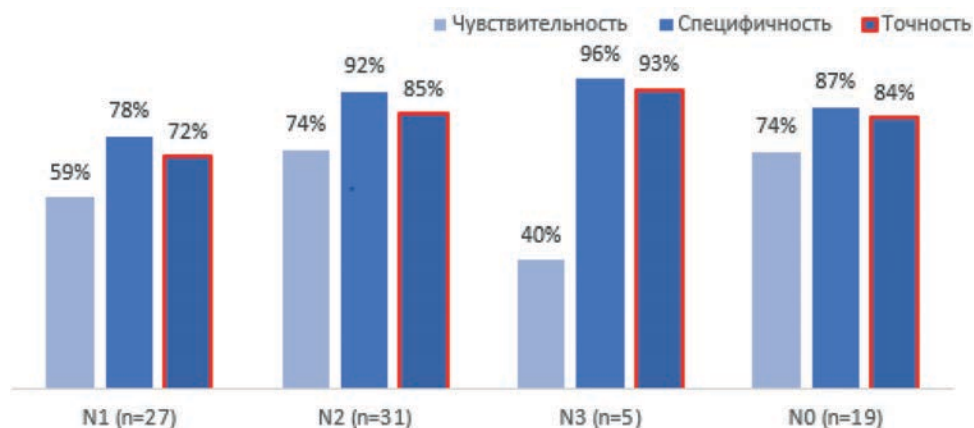


Рис. 11. Пациент 56 лет. Рак среднегрудного отдела пищевода (умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода) cT₃N₂M₀. А — эндо-УЗИ, Б — МРТ.

Тонкая стрелка — опухоль пищевода, толстая стрелка — вторично измененный лимфатический узел

Fig. 11. The patient is 56 years old. Cancer of the middle thoracic esophagus (moderately differentiated squamous cell carcinoma of the esophagus) cT₃N₂M₀. А — EUS, Б — MRI.

The thin arrow is a tumor of the esophagus, the thick arrow is a secondarily altered lymph node

- для критерия N₃ чувствительность — 40,0 %, специфичность — 96 %, точность — 93 %;
- для критерия N₀ чувствительность — 74 %, специфичность — 87 %, точность — 84 %.

С учетом полученных данных можно сказать, что несмотря на то, что эндо-УЗИ превосходит в чувствительности МРТ в определении Т-критерия при ранних стадиях (Т₁ и Т₂), полученные результаты показывают более высокую чувствительность МРТ при оценке местнораспространенных опухолей (Т₃ и Т₄), чувствительность КТ в определении Т-критерия при любой распространенности процесса (Т₁, Т₂, Т₃, Т₄) ниже, чем таковая при МРТ. Также МРТ показала высокую чувствительность в определении стадии N (рис. 11), наиболее высокие цифры по сравнению с эндо-УЗИ и КТ в определении стадии N₃ (поражение более 7 лимфатических узлов) и более низкую чувствительность в оценке увеличенных лимфатических узлов без вторичного поражения (N₀).

Обсуждение

Современные методы визуализации, используемые в настоящее время в диагностике рака пищевода, имеют определенные технические и технологические ограничения, которые отражаются на их способности дифференцировать структуры, характеризующие Т- и N-критерии. Однако на примере решения других диагностических вопросов было показано, что МРТ обладает высоким разрешением для мягких тканей, что делает этот метод весьма перспективным в диагностике патологии пищевода. С другой стороны, было продемонстрировано, что роль МРТ в диагностике опухолей пищевода ограничена, в первую очередь за счёт технических сложностей выполнения, связанных с двигательными артефактами [12]. Помимо этого, неоднородность методик МРТ, используемых в различных работах и исследованиях, затрудняет прямое сопоставление результатов.

Посредственные результаты, полученные в пилотных исследованиях, посвященных диагностике рака пищевода методом МРТ, были обусловлены длительным временем сканирования, что приводило к значительному снижению качества изображения из-за артефактов движения [3]. Разработка быстрых последовательностей, а также кардио- и респираторной синхронизации открыли путь к повышению качества визуализации (рис. 12) [28].

Кроме того, визуализация неопластического процесса пищевода была улучшена за счёт разницы интенсивности МР-сигнала на фоне внутривенного динамического контрастирования [15].

В зарубежной литературе имеется ряд работ, оценивающих диагностическую эффективность МРТ в определении стадии опухоли [19; 20]. В исследовании Sakurada et al [8], при использовании модифицированного протокола МРТ (быстрых последовательностей с кардио/дыхательной синхронизацией, T_2 -ВИ и диффузионно-взвешенных изображений) было показано, что опухоли критерия T_1 выявляются в 33 % случаев, T_2 — в 58 %, T_3 — в 96 % и T_4 — в 100 % [8]. Также в этом исследовании были получены неудовлетворительные результаты при дифференцировке опухолей $< T_3$ и $\geq T_3$, с показателями чувствительности и специфичности 40 % и 63 % соответственно [5].

Takashima et al [21] показали, что использование МРТ 1,5 Тл с кардиальным триггером позволяет достичь оптимальных результатов в дифференцировке опухолей $\leq T_{4a}$ и T_{4b} , при этом чувствительность, специфичность и точность составляли 100 %, 84 % и 87 % соответственно. В нашем исследовании были продемонстрированы следующие результаты: средняя чувствительность метода МРТ — 72,8 %, средняя специфичность — 89,3 %, точность — 85,7 %. При этом для критерия T_1 — 50 %, для критерия T_2 — 73 %, для критерия T_3 — 83 %, для критерия T_{4a} — 39 %, для критерия T_{4b} — 86 %

(рис. 2). Получение таких показателей, по всей вероятности, связано с завышением показателей категории Т. Полученные нами показатели специфичности и точности определялись как 89,3 % и 85,7 % против 84 % и 87 %, что сопоставимо с литературными данными [21].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) является в настоящее время методом выбора для стадирования первичной опухоли [22]. Мета-анализ, включающий 49 исследований, посвященных диагностической эффективности эндо-УЗИ для Т-критериев рака пищевода, показал, что общая чувствительность для диагностики различных Т-критериев составляет 82–92 %, причем эндо-УЗИ более эффективно при распространенной (T_4), чем при ранней (T_1) стадии заболевания [23]. По нашим данным общая чувствительность метода эндо-УЗИ составила 75,6 %, общая специфичность — 83,3 %, что коррелирует с вышеприведёнными данными, однако проведенное нами исследование показало большую эффективность метода в дифференцировке ранних стадий (T_1 – T_2) и меньшую на поздних стадиях, что, более вероятно, связано с большей встречаемостью стенотического процесса, затрудняющего УЗИ-диагностику. Кроме того, диагностическая эффективность эндо-УЗИ в значительной степени зависит от опыта эндоскописта [24].

Стоит отметить, что по данным литературы эндоскопическое ультразвуковое исследование превосходит КТ в оценке Т-критериев [25, 26], что соотносится с полученными нами данными — общая чувствительность метода КТ составила 57,0 %, общая специфичность — 83,7 %. В отличие от эндо-УЗИ, при КТ невозможно дифференцировать слои стенки пищевода и достоверно определить глубину инвазии опухоли [22]. Это подтверждается в нашей работе достаточно низкими показателями чувствительности в определении критерия Т методом КТ (0–66,2 % для критерия T_1 – T_3).

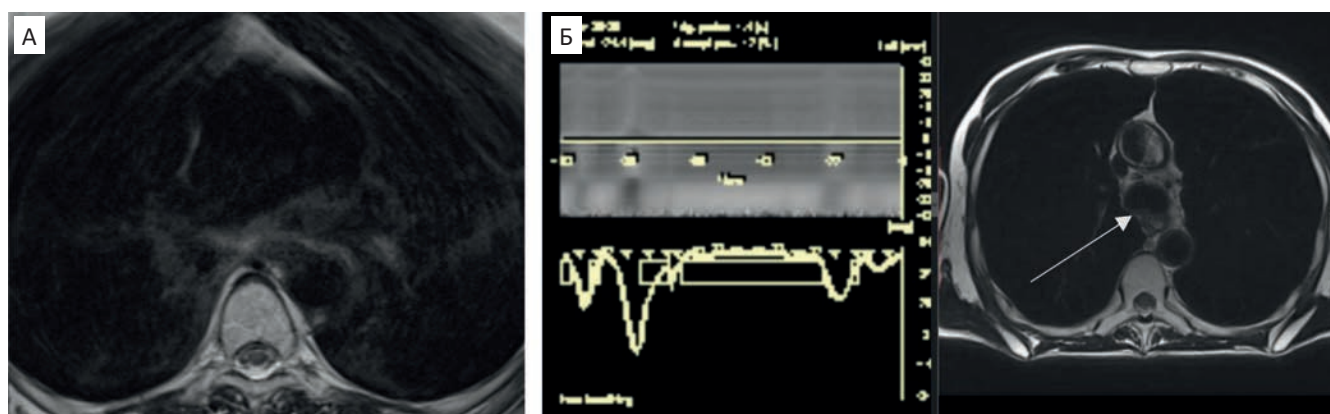


Рис. 12. А — T_2 -ВИ без кардиосинхронизации, структура пищевода не дифференцируется;
Б — T_2 -ВИ с кардиосинхронизацией, пищевод четко дифференцируется (стрелка)

Fig. 12. А — T_2 -WI without cardiosynchronization, the structure of the esophagus is not differentiated;
Б — T_2 -WI with cardiosynchronization, the esophagus is clearly differentiated (arrow)

По литературным данным, чувствительность, специфичность и точность МРТ для N-критерия составляет 25–62 %, 67–88 % и 56–77 % соответственно [19, 20, 22], однако использование усовершенствованных протоколов позволяет повысить диагностическую точность до 95–96 % [27]. В нашей работе получены практические идентичные результаты: общая чувствительность метода МРТ для критерия N составила 70,4 %, общая специфичность — 87,3 %, точность 83,9 %. С учетом представленных результатов, мы пришли к выводу, что МРТ по традиционной методике имеет среднюю диагностическую ценность для стадирования лимфатических узлов у больных раком пищевода, которая потенциально может быть повышена за счет оптимизации протокола сканирования.

В представленном исследовании общая чувствительность метода КТ в определении N-стадии была достаточно высокой — 73,6 %, общая специфичность — 88,7 %. Наше исследование показало более высокую диагностическую ценность КТ в определении состояния лимфатических узлов по сравнению с данными мета-анализа [11], в котором сообщается о чувствительности 50 % (95 % ДИ 41–60 %) и специфичности 83 % (95 % ДИ 77–89 %). Однако метод показал достаточно низкую чувствительность в определении стадии N₃ (54 %), это связано с использованием единственного критерия — размера лимфатического узла, а ложноположительные результаты связаны с тем, что увеличенные воспалительные узлы интерпретировались как злокачественные [28]. В работе [20] установлено, что КТ имеет общую точность 69 % для выявления увеличения узла, однако только 38 % выявленных увеличенных узлов были злокачественными, а 57 % узлов нормального размера содержали опухоль. В нашей работе была определена более высокая точность в выявлении лимфатических узлов (83,5 %), что более вероятно обусловлено использованием протокола с меньшей толщиной среза 1,25 мм, в более ранних работах она составляла 5 мм.

Поражение регионарных лимфатических узлов в настоящее время оценивается с помощью эндо-УЗИ, КТ и/или ПЭТ/КТ (с использованием ФДГ) [29]. Преимуществом эндо-УЗИ является то, что в ходе той же процедуры можно получить материал для цитологического исследования методом тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ). Поэтому в ряде работ были показаны лучшие результаты эндо-УЗИ с ТАБ по сравнению со стандартной эндо-УЗИ для определения N-критерия [30, 31]. Однако, как и при T-критерия, ценность эндо-УЗИ для определения N-критерия ограничена, если опухоль имеет стенозирующий характер и затрудняет визуализацию при взятии материала. Кроме того, параэзофагеальные лимфатические узлы могут быть исследованы путем ЭУС-тонкоигльной би-

опсии в случаях, когда узлы не расположены слишком близко к опухоли, в противном случае пункция лимфатического узла через первичную опухоль приведет к высокой вероятности ложнопозитивного результата [7].

В работе Luketich et al. [32] точность эндо-УЗИ в диагностике метастазов в лимфатических узлах составила 65 %, а для метастазов в лимфатических узлах небольшого размера (<1 см) — до 44 %. По полученным нами данным, средняя чувствительность метода эндо-УЗИ составила 67,1 %, средняя специфичность — 86,7 %, средняя точность 81,1 %, что ниже результатов данного исследования. Это может быть связано с некоторым техническим усовершенствованием аппаратуры, использованной в нашем исследовании. Кроме того, стоит отметить, что в крупном мета-анализе van Vliet и соавт. [40] было показано, что эндо-УЗИ с ТАБ имеет более высокую ценность (суммарная чувствительность 80 %, специфичность 70 %), позволяя уточнить морфологическое изменение лимфатического узла.

Заключение

Таким образом, по нашим данным использование оптимизированного протокола МРТ в диагностике опухолей пищевода демонстрирует высокие показатели средней чувствительности, специфичности и точности в определении критерия T в сравнении с КТ и умеренные по сравнению с эндо-УЗИ. T₁, T₂ и T_{4a} критерии явились наиболее трудными аспектами для достоверного определения методом МРТ, что по всей вероятности, связано трудностями дифференцировки на фоне перитуморозного отека.

МРТ показало сопоставимые с КТ и эндо-УЗИ результаты в определении критерия N. Умеренно высокая эффективность МРТ в определении как наличия метастатического поражения лимфатических узлов (категория N₁–N₃), так и его отсутствия (N₀) связана, вероятно, со сложностью зональной дифференцировки и определения структуры лимфатических узлов данной локализации (клетчатка средостения), невозможностью полного устранения кардиальных и дыхательных артефактов, малым полем сканирования для T₂-ВИ с высоким разрешением, связанным с длительным временем сканирования.

Полученные в настоящем исследовании результаты преимущественно соответствуют данным литературы. К сожалению, из-за неоднородности методик МРТ, используемых в различных работах и исследованиях, прямое сопоставление результатов или проведение статистического мета-анализа затруднено.

Данное исследование можно рассматривать как представление опыта использования оптимизированного протокола МРТ в определении критериев T и N рака пищевода с сопоставлением воз-

возможностей МРТ с другими модальностями лучевой диагностики.

Проблема повышения диагностической эффективности метода МРТ в диагностике опухолей пищевода является одним из приоритетных направлений в онкологии. В частности, актуальным является автоматизация и использование нейронных сетей для градиентной оценки глубины опухолевой инвазии и вторичного поражения лимфатических узлов.

Также целесообразно продолжить дальнейшие исследования для глубокого изучения и внедрения МРТ-исследования пищевода в клиническую практику.

Список литературы/References

- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035010>.
- Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.
- Kumbasar B. Carcinoma of esophagus: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol*. 2002;42(3):170-80. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00030-X).
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA A Cancer J Clinicians*. 2012;62(1):10-29. <https://doi.org/10.3322/caac.20138>.
- Wu L-F. Preoperative TN staging of esophageal cancer: Comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *WJG*. 2003;9(2):219. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i2.219>.
- Omlou Jikke MT, Lagarde SM, Hulscher Jan BF, et al. Extended Transthoracic Resection Compared With Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Mid/Distal Esophagus: Five-Year Survival of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2007;246(6):992-1001. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815c4037>.
- Gress FG, Savides TJ. Endoscopic ultrasonography, 2nd ed. Chichester, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2009. ISBN 978-1-4051-5722-3.
- Sakurada A, Takahara T, Kwee TC, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer. *Eur Radiol*. 2009;9(6):1461-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1291-4>.
- Kim TJ, Kim HY, Lee KW, et al. Multimodality Assessment of Esophageal Cancer: Preoperative Staging and Monitoring of Response to Therapy. *RadioGraphics*. 2009;29(2):403-21. <https://doi.org/10.1148/rg.292085106>.
- Oberholzer K, Pohlmann A, Schreiber W, et al. Assessment of tumor microcirculation with dynamic contrast-enhanced MRI in patients with esophageal cancer: Initial experience. *Mag Res Imaging*. 2008;27(6):1296-301. <https://doi.org/10.1002/jmri.21305>.
- Van Vliet PM, Heijenbroek-Kal MH, Hunink MGM, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98(3):547-57. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604200>.
- Giovagnoni A, Valeri G, Ferrara C. MRI of esophageal cancer, *Abdom Imaging*. 2002;27(4):361-6. <https://doi.org/10.1007/s00261-001-0161-1>.
- Räsänen JV, Sihvo IT, Knuuti MJ, et al. Prospective Analysis of Accuracy of Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and Endoscopic Ultrasonography in Staging of Adenocarcinoma of the Esophagus and the Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):954-60. <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.12.002>.
- Nishimura H, Tanigawa N, Hiramatsu M, et al. Preoperative Esophageal Cancer Staging: Magnetic Resonance Imaging of Lymph Node with Ferumoxtran-10, an Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide. *J Amer Coll Surg*. 2006;202 (4):604-11. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.12.004>.
- Мутовкина НИ, Черемисин ВМ, Камышанская ИГ, др. Оценка эффективности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в определении Т-стадии плоскоклеточного рака пищевода (предварительное исследование). *Медицина: теория и практика*. 2023;8(4):127-235. Mutovkina NI, Cheremisin VM, Kamyshanskaya IG, et al. Evaluation of the effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging in determining the T-stage of squamous cell carcinoma of the esophagus (preliminary study). *Medicine: Theory and Practice*. 2023;8(4):127-235. <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.51.34.016>.
- Черная АВ, Карханова АГ, Мутовкина НИ. Лучевая диагностика заболеваний пищевода при злокачественных и доброкачественных изменениях. СПб., 2021. Chernaya AV, Karkhanova AG, Mutovkina NI. Radiation diagnosis of esophageal diseases with malignant and benign changes. Saint-Petersburg, 2021.
- Трофимова ТН, Карлова НА, Зорин ЯП и др. Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения. т. 7, 7 тт. СПб., 2023. Trofimova TN, Karlova NA, Zorin YaP, et al. Modern standards of ray image analysis and principles of conclusion construction. Vol. 7, 7 tt. Spb. 2023.
- Брайерли ДЖД, Господарович МК, Виттекинд К. TNM: Классификация злокачественных опухолей. М., 2018. Brierly JD, Gospodarovich M K, Wittekind K. TNM: Classification of malignant tumors. М., 2018.
- Jamil LH, Gill RS, Wallace MB. Staging and restaging of advanced esophageal cancer. *Current Opinion in Gastroenterol*. 2008;24(4):530-4. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283025c91>.
- Schoofs N, Bisschops R, Prenen H. Progression of Barrett's esophagus toward esophageal adenocarcinoma: an overview. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):1-6. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0091>.
- Takashima S, Takeuchi N, Shiozaki H, et al. Carcinoma of the esophagus: CT vs MR imaging in determining resectability. *Am J Roentgenol*. 1991;156(2):297-302. <https://doi.org/10.2214/ajr.156.2.1898802>.
- Quint LE. Staging esophageal cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8(Special Issue A):S33-S42. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.9007>.
- Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *WJG*. 2008;14(10):1479. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1479>.
- Van Vliet EPM, Eijkemans MJC, Poley J-W, Steyerberg EW, et al. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;63(7):938-47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.01.053>.
- Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol*. 2002;41(2):161-7. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(01\)00418-1](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(01)00418-1).
- Kelly S. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*. 2001;49(4):534-9. <https://doi.org/10.1136/gut.49.4.534>.

27. Mizowaki T, Nishimura Y, Shimada Y, et al. Optimal size criteria of malignant lymph nodes in the treatment planning of radiotherapy for esophageal cancer: Evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5):1091-8. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00425-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00425-7).
28. Gupta R, Rankin S. Staging of esophageal cancer. *Cancer Imaging. 7 Spec No A(Special issue A):S63-6.10.* <https://doi.org/1102/1470-7330.2002.0001>.
29. Diederich S. Staging of esophageal cancer. *Cancer Imaging. 2007;7(Special issue A):S63-S66.* <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.9003>.
30. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2001;53(7):751-7. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.112741>.
31. Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, et al. The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: A single-center experience. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2001;54(6):714-9. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.119873>.
32. Luketich J D, Schauer P, Landreneau R, et al. Minimally invasive surgical staging is superior to endoscopic ultrasound in detecting lymph node metastases in esophageal cancer. *J Thor Cardiovasc Surg.* 1997;114(5):817-23. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70086-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70086-2).

Вклад авторов

Мутовкина Н.И., Захарова А.В.: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация полученных данных.

Гришко П.Ю., Трофимов С.Л., Сидорова А.Н.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь.

Камышанская И.Г., Марченко Н.В., Мищенко А.В., Черемисин М.В.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь, редактирование.

Authors' contributions

Mutovkina N.I., Zakharova A.V.: review of publications on the topic of the article, development of the article design, writing the text of the article, analysis and interpretation of the data obtained.

Grishko P.Yu., Trofimov S.L., Sidorova A.N.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance.

Kamyshanskaya I.G., Marchenko N.V., Mishchenko A.V., Cheremisin M.V.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance, editing.

Information about the authors

Natalia I. Mutovkina, <https://orcid.org/0000-0003-1993-3516>,

Irina G. Kamyshanskaya, <https://orcid.org/0000-0002-8351-9216>

Andrey V. Mishchenko, <https://orcid.org/0000-0002-5543-8435>

Vladimir V. Cheremisin — <https://orcid.org/0000-0003-1402-2844>

Anna V. Zakharova, <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>

Pavel Y. Grishko, <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>

Stanislav L. Trofimov, <https://orcid.org/0000-0002-5321-370X>

Aleksandra N. Sidorova, <https://orcid.org/0000-0001-8286-8302>

Natalia V. Marchenko, <https://orcid.org/0000-0002-2684-9980>

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: 12.04.2024.

Принята к публикации: 13.10.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article.

Received: 12.04.2024.

Accepted for publication: 13.10.2024.

Published online: 26.12.2024.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ВЫСОКОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ И НЕ КОНТРОЛИРУЕМЫМ КАРЦИНОИДНЫМ СИНДРОМОМ

Соловьева Л.А.¹✉, Поликарпов А.А.¹, Попов С.А.¹, Шаповал С.В.¹, Руткин И.О.¹, Гранов Д.А.^{1,2}

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

² Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

✉ Соловьева Людмила Александровна, solovyova.lyudmila@gmail.com, +79602465528

РЕФЕРАТ

Введение: Процент выявления нейроэндокринных опухолей (НЭО) с каждым годом растет. При этом все чаще диагноз устанавливается на поздних стадиях, когда заболевание манифестирует проявлениями карциноидного синдрома (КС) и сопутствующими ему осложнениями. На сегодняшний день требуется систематизация подходов к диагностике и лечению группы пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением НЭО.

Материал и методы: Выполнена ретроспективная оценка результатов лечения пациентов с билобарным метастатическим поражением печени НЭО на фоне не контролируемого КС в 2010–2023 гг. В исследование включено 10 пациентов с НЭО G1 — 4 пациента, с G2 — 6. В структуре выборки по локализации первичного очага выделено: поджелудочная железа (n = 7), тонкая кишка (n = 3). До начала регионарной химиотерапии первичный очаг удален у 1 пациента. Средний возраст пациентов из выборки составил 31,3 года.

С целью оценки результатов пациентам выполнялась МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным усилением, ПЭТ/КТ всего тела с ⁶⁸Ga-DOTA TATE/NOC. Все пациенты из группы получали терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия. Двое из них дополнительно получали эверолимус 10 мг в сутки.

Ведущий метод эмболизации — масляная химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) суспензией доксорубина 50–100 мг или митомицина С 10–20 мг со сверхжидким липидолом 5–8 мл, затем добавление коллагеновой губки 0,25–0,5 см³ в сосуды опухоли до редукции кровотока. Курсы проводились 1 раз в 2 месяца. Оценка проводимого лечения осуществлялась по данным объективного осмотра (ECOG 0), характеру жалоб, данным инструментальной диагностики (МСКТ с внутривенным контрастированием).

Результаты: Оценка после проводимой регионарной химиотерапии: частичный ответ у одного пациента; стабилизация у семерых; прогрессирование у двух пациентов (по mRECIST). Средний уровень серотонина до ХЭПА составил 936,5 нг/мл; после двух курсов отмечено достоверное снижение до 282,1 нг/мл (p < 0,05). После стабилизации заболевания 6 пациентам удален первичный очаг, пациентам выполнены циторедуктивные атипичные резекции печени (n = 4) и MBA (n = 1). В настоящее время умерло трое больных, средняя продолжительность жизни умерших 64 мес. Живы семеро пациентов в сроки от 30 до 134 (медиана 84) мес.

Выводы: ХЭПА в лечении пациентов с НЭО с гиперпродукцией гормонов и с проявляющимся КС, не купированным аналогами соматостатина, дает клиническое и рентгенологическое улучшения у 80 % пациентов. Дальнейшие циторедуктивные вмешательства позволяют продлить медиану общей выживаемости (ОВ) до 84 мес.

Ключевые слова: внутриартериальная химиоэмболизация, нейроэндокринные опухоли, карциноидный синдром, метастатическое поражение печени

Для цитирования: Соловьева Л.А., Поликарпов А.А., Попов С.А., Шаповал С.В., Руткин И.О., Гранов Д.А. Комбинированное лечение пациентов с метастатическим поражением печени нейроэндокринными опухолями, сопровождающимися высокой гормональной активностью и не контролируемым карциноидным синдромом. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):86-92. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-86-92>

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE LIVER METASTASES ACCOMPANIED BY HIGH HORMONAL ACTIVITY AND UNCONTROLLED CARCINOID SYNDROME

Lyudmila A. Solovyova¹✉, Alexey A. Polikarpov¹, Sergey A. Popov¹, Sergey V. Shapoval¹, Igor O. Rutkin¹, Dmitry A. Granov^{1,2}

¹ A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., p. Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, Russia, 197022

✉ Lyudmila A. Solovyova, solovyova.lyudmila@gmail.com, +79602465528

ABSTRACT

Introduction: The percentage of cases of neuroendocrine tumors (NET) is growing every year. Moreover, the diagnosis is often made in the later stages, when the disease manifests itself with manifestations of carcinoid syndrome (CS) and its accompanying indications. Today, there is a need to systematize approaches to diagnosis and individual groups of patients with unresectable metastatic lesions of NETs.

Material and methods: A retrospective assessment of the results of treatment of patients with bilobar metastatic liver disease NET on the background of uncontrolled CS was performed in the period from 2010 to 2023. The study included 10 patients with NET

G1 — 4 patients, G2 — 6. The sampling structure according to the location of the primary lesion was divided into: pancreas ($n = 7$), small intestine ($n = 3$). Before the start of regional chemotherapy, the primary lesion was removed in 1 patient. The average age of the patients in the sample was 31.3 years.

In order to evaluate the results, patients underwent SCT of the abdominal cavity and chest with intravenous enhancement, PET/CT of the whole body with ^{68}Ga -DOTA TATE/NOC. All patients in the group received therapy with long-acting somatostatin analogues. Two of them additionally received everolimus 10 mg per day.

The leading method of embolization is oil TACE with a suspension of doxorubicin 50–100 mg or mitomycin C 10–20 mg with superfluid lipiodol 5–8 ml, then adding a collagen sponge 0.25–0.5 cm^3 into the tumor vessels until blood flow is reduced. Courses were held once every 2 months. The evaluation of the treatment was carried out according to an objective examination (ECOG 0), the nature of the complaints, and instrumental diagnostic data (CT with intravenous contrast).

Results: Evaluation after regional chemotherapy: partial response in one patient; stabilization in seven; progression in two patients (according to mRECIST). The average serotonin level before CEPA was 936.5 ng/ml; after two courses there was a significant decrease to 282.1 ng/ml ($p < 0.05$). After stabilization of the disease, the primary lesion was removed in 6 patients; patients underwent cytoreductive atypical liver resection ($n = 4$) and MVA ($n = 1$). Currently, three patients have died, the average life expectancy of the deceased is 64 months. Seven patients were alive for periods ranging from 30 to 134 (median 84) months.

Conclusions: TACE in the treatment of patients with NETs that cause hyperproduction of hormones, manifested by CS and not relieved by somatostatin analogues, provides clinical and radiological improvements in 80 % of patients. Further cytoreductive interventions can extend the median overall-survival (OS) to 84 months.

Key words: intra-arterial chemoembolization, neuroendocrine tumors, carcinoid syndrome, liver metastases

For citation: Solovyova L.A., Polikarpov A.A., Popov S.A., Shapoval S.V., Rutkin I.O., Granov D.A. Combined Treatment of Patients with Neuroendocrine Liver Metastases Accompanied by High Hormonal Activity and Uncontrolled Carcinoid Syndrome. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):86-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-86-92>

Введение

Заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) увеличилась за последние несколько десятилетий. Согласно базе данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов SEER, отмечается шестикратное увеличение уровня заболеваемости НЭО с поправкой на возраст в период с 1973 по 2012 г. [1, 2].

НЭО желудочно-кишечного тракта часто секретируют серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывая типичные проявления карциноидного синдрома (КС) [3]. КС — наиболее частое проявление гормональной активности НЭО, ярче всего протекающий при первичной локализации опухоли в тонкой кишке и/или сопровождающийся метастатическим поражением печени, вероятно, из-за эктопической секреции серотонина [4–6].

Классически, КС характеризуется наличием экстракардиальных и/или кардиальных проявлений. К первой группе относят следующие признаки: диарея (78 %), гиперемия кожи (78 %), астмоподобные симптомы (12 %), пеллаграподобные поражения кожи с гиперкератозом и пигментацией (1 %) [7].

Сердечные проявления встречаются в среднем в 40 % случаев — поражение клапанного аппарата (трикуспидальная регургитация, трикуспидальный стеноз, легочная регургитация, легочный стеноз (25–59 %) чаще, чем митральная регургитация) [8]. Без специфического лечения симптомы КС достаточно трудно контролировать.

К наиболее характерным проявлениям КС относится повышение уровня серотонина. Также к маркерам оценки течения заболевания и эффективности лечения относят: продукт распада серотонина 5-гидроксииндолуксусная кислота в моче (5-ГИУК); избыточное выделение предшественника серотонина 5-гидрокситриптофан, простагландины, тахикинины [9].

С широким распространением аналогов соматостатина, медикаментозное лечение НЭО стало доступным и эффективным. Однако в ряде случаев применение препаратов данной группы в лечении высокоактивных гормональных НЭО с метастатическим поражением печени может привести к резистентности. При этом длительное лечение не может предотвратить пагубное влияние избытка гормонов на все системы организма [10, 11].

Несмотря на значительные достижения в лечении НЭО, характеристика опухолей и их гормональная активность требуют не только системного подхода, но и возможности применения локальных методов воздействия на опухоль. Использование интервенционной радиологии, в частности внутриартериальной химиоэмболизации, радиочастотная абляция (РЧА) и микроволновая абляция (МВА), позволяет воздействовать на опухоль непосредственно, тем самым снижая проявления КС [5, 12].

Цель работы: демонстрация собственного опыта лечения пациентов с метастатическим поражением печени НЭО на фоне высокой гормональной активности, сопровождающейся КС, не купируемым аналогами соматостатина.

Материал и методы

Выполнена ретроспективная оценка результатов лечения 10 пациентов с билобарным метастатическим поражением печени НЭО на фоне не контролируемого стандартной биотерапией КС в период с 2010 по 2023 гг. Из них с G₁ — 4 пациентов, G₂ — 6. В структуре выборки по локализации первичного очага выделено: поджелудочная железа ($n = 7$), тонкая кишка ($n = 3$). До начала регионарной химиотерапии первичный очаг удален у 1 пациента (табл. 1). Средний возраст пациентов из выборки составил 31,3 года.

С целью оценки результатов пациентам выполнялась многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ КТ всего тела с ^{68}Ga -DOTA TATE/NOC).

Все пациенты из представленной группы получали терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия. Двое из них дополнительно получали эверолимус 10 мг в сутки (от 6 до 14 мес, в среднем 9 мес до начала курса внутриартериальной химиоэмболизации). При этом КС не купировался.

Пациентам выполнялась селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий. Ведущий метод эмболизации — масляная химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА). Метод подразумевает собой селективное введение суспензии доксорубина 50–100 мг или митомидина С 10–20 со сверхжидким липидолом 5–8 мл, затем добавление коллагеновой губки 0,25–0,5 см³ в сосуды опухоли до редукции кровотока [6, 9]. Курсы проводились 1 раз в 2 месяца.

Оценка проводимого лечения осуществлялась по характеру жалоб, данным инструментальной диагностики (МСКТ с внутривенным контрастиро-

ванием) и биохимических маркеров. Оценка статистических показателей осуществлена с использованием программы STATISTICA.

Результаты

Средний уровень серотонина до ХЭПА составил 936,5 нг/мл; после двух курсов отмечено достоверное снижение до 282,1 нг/мл ($p < 0,05$). После стабилизации заболевания 6 пациентам удален первичный очаг, пациентам выполнены циторедуктивные атипичные резекции печени ($n = 4$) и МВА ($n = 1$). В настоящее время умерло трое больных, в сроки 7, 43 и 142 месяца. Живы семеро пациентов, сроки от 16 до 134 мес (в среднем 43 мес. табл. 1).

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 31 г. (табл. 1, № 6) впервые обратилась к гастроэнтерологу осенью 2021 г. с жалобами на диарею до 6–8 раз в сутки, периодические боли в верхних отделах живота.

При обследовании билобарно множественные очаговые изменения печени. Учитывая данные исследований и клиническую картину, онкологом по месту жительства заподозрен КС. При дообследовании специфические маркеры от 31.03.2022:

Таблица 1. Оценка (mRECIST) после проводимой регионарной химиотерапии: частичный ответ у одного пациента; стабилизация у семерых; прогрессирование у двух пациентов

Table 1. Evaluation (mRECIST) after regional chemotherapy: partial response in one patient; stabilization in seven; progression in two patients

№	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Локализация/ Localization	Серотонин до ХЭПА/ Serotonin before TACE	Кол-во ХЭПА/ Quantity TACE	Серотонин по- сле 2-й ХЭПА/ Serotonin after second TACE	Удаление пер- вичного очага/ Resection of the primary lesion	Исход/ Result
1. Т.	жен/ female	19	Тонкая кишка/ Small intestine	1227	4	406	Да (до ХЭПА)/ Yes (before TACE)	Жива 16 мес/ Alive 16 months
2. Л.	жен/ female	25	Головка поджелу- дочной железы/ Head of the pancreas	370	1	180	нет	Жива 60 мес/ Alive 60 months
3. Я.	жен/ female	26	Головка поджелу- дочной железы/ Head of the pancreas	366	2	23	нет	Жива 134 мес/ Alive 134 months
4. М.	жен/ female	29	Хвост поджелудоч- ной железы/ Tail of the pancreas	431	7	900	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Жива 44 мес/ Alive 44 months
5. С.	муж/ male	31	Тело поджелудоч- ной железы/ Body of the pancreas	760	3	210	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Жив 79 мес/ Alive 79 months
6. М.	жен/ female	31	Тонкая кишка/ Small intestine	1495	3	475	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Жива 30 мес/ Alive 30 months
7. Н.	жен/ female	45	Тонкая кишка/ Small intestine	1598	4	102	нет	Жива 56 мес/ Alive 56 months
8. А.	муж/ male	35	Головка поджелу- дочной железы/ Head of the pancreas	1025	3	330	нет	Умер через 7 мес/ Died after 7 months
9. С.	муж/ male	36	Хвост поджелудоч- ной железы/ Tail of the pancreas	978	18	106	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Умер через 43 мес/ Died after 43 months
10. Т.	жен/ female	36	Хвост поджелудоч- ной железы/ Tail of the pancreas	1115	17	89	Да (после ХЭПА)/ Yes (after TACE)	Умер через 142 мес/ Died after 142 months

Серотонин 1495 нг/мл, 5-ГИУК — 188,9 нг/мл, Хромогранин А — 700 мкг/л.

Нарастание симптоматики в виде приступов жара, покраснения лица, повышенной утомляемости, учащенного сердцебиения, инспираторной одышки при минимальной физической нагрузке, отёков ног, тошноты со рвотой. Ввиду ухудшения общего состояния первоначально консультирована кардиологом. По данным ЭхоКГ: КС с поражением клапанного аппарата сердца (трикуспидальная недостаточность 3–4 степени), тяжелый пульмональный стеноз, осложненный ХСН 2а ст., 1–2 ФК.

Получала консервативную терапию с незначительным положительным эффектом.

ПЭТ/КТ всего тела с ^{68}Ga -DOTA-TATE и DOTA-NOC от 13.04.2022: множественные очаговые изменения в печени, максимальными размерами в SII–III до 72×48×61 мм с SUV = 24,41. Очаги в брыжейке тонкой кишки (л/у?) до 16 мм SUV = 20,12 (рис. 1).

20.05.2022 выполнена трепано-биопсия печени под УЗ контролем. ГИ и ИГХ №52749 от 27.05.2022: гистологическая структура и иммунофенотип образования соответствуют метастазу нейроэндокринной опухоли G1 (NET, G1). Ki-67 — 2 %. Начата тера-

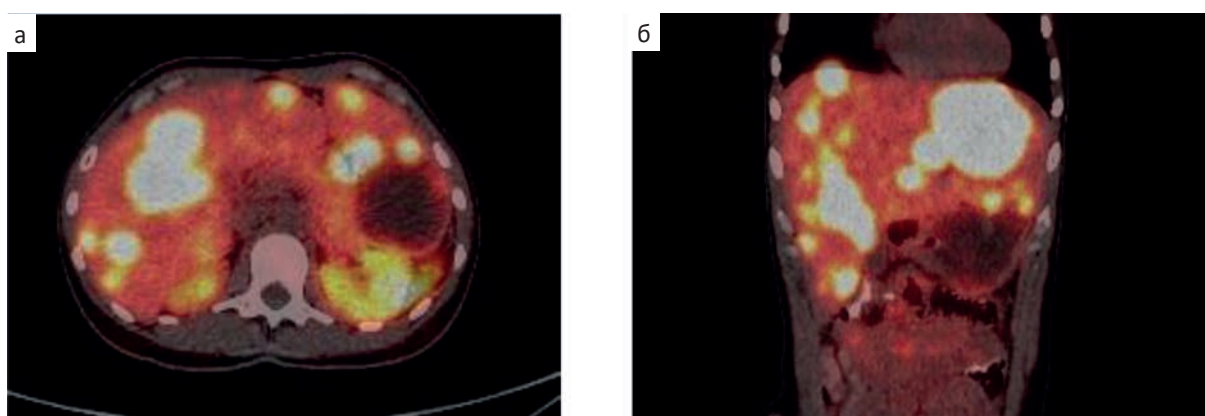


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC пациентки М., до начала лечения, № 6, табл. 1.

а — аксиальные срезы; б — коронарные срезы. Визуализируются множественные очаговые изменения в обеих долях печени от 20 до 75 мм в диаметре с высоким SUV = 24,4

Fig. 1. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-NOC of patient M., before treatment, №6, table 1. а — axial sections; б — coronal sections. Multiple focal changes are visualized in both lobes of the liver from 20 to 75 mm in diameter with a high SUV = 24,4

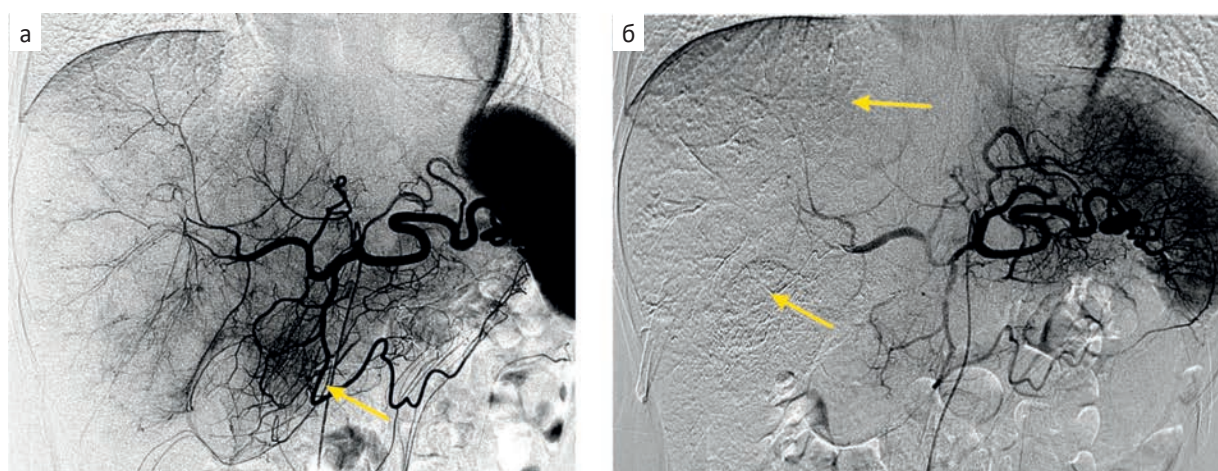


Рис. 2. Ангиограммы пациентки М., № 6, табл. 1. а — при целиакографии определяются множественные билобарные патологические образования смешанной васкуляризации без четких контуров из-за выраженного карциноидного синдрома и периферического артериального спазма; б — контрольная целиакография после химиоэмболизации правой печеночной артерии. Визуализируется плотное накопление химиоэмболизата (сверхжидкий липиодол + доксорубин) в патологических узлах правой доли (стрелки), обеднение периферического сосудистого рисунка после введения гемостатической губки

Fig. 2. Angiograms of patient M., № 6, table 1. а — celiacography reveals multiple bilobar pathological formations of mixed vascularization without clear contours due to severe carcinoid syndrome and peripheral arterial spasm; б — control celiacography after chemoembolization of the right hepatic artery. A dense accumulation of chemoembolic agent (superfluid lipiodol + doxorubicin) is visualized in the pathological nodes of the right lobe (arrows), depletion of the peripheral vascular pattern after the introduction of a hemostatic sponge

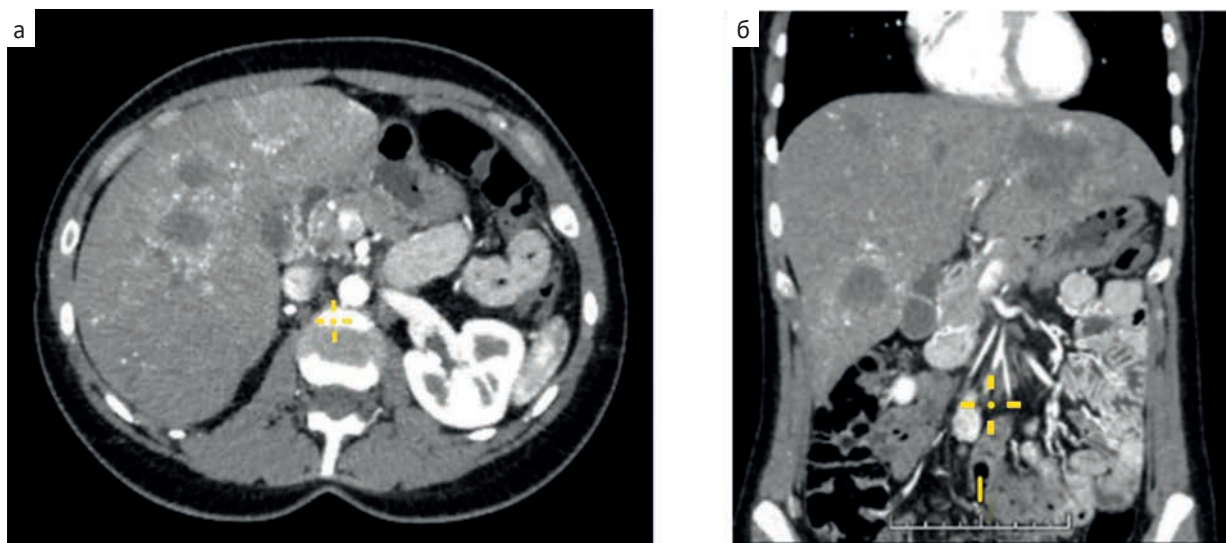


Рис. 3. Компьютерные томограммы пациентки М., № 6, табл. 1. а — аксиальные срезы; б — корональные срезы. В портальную фазу определяется накопление липиодола и уменьшение жизнеспособной ткани опухоли таргетных узлов обеих долей печени на 30 % (частичный ответ по mRECIST)

Fig. 3. Computer tomograms of patient M., № 6, table 1. a — axial sections; б — coronal sections. In the portal phase, accumulation of lipiodol and a decrease in viable tumor tissue of the target nodes of both lobes of the liver by 30 % are determined (partial response according to mRECIST)

пия аналогами соматостатина (ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней), без эффекта.

В декабре 2022 г. пациентка консультирована в РНЦ РХТ им. ак. А.М. Гранова. Выполнено два курса ХЭПА: 6 мл липиодола + 40 мг доксорубицина + 0,25 см³ коллагеновой губки до редукции кровотока (рис. 2 а, б).

КТ ОБП от 27.02.2023: стабилизация по mRECIST. Выполнен еще один курс ХЭПА в прежней схеме. По данным КТ от 03.05.2023: частичный ответ по очагам в печени и стабилизация по очагу в мезентериальной клетчатке (рис. 3 а, б).

Специфические маркеры от 23.05.23: хромогранин А — 270,50 нг/мл, серотонин — 475 нг/мл, 5-ГИУК — 18,02 мг/сут.

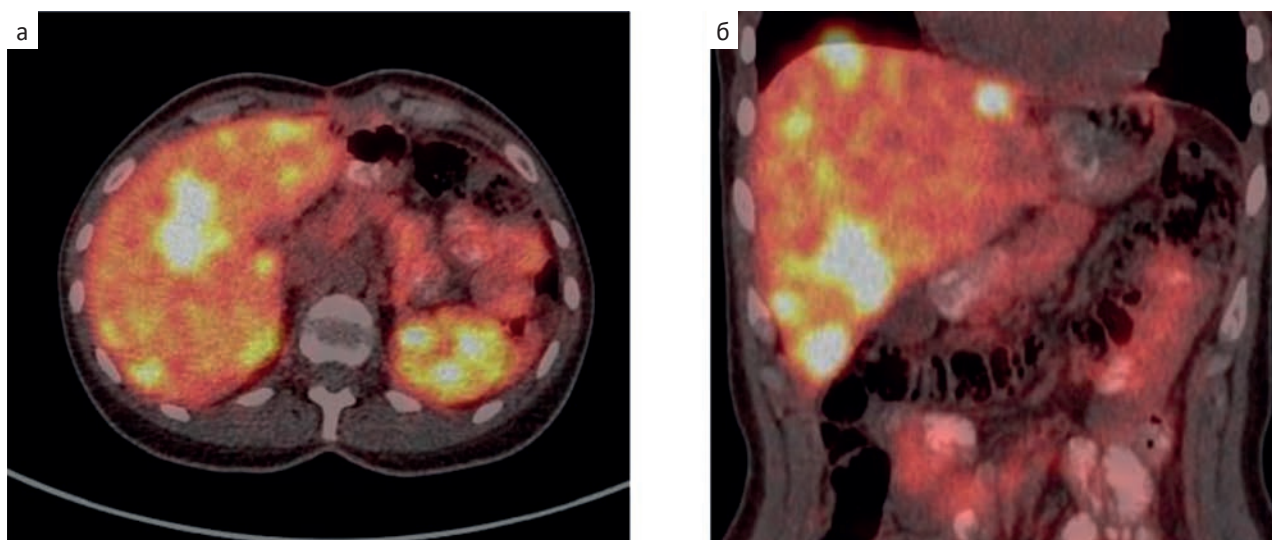


Рис. 4. Контрольная ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-NOC пациентки М., № 6, табл. 1, после 4 циклов химиоэмболизации и резекции печени. а — аксиальные срезы; б — коронарные срезы. Определяется уменьшение размеров таргетных очагов в правой доле печени до 35 мм наибольший и снижение SUV до 14. Внепеченочные метастазы и в левой доле отсутствуют

Fig. 4. Control PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTA-NOC of patient M., № 6, table 1, after 4 cycles of chemoembolization and liver resection. а — axial sections; б — coronal sections. There is a decrease in the size of target lesions in the right lobe of the liver to 35 mm at most and a decrease in SUV to 14. There are no extrahepatic metastases in the left lobe

ЭхоКГ от 06.04.2023: КС с поражением трикуспидального и пульмонального клапанов. ТС умеренный + ТН 2 ст. ПС значимый+ ПН 2 ст. Концентрическое ремоделирование ЛЖ. Легочная гипертензия 1 ст. Консультирована кардиологом по месту жительства — противопоказаний к оперативному лечению нет.

19.06.2023: Срединная лапаротомия, резекция тонкой кишки с опухолью, наложение тонкокишечного анастомоза, лимфодиссекция брыжейки тонкой кишки, удаление забрюшинных опухолей по ходу брыжейки тонкой кишки, лимфодиссекция верхней брыжеечной артерии, левосторонняя кавальная лобэктомия (SII–SIII).

Пациентка выписана на 11-е сутки послеоперационного периода. На сегодняшний день продолжает получать терапию синтетическими аналогами соматостатина 1 раз в 28 дней.

ПЭТ/КТ всего тела ^{68}Ga -DOTA-NOC от 01.02.2024: контрольные очаги локализуются в SVI со скинтиграфическими размерами 38×28 мм при SUV = 17,7 — без динамики. SV 13×10 мм, SUV = 14,2 — частичный регресс. SIV 19×17 мм, SUV = 16,5 — частичный регресс (рис. 4 а,б).

Специфические маркеры от 04.2024: хромогранин А — 205 нг/мл, серотонин — 875 нг/мл, 5-ГИУК — N.

Планируется выполнение хирургического вмешательства в объеме протезирования клапанного аппарата сердца, продолжение курсов ХЭПА и биотерапии аналогами соматостатина.

Обсуждение

НЭО — группа гетерогенных злокачественных новообразований, чаще всего поражающая органы желудочнокишечного тракта. С усовершенствованием и повсеместным распространением современных методов визуализации, в частности ПЭТ/КТ всего тела ^{68}Ga -DOTA-NOC/DOTA TATE, частота их выявления неуклонно растет. Как следует из табл. 1, все чаще заболевание встречается среди молодых людей. Средний возраст нашей выборки составил 31 год.

Наиболее частое первичное обследование для подтверждения диагноза НЭО с КС — оценка суточного содержания 5-ГИУК в моче, который имеет чувствительность 73–91 % [13] со специфичностью 100 %. Серотонин играет важную роль в механизме возникновения диареи при карциноидном синдроме из-за воздействия серотонина на моторику и секрецию кишечника. Также серотонин является важным медиатором фиброза как кардиального, так и экстракардиального, за счет активации рецепторов 5-HT2B [5]. При этом до 12–26 % НЭО разных первичных локализаций с гиперпродукцией серотонина не имеют проявлений КС [14]. ИБС при карциноидном синдроме обусловлена фиброзом эндокарда,

который включает в себя диффузное поражение клапанного аппарата, преимущественно справа. Высвободившиеся из опухоли вазоактивные продукты стимулируют пролиферацию миофибробластов, локальное отложение внеклеточного матрикса (коллагена, эластина), и как следствие обуславливают образование бляшек в эндокарде и клапанах, приводящее как к ретракции, так и к их утолщению [15]. Это подтверждается и нашим клиническим наблюдением (табл. 1, № 6, М.: ХСН 2. ФК 2).

Синтетические аналоги соматостатина продемонстрировали как антисекреторную, так и противоопухолевую активность в лечении данной группы пациентов. Данная терапия направлена на снижение гормональной активности опухоли, а вследствие купирования проявлений КС, и контроля роста опухоли. Однако в ряде случаев, данный формат терапии не позволяет успешно контролировать уровень гормональной активности с использованием стандартных доз этих препаратов на начальном этапе (20–30 % при КС) [16, 17]. Кроме того, у части пациентов, получающих лечение аналогами соматостатина, со временем развивается резистентность, требующая увеличения дозировки [18]. Так и в нашем случае, использование одних только аналогов соматостатина не позволяет полностью ликвидировать явления КС у всех 10 пациентов.

Своевременное комбинированное лечение, включающее в себя ХЭПА и циторедуктивные хирургические вмешательства, заметно улучшает пятилетнюю выживаемость по сравнению с 30 % в 1980 г. до 55 % в настоящее время [17], что подтверждается результатами нашего исследования (СПЖ = 50 мес). Поэтому крайне важно комплексно обследовать пациентов с КС на предмет сердечной патологии. В обязательный минимум входит эхокардиография, дуплексное сканирование сосудов шеи.

Заключение

За последние несколько лет произошел огромный рывок в лечении НЭО, как нефункциональных, так и НЭО, вызывающих гиперпродукцию гормонов, проявляющихся КС. На сегодняшний день достигнуто понимание в диагностике, патогенезе и контроле заболевания и подходам к лечению КС.

В лечении молодых пациентов с неконтролируемым КС необходим комплексный и индивидуальный подход. Создание практических, научно обоснованных рекомендаций в диагностике и лечении, формирование онкологической настороженности важно для оказания последовательной своевременной помощи, особенно когда пациенты первостепенно сталкиваются со специалистами первичного звена на этапе установления диагноза.

Список литературы / References

- Fernandes CJ, Leung G, Eads JR, et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(3):625-47. Epub 2022 Aug 30. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2022.06.002>.
- Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28:749-56.
- Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, et al. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1934-38. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031575>.
- Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, et al. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J*. 1954; 47:795-817. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(54\)90152-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(54)90152-0).
- Mota JM, Sousa LG, Riecheltmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancer-medicallscience*. 2016;10:662. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.662>
- Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, et al. Carcinoid heart disease. *Heart*. 2017; 103:1488-95. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311261>.
- Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:2191-205. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1236916>.
- Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment — «something in the way it moves». *Neuroendocrinology*. 2015;101:263-73. <https://doi.org/10.1159/000381930>.
- Boutzios G, Kaltsas G. Clinical syndromes related to gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Front Horm Res*. 2015;44:40-57. DOI: 10.1159/000382053.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaert J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- Алексеева ТР, Бельцевич ДГ, Бохан ВЮ и др. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство. Москва, 2021. Alekseeva TR, Beltsevich DG, Bokhyan VYu, et al. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment. Practical guide. Moscow, 2021 (In Russ.).
- Лысанюк МВ, Ромащенко ПН, Майстренко НА. Современные возможности и проблемные аспекты диагностики и лечения больных нейроэндокринными опухолями. Пермский медицинский журнал. 2022;39(5):58-68. Lysanyuk MV, Romashchenko PN, Maistrenko NA. Modern opportunities and problematic aspects of diagnostics and treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Perm Medical Journal*. 2022;39(5):58-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/pmj39558-68>.
- Попов СА, Павловский АА, Поликарпов АА и др. Новые возможности комплексного лечения метастатических и местнораспространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(4):493-8. Popov SA, Pavlovsky AA, Polikarpov AA, et al. New opportunities for comprehensive treatment of metastatic and locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Problems of Oncology*. 2018;64(4):493-8. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-493-498>.
- Zavras N, Schizas D, Machairas N, et al. Carcinoid syndrome from a carcinoid tumor of the pancreas without liver metastases: a case report and literature review. *Oncol Lett*. 2017; 13:2373-6. DOI: 10.3892/ol.2017.5678.
- Jensen RT, Norton JA, Oberg K. Neuroendocrine tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases*. Elsevier Saunders. 2016;501-41. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000300>.
- Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1945-55. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1945>.
- Перегудов НА, Фалалева ЛА, Сергеева ОН и др. Комбинированное хирургическое и интервенционно-радиологическое циторедукционное лечение больной с диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью подвздошной кишки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):92-100. Peregudov NA, Falaleeva LA, Sergeeva ON, et al. Combined Surgical/Interventional-Radiological Cytoreduction in a Patient with Disseminated Highly Differentiated Neuroendocrine Ileal Tumor. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;4(2):92-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-2-92-100>.
- Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103:125-38. <https://doi.org/10.1159/000443170>.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Lyudmila A. Solovyova, <https://orcid.org/0000-0002-7435-8326>.
Alexey A. Polikarpov, <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>.
Sergey A. Popov, <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>.
Sergey V. Shapoval, <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>.
Igor O. Rutkin, <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>.
Dmitry A. Granov, <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>.

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: 19.06.2024.

Принята к публикации: 07.08.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article.

Received: 19.06.2024.

Accepted for publication: 07.08.2024.

Published online: 26.12.2024.

СПАСИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ^{225}Ac -ПСМА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С АНЕМИЕЙ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

Кочетова Т.Ю.✉, Железнов А.А., Крылов В.В., Сигов М.А., Сидоренко Е.А., Иванов С.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королёва, 4

✉ Кочетова Татьяна Юрьевна, e-mail: tat_mail@inbox.ru, +79190345838

РЕФЕРАТ

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРПЖ) является финальным этапом прогрессирования заболевания. Современные подходы к лечению больных мКРПЖ включают в себя широкий спектр лекарственных препаратов (гормонотерапия, химиотерапия, PARP-ингибиторы, радионуклидная терапия остеотропным препаратом радия хлоридом ^{223}Ra , и таргетными радиолигандами (^{177}Lu -ПСМА и ^{225}Ac -ПСМА). На приведенном в статье клиническом примере показана этапность применения различных методов (линий) радионуклидной терапии в лечении пациента с мКРПЖ. Показана возможность успешного применения радиолигандной терапии ^{225}Ac -ПСМА у пациента со значительно сниженными гематологическими показателями на фоне роста уровня ПСА.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРПЖ), радионуклидная терапия, радиолигандная ПСМА-терапия, радия хлорид ^{223}Ra , ^{177}Lu -ПСМА, ^{225}Ac -ПСМА

Благодарность: Авторы выражают благодарность директору «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Каприну Андрею Дмитриевичу за административную поддержку исследования

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Железнов А.А., Крылов В.В., Сигов М.А., Сидоренко Е.А., Иванов С.А. Спасительная терапия ^{225}Ac -ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы в третьей линии радионуклидной терапии у пациента с анемией и тромбоцитопенией. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):93-99. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-93-99>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА | NUCLEAR MEDICINE

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-93-99>

SALVAGE THERAPY WITH ^{225}Ac -PSMA IN THIRD-LINE RADIONUCLIDE THERAPY IN PATIENT WITH ANEMIA AND THROMBOCYTOPENIA

Tatyana Yu. Kochetova✉, Alexander A. Zheleznov, Valery V. Krylov, Mikhail A. Sigov, Ekaterina A. Sidorenko, Sergey A. Ivanov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre; 4, Korolyova str., Obninsk, Russia 249036

✉ Tatyana Yu. Kochetova, e-mail: tat_mail@inbox.ru

ABSTRACT

Metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) is the final stage of this disease. Modern approaches to the treatment of the mCRPC patients include a wide range of drugs (hormonal therapy, chemotherapy, PARP inhibitors, radionuclide therapy with the osteotropic drug radium chloride ^{223}Ra and target radioligands (^{177}Lu -PSMA and ^{225}Ac -PSMA). The clinical example presented in the article shows the consistent application of various methods (lines) of radionuclide therapy in the treatment of a mCRPC patient. The possibility of successful use of radioligand therapy ^{225}Ac -PSMA in patients with significantly reduced hematological parameters against the background of a significant increase in the level of PSA.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), radionuclide therapy, radioligand PSMA therapy, radium chloride ^{223}Ra , ^{177}Lu -PSMA, ^{225}Ac -PSMA

For citation: Kochetova T.Yu., Zheleznov A.A., Krylov V.V., Sigov M.A., Sidorenko E.A., Ivanov S.A. Salvage Therapy with ^{225}Ac -PSMA in Third-Line Radionuclide Therapy in Patient With Anemia and Thrombocytopenia. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):93-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-93-99>

Введение

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРПЖ) является финальным этапом прогрессирования заболевания. Кастрационная резистентность развивается тогда, когда опухоль перестает отвечать на андроген-депривационную терапию (АДТ), и к этому моменту уже 84 % пациентов имеют отдаленные

метастазы [1]. Современные подходы к лечению больных мКРПЖ включают в себя широкий спектр лекарственных препаратов и методов. В этот список входит гормонотерапия (абиратерон, энзалутамид, апалутамид), химиотерапия (доцетаксел, кабазитаксел), PARP-ингибитор олапариб (при наличии мутаций BRCA). При метастазах в кости и отсутствии висцеральных метастазов применяется радия хлорид ^{223}Ra [2].

Радиолигандная терапия (РЛТ) занимает особую позицию в линиях терапии мКРРПЖ. Этот метод появился позже описанных выше способов лечения, и, по имеющимся данным, при определенных условиях он обладает наиболее мощным воздействием на опухолевые клетки, а, следовательно, с ним связаны ожидания максимальной эффективности [3, 4].

Суть метода РЛТ заключается в использовании меченных терапевтическими радионуклидами лигандов, тропных к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА), находящемуся на мембранах опухолевых клеток. После соединения лиганда с ПСМА образуется комплекс, который попадает внутрь клетки, и вместе с ним в опухолевую клетку попадает радионуклид, где реализуется его радиотерапевтическое действие. В реальной клинической практике применяются радиофармпрепараты (РФЛП) на основе β -излучающего ^{177}Lu и α -эмиттера ^{225}Ac . Поражающее действие α -частиц существенно выше, чем у β -частиц, что объясняет возможность эффективной терапии ^{225}Ac -ПСМА даже после неудачного применения ^{177}Lu -ПСМА [5].

Исходя из физических свойств радионуклида ^{225}Ac , можно предположить, что препарат на его основе будет наиболее эффективным радиотаргетным агентом для РЛТ при мКРРПЖ. ^{225}Ac является α -эмиттером с энергией распада 5,9351 МэВ и пробегом α -частицы в биологических тканях около 0,1 мм. Высокая линейная передача энергии, характерная для α -частиц, обеспечивает высокую биологическую эффективность. При этом малый пробег α -частицы определяет прецизионную точность поражения опухолевых клеток и низкий уровень побочного облучения костного мозга. Данное предположение подтверждается в ряде исследований [5].

Клинический случай

Пациент Е., 68 лет, диагноз — рак предстательной железы $\text{uT}_{3b}\text{N}_0\text{M}_1$. Подтвержден при биопсии в январе 2022 г. — ацинарная аденокарцинома, по шкале Глисон — 8 (4+4). Инициальный уровень простат-специфического антигена (ПСА) — 7 нг/мл. С 2022 г. по настоящее время непрерывно получает андроген-депривационную терапию (АДТ). На фоне АДТ в течение 7 мес отмечал снижение уровня ПСА: 04.08.22 — до 1,78 нг/мл. В дальнейшем отмечен рост уровня ПСА: 19.11.22 — 2,0 нг/мл, 13.03.23 — 2,2 нг/мл, 13.03.23 — 2,2 нг/мл, что по критериям PCWG3 является критерием кастрат-резистентности. Одновременно с ростом уровня ПСА у пациента появился и стал нарастать болевой синдром. 27.04.23 — консультирован в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. По данным контрольной остеосцинтиграфии (ОСГ), выявлено радиологическое прогрессирование (появление новых метастатических очагов в сравне-

нии с исследованием от 08.2022). Жалобы на боли в области левой нижней конечности, пояснице, уже требовали приема трамадола 100 мг 4 р/сутки, зафиксированы жалобы на учащенное мочеиспускание, ночью до 4 раз. На основании роста уровня ПСА (по критериям PCWG3 [6]), клинического ухудшения состояния (появление и нарастание болевого синдрома) и радиологического прогрессирования (появление новых очагов по данным ОСГ) было констатировано развитие мКРРПЖ.

Стандартом в данном случае является назначение химиотерапии доцетакселом, однако пациент отказался от предложенного варианта лечения, в связи с чем было рекомендовано лечение антиандрогенами нового поколения по месту жительства. При повторном обращении в МРНЦ выяснилось, что антиандрогены нового поколения пациент не получает. В этой ситуации, с учетом наличия позитивных по данным ОСГ множественных очагов в кости, кастрационной резистентности, отказа пациента от предложенной ему химиотерапии и недоступности антиандрогенов нового поколения, решением онкологического консилиума МРНЦ им. А.Ф. Цыба пациенту было рекомендовано проведение радионуклидной терапии радия хлоридом ^{223}Ra на фоне продолжения АДТ и терапии бисфосфонатами (золедроновая кислота 1 раз в 4 недели).

17.05.23 выполнено первое введение радия хлорида ^{223}Ra в стандартной дозировке 55 кБк/кг массы тела. Уровень ПСА на момент введения составлял 5,52 нг/мл. Общий анализ крови был в пределах нормы. Отмечены жалобы на боль в пояснице, в области таза слева. К моменту второго введения 14.06.23 уровень ПСА вырос до 6,39 нг/мл, изменений общего состояния, выраженности болевого синдрома и гематологических показателей выявлено не было.

03.07.23. При контрольной ОСГ с $^{99\text{mTc}}$ -пирфотехом, выполненной по месту жительства, выявлены множественные метастазы в позвоночнике, костях таза, нижней челюсти, грудине, правой плечевой кости, верхней трети левого бедра, описано появление новых очагов. Онкологическим консилиумом по месту жительства было установлено радиологическое прогрессирование и назначен энзалутамид 160 мг/сут, рекомендовано продолжить терапию золедроновой кислотой.

12.07.23 перед третьим введением радия хлорида ^{223}Ra уровень ПСА незначительно снизился (на 8 %), до 5,898 нг/мл (стабилизация), отмечено уменьшение болевого синдрома, доза трамадола снижена с 400 до 100 мг/сут, в общем анализе крови отклонений от нормы не выявлено.

К четвертому введению радия хлорида ^{223}Ra 09.08.23 уровень ПСА вырос до 8,684 нг/мл. В общем анализе крови впервые была выявлена анемия I степени по шкале NCI CTCAE v 5.0, снижение

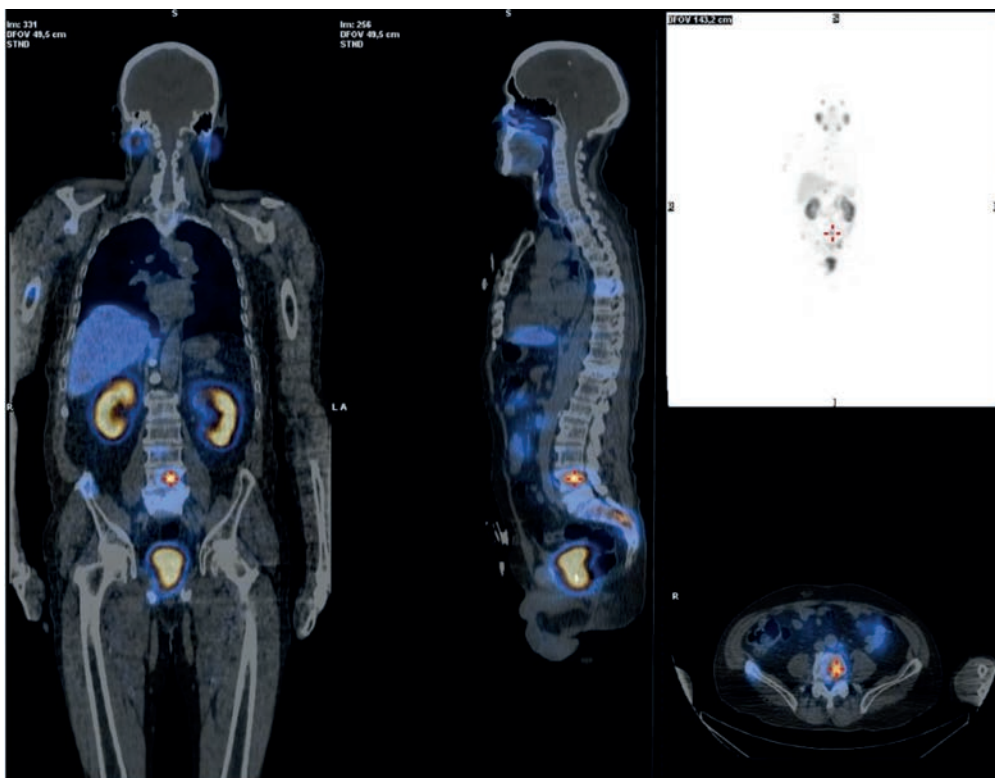


Рис. 1. ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА, визуализируются множественные очаги метастатического поражения костей с высокой экспрессией рецепторов ПСМА

Fig. 1. SPECT/CT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA, multiple foci of metastatic bone lesions with high expression of PSMA receptors are visualized

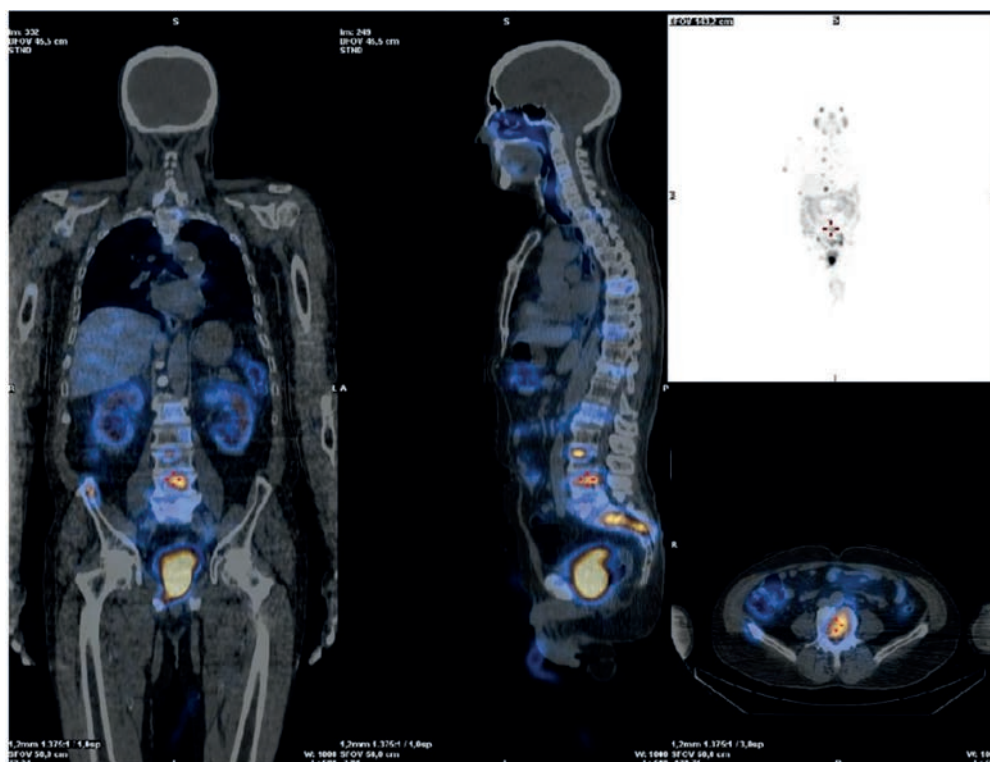


Рис. 2. Результаты контрольного ОФЭКТ/КТ через 24 часа после первого введения ^{177}Lu -ПСМА (7,5 ГБк). Визуализируются очаги с высоким накоплением ^{177}Lu -ПСМА в костной системе, в предстательной железе

Fig. 2. The results of a control CT scan 24 hours after the first administration of ^{177}Lu -PSMA (7.5 GBq). Foci with a high accumulation of ^{177}Lu -PSMA in the bone system and in the prostate gland are visualized

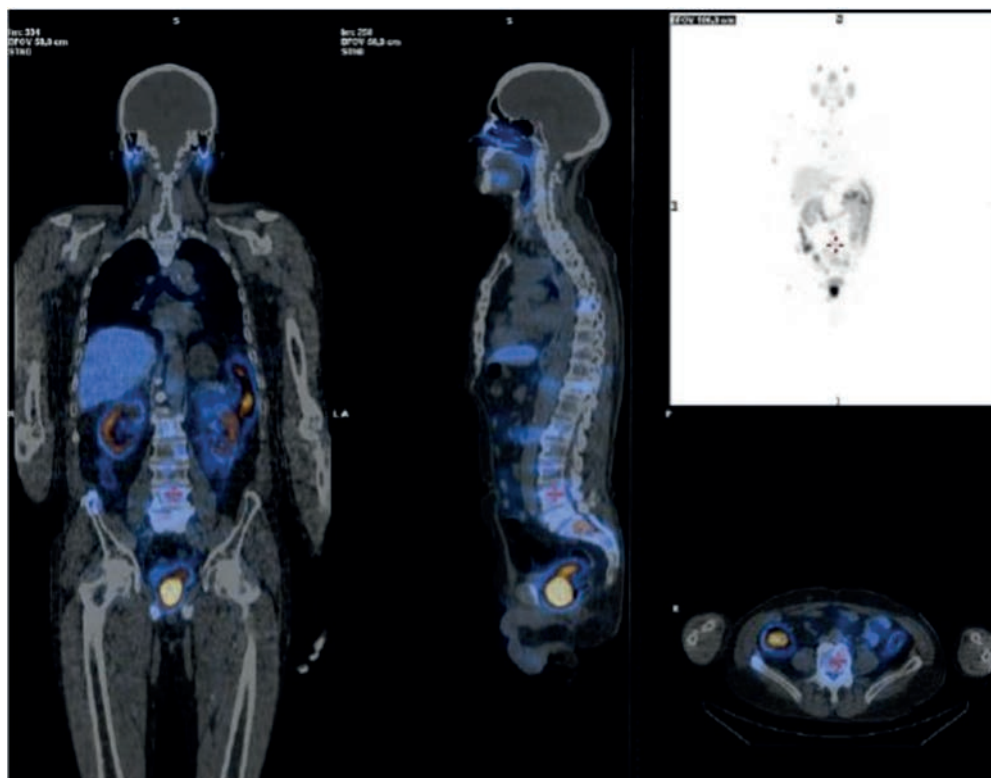


Рис. 3. Результаты ОФЭКТ/КТ через 24 часа после третьего введения ^{177}Lu -ПСМА (7,5 ГБк). Визуализируются ранее выявленные очаги накопления ^{177}Lu -ПСМА в костной системе, предстательной железе с тенденцией значительного снижения уровня накопления в них

Fig. 3. The results of a CT scan 24 hours after the third administration of ^{177}Lu -PSMA (7.5 GBq). Previously identified foci of accumulation of ^{177}Lu -PSMA in the bone system and prostate gland are visualized with a tendency to significantly decrease the level of accumulation in them

уровня гемоглобина до 115 г/л и эритроцитов до $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$.

Перед 5-м и 6-м введением радия хлорида ^{223}Ra (05.09.23 и 03.10.23) также отмечалось нарастание уровня ПСА (до 10,809 и 13,626 нг/мл соответственно), что соответствует критериям биохимического прогрессирования PCWG3. В общем анализе крови сохранялась анемия I степени (количество эритроцитов $3,65 \times 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина 115 г/л), новых нежелательных явлений не было выявлено, сохранялся умеренный болевой синдром (1–2 балла по ВАШ), без увеличения потребности в анальгетиках.

В связи с прогрессированием на фоне триплетной терапии (АДТ + энзалутамид + радия хлорид ^{223}Ra) пациенту вновь предложено проведение химиотерапии, от которой пациент повторно отказался, после чего ему было рекомендовано обследование для определения ПСМА-статуса опухоли и рестадирования. 24.10.23 была выполнена ОФЭКТ/КТ всего тела с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA (рис. 1). По результатам сканирования выявлены множественные очаги метастатического поражения костей с высокой и умеренной ПСМА-экспрессией. В связи с наличием у пациента более двух очагов с высокой

ПСМА-экспрессией и отсутствия клинически значимых метастатических очагов без накопления или с низким накоплением ПСМА, пациенту было рекомендовано проведение радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА на фоне продолжающейся гормонотерапии энзалутамидом и АДТ. Рекомендация основана на данных международных исследований [3].

02.11.23 был проведен 1-й курс радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА (7,5 ГБк). Уровень ПСА на момент 1-го введения составлял 17,36 нг/мл. В общем анализе крови сохранялась анемия (эритроциты — $3,63 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 124 г/л). При ОФЭКТ/КТ всего тела через 24 часа после введения ^{177}Lu -ПСМА визуализированы множественные очаги накопления в костной системе и в предстательной железе (рис. 2).

Через 4 недели выполнен контрольный анализ крови (27.11.23). Уровень ПСА составил 15,653 нг/мл. В общем анализе крови сохранялась анемия легкой степени (эритроциты — $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 124 г/л).

Второе введение ^{177}Lu -ПСМА (7,5 ГБк) выполнено через 6 недель и 6 дней (20.12.2023). На этот момент уровень ПСА составил 12,82 нг/мл (снижение на 26 %). В общем анализе крови сохранялась ане-

мия I степени (гемоглобин — 114 г/л, эритроциты — $3,37 \times 10^{12}/\text{л}$), выявлена лейкопения I степени по шкале NCI CTCAE v 5.0 (лейкоцитов до $3,88 \times 10^9/\text{л}$). При посттерапевтической ОФЭКТ/КТ сохранялись множественные очаги гиперфиксации ^{177}Lu -ПСМА в костной системе и предстательной железе с незначительным снижением накопления, новых очагов, признаков прогрессирования не выявлено. При контрольном общем анализе крови через 4 недели после введения впервые выявлена тромбоцитопения I степени по критериям NCI CTCAE v 5.0 (тромбоциты 158 тыс/мкл).

Третье введение ^{177}Lu -ПСМА (также 7,5 ГБк) было выполнено еще через 6 недель (31.01.24). На этот момент появились жалобы на слабость, сухость во рту, одышку при подъеме на 4 этаж. Уровень ПСА снизился до 7,51 нг/мл (снижение на 56 % по сравнению с 1-м введением, что соответствует положительному биохимическому ответу по критериям PCWG3). В общем анализе крови сохранялось снижение уровня гемоглобина до 116 г/л, количества эритроцитов — до $3,29 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов — до $3,66 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до 144 тыс/мкл (I степень токсичности). Через 24 часа при постте-

рапевтической ОФЭКТ/КТ всего тела отмечено сохранение ранее выявленных ПСМА-позитивных очагов с продолжающимся снижением уровня накопления, без признаков прогрессирования (рис. 3). Через 4 недели (22.02.24) в контрольном анализе крови отмечено дальнейшее снижение уровня ПСА до 5,85 нг/мл (на 67 % от начала терапии ^{177}Lu -ПСМА), в общем анализе крови анемия, дальнейшее снижение количества тромбоцитов до 124 тыс/мкл, без изменения степени токсичности по шкале NCI CTCAE.

Через 6 недель после 3-го курса терапии ^{177}Lu -ПСМА (20.03.24), при подготовке к следующему введению выявлено значительное снижение гематологических показателей. Гемоглобин снизился до 84 г/л (II степень токсичности по критериям NCI CTCAE), эритроциты — до $2,33 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — до $75 \times 10^9/\text{л}$ (I степень по NCI CTCAE). Количество лейкоцитов $5,34 \times 10^9/\text{л}$, одновременно со снижением гематологических показателей выявлен вираж уровня ПСА до 14,194 нг/мл (рост на 140 % за 2 недели) (рис. 4, 5, 6).

Поскольку проявления гематологической токсичности при терапии ^{177}Lu -ПСМА обычно реги-

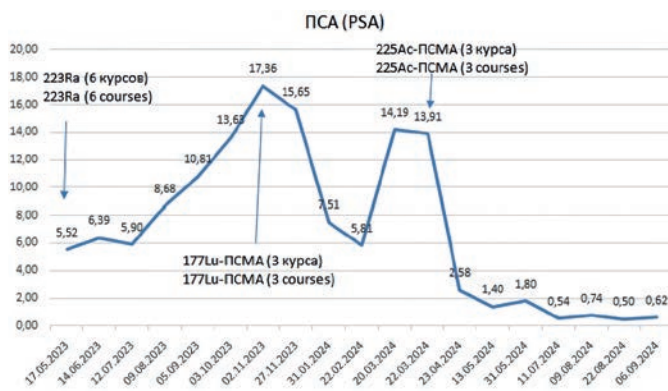


Рис. 4. Динамика уровня ПСА
Fig. 4. Dynamics of the PSA level

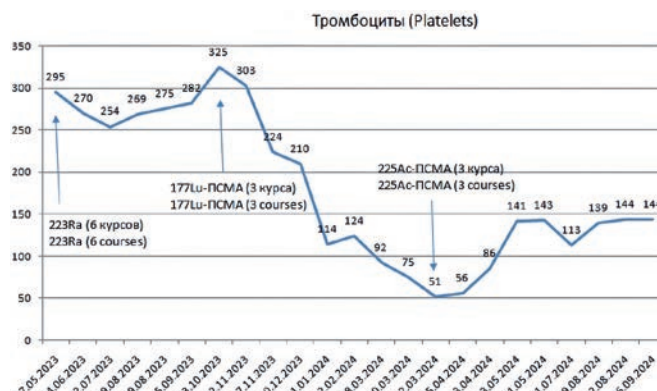


Рис. 5. Динамика уровня тромбоцитов
Fig. 5. Dynamics of platelet levels

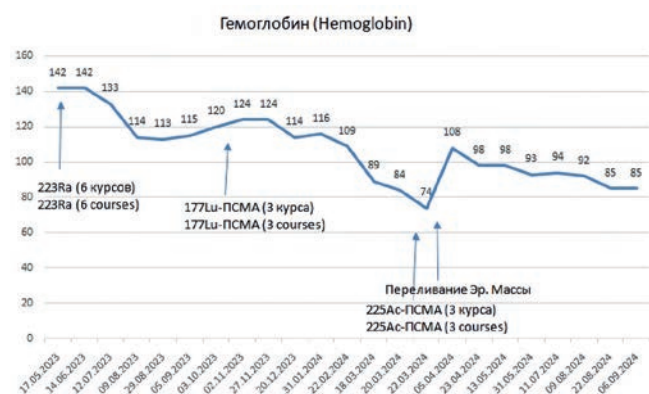


Рис. 6. Динамика уровня гемоглобина
Fig. 6. Dynamics of hemoglobin levels

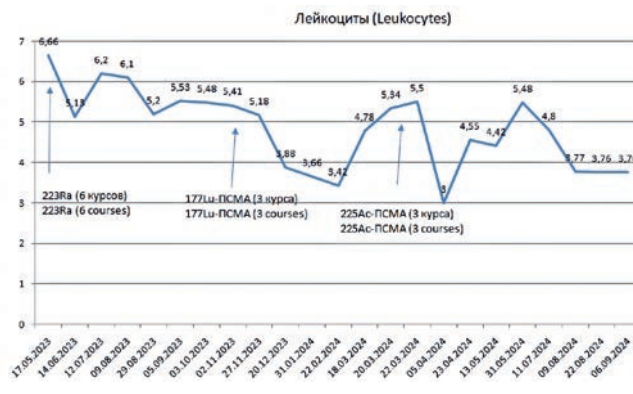


Рис. 7. Динамика уровня лейкоцитов
Fig. 7. Dynamics of leukocyte levels

стрируются через 4 недели после введения, данное снижение расценено как не связанное с предшествующей терапией. В данном случае с учетом значительного роста уровня ПСА, нельзя исключить прогрессирование заболевания с поражением костного мозга. Через неделю, при контрольном анализе крови в МРНЦ, негативная тенденция сохранилась, более того, было зафиксировано усиление анемии и тромбоцитопении до II–III степени токсичности (гемоглобин — 74 г/л (III степень), эритроцитов — до $1,99 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов — до $51 \times 10^9/\text{л}$ (II степень), лейкоциты — $5,54 \times 10^9/\text{л}$ (норма).

В связи с проявлениями выраженных изменений гематологических показателей на фоне быстрого роста уровня ПСА был собран онкологический консилиум для решения вопроса о дальнейшей тактике обследования и лечения. Проведение четвертого введения ^{177}Lu -ПСМА было признано опасным по причине возможного ухудшения гематологических показателей из-за собственной гематологической токсичности препарата, а также нецелесообразным в связи со значительным увеличением уровня ПСА (контрольный анализ выполнен в МРНЦ, уровень ПСА — 13,91 нг/мл), наиболее предпочтительным в данном случае было бы проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА или ^{68}Ga -ПСМА с целью рестадирования, подтверждения или исключения поражения костного мозга опухолью, а также выполнение пункции костного мозга для наиболее точной оценки его состояния и исключения миелодиспластического синдрома. Однако проведение дополнительного обследования требовало дополнительного времени с отсрочкой возможного лечения минимум на две недели.

С учетом наличия в клинике препарата ^{225}Ac -ПСМА в момент обращения пациента и высокого риска усугубления анемии и тромбоцитопении на фоне роста уровня ПСА с вероятным прогрессированием в костный мозг, что с высокой степенью вероятности могло привести к быстрому возникновению противопоказаний к радиолигандной терапии, было принято решение провести терапию ^{225}Ac -ПСМА по жизненным показаниям без дополнительного обследования. В ранее выполненных исследованиях было показано, что α -эмиттер ^{225}Ac -ПСМА оказывает существенно менее выраженное токсическое воздействие на эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения, чем ^{177}Lu -ПСМА, а наиболее частыми осложнениями при терапии ^{225}Ac -ПСМА являются ксеростомия и лейкопения. Кроме того, ^{225}Ac -ПСМА может быть эффективен после прогрессирования на фоне терапии ^{177}Lu -ПСМА [5, 7]. Первое введение ^{225}Ac -ПСМА было выполнено 22.03.24 в дозировке 6 МБк (с учетом гематологических показателей).

Для купирования возможных гематологических осложнений и для подготовки к следующему

курсу терапии пациенту была проведена стимуляция гемопоэза препаратом «Эральфон» (2 раза по 12 тыс. ед. 22 и 23.03.24). По месту жительства однократно 05.04.24 было выполнено переливание эритроцитарной массы. Через 5 недель после этого (13.05.24) при контрольном анализе крови отмечено улучшение гематологических показателей: гемоглобин — 98 г/л, эритроциты — $2,51 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $141 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $4,42 \times 10^9/\text{л}$. Отмечено значительное снижение уровня ПСА до 1,4 нг/мл.

Так как контрольное обследование, проведенное через 4 недели после, показало высокую эффективность и безопасность терапии, 31.05.24, через 10 недель после первого, был проведен второй курс радиолигандной терапии ^{225}Ac -ПСМА, введено 9 МБк. Жалоб на момент визита пациент не предъявлял. Уровень ПСА составлял 1.803 нг/мл (снижение 87 % от уровня на начало терапии ^{225}Ac -ПСМА). В общем анализе крови — уровень гемоглобина — 93 г/л, количество эритроцитов — $2,35 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов — $143 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов — $5,48 \times 10^9/\text{л}$, нежелательных явлений зафиксировано не было.

Через 6 недель после 2-го введения (11.07.24) при контрольном обследовании уровень ПСА упал до 0,54 нг/мл (снижение на 96 % от уровня начала терапии ^{225}Ac -ПСМА). Показатели гемоглобина и эритроцитов остались стабильными на уровне 94 г/л и $2,25 \times 10^{12}/\text{л}$ соответственно. Количество тромбоцитов и лейкоцитов несущественно снизилось ($113 \times 10^9/\text{л}$ и $4,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). В дальнейшем низкий уровень ПСА сохранялся (09.08.24 — 0,739 нг/мл) при стабилизации гематологических показателей на уровне: гемоглобина — 94 г/л, эритроцитов — $2,25 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов — $113 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — $3,77 \times 10^9/\text{л}$.

06.09.2024 проведен 3-й курс радиолигандной терапии ^{225}Ac -ПСМА (9 МБк). При контрольном обследовании ПСА продолжил снижение до 0,257 нг/мл, через месяц после третьего введения, через 2 месяца уровень ПСА без динамики. Из жалоб сохраняются невыраженные боли в плече, не требующие приема анальгетиков. В общем анализе крови сохраняется анемия, тромбоцитопения, лейкопения I степени токсичности по критериям NCI CTCAE v 5.0: уровень гемоглобина — 85 г/л, количество эритроцитов — $1,98 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов — $102 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — $3,76 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 7). Пациенту рекомендовано дополнительное обследование с целью определения дальнейшей тактики лечения в объеме МРТ органов брюшной полости и малого таза, КТ органов грудной клетки, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА или ^{68}Ga -ПСМА при необходимости, исследование гистологического материала на мутации генов гомологичной репарации (HRR).

Заключение

На данном клиническом примере показана безопасность последовательной смены линий радионуклидной терапии у больного мКРРПЖ. С учетом данных исследования, которое показывает, что применение радия хлорида ²²³Ra не только не усиливает гематологическую токсичность последующей радиолигандной терапии, но может быть также фактором благоприятного прогноза [8], применение радия хлорида ²²³Ra до радиолигандной терапии было адекватным. В исключительных случаях радиолигандная терапия препаратом ²²⁵Ac-ПСМА может проводится в срочном режиме «спасительной» терапии при прогрессирующем значительном снижении гематологических показателей. Для более адекватного понимания патогенеза, подобных клинических проявлений и выработки оптимального (необходимого и достаточного) алгоритма обследования, необходимого для смены линии радиолигандной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА на ²²⁵Ac-ПСМА, необходимо провести дополнительные исследования.

Список литературы / References

1. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65(11):1180-92. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>. PMID: 21995694
2. Маркова АС, Матвеев ВБ, Назранов БМ. Последовательная терапия метастатического кастрационнорезистентного рака предстательной железы: новые возможности. *Онкоурология* 2018;14(3):120-7. Markova AS, Matveev VB, Nazranov BM. Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018; 14(3):120-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-120-127>
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-¹⁷⁷-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
4. Chi KN, Armstrong AJ, Krause BJ, et al. Safety Analyses of the Phase 3 VISION Trial of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024;85(4):382-91. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.12.004>
5. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. ²²⁵Ac-PSMA-617 for Therapy of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2020;50(2):133-140. doi: 10.1053 / j. semnuclmed.2020.02.004. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32172798
6. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>
7. Кочетова ТЮ, Крылов ВВ, Сигов МА и др. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ²²⁵Ac-ПСМА для лечения метастатического кастрационнорезистентного рака предстательной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2024;7(1):30-40. Kochetova TYu, Krylov VV, Sigov MA, et al. A Pilot Safety Study of Increased Activities (Doses) of ²²⁵Ac-PSMA for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2024;7(1):30-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40>
8. Ahmadzadehfard H, Matern R, Baum RP, et al. The impact of the extent of the bone involvement on overall survival and toxicity in mCRPC patients receiving [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617: a WARMTH multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(12):4067-76. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05383-3>

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

The authors declare equal contribution.

Information about the authors

Valery V. Krylov, <http://orcid.org/0000-0001-6655-5592>
Alexander A. Zheleznov, <http://orcid.org/0009-0003-7552-4095>
Tatyana Yu. Kochetova, <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>
Mikhail A. Sigov, <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>
Sergey A. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
Ekaterina A. Sidorenko, <https://orcid.org/0009-0008-1093-0881>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автором статьи является член редколлегии журнала В.В. Крылов.

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Клинический случай.

Поступила: 25.09.2024.

Принята к публикации: 14.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. The member of the editorial board of the journal

V.V. Krylov is the author of the article.

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

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Clinical case.

Received: 25.09.2024.

Accepted for publication: 14.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

ЖИЗНЕННЫЙ ПУТЬ ПРОФЕССОРА Г.А. ЗЕДГЕНИДЗЕ (1902–1994). К 30-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ УЧЁНОГО И ОРГАНИЗАТОРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Моргошия Т.Ш.¹✉, Сыроежин Н.А.², Кокарева А.Д.¹, Гусева Д.А.¹, Иванова К.Н.¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

²Реутовская клиническая больница; Россия, 143964, Московская область, Реутов, ул. Ленина, 2а

✉ Morgoshia Temuri Shakhoevich, e-mail: temom1972@mail.ru, +7-905-207-05-38

РЕФЕРАТ

Статья посвящена одному из выдающихся отечественных учёных — Георгию Артемьевичу Зедгенидзе, человеку обширных научных знаний, администратору, учителю, завоевавшему большой авторитет в стране и за рубежом. Представлен вклад выдающегося учёного, рентгенолога, организатора здравоохранения, академика АМН СССР Г.А. Зедгенидзе в развитие отечественной рентгенодиагностики. Отражены основные периоды жизни и творчества учёного. Приведены малоизвестные факты из долгой и насыщенной жизни Г.А. Зедгенидзе. Он заслуженно считается виднейшим специалистом в области рентгенодиагностики заболеваний костей и суставов. Г.А. Зедгенидзе руководил работой рентгенологов действующих флотов во время Великой Отечественной войны. В годы ВОВ им были разработаны вопросы организации рентгенологической помощи в Вооружённых Силах в мирное и военное время. Отмечено, что Г.А. Зедгенидзе всегда отличали высокая принципиальность, человечность, обязательность, скромность, заботливое и доброжелательное отношение к сотрудникам, ученикам и товарищам по работе. Эти черты снискали ему искреннюю любовь и глубокое уважение окружающих.

Ключевые слова: Г.А. Зедгенидзе, биография, развитие рентгенодиагностики, вклад советских рентгенологов, НИИ медицинской радиологии

Для цитирования: Morgoshia T.Sh., Syroezhin N.A., Kokareva A.D., Guseva D.A., Ivanova K.N. Жизненный путь профессора Г.А. Зедгенидзе (1902–1994). К 30-летию со дня смерти учёного и организатора здравоохранения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):100-108. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-100-108>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ | MEMORABLE DATES

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-100-108>

THE LIFE OF PROFESSOR G.A. ZEDGENIDZE (1902–1994). TO THE 30TH ANNIVERSARY OF THE DEATH OF THE SCIENTIST AND HEALTHCARE ORGANIZER

Temuri Sh. Morgoshia¹✉, Nikolai A. Syroezhin², Anna D. Kokareva¹, Daria A. Guseva¹, Kira N. Ivanova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, Russia 194100

²Reutov Clinical Hospital; 2, Lenin str., Reutov, Russia, 143964

✉ Temuri Sh. Morgoshia, e-mail: temom1972@mail.ru, +7-905-207-05-38

ABSTRACT

The article is dedicated to one of the outstanding Russian scientists — Georgy Artemyevich Zedgenidze, a man of extensive scientific knowledge, administrator, teacher, who has gained great authority in the country and abroad. The contribution of the outstanding scientist, radiologist, health care organizer, academician of the USSR Academy of Medical Sciences G.A. Zedgenidze to the development of domestic X-ray radiology is presented. The main periods of the scientist's life and work are reflected. Little-known facts from the long and eventful life of G.A. Zedgenidze are given. He is deservedly considered the most prominent specialist in the field of X-ray diagnostics of bone and joint diseases. G.A. Zedgenidze supervised the work of radiologists of the active fleets during the Great Patriotic War. During the Great Patriotic War, he developed issues of organizing X-ray care in the Armed Forces in peacetime and wartime. It is noted that G.A. Zedgenidze was always distinguished by high integrity, humanity, commitment, modesty, caring and benevolent attitude towards employees, students and fellow workers. These traits earned him sincere love and deep respect from others.

Key words: G.A. Zedgenidze, biography, development of X-ray radiology, Scientific Research Institute of Medical Radiology

For citation: Morgoshia T.Sh., Syroezhin N.A., Kokareva A.D., Guseva D.A., Ivanova K.N. The Life of Professor G.A. Zedgenidze (1902–1994). To the 30th Anniversary of the Death of the Scientist and Healthcare Organizer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):100-108. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-100-108>

*«...рациональной научной деятельности клиник
должна предшествовать экспериментальная работа,
чтобы подготовить определённый задел, который
послужит основой для клинической проверки и
внедрения в практику результатов эксперимента».*
Г.А. Зедгенидзе

Развитие рентгенологии и радиологии в нашей стране во многом непосредственно было связано с Октябрьской социалистической революцией. В течение 20 с лишним лет после открытия рентгеновских лучей (1895 г.) в царской России по существу не была создана сеть рентгеновских кабинетов, и не были развёрнуты научные исследования по применению рентгеновских лучей в медицине. Открытие ионизирующих излучений и их использование в медицинской практике, как известно, оказало огромное влияние на развитие онкологии. Рентгенологическое исследование большинства внутренних органов и костей быстро стало одним из ведущих методов распознавания опухолей, а применение рентгеновских лучей и радия для лечения опухолей уже на первых порах оказывало поразительный, хотя часто и временный, эффект при таких распространённых поражениях, когда хирург был бессилён что-либо предпринять. Общие задачи в борьбе со злокачественными новообразованиями привели к тесному содружеству рентгенорадиологов и онкологов, и в настоящее время невозможно себе представить онкологическое учреждение без рентгенодиагностического кабинета и отделения лучевой терапии. Вместе с тем участие в распознавании и лечении опухолей является одним из наиболее существенных ответственных направлений в работе любого рентгенолога и радиолога [1–3].

Следует особо подчеркнуть, что первая в мире крупная монография отечественного учёного Ефима Семеновича Лондона «Радий в биологии и медицине», посвящённая радиобиологии и медицинской радиологии, была опубликована в 1911 г. [4]. Сохранилось его письмо императору Николаю II, которым он убедил монарха в необходимости выделения средств для развития медицинской радиологии в России и перспективности этого направления [5]. Широкому развитию рентгенологии и радиологии помешала Первая мировая война (1914–1918). Тем не менее, 1 мая 1913 г. инженер Николай Александрович Федорицкий в своей мастерской наладил серийный выпуск рентгеновских трубок. Количество рентгеновских трубок, выпущенных к 1915 г. составило более 1000 шт. К началу Первой мировой войны в России было всего 142 рентгеновских кабинета в 31 городе, в том числе более 50 кабинетов в Петрограде [6, 7]. В первые же годы после Октябрьской революции несмотря на гражданскую войну и хозяйственную разруху, Советское правительство принимает ряд мер по улучшению медицинского обслуживания и развитию медицинской науки.

В 1918 г. в Петрограде было создано первое в стране научно-исследовательское учреждение Рентгенологический, радиологический и раковый институт (в Советское время это был Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ СССР, а сегодня — ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ), ставший научным организационным центром отечественной рентгенологии и радиологии. Вскоре по его образцу были созданы институты в Москве, Киеве, Харькове, Ростове-на-Дону и других городах. За годы предвоенных пятилеток благодаря созданию рентгеновской промышленности лечебная сеть страны была оснащена рентгенодиагностическими и рентгенотерапевтическими аппаратами, и пионеры советской рентгенологии и радиологии (М.И. Неменов, С.А. Рейнберг, Г.П. Назаришвили, В.А. Фанарджан, Н.Е. Штерн и другие) добились первых успехов в рентгенодиагностике и лучевой терапии опухолей [3]. Большая заслуга в развитии радиологии в советский период (в первой половине XX в.) принадлежит М.И. Неменову, первому директору Государственного рентгенологического, радиологического и ракового института.

Следует также отметить весомую роль в развитии советской рентгено-радиологии выдающегося учёного и организатора здравоохранения академика АМН СССР Г.А. Зедгенидзе. Его имя по праву занимает лидирующее место среди видных отечественных рентгенологов, таких как М.И. Неменов, С.А. Рейнберг, С.Р. Френкель, А.Е. Прозоров, А.К. Яновский, Л.Д. Линденбрaten, В.А. Фанарджан, С.П. Григорьев и др. Резюмируя, необходимо подчеркнуть, что при Советской власти было развито и совершенствовано все то ценное и прогрессивное, что базировалось на фундаменте дореволюционных исследований в рентгенорадиологии.

Г.А. Зедгенидзе (рис. 1) родился в 1902 г. в Тифлисе (совр. Тбилиси, Грузия). Окончив с золотой медалью гимназию, он поступил на медицинский факультет Тбилисского университета, который также окончил с отличием. Уже тогда сказались его большие способности к научно-исследовательской работе.

Г.А. Зедгенидзе тепло и волнующе вспоминал про своё воспитание, детство и юношество: «С детских лет я приучился к постоянной, напряжённой и аккуратной работе, умственной или физической, всегда созидательной, и с тех пор она стала для меня нормой жизни. Если устал, то менял характер работы или тематику занятий, и это было отдыхом, правильнее, передышкой для меня. Часто мысли шли подсознательно: слушаю музыку, смотрю телевизионную передачу, беседую с кем-нибудь или еду куда-нибудь, а подсознательная сфера работает, работают подкорковые центры и, смотришь, — уже созрело решение какого-либо вопроса, на который долго не находил удовлетворительного ответа...»



Рис. 1. Академик АМН СССР Г.А. Зедгенидзе
Fig. 1. Academician of the USSR Academy of Medical
Sciences G.A. Zedgenidze

[8]. Все это сыграло большую роль в росте и формировании Г.А. Зедгенидзе как личности, выдающегося учёного, организатора здравоохранения и мыслителя.

В 1930 г. Георгий Артемьевич был принят в аспирантуру Ленинградского рентгенологического института, а с 1931 г. начал работать в I Ленинградском медицинском институте, где всего за 10 лет прошёл путь от ординатора до профессора — заведующего кафедрой рентгенологии. В 1932–1933 гг. Г.А. Зедгенидзе организовал рентгенологический кружок СНО (студенческое научное общество), который успешно работает по настоящее время. Большой популярности кружка СНО способствовала плодотворная деятельность профессора М.Г. Привеса, преподававшего рентгеноанатомию студентам I–II курсов. За все годы кружок СНО, возглавляемый заведующим кафедрой, являлся основным местом первичной специализации по рентгенодиагностике; после окончания института многие активные студенты СНО становились интернами, ординаторами и преподавателями кафедры. Число занимавшихся студентов в СНО колебалось от 1 до 30 человек [9]. В 1934–1935 гг. в Первом Ленинградском медицинском институте был введён самостоятельный курс по рентгенологии. Заведовал курсом профессор М.И. Неменов, но фактически руководителем курсов являлся Г.А. Зедгенидзе, который в 1939 г. получил звание профессора по курсу рентгенологии, а также был избран профессором — заведующим курса рентгенологии ЛМИ (1939–1940). Следует добавить, что в 1940 г. штат курса состоял из заведующего, одного ассистента (А.И. Маркин), одного старшего лаборан-

та (В.П. Грацианский), одного препаратора и трех аспирантов [9].

Стержнем проблем деятельности первого периода деятельности кафедры (профессора Г.А. Зедгенидзе и М.И. Неменов, член-корреспондент АМН СССР Д.Г. Рохлин) являлось клинико-рентгенологическое изучение костно-суставной системы в норме и при многообразных патологических процессах. Фундаментальное исследование профессора Г.А. Зедгенидзе «Экспериментальные фиброзные остеодистрофии костей» позволило успешно завершить в 1936 г. докторскую диссертацию, а в 1939 г. стать первым профессором кафедры рентгенологии института ЛМИ [9]. В последующие годы Г.А. Зедгенидзе возглавлял кафедры рентгенологии и радиологии. В марте 1941 г. был назначен начальником самостоятельного курса рентгенологии ВММА, а в 1950 г. стал начальником кафедры атомного оружия Военно-морской медицинской академии.

Научные труды Г.А. Зедгенидзе известны не только в нашей стране, но и за рубежом. Георгий Артемьевич — автор более 450 научных работ, в том числе 24 монографий, учебников и руководств, которые отличались оригинальностью и клинической направленностью. Г.А. Зедгенидзе заслуженно считается виднейшим специалистом в области рентгенодиагностики заболеваний костей и суставов. Им разработан ряд проблем остеопатологии, что послужило основанием для его монографий «Экспериментальная фиброзная дистрофия костей», «Рентгенодиагностика туберкулёза костей и суставов», «Рентгенодиагностика заболеваний челюстей и зубов» и др. [10, 11, 12].

Г.А. Зедгенидзе — участник Великой Отечественной Войны. В период ВОВ он служил в Военно-медицинской академии, был специалистом-консультантом Медико-санитарного управления Военно-морского флота, главным рентгенологом ВМФ (1942–1956) и главным рентгенологом эвакогоспиталей Кировской области, а в 1956–1959 гг. был начальником кафедры рентгенологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Георгий Артемьевич также руководил работой рентгенологов действующих флотов. В годы войны им были разработаны вопросы организации рентгенологической помощи в Вооружённых Силах в мирное и военное время [13].

В период Великой Отечественной войны была создана отечественная военно-полевая рентгенология, развита организация рентгенологической помощи, подчинённая принципам «этапного» лечения раненых. Во время войны лучшие силы рентгенологии были отданы фронту. Главным рентгенологом Советской Армии был профессор М.И. Неменов. Кафедра рентгенологии Военно-морской медицинской академии продолжила изучение проблемы организации рентгенологиче-

ской службы на флоте и оказания диагностической помощи раненым и больным (Г.А. Зедгенидзе, А.И. Коннов, А.И. Меркулов и др.). Вопросы рентгенодиагностики огнестрельных повреждений костей и суставов были обстоятельно рассмотрены в работах Г.А. Зедгенидзе [14]. Стоит отметить, что по данным Г.А. Зедгенидзе, в блокадном Ленинграде в первую неделю после ранения крупного сустава подвергались рентгенологическому исследованию до 97 % раненых. Частота осложнений боевых травм свищами побудила многих рентгенологов уделить пристальное внимание методу фистулографии. Особые заслуги в изучении и пропаганде фистулографии принадлежали Г.А. Зедгенидзе [14, 15]. В серии статей 1940–1944 гг. и в монографии «Рентгенологическое исследование свищей огнестрельного происхождения» (1945) он обобщил опыт более 2000 фистулографий [15].

Коллектив авторов под руководством Г.А. Зедгенидзе осуществил серию исследований возрастных изменений скелета с применением рентгенологического метода. В его лаборатории посредством изучения анатомических препаратов, рентгенограмм костных распилов и прижизненной рентгенографии людей различного возраста была подробно охарактеризована возрастная анатомия костей свода черепа, поясничного отдела позвоночника, тазобедренного и голеностопного суставов (Л.Ф. Волков, В.Г. Джанелидзе, А.И. Меркулов, Г.П. Назаришвили) [16].

Вспомним значимый эпизод из жизни Георгия Артемьевича, который произошёл через год после окончания ВОВ. Первые выборы членов и членов-корреспондентов в АМН СССР состоялись в октябре 1946 г. Решением учёного совета ВММА и по рекомендации ленинградского бюро АМН, председателем которого был физиолог Л.А. Орбели, а учёным секретарём — хирург П.А. Куприянов, была выставлена кандидатура Г.А. Зедгенидзе в члены-корреспонденты. Однако он не был выбран — не хватило одного голоса. Как потом стало известно, когда были объявлены результаты голосования, профессор Н.И. Лепорский встал и громогласно заявил: «Я не принимал участия в голосовании, так как в это время вышел из зала по неотложным делам. Я голосую за выбор Г.А. Зедгенидзе членом-корреспондентом. Президент академии тут же разъяснил, что это будет нарушением правил выборов» [8].

Г.А. Зедгенидзе вспоминал: «Тут я должен признаться в своей грубой ошибке. Из-за ложного самолюбия счёл себя несправедливо обиженным и на ближайшей сессии отказался баллотироваться, несмотря на уговоры Ю.Ю. Джанелидзе и П.А. Куприянова, который мне говорил: «Не валяйте дурака, это ведь дело серьёзное!» Я был упрям и настойчив». Так прошло 10 лет, и в 1956 году на очередной сессии АМН, на которой присутствовал Г.А. Зедгенидзе, к нему подошёл профессор

А.И. Струков и пригласил его к себе в кабинет на следующий день. При встрече А.И. Струков потоварищески с тактом, но строго отчитал Георгия Артемьевича за ложное самолюбие и отказ баллотироваться в течение почти 10 лет: «Да вы знаете, что И.П. Павлова три раза проваливали на выборах в АН СССР, а вы от одного провала взбунтовались и заупрямились. Вы должны на ближайшей сессии вновь выставить свою кандидатуру без всяких рассуждений» [8].

Г.А. Зедгенидзе, конечно, понял свою ошибку и, представив необходимые материалы, в 1957 г. был выбран членом-корреспондентом АМН СССР при первом же туре голосования [8].

Развитие функциональной анатомии скелета складывалось в большой степени под влиянием рентгенологических исследований. В работах Г.А. Зедгенидзе, Н.С. Косинской, Д.Г. Рохлина было показано, что дифференцировка и развитие костной системы происходят в зависимости от развития всего организма и находятся в тесной связи с воздействием окружающей среды, в т.ч. с величиной и характером функциональной нагрузки. Следует подчеркнуть, что неоспорим вклад отечественных исследователей в изучение рентгеноанатомии и рентгенофизиологии слюнных желез человека. Начало ему положили в т.ч. и исследования профессора Г.А. Зедгенидзе и его сотрудников в 1947–1953 гг. (А.И. Коннов, А.И. Рябков) [17].

Особо следует отметить, что большое внимание Георгий Артемьевич уделял рентгенологическому исследованию с применением контрастных веществ после огнестрельных ранений. Богатый клинический и экспериментальный опыт в этой области рентгенодиагностики был обобщён им в монографиях «Рентгенологическое исследование свищей огнестрельного происхождения (фистулография)» [15], «Рентгенодиагностика заболеваний и повреждений слюнных желез и протоков», «Клиническая лимфография» [17, 18].

Г.А. Зедгенидзе, безусловно, является одним из основоположников советской радиологической школы. В течение многих лет он разрабатывал вопросы биологического воздействия ионизирующего излучения на организм и отдельные органы. Применение радиоактивных веществ с диагностической целью, новые методы лучевой терапии неоднократно являлись предметом его докладов и сообщений как на съездах и конференциях отечественных рентгенологов и радиологов, так и на международных форумах. Эти вопросы также нашли отражение в многочисленных его публикациях, среди которых следует особо выделить руководство «Клиническая радиоизотопная диагностика», написанное совместно с Г.А. Зубовским в 1968 г. [19].

Глубина и клиническая направленность научных изысканий, оригинальность мышления Георгия Артемьевича всегда привлекали к нему

последователей и учеников. Под его руководством было выполнено 132 диссертации (75 кандидатских и 57 докторских). Многие его ученики возглавляли кафедры и научно-исследовательские коллективы. Отметим также, что с 1949 г. Г.А. Зедгенидзе был председателем Ленинградского научного общества рентгенологов и радиологов, а с 1958 по 1977 гг. возглавлял правление и был председателем Всесоюзного научного общества рентгенологов и радиологов [8].

Первым отечественным фундаментальным руководством по неотложной рентгенологии стала книга Г.А. Зедгенидзе и Л.Д. Линденбрата «Неотложная рентгенодиагностика» (1957) [20]. В ней впервые систематически были рассмотрены вопросы организации неотложной рентгеновской помощи и общая методика срочных рентгенологических исследований, представлена информация по симптоматологии повреждений и острых заболеваниях всех органов и систем у взрослых и детей.

27 августа 1957 г., Г.А. Зедгенидзе был вызван к президенту АМН СССР А.Н. Бакулеву, который беседовал с ним в присутствии академика-секретаря АМН СССР В.В. Парина, академика АМН СССР С.А. Саркисова и генерал-лейтенанта медицинской службы Е.И. Смирнова, члена Президиума АМН СССР А.Н. Бакулев коротко сообщил, что планируется строительство Института медицинской радиологии. Поручить это ответственное дело нужно выдающемуся учёному, а не подыскивать директора для уже построенного и укомплектованного учреждения. «На наш взгляд, таким учёным являетесь Вы, молодой член-корреспондент АМН, опытный и талантливый организатор, хорошо нам знакомый по научным трудам», — обратился А.Н. Бакулев к Г.А. Зедгенидзе [8].

Через три дня Георгий Артемьевич явился к А.Н. Бакулеву, дал согласие стать руководителем строительства института и будущим директором, при этом отвергнув вариант города Иваново для локации будущего радиологического института, ответил: «Институт надо строить в Обнинске Калужской области, где три года тому назад вступила в строй первая в мире атомная электростанция, продемонстрировавшая всему миру возможность мирного полезного применения энергии атома, и где действуют уже несколько крупных научных институтов радиационного профиля. А самое главное — техническое и проектное задания никуда не годны, не отвечают современному высокому уровню развития радиологической науки» [8].

Плановое задание на строительство ИМР АМН СССР было утверждено Минздравом СССР в июне 1958 г., а 22 августа этого же года последовало Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР о строительстве. Академик АМН СССР Г.А. Зедгенидзе

был назначен первым директором вновь созданного Института медицинской радиологии (ИМР) АМН СССР (в настоящее время Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России) (рис. 2), который был организован и построен под его непосредственным руководством. В январе 1959 г. министр здравоохранения СССР дал разрешение на проектирование в составе ИМР радиологической клиники на 400 коек, а в мае того же года была утверждена сводка затрат на строительство Института в сумме 125 млн руб. Таким же образом в середине 1959 г. было начато освоение территории экспериментального сектора — строились временные сооружения. Н.А. Шилов был назначен заместителем Г.А. Зедгенидзе по строительству, а А.И. Рябков — ученым секретарем ИМР, так как решение сложных вопросов консультантами, подбор и подготовка научных кадров и ряд других дел требовали официального оформления [8].

Для подбора и подготовки научных кадров строящегося института в самом начале строительства, точнее в 1960 г., по решению Президиума АМН СССР был организован Ученый совет под председательством Г.А. Зедгенидзе. В его состав входили видные на тот момент ученые-радиологи и рентгенологи страны — П.Д. Горизонтов, В.А. Саноцкий, П.Н. Мазаев, М.Н. Фатеева, И.Г. Лагунова и др. В том же году состоялся первый набор будущих кадров — 20 целевых аспирантов и 36 клинических ординаторов, которые были откомандированы в различные институты Москвы. Такие наборы производились и в последующие 6 лет, позволившие создать мощный и весомый коллектив научных работников для многих отделов и лабораторий института. Отметим так же, что в те годы были приняты в аспирантуру (в дальнейшем профессора и руководящие работники Института) — А.Ф. Цыб, Б.А. Бердов, А.Н. Деденков, В.М. Володин, В.А. Куликов, Е.Ф. Лушников, Ю.С. Мардынский и др. Из подготовленных за 10 лет 203 аспирантов и ординаторов пришлось отчислить в первые годы (1959–1963) около 30 человек, так как их подготовка проводилась на базе московских институтов, и руководство этих учреждений, подготовив аспирантов, переманивали их к себе [8].

Институт медицинской радиологии АМН СССР и тогда являлся и теперь является одним из ведущих отечественных центров рентгенодиагностики. Именно эту работу Георгий Артемьевич считал основным делом своей долгой жизни и гордился этим.

Надо отметить, что в начале 1960-х гг. окончательно была утверждена первоначальная общая структура института не только Президиумом АМН СССР, но и коллегией Министерства здравоохранения СССР в следующем виде [8]:



Рис. 2. Памятная доска в честь Г.А. Зедгенидзе в МРНЦ
Fig. 2. Memorial plaque in honor of G.A. Zedgenidze in the
National Medical Research Radiological Centre



Рис. 3. Фундаментальный труд Г.А. Зедгенидзе с соавторами. Фото автора
Fig. 3. Fundamental work of G.A. Zedgenidze and co-authors.
Photo by the author

СТРУКТУРА ИНСТИТУТА МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ АМН СССР

А) СЕКТОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ

1. Отдел общей радиобиологии и радиационной генетики
2. Отдел радиационной патоморфологии
3. Отдел радиационной патофизиологии
4. Отдел радиационной микробиологии и иммунологии
5. Отдел радиационной фармакологии
6. Отдел биофизики
7. Отдел радиотоксикологии
8. Физико-технический отдел
9. Сектор (отдел) подопытных животных с виварием («чистым» и «грязным») и с клиникой

Б) СЕКТОР КЛИНИЧЕСКИЙ

10. Отдел рентгенологии и радиологии
11. Отдел радиоизотопной диагностики
12. Отдел радиохирургии
13. Научно-поликлинический отдел

В) СЕКТОР НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ

14. Научно-методический отдел
15. Административно-хозяйственный отдел [8].

В 1958 г. вышло в свет первое отечественное руководство по рентгенодиагностике костно-суставного туберкулеза, написанное Г.А. Зедгенидзе в соавторстве с В.П. Грацианским и Ф.Ф. Сивенко, которое сыграло важную роль в подготовке и повышении квалификации врачей-рентгенологов и специалистов по костно-суставному туберкулезу (рис. 3) [11].

В 1956–1959 гг. Г.А. Зедгенидзе заведовал кафедрой рентгенологии ВМА им. С.М. Кирова (Ленинград), а с 1959 по 1973 гг. являлся директором организованного по его инициативе Института медицинской радиологии (ИМР) АМН СССР.

В январе 1960 г. состоялась первая поездка Г.А. Зедгенидзе в США. Она представляла для него особый интерес, так как давала возможность пу-

тём сопоставления увиденного судить, насколько рациональна и современна общая структура строящегося в Обнинске института. Эта поездка была ответным визитом на посещение группой американских учёных научно-исследовательских учреждений нашей страны. В последующее десятилетие и вплоть до 1977 г. у Г.А. Зедгенидзе было более 25 научных командировок в различные страны Европы и Америки. Среди них особо следует отметить научную сессию в Женеве (1960), где он выступил с докладом «Основы клинической диагностики острой лучевой болезни»; в апреле 1961 г. визит в Париж для ознакомления с радиологическими и лечебными учреждениями Франции. В августе 1962 г. состоялся X международный конгресс рентгенологов и радиологов в Монреале (Канада), в работе которого принимала участие и советская делегация, возглавляемая Г.А. Зедгенидзе. Несомненно, эти успешные рабочие поездки сделали Георгия Артемьевича известным и авторитетным учёным не только в СССР, но и за рубежом [8].

В 1960 г. был опубликован интересный и актуальный на тот момент доклад Г.А. Зедгенидзе и Д.С. Линденбратена «Остеопороз как признак костной дистрофии», сделанный Г.А. Зедгенидзе на международном конгрессе радиологов в Мюнхене в 1959 г. Основанный на анатомо-рентгенологических сопоставлениях, этот доклад обозначил новый подход к процессам перестройки кости при различных физиологических и патологических состояниях организма.

С 1961 г. Георгий Артемьевич долгие годы был главным редактором журнала «Медицинская радиология». В честь величайшего уважения к учёному и его заслуг хранится портрет академика АМН СССР Г.А. Зедгенидзе (1972) в отделе «Российский музей медицины» Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко (рис. 4).



Рис. 4. Портрет Академика АМН СССР Г.А. Зедгенидзе (1972). Отдел «Российский музей медицины» ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Fig. 4. Portrait of Academician of the USSR Academy of Medical Sciences G.A. Zedgenidze (1972). Department "Russian Museum of Medicine" of the "National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko"

В начале 1970-х гг. состояние здоровья Г.А. Зедгенидзе ухудшилось, его беспокоили частые приступы холецистита и сердечной недостаточности. На этом фоне систематические пререкания с секретарём обнинского горкома партии И.В. Новиковым, утомительные вынужденные поездки в Москву и обратно по несколько раз в неделю заставили Г.А. Зедгенидзе принять решение о переходе на пенсию. К этому моменту ему уже исполнился 71 год, и Президиум АМН СССР, удовлетворив просьбу учёного, предложил представить несколько кандидатов, из которых можно было бы назначить директора обнинского института. А сам Георгий Артемьевич был приглашён академиком Н.Н. Блохиным на должность научного консультанта отдела радиологии во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР (ВОНЦ) (теперь НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России). Г.А. Зедгенидзе вспоминал: «Таким образом, власть моя над институтом кончилась в мае 1973 года, а любовь моя к нему, его коллективу продолжается до сих пор. Из представленных мною кандидатов, в числе которых были мои ученики профессора Л.Д. Линденбратен, А.Н. Кишковский, Е.А. Жербин и др., выбор пал на Е.А. Жербина, который был назначен директором обнинского института. По поручению президиума АМН СССР я представил его министру здравоохранения СССР и руководителям партийных и советских органов Калуги и Обнинска» [8].

Освещая последний 20-летний период деятельности Г.А. Зедгенидзе (1973–1994), надо подчеркнуть, что Николай Николаевич Блохин проявил несомненное гражданское мужество и не побоялся всесильной тогда партokratии, пригласив опального учёного в свой институт. Следует также добавить, что одновременно с назначением консультантом по радиологии ВОНЦ Президиум АМН СССР выделил в распоряжение Г.А. Зедгенидзе штатные единицы для организации группы по нейтронно-активационным методам исследований в клинической медицине и биологии. За короткое время удалось приобрести необходимое оборудование, в том числе нейтронный генератор, и импортные приборы, и начать исследования в тесном практическом контакте с институтом имени И.В. Курчатова АН СССР [8]. В то время Г.А. Зедгенидзе усиленно занимался научной литературной деятельностью, вывел журнал «Медицинская радиология», где он был главным редактором в 1961–1989 гг., на международный научный уровень.

К нему на консультации приезжали со всей страны ведущие рентгенологи и радиологи, он вёл интенсивную переписку с международными научными профильными институтами и организациями. Также он был председателем Всесоюзного научного общества рентгенологов и радиологов, внештатным главным радиологом Минздрава СССР, редактором Большой медицинской энциклопедии и членом редколлегий многих советских и международных журналов рентгенорадиологического профиля. Все это требовало много времени, здоровья и энергии. Поэтому в 1977 г. после проведения X съезда Всесоюзного научного общества рентгенологов и радиологов в Ереване, по своей просьбе Г.А. Зедгенидзе был освобождён от обязанностей председателя и в знак высокой оценки его деятельности в течение многих лет оставался почётным председателем этого общества [8].

Известно, что в НИИ медицинской радиологии АМН СССР проводилась широкая программа исследования по лимфографии. В 1977 г. было опубликовано руководство Г.А. Зедгенидзе и А.Ф. Цыба «Клиническая лимфография» [21]. В 1980 г. вышло первое отечественное руководство по неотложной рентгенодиагностике у детей (Г.А. Зедгенидзе и Т.А. Осипкова) (рис. 5). Особое внимание авторы уделили заболеваниям бронхолегочной системы у новорожденных и детей 3–5 лет, т.к. эта возрастная группа больше всего подвержена респираторным поражениям.

Человек большой творческой энергии, Георгий Артемьевич возглавил работу по подготовке первого в нашей стране многотомного руководства (из пяти томов) по рентгенорадиологии, вышедшего в свет в 1983–85 гг. (рис. 6) [22].

О международном признании заслуг профессора Г.А. Зедгенидзе свидетельствует его избрание



Рис. 5. Знаменитый труд Г.А. Зедгенидзе «Неотложная рентгенодиагностика у детей». Фото автора

Fig. 5. The famous work of G.A. Zedgenidze "Emergency X-ray diagnostics in children". Photo by the author



Рис. 6. Фундаментальное руководство под редакцией Г.А. Зедгенидзе. Фото автора

Fig. 6. Fundamental guide edited by G.A. Zedgenidze. Photo by the author

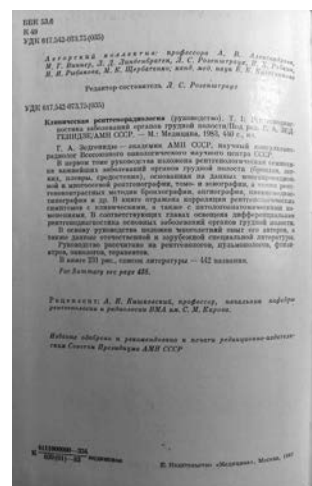


Рис. 7. Надгробье на могиле Г.А. Зедгенидзе и его супруги (Москва)

Fig. 7. Tombstone on the grave of G.A. Zedgenidze and his wife (Moscow)

почётным членом многих зарубежных обществ рентгенологов, в том числе Болгарии, Франции, ЧССР, ГДР. Георгий Артемьевич Зедгенидзе прожил 92 года. Вспоминая свою долгую, интересную, многогранную и насыщенную жизнь, он писал: «Нет у меня особых званий и наград, ничего героического в жизни я не совершал, но тем не менее пройденный мною тернистый путь не лишён интереса, ибо показывает, как ничем не примечательный мальчишка из Арсенального переулка Тифлиса самостоятельно, без каких-либо покровителей и протекций прошёл долгий и трудный путь к вершинам науки и стал академиком РАМН СССР» [8]. Умер Г.А. Зедгенидзе 22 августа 1994 г. в Москве. Похоронили учёного на Кунцевском кладбище (рис. 7).

Следует отметить, что Георгия Артемьевича всегда отличали высокая принципиальность, обя-

зательность, скромность, заботливое и доброжелательное отношение к сотрудникам, ученикам и товарищам по работе. Эти черты снискали ему искреннюю любовь и глубокое уважение окружающих. Резюмируя, хотелось бы привести слова поэта древней Индии Калидаса, которые любил повторять сам Г.А. Зедгенидзе: «Когда ты вошёл в мир, ты горько плакал, а все вокруг тебя радостно смеялись. Сделай жизнь такой, чтобы ты радостно смеялся, покидая этот мир, а все вокруг тебя плакали».

Список литературы/References

1. Линденбратен ЛД. Об интеграции медицинских наук и специализации рентгенологов. Вестн. рентгенологии и радиологии. 1967;4:3-7.
Lindenbraten LD. On the integration of medical sciences and specialization of radiologists. Bulletin of Roentgenology and Radiology. 1967;4:3-7. (In Russ.).
2. Материалы по истории рентгенологии в СССР. Под ред. СА Рейнберга. М., 1948.
Materials on the history of radiology in the USSR. Ed. by SA Reinberg. Moscow, 1948. (In Russ.).
3. Очерки развития медицинской рентгенологии. Под ред. СА Рейнберга. М., 1948.
Essays on the development of medical radiology. Ed. by SA Reinberg. Moscow, 1948. (In Russ.).
4. Черняев АП, Лыкова ЕН. Ядерной физике в России 100 лет. Вестник Московского университета. Серия 3: Физика, астрономия. 2023;(1):1-9.
Chernyaev AP, Lykova EN. Nuclear physics in Russia is 100 years old. Bulletin of Moscow University. Series 3: Physics, Astronomy. 2023;(1):1-9. (In Russ.).
5. Гребенюк АН, Кушнир ЛА, Тимошевский АА. Становление и развитие радиобиологии и радиационной медицины в России в конце XIX и первой половине XX века. Радиационная биология. Радиоэкология. 2021;61(1):44-53.
Grebenyuk AN, Kushnir LA, Timoshevsky AA. Formation and development of radiobiology and radiation medicine in Russia at the end of the 19th and the first half of the 20th

- century. Radiation Biology. Radioecology. 2021;61(1):44-53. (In Russ.).
6. Солодкий ВА, Котляров ПМ, Нуднов НВ. История развития лучевой диагностики в Российском научном центре рентгенорадиологии: К 90-летию со дня основания. Вестн. рентгенорадиологии. 2014;5:5-12.
Solodkiy VA, Kotlyarov PM, Nudnov NV. History of the development of radiation diagnostics at the Russian Scientific Center of Roentgenology: On the 90th anniversary of its foundation. Bulletin of Roentgenology. 2014;5:5-12. (In Russ.).
 7. Солодкий ВА, Цыганков ЕВ, Цаллагова ЗС, Павлов АЮ, Нуднов НВ. Вековая история Российского научного центра рентгенорадиологии министерства здравоохранения России. М., 2024.
Solodkiy VA, Tsygankov EV, Tsallagova ZS, Pavlov AYU, Nudnov NV. Century-long history of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of Russia. M., 2024. (In Russ.).
 8. Зедгенидзе ГА. Тернистый путь в науку (автобиографические очерки). Обнинск, 1992.
Zedgenidze GA. Thorny Path to Science (autobiographical essays). Obninsk, 1992. (In Russ.).
 9. 100 лет Санкт-Петербургскому государственному медицинскому университету имени академика И.П. Павлова. Под ред. НА Яйцкого. СПб., 1997.
100 years of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. Ed. by NA Yaitsky. St. Petersburg, 1997. (In Russ.).
 10. Зедгенидзе ГА. Экспериментальные фиброзные дистрофии костей. Л., 1938.
Zedgenidze GA. Experimental fibrous bone dystrophies. L., 1938. (In Russ.).
 11. Зедгенидзе ГА и др. Рентгенодиагностика костно-суставного туберкулеза. Л., 1958.
Zedgenidze GA, et al. X-ray diagnostics of osteoarticular tuberculosis. L., 1958. (In Russ.).
 12. Зедгенидзе ГА, Шилова-Механик РС. Рентгенодиагностика заболеваний зубов и челюстей. М., 1962.
Zedgenidze GA, Shilova-Mechanik RS. X-ray diagnostics of diseases of teeth and jaws. M., 1962. (In Russ.).
 13. Зедгенидзе ГА (к 70-летию со дня рождения). Ред. статья. Мед. радиология. 1972;17(3):94-95.
Zedgenidze GA. (on the occasion of the 70th birthday). Ed. article. Med Radiology. 1972;17(3):94-95. (In Russ.).
 14. Зедгенидзе ГА. Рентгенодиагностика травматических и огнестрельных повреждений костей и суставов. Л., 1941.
Zedgenidze GA. X-ray diagnostics of traumatic and gunshot injuries of bones and joints. L., 1941.
 15. Зедгенидзе ГА. Рентгенологическое исследование свищей огнестрельного происхождения. Л., 1945.
Zedgenidze GA. X-ray examination of fistulas of gunshot origin. L., 1945. (In Russ.).
 16. Зедгенидзе ГА. Краткий курс рентгенологии и радиологии. М., 1963.
Zedgenidze GA. Brief course in roentgenology and radiology. M., 1963. (In Russ.).
 17. Зедгенидзе ГА. Рентгенодиагностика заболеваний слюнных желез (Сиалография). Л., 1953.
Zedgenidze GA. X-ray diagnostics of salivary gland diseases (Sialography). L., 1953.
 18. Зедгенидзе ГА. Большая медицинская энциклопедия. Гл. ред. А.Н. Бакулев. Т. 10 (Желтуха-Ивашенцов), 2-е изд. М., 1959.
Zedgenidze GA. Great Soviet Encyclopedia. Chief ed. A.N. Bakulev. Vol. 10 (Zheltukha-Ivashentsov), 2nd ed. M., 1959. (In Russ.).
 19. Зедгенидзе ГА, Зубовский ГА. Клиническая радиоизотопная диагностика. М., 1968.
Zedgenidze GA, Zubovsky GA. Clinical radioisotope diagnostics. M., 1968. (In Russ.).
 20. Зедгенидзе ГА, Линденбратен ЛД. Неотложная рентгенодиагностика: руководство для врачей. Л., 1957.
Zedgenidze GA, Lindenbraten LD. Emergency X-ray diagnostics: Manual for doctors. L., 1957. (In Russ.).
 21. Зедгенидзе ГА. Клиническая лимфография. М., 1977.
Zedgenidze GA. Clinical lymphography. M., 1977. (In Russ.).
 22. Габуня РИ, Зубовский ГА. Клиническая рентгенорадиология (руководство в пяти томах). Под ред. Г.А. Зедгенидзе. М., 1985.
Gabunia RI, Zubovsky GA. Clinical X-ray nuclear medicine (manual in five volumes). Ed. G.A. Zedgenidze. — M., 1985. (In Russ.).

Вклад авторов

Т.Ш. Моргошия и Н.А. Сыроежин: общая идея статьи и подготовка текста.

Т.Ш. Моргошия, Н.А. Сыроежин, Кокарева А.Д., Гусева Д.А., Иванова К.Н.: подбор литературы, ее анализ и подготовка части текста.

Authors' contributions

T.Sh. Morgoshiia, N.A. Syroezhin: general idea of the article and preparation of the text.

T.Sh. Morgoshiia and N.A. Syroezhin, Kokareva A.D., Guseva D.A., Ivanova K.N.: selection of literature, its analysis and preparation of part of the text.

Information about the authors

Temuri Sh. Morgoshiia, <https://orcid.org/0000-0003-3838-177X>
Nikolay A. Syroezhin, <https://orcid.org/0000-0002-2177-3745>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 30.09.2024.

Принята к публикации: 02.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 30.09.2024.

Accepted for publication: 02.11.2024.

Published online: 26.12.2024.

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

14–15 февраля (с прекурсом 13 февраля) 2025

Уважаемые коллеги, друзья!

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



Президент Конгресса:

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



Председатель оргкомитета:

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

В программе конгресса:

- Лучевая диагностика (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ/КТ) онкологических заболеваний головы и шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, опорно-двигательного аппарата, молочной железы;
- Лучевая терапия в онкологии, БНЗТ;
- Радиология: радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия, тераностика;
- Криоабляция в онкологии;
- Экспериментальные исследования в лучевой диагностике и терапии опухолей;
- Медицинская физика;
- Конкурс клинических случаев для молодых специалистов;
- Всероссийская Олимпиада по лучевой диагностике для ординаторов;
- Секции для технических специалистов ПЭТ, рентгенолаборантов, радиационных технологов RTTs.

Организаторы:



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