

2025 • Том 8 • № 2
2025 • Vol. 8 • № 2

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



ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика лучевая терапия

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy



НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



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

2025

Том 8

№ 2

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 25.06.2025. Формат 60×88/8.

Печать офсетная. 14,25 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)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Финогенова Юлия Андреевна — 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).

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).

Араблинский Андрей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия).

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).

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).

Гаирола Муниш — директор отделения радиологии в онкологии Онкологического института и исследовательского центра имени Раджива Ганди (Нью-Дели, Индия).

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).

Кайremo Калеви — профессор отдела ядерной медицины Онкологического центра им. И.Д. Андерсона (Хьюстон, США), врач онкологической клиники Дократес (Хельсинки, Финляндия).

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).

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).

Куцук Надир — магистр наук, главный медицинский физик, Медицинский центр Анадоу (Гебзе, Турция).

Лимурис Георгиос — д.м.н., профессор, врач-радиолог, научный консультант Афинского национального университета им. Каподистрии, госпиталь армейского паевого фонда (Афины, Греция).

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).

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).

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).

Карман Андрей Вениаминович — к.м.н., руководитель группы лучевой диагностики диагностической лаборатории РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (Минск, Белоруссия).

Минайло Ирина Ивановна — к.м.н., доцент, заведующая лабораторией лучевой терапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, (Минск, Белоруссия).

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).

Синайко Валерий Васильевич — д.м.н., заведующий отделением ПЭТ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (Минск, Белоруссия).

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).

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).

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).

Черноглаз Павел Феликсович — заведующий рентгеноперационным отделением РНПЦ детской хирургии (Минск, Белоруссия).

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Новиков Р.В., Кузнецов Н.О., Новиков С.Н.

Перспективная роль послеоперационной стереотаксической лучевой терапии у больных раком предстательной железы	9
---	----------

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

Королёва Е.С., Тулин П.Е., Абу-Хайдар О.Б., Уртеннова А.А., Скрипачев И.А., Соломяный В.В., Филимонов А.В.

Сравнительный анализ ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-FAPI и ¹⁸F-FDG в диагностике рака пищевода	23
--	-----------

Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В., Северская Н.В.

Пептид-рецепторная радионуклидная терапия радиофармацевтическим лекарственным препаратом ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE	32
--	-----------

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Белозерских А.М., Медведева Б.М., Лаптева М.Г., Бердников С.Н.

Первый опыт применения магнитно-резонансной спектроскопии при нейроэндокринных неоплазиях поджелудочной железы	42
---	-----------

Бердников С.Н., Абгарян М.Г., Погребняков И.В., Калинин А.Е., Шолохов В.Н., Кудашкин Н.Е., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Насонов Н.Д., Тихонова Е.В., Киселева А.М., Карамурзаев Н.К.

Усовершенствованные критерии ультразвуковой диагностики синдрома Бадда-Киари при высоких окклюзирующих тромбозах нижней полой вены	50
---	-----------

Тихонова Е.В., Бердников С.Н., Самойленко И.В., Орлова К.В., Барышников К.А., Назарова В.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю., Лепэдату П.И., Гудилина Е.А., Махотина М.С., Шолохов В.Н., Демидов Л.В.

Совершенствование ультразвуковой диагностики регионарных лимфоузлов при меланоме кожи: разработка российской классификации РУКЛ-М для снижения гипердиагностики и неоправданных биопсий	57
--	-----------

Тихонова Е.В., Бердников С.Н., Самойленко И.В., Орлова К.В., Барышников К.А., Назарова В.В., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Киселева А.М., Шолохов В.Н., Демидов Л.В.

Сравнение эластографии и эластометрии <i>in vivo</i> и <i>ex vivo</i> в диагностике метастазов меланомы кожи в периферических лимфатических узлах	65
--	-----------

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Бердников С.Н., Абгарян М.Г., Белозерских А.М., Погребняков И.В., Шолохов В.Н., Кудашкин Н.Е., Тихонов П.А., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Насонов Н.Д., Калинин А.Е., Тихонова Е.В., Киселева А.М.

Возможности мультипараметрической УЗ-навигации при биопсиях нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы	73
--	-----------

Мартынков Д.В., Косырев В.Ю., Назарова В.В., Демидов Л.В., Погребняков И.В., Вишке Э.Р., Францев Д.Ю., Буйденко Ю.В., Долгушин Б.И.

Применение трансартериальной химиоэмболизации в лечении больных увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени	80
--	-----------

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Бреднева А.С., Шолохов В.Н., Бердников С.Н., Лаптева М.Г., Насонов Н.Д., Карамурзаев Н.К.

Эндоэктальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография в оценке локорегионарной распространенности опухолей прямой кишки	91
--	-----------

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

Ультразвуковые гибридные методы визуализации в онкогепатологии	96
---	-----------

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Онофрийчук И.М., Зикиряходжаев А.Д., Михайлов С.И., Олейникова В.Д., Запиров Г.М., Запирова С.Б., Лаврова А.М., Волченко Н.Н., Сарибекян Э.К.

Редкая форма болезни: десмоидный фиброматоз (десмоид) молочной железы	103
--	------------

ЮБИЛЕЙ

Таразов П.Г., Рыжков В.К.

Josef Röscher: к столетию со дня рождения (27.04.1925 – 17.01.2016)	113
--	------------



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

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

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

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

The official main journal of the Association «National Center for Oncoradiological Competence» and the Interregional Public Organization for the Promotion of Nuclear Medicine «Society of Nuclear Medicine»

JOURNAL OF ONCOLOGY

Diagnostic Radiology and Radiotherapy

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



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

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

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

3.1.6. Oncology, radiotherapy (medical and biological sciences)

3.1.25. Diagnostic radiology (medical sciences)

3.1.1. Endovascular surgery (medical sciences)

1.3.21. Medical physics

2025 Volume 8 No. 2

FOUNDED IN 2018

Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya

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

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

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies and Mass Media.

Certificate ПИИ № 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 25.06.2025. Format 60x88/8.

Offset printing. 14.25 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).

TECHNICAL EDITOR

Yulia A. Finogenova — 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).

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).

Andrei V. Arablinskii — Dr. Sci. Med., Professor of the Department of Radiology and Radiotherapy I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

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).

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).

Munish Gairola — Director, Radiation Oncology, Rajiv Gandhi Cancer Institute and Research Centre (New Delhi, India).

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).

Kalevi Kairemo — Professor Department of Nuclear Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center (Houston, USA), Medical Doctor Department of Theragnostics, Docrates Cancer Center (Helsinki, Finland).

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).

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

Nadir Kucuk — MSc, Chief Medical Physicist in Anadolu Medical Center (Gebze, Turkey).

Georgios S. Limouris — M.D., PhD (habil.), univ. Prof. Dr. med, nuclear medicine, scientific advisor National National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Nuclear Medicine Department, Army Share Fund Hospital of Athens (Athens, Greece).

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).

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).

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 NMRCO of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrey V. Karman — MD, PhD, Head of the Radiation Diagnostics Group, Diagnostic Laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus (Minsk, Belarus).

Irina I. Minaylo — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Radiation Therapy Laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus (Minsk, Belarus).

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).

Valery V. Sinayko — MD, PhD, Head of the PET Department, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus (Minsk, Belarus).

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).

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).

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).

Pavel F. Chernoglaz — Head of the X-ray Surgery Department, RNPC of Pediatric Surgery (Minsk, Belarus).

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

RADIOTHERAPY

Roman V. Novikov, Nikita O. Kuznetsov, Sergey N. Novikov

Promising Role of Postoperative Stereotactic Radiation Therapy for Patients with Prostate Cancer 9

NUCLEAR MEDICINE

Elena S. Koroleva, Pavel E. Tulin, Omar B. Abu-Khaidar, Alina A. Urtenova, Ivan A. Skripachev,
Viktor V. Solomyany, Aleksandr V. Filimonov**Comparative Analysis of PET/CT with ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG in the Diagnosis of Esophageal Cancer. 23**

Andrey Yu. Shurinov, Valery V. Krylov, Ekaterina V. Borodavina, Natalia V. Severskaya

The Peptide-Receptor Radionuclide Therapy with Radiopharmaceutical ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE 32

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Anastasiya M. Belozerskikh, Bela M. Medvedeva, Mariya G. Lapteva, Sergey N. Berdnikov

First Experience of Using Magnetic Resonance Spectrometry in Neuroendocrine Neoplasias of the Pancreas 42Sergey N. Berdnikov, Mikael G. Abgaryan, Igor V. Pogrebnyakov, Alexey E. Kalinin, Vladimir N. Sholokhov,
Nikolai E. Kudashkin, Maria S. Makhotina, Alexander D. Kuzmin, Anna S. Bredneva, Nikolai D. Nasonov,
Elena V. Tikhonova, Anastasiya M. Kiseleva, Nukhbek K. Karamurzaev**Refined Ultrasound Diagnostic Criteria for Budd-Chiari Syndrome in High-Grade Occlusive Thrombosis
of the Inferior Vena Cava 50**Elena V. Tikhonova, Sergey N. Berdnikov, Igor V. Samoylenko, Kristina V. Orlova, Kirill A. Baryshnikov,
Valeria V. Nazarova, Galina T. Sinyukova, Tatyana Yu. Danzanova, Pavel I. Lepedatu, Elena A. Gudilina,
Maria S. Makhotina, Vladimir N. Sholokhov, Lev V. Demidov**Improvement of Ultrasound Diagnosis of Regional Lymph Nodes in Skin Melanoma: Development
of the Russian Classification (RUCL-M) to Reduce Hyperdiagnostics and Unjustified Biopsies 57**Elena V. Tikhonova, Sergey N. Berdnikov, Igor V. Samoylenko, Kristina V. Orlova, Kirill A. Baryshnikov, Valeria V. Nazarova,
Maria S. Makhotina, Alexander D. Kuzmin, Anna S. Bredneva, Anastasiya M. Kiseleva, Vladimir N. Sholokhov, Lev V. Demidov**Comparison of in vivo and ex vivo Elastography and Elastometric in the Diagnosis of Metastasis
of Skin Melanoma to Peripheral Lymph Nodes 65**

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Sergey N. Berdnikov, Michael G. Abgaryan, Anastasiya M. Belozerskikh, Igor V. Pogrebnyakov, Vladimir N. Sholokhov,
Nikolay E. Kudashkin, Pavel A. Tikhonov, Maria S. Makhotina, Alexander D. Kuzmin, Anna S. Bredneva,
Nikolay D. Nasonov, Alexey E. Kalinin, Elena V. Tikhonova, Anastasiya M. Kiseleva**Possibilities of Multiparametric Ultrasound Navigation in Biopsies of Neuroendocrine Neoplasia
of the Pancreas 73**Dmitry V. Martynkov, Vladislav Y. Kosirev, Valeria V. Nazarova, Lev V. Demidov,
Igor V. Pogrebnyakov, Eduard R. Virshke, Dmitry Yu. Frantsev, Yuri V. Buydenok, Boris I. Dolgushin**The Use of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Patients
with Uveal Melanoma with Isolated Metastatic Liver Disease 80**

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Anna S. Bredneva, Vladimir N. Sholokhov, Sergey N. Berdnikov, Mariya G. Lapteva, Nikolay D. Nasonov,
Nukhbek K. Karamurzaev**Endorectal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Assessing the Locoregional Staging
of Rectal Tumors 91**Tatiana Yu. Danzanova, Pavel I. Lepedatu, Galina T. Sinyukova, Sergei N. Berdnikov, Elena A. Zubareva,
Ekaterina V. Kovaleva**Ultrasound Fusion Imaging In Oncohepatology 96**

CLINICAL CASES

Irina M. Onofriychuk, Aziz D. Zikiryahodzhayev, Stanislav I. Mikhailov, Oleynikova V.D., Gadgimyrad M. Zapirov,
Samira B. Zapirova, Anastasiya M. Lavrova, Nadeжда N. Volchenko, Eric K. Saribekyan**Rare Disease: Breast Desmoid-Type Fibromatosis. 103**

ANNIVERSARY

Tarazov P.G., Ryzhkov V.K.

Josef Rösch: on the Centenary of Birth (27.04.1925 – 17.01.2016). 113

ПЕРСПЕКТИВНАЯ РОЛЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Новиков Р.В.^{1,2}, Кузнецов Н.О.³✉, Новиков С.Н.¹

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

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ; Россия, 194175 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

✉ Кузнецов Никита Олегович, alkealol27@gmail.com, +79006553733

РЕФЕРАТ

Послеоперационная лучевая терапия — стандартная лечебная тактика у больных раком предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ), показаниями к которой являются высокий риск прогрессии (адъювантная лучевая терапия), а также регистрация биохимического или клинического рецидива заболевания (спасительная лучевая терапия). В последние годы проводятся исследования по оценке эффективности и безопасности использования у больных этой категории гипофракционированных режимов облучения, существенно сокращающих сроки лечения. Начиная с 2015 г., в зарубежной практике начали применять режим экстремального гипофракционирования или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) на область ложа удаленной предстательной железы (ЛУПЖ), позволяющий подвести всю предписанную дозу за пять-семь фракций. В настоящее время НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова обладает длительным (более пяти лет) опытом применения СТЛТ на область ЛУПЖ.

Цель данной работы — ознакомить радиационных онкологов, онкоурологов и специалистов смежных специальностей с различными аспектами нового перспективного подхода к послеоперационному облучению области ЛУПЖ.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, местный рецидив, ложе удаленной предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия, адъювантная, спасительная

Для цитирования: Новиков Р.В., Кузнецов Н.О., Новиков С.Н. Перспективная роль послеоперационной стереотаксической лучевой терапии у больных раком предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):9-22.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-9-22>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-9-22>

PROMISING ROLE OF POSTOPERATIVE STEREOTACTIC RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Roman V. Novikov^{1,2}, Nikita O. Kuznetsov³✉, Sergey N. Novikov¹

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

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194175

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; 6/8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, Russia, 197022

✉ Kuznetsov Nikita Olegovich, alkealol27@gmail.com, +79006553733

ABSTRACT

Radiation therapy is the standard therapeutic option in patients with prostate cancer (PCa) after radical prostatectomy (RPE), the indications for which are a high risk of postoperative progression (adjuvant radiation therapy) or registration of biochemical (clinical) recurrence of the disease (salvage radiation therapy). In recent years, studies have been conducted to assess the efficacy and safety of the use of hypofractionated radiation regimens in this category of patients, which significantly reduce the duration of treatment. Starting from 2015, the regimen of extreme hypofractionation or stereotactic radiation therapy (STRT) to the prostate bed (PB) began to be used in world practice, which makes it possible to deliver the prescribed dose in five-seven fractions. Currently, the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology has matured long-term (more than five years) experience in performing STRT to the PB. The purpose of this work — to inform oncurologists, radiation oncologists and specialists in related areas with various aspects of a new perspective approach to postoperative radiation to the PB.

Key words: radical prostatectomy, biochemical relapse, local relapse, prostate bed, stereotactic radiation therapy, adjuvant, salvage

For citation: Novikov R.V., Kuznetsov N.O., Novikov S.N. Promising Role of Postoperative Stereotactic Radiation Therapy for Patients with Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):9-22. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-9-22>

Введение

Несмотря на очевидные достижения в вопросах ранней диагностики, стадирования и хирургического лечения локализованных и местно-распространённых форм РПЖ, частота по-

слеоперационного прогрессирования остается на стабильно высоком уровне и лежит в интервале 20–40 % [1]. Широкое внедрение нервосберегающих методик РПЭ ведет росту случаев оставления позитивного хирургического края (ПХК), который

наряду с экстрапростатической перинеуральной инвазией является причиной местного рецидива заболевания в области ЛУПЖ [2]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в монорежиме или в комбинации с андрогенной депривацией является стандартным подходом лечения больных с высоким риском прогрессирования, а также локальным или локорегионарным рецидивом РПЖ после РПЭ [3–5]. Общепринятый режим фракционирования послеоперационной ДЛТ подразумевает облучение с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) около 70 Гр (66–74 Гр) на область ЛУПЖ. Очевидно, что при таком режиме фракционирования требуется 35 и более фракций, а общая продолжительность курса лучевого лечения составляет около двух месяцев.

Умеренное (РОД 2,1–4,0) гипофракционирование, дающее возможность подвести СОД за меньшее число сеансов облучения, показало, как минимум, равные эффективность и безопасность по сравнению со стандартным режимом фракционирования при первичном лечении РПЖ в целом ряде рандомизированных исследований, что позволило рекомендовать их широкое клиническое применение [3, 4, 6]. Таким образом, желание использовать гипофракционные режимы в облучении послеоперационных больных РПЖ представляется вполне обоснованным. Гипофракционная ДЛТ после РПЭ, помимо сокращения сроков лечения, экономически более привлекательна для лечебных учреждений, обладает радиобиологическими преимуществами относительно стандартного фракционирования, в большей степени подходит для использования технологий визуального контроля (IGRT) и включает в себе возможности для практической реализации локальной эскалации дозы. Имеется ряд контраргументов относительно гипофракционного послеоперационного облучения РПЖ: потенциальные риски более выраженной поздней лучевой токсичности; значительное количество различных схем подведения дозы (РОД 2,1–4,0 Гр), что затрудняет сравнительную оценку результатов лечебного подхода в целом; отсутствие четких представлений о преимуществах сочетания с андроген-депривационной терапией и недостаточное число рандомизированных исследований III фазы [7].

Экстремальное или ультрагипофракционирование (РОД более 4,0 Гр), осуществляемое в рамках технологии СТЛТ, продемонстрировало превосходные долгосрочные результаты при лечении локализованного РПЖ различных групп риска [8]. В настоящее время возможность клинического применения СТЛТ РПЖ предусматривается в национальных руководствах большинства стран, включая Российскую Федерацию [3, 4, 6]. Многолетний анализ наблюдаемых тенденций в лечении РПЖ показывает, что удельный вес СТЛТ среди других

методик облучения неуклонно растет, постепенно вымещая из клинической практики брахитерапию и ДЛТ в режиме стандартного фракционирования [9, 10].

Высокие показатели эффективности и безопасности СТЛТ РПЖ, а также достаточно большой опыт послеоперационной лучевой терапии больных РПЖ в режимах умеренного гипофракционирования послужили основой для старта исследований, посвященных оценке роли экстремального гипофракционирования в подведении дозы на область ЛУПЖ [11, 12].

Основные стратегии послеоперационной лучевой терапии РПЖ

При планировании послеоперационной лучевой терапии РПЖ радиационному онкологу приходится отвечать на три основных вопроса: сроки проведения, объем облучения и величина подводимой СОД. Дополнительными аспектами, которые следует учесть, являются целесообразность усиления терапевтического лучевого эффекта комбинацией с андроген-депривационной терапией и возможный выбор альтернативного режима фракционирования.

Продолжительность лучевого лечения зависит от результатов патоморфологического исследования удаленных тканей, послеоперационной кинетики ПСА, а также выбранной лечебной тактики. С учетом этих факторов выделяют три различных сценария послеоперационного облучения РПЖ: адьювантная (немедленная), ранняя спасительная и отсроченная спасительная ДЛТ.

Показаниями к адьювантной лучевой терапии являются отнесение пациента к группе ISUP 4–5 и/или наличие местно-распространенного процесса ($pT_3 \pm ПХК$) при условии достижения неопределяемого уровня ПСА (менее 0,1 нг/мл) [3, 4]. Начало радиационного воздействия после хирургического вмешательства, как правило, лежит в интервале от двух до шести месяцев (в среднем — четыре) и зависит от ряда факторов: восстановление статуса континентности, особенности послеоперационного периода (осложнения, несостоятельность анастомоза, длительность стояния уретрального катетера, наличие лимфокист, свищей в параректальной клетчатке). За последние три года отмечена тенденция по сокращению числа пациентов, которым назначается адьювантное облучение после РПЭ. В основе этого тренда лежит равная эффективность немедленной и ранней спасительной ДЛТ, подтвержденная в трех рандомизированных исследованиях, что дает возможность избежать чрезмерного лечения фактически до 50 % больных, у которых несмотря на неблагоприятные характеристики удаленного препарата не развилась послеоперационная биохимическая и/или клиническая прогрессия РПЖ [13].

Превышение концентрации общего сывороточного ПСА более 0,2 нг/мл при двух последовательных контрольных измерениях является общепринятым критерием биохимического рецидива (БХР) после РПЭ. В зависимости от уровня ПСА, при котором начинается послеоперационное облучение различают раннюю (до 0,5 нг/мл) и отсроченную (более 0,5 нг/мл) спасительную лучевую терапию [6, 8, 9]. Высокая эффективность в обеспечении надежного локального контроля над опухолевым процессом делает ранний вариант спасительной ДЛТ наиболее приемлемым и распространенным в современной клинической практике [14].

Второй существенный вопрос при планировании послеоперационной ДЛТ РПЖ — выбор оптимального объема облучения, подразумевающий два различных подхода: радиационное воздействие на область ЛУПЖ или всего объема малого таза, включающего ЛУПЖ и пути регионарного лимфоколлектора (локорегинарное облучение) (рис. 1 а, б).

Воздействие на тазовые регионарные лимфатические узлы (РЛУ) в рамках послеоперационного локорегионарного облучения, как правило, носит элективный (профилактический) характер, что определяет СОД на эту область, равную 44–50 Гр. Наличие подозрительных на вторично измененные РЛУ (увеличение при КТ, МРТ или патологический захват радиотрейсера при ПЭТ/КТ) требует

подведения к ним дополнительной дозы (рис. 1 в). Конечная величина радиационной нагрузки на область вовлеченных РЛУ зависит от толерантности нормальных тканей в непосредственной близости от зоны облучения. Из рис. 1 видно, что всегда у ранее не получавших лучевое лечение пациентов в объем облучения включается ЛУПЖ.

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU 2024) указано, что к области ЛУПЖ должно быть подведено по меньшей мере 64 Гр [3]. Положения актуальной версии рекомендаций NCCN (2024) предполагают подведение на зону удаленной простаты 64–72 Гр независимо от вида послеоперационной ДЛТ, а наличие хорошо визуализируемого патологического очага дает основание к локальной эскалации дозы [4].

Варианты СТЛТ области ЛУПЖ

СТЛТ — совокупность современных технологий, позволяющих с максимальной точностью сфокусировать высокую дозу энергии ионизирующего излучения в ограниченной, часто труднодоступной, анатомической области. Стандартными характеристиками СТЛТ являются подведение СОД за ограниченное число фракций (от 3 до 7, чаще 5) в рамках экстремального гипофракционирования и обязательный визуальный контроль положения мишени, в том числе в режиме online. Применительно

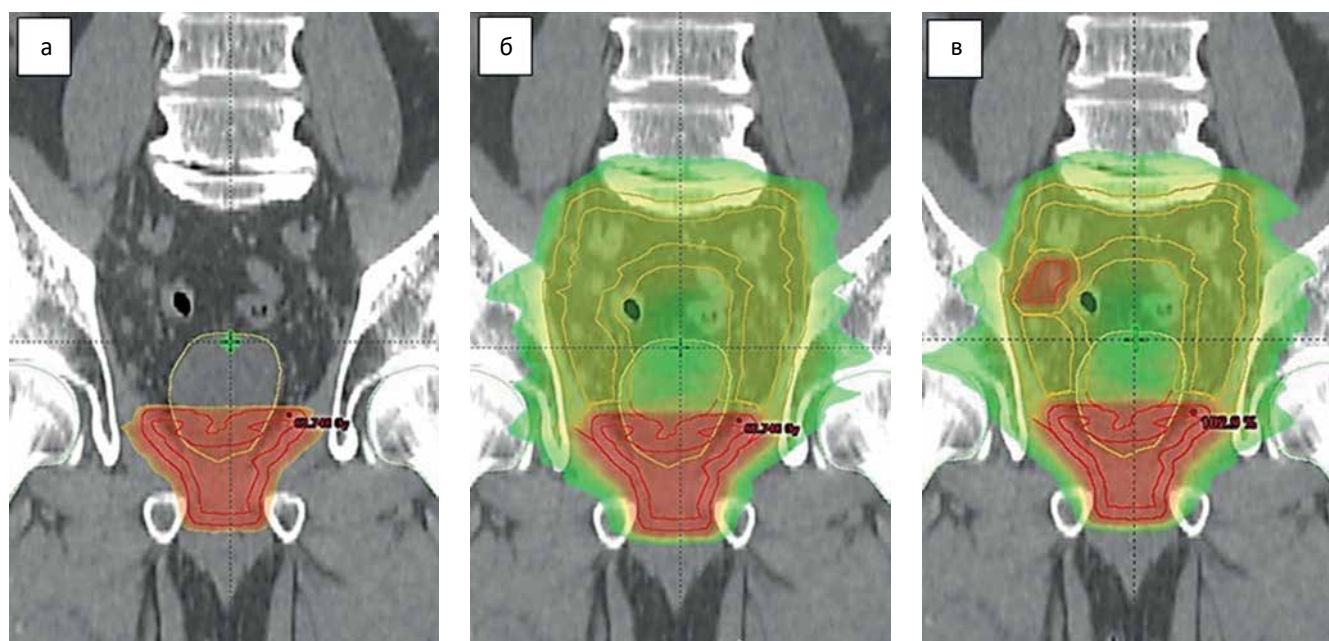


Рис. 1. Стандартные варианты послеоперационного облучения больных РПЖ: а — облучение области ЛУПЖ (СОД 64–72 Гр); б — локорегионарное облучение (СОД 64–72 Гр на область ЛУПЖ + 44–50 Гр на область путей регионарного лимфооттока); в — локорегионарное облучение с подведением дополнительной дозы на область пораженных лимфатических узлов (СОД 60–66 Гр)

Fig. 1. Standard postoperative radiotherapy options for patients with PCa: а — irradiation of the PB (total dose 64–72 Gy); б — locoregional irradiation (64–72 Gy to the PB + 44–50 Gy to the regional lymphatic drainage areas); в — locoregional irradiation with a boost dose to involved lymph nodes (total dose 60–66 Gy)

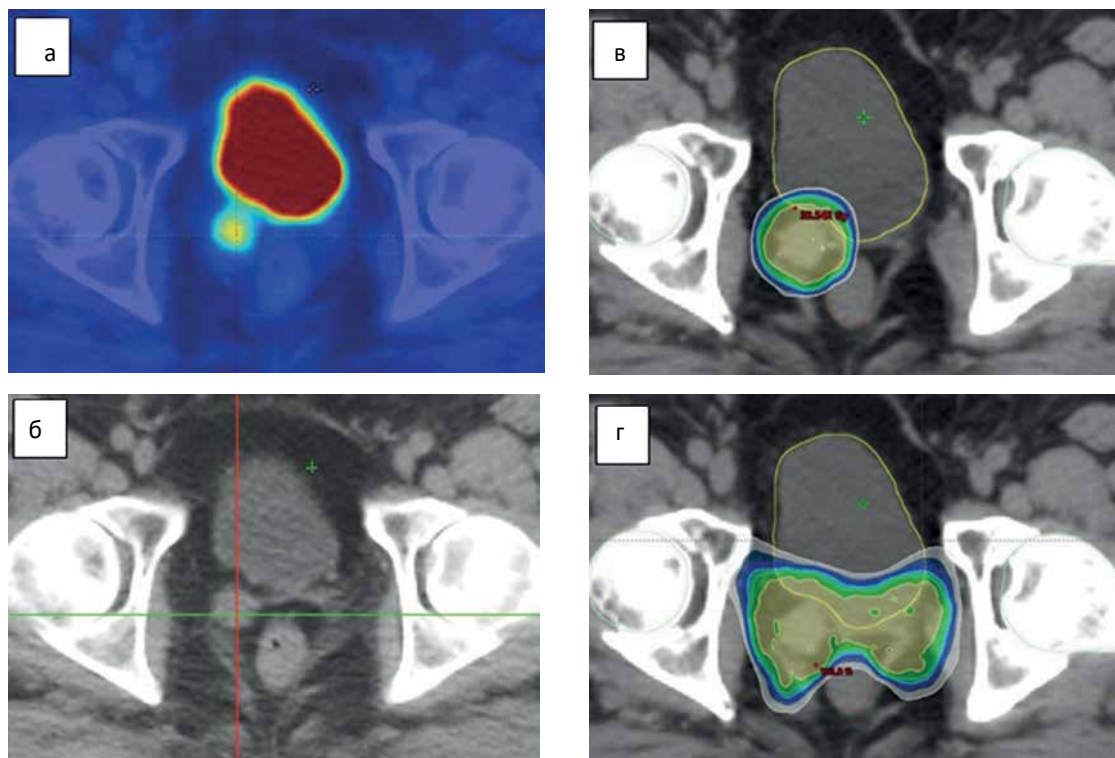


Рис. 2. Варианты СТЛТ области ЛУПЖ: а — ПЭТ/КТ пациента А. 67 лет с местным рецидивом РПЖ в области правого семенного пузырька (аксиальный скан); б — КТ того же пациента (аксиальный скан); в — лечебный план при планировании облучения визуализируемого очага в области правого семенного пузырька (РОД 7 Гр, СОД 35 Гр ($EQD_{2(\alpha/\beta = 1,5 \text{ Гр})} = 85 \text{ Гр экв.}$); г — лечебный план при планировании облучения всей области ЛУПЖ (РОД 7 Гр, СОД 35 Гр)

Fig. 2. Variants of SBRT to the PB: а — PET/CT of a 67-year-old patient (Patient A) showing a local recurrence PCa in the area of the right seminal vesicle (axial view); б — CT scan of the same patient (axial view); в — treatment plan targeting the visualized lesion in the right seminal vesicle (single dose 7 Gy, total dose 35 Gy, $EQD_{2(\alpha/\beta = 1,5 \text{ Гр})} = 85 \text{ Gy}$); г — treatment plan for irradiation of the entire PB (single dose 7 Gy, total dose 35 Gy)

к первичной СТЛТ РПЖ чаще применяется пяти-фракционное облучение на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) с РОД 7–8 Гр. Помимо существенного сокращения сроков лечения, использование СТЛТ у послеоперационных больных может иметь дополнительное преимущество, обусловленное уменьшением общепринятых для ДЛТ отступов при формировании планируемого объема облучения (РТV). Очевидно, что редукция РТВ прямо пропорциональна снижению дозы на окружающие нормальные ткани, в первую очередь прямую кишку и шейку мочевого пузыря.

Подведение дозы в режиме экстремального гиподифракционирования к области удаленной предстательной железы может быть реализовано в виде двух вариантов: на зону видимого опухолевого очага или ко всему объему ЛУПЖ (рис. 2).

Первыми, кто представил свой опыт применения СТЛТ у больных с местным рецидивом после РПЭ, были Detti et al [15]. В работе, опубликованной в 2016 г., сообщается о результатах спасительной СТЛТ, выполненной посредством ЛУЭ CyberKnife у 16 пациентов с медианой наблюдения 10 месяцев. Исследователями оценена безопасность двух режи-

мов фракционирования: 5 фракций по 6 Гр до СОД 30 Гр (в анамнезе кроме РПЭ имеется ДЛТ на область малого таза) и 5 фракций по 7 Гр (только РПЭ). В качестве клинического объема облучения (СТV) рассматривался визуализируемый очаг в области ЛУПЖ. У наблюдаемых больных не отмечено ни одного случая выраженной лучевой токсичности (3-й степени) со стороны нижних отделов мочевыводящих путей и прямой кишки.

Второй подход, то есть облучение всего объема ЛУПЖ, впервые представили Ballas et al [16]. Ими приведены сравнительные результаты показателей лучевой токсичности при трех режимах экстремального гиподифракционирования: 15 фракций по 3,6 Гр, 10 фракций по 4,7 Гр и 5 фракций по 7,1 Гр. Минимальный срок наблюдения составил 6 месяцев (медиана — 14,1 месяцев). В исследование вошли 24 пациента, которым СТЛТ выполнялась в качестве как адъювантной, так и спасительной процедуры. За время наблюдения не было отмечено ни одного случая лучевой токсичности 3-й степени со стороны нижних отделов мочевыводящих путей и прямой кишки.

По состоянию на апрель 2023 г. опубликовано 14 работ, описывающих мировые результаты адъювантной или спасительной СТЛТ на область всего ЛУПЖ или визуализируемый очаг в его пределах, а также зону местного рецидива после ранее проведенной послеоперационной ДЛТ [12]. В России в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова СТЛТ на область ЛУПЖ проводится начиная с 2019 г. Методологические аспекты отечественного протокола послеоперационной СТЛТ, а также предварительные результаты лечения 15 пациентов, демонстрирующие сопоставимые со стандартным фракционированием уровни ранней лучевой токсичности, были представлены в 2020 г. [17]. На сегодняшний день (ноябрь 2024 г.) наш опыт пятифракционного подведения дозы к области ЛУПЖ включает результаты 68 пациентов с медианой наблюдения 56 месяцев (23–67 месяцев). Подробный анализ долгосрочных показателей эффективности и безопасности проведенного лечения планируется к опубликованию в ближайшее время.

Радиобиологические аспекты СТЛТ области ЛУПЖ

Целесообразность применения гипوفракционных режимов радиотерапии РПЖ, включая послеоперационное облучение, основывается на ряде базовых радиобиологических постулатов:

- отношение α/β характеризует чувствительность облучаемых тканей к режиму фракционирования (мощности дозы);
- при конвенциональном облучении необходимо учитывать ускорение клеточной репопуляции, снижающей эффективность лечения;
- применение конвенционального облучения (1,8–2,0 Гр) основано на представлении о том, что большинство опухолей обычно менее чувствительны к величине фракции, чем поздно реагирующие нормальные ткани;
- низкие значения α/β характеризуют более выраженную межфракционную репарацию, что способствует сохранению нормальных тканей при больших размерах РОД по сравнению с опухолями, значения α/β которых, как правило, значительно выше [18].

В вопросах выбора оптимального режима подведения дозы у больных РПЖ центральную роль играет параметр α/β , характеризующий чувствительность опухолевых клеток к воздействию ионизирующего излучения. Vogelius I.R. и Bentzen S.M. представили результаты мета-анализа, включающего 14 рандомизированных исследований ($n = 13384$), показавшего, что наиболее точное расчетное значение α/β для РПЖ равняется 1,6 Гр (ДИ_{95%} 1,3–2,0 Гр) [19]. Дальнейший анализ показал связь между увеличением дозы за фракцию в экс-

периментальной группе и увеличением соотношения α/β (увеличение α/β на 0,6 Гр при увеличении размера фракции на каждый следующий грей ($p = 0,017$)), что может служить объяснением достижения высоких показателей биохимического контроля при дозах, равных и превышавших 80 Гр_{ЭКВ} в случае применения гипофракционных режимов облучения ($p = 0,04$).

Низкое α/β для РПЖ в случае использования гипофракционных режимов может обуславливать определенное преимущество относительно рисков поздней лучевой токсичности, в первую очередь со стороны прямой кишки ($\alpha/\beta = 3$ Гр), поскольку суммарная эквивалентная доза, требуемая для обеспечения адекватного локального контроля, достигается быстрее, нежели критический порог радиационной нагрузки на область прилежащих нормальных тканей [18].

Репопуляция — одна из причин постлучевой прогрессии заболевания, достаточно изученная при радиотерапии многих солидных неоплазий. В ее основе лежит ускоренное деление опухолевых клоногенных клеток за счет реоксигенации исходно гипоксических участков опухолевой массы. Как правило, репопуляция начинается через пять недель с момента начала лучевой терапии, что позволяет значительно нивелировать роль этого механизма снижения эффективности лечения за счет использования гипофракционных режимов подведения дозы [20]. Помимо описанных преимуществ гипофракционного облучения РПЖ, при подведении РОД, превышающей 5 Гр, начинают возникать специфические процессы (сосудистый, иммунный, немишенный), оказывающие дополнительное положительное влияние на эффективность лучевого лечения [21].

Показания к СТЛТ области ЛУПЖ

В планировании послеоперационной СТЛТ РПЖ можно выделить два этапа:

- 1) определение показаний к адъювантному или спасительному облучению;
- 2) выделение случаев, при которых объем радиационного воздействия может быть ограничен областью ЛУПЖ.

Общие показания к послеоперационной радиотерапии РПЖ представлены в начале данной статьи. Основные их положения достаточно четко сформулированы, что обеспечивает надежный и понятный алгоритм принятия решения о необходимости лучевой терапии. Отдельное внимание хотелось бы уделить такому неблагоприятному фактору патоморфологического заключения операционного материала как ПХК, так как не каждый случай его обнаружения требует обязательного облучения. Определение клинической значимости

ПХК основано на нескольких его характеристиках: протяженность (фокальный или протяженный), причина оставления (интрапростатический или экстрапростатический (ассоциированный с pT_3) и число (единичный, множественный) [22]. Достигнут консенсус согласно которому протяженность опухолевой экстензии в крае резекции превышающая 3 мм, дает основание отнести случай к группе высокого риска дальнейшей прогрессии [23–25]. Единичный, непротяженный (менее 3 мм) и ятрогенный ПХК, как правило, свидетельствует об оставлении в крае резекции относительно небольшого числа опухолевых клеток, которые вследствие трофических нарушений, приводящих к формированию зоны раневого некроза, могут погибнуть. Это дает возможность отказаться от немедленной лучевой терапии и наблюдать такого пациента.

Формулирование показаний для СЛТЛТ области ЛУПЖ, при котором радиационное воздействие целесообразно ограничить зоной первичной локализации опухоли, зависит от определения рисков вероятного локорегионарного распространения процесса. Очевидно, что такой подход неприемлем у пациентов с доказанным вовлечением тазового лимфоколлектора:

- патоморфологические измененные регионарные лимфатические узлы (РЛУ) (pN_1);
- клинические пораженные РЛУ (cN_1).

Наличие небольшого числа (не более двух) пораженных РЛУ (pN_1) при условии достижения неопределяемого (менее 0,1 нг/мл) послеоперационного уровня ПСА дает возможность наблюдения за пациентом [3]. Вместе с тем, даже минимальное распространение процесса по тазовым лимфатическим узлам указывает на спасительный характер послеоперационного лучевого лечения. Мы считаем необоснованным сокращение объема облучения до границ ЛУПЖ при микроскопическом поражении даже одного РЛУ и отсутствии клинических данных об остаточной опухоли в области таза (N_0) при повторном обследовании перед началом послеоперационной терапии.

Отдельного внимания заслуживает такой часто регистрируемый (5–20 %) биохимический феномен, как персистенция ПСА [26]. Персистенция ПСА, при которой уровень маркера в сыворотке крови не опускается менее 0,1 нг/мл спустя 4–8 недель после операции, определяет «спасительный» характер лучевой терапии. Она ассоциируется с высокой вероятностью дальнейшего прогрессирования заболевания, даже при условии интактности удаленных РЛУ. Так как персистенция ПСА представляет собой один из наиболее неблагоприятных сценариев у больных, требующий достаточно агрессивного, а зачастую и комбинированного лечения, изолированное облучение ЛУПЖ представляется оправданным только в том случае, когда патомор-

фологическое заключение удаленной предстательной железы позволяет объяснить относительно высокий послеоперационный уровень маркера (протяженный ПХК, наличие резидуальных тканей простаты).

Особые трудности в выборе оптимального объема облучения после РПЭ представляет изолированный БХР. В актуальных рекомендациях Минздрава РФ (2021) нет четких указаний относительно выбора объема облучения у этой категории больных. При формулировании показаний к СЛТЛТ области ЛУПЖ мы ориентируемся на разработанный в 2018 г. специалистами Европейской ассоциации урологов алгоритм подразделения пациентов с БХР на группы низкого и высокого риска (EAU risk group) [27]. В качестве основных предикторов выделены сумма Gleason (6–7/8–10), время наступления БХР (≤ 18 месяцев / > 18 месяцев) и время удвоения ПСА (≤ 6 месяцев / > 6 месяцев), продемонстрировавшие наиболее значимую связь с показателями общей, канцер-специфической и безметастатической выживаемости. Отнесение больного к группе БХР низкого риска, вероятно, дает нам основание ограничиться ЛУПЖ при проведении спасительной ДЛТ.

Сводные рекомендации Американской ассоциации урологов и терапевтической радиологии (AUA ASTRO Guidelines, 2024) считают оправданным назначение андроген-депривационной терапии одновременно со спасительной ДЛТ при наличии хотя бы одного из факторов рецидива высокого риска: уровень ПСА $\geq 0,7$ нг/мл на момент начала послеоперационной ДЛТ, персистенция ПСА после РПЭ, время удвоения ПСА ≤ 6 месяцев, сумма Глисона 8–10, pT_{3-4} и все варианты категории pN_1 [5]. Указывается, что в случае назначения депривационной терапии целесообразно включать в объем облучения не только ЛУПЖ, но и весь тазовый лимфоколлектор.

При определении объема облучения при изолированном БХР также можно ориентироваться на положения рекомендаций радиотерапевтической ассоциации Германии (DEGRO Guidelines, 2024) [28]. Немецкие специалисты считают оправданным проведение дополнительного облучения всего объема малого таза в следующих случаях:

- БХР (ПЭТ/КТ не проводилась) при сумме Глисона ≥ 8 или ПСА $> 0,7$ нг/мл;
- БХР (ПЭТ/КТ выявила позитивных РЛУ) при сумме Глисона ≥ 8 , времени удвоения ПСА менее 6 месяцев, pT_{3-4} .

Противопоказания к СЛТЛТ области ЛУПЖ

Не существует отдельных противопоказаний к СЛТЛТ области ЛУПЖ. Аналогично другим режимам послеоперационного облучения РПЖ, возможный перечень состояний, при которых существенно

возрастают риски радиационно-индуцированных осложнений, можно представить следующим образом:

- проводимая ранее радиотерапия на область малого таза, в объемах и дозах, не гарантирующих безопасность предстоящего лечения;
- стриктура везико-уретрального анастомоза (ВУА) (контрактура шейки мочевого пузыря), клинически проявляющаяся обструктивными и/или постмикционными симптомами нижних мочевыводящих путей;
- выраженные нарушения функции нижних мочевыводящих путей в виде симптомов накопления (послеоперационная ургентность *de novo*);
- острые и хронические (фаза обострения) инфекционные процессы в зоне облучения;
- наличие параректальных (ректоуретральных) свищей.

Предшествующее облучение является относительным противопоказанием к СТЛТ области ЛУПЖ. Из 11 исследований, вошедших в систематический обзор Schröder et al, восемь описывают опыт спасительной СТЛТ после неэффективной первичной послеоперационной ДЛТ области малого таза [11]. Высокая точность подведения дозы в ограниченном объеме, характерная для СТЛТ, делает ее практически единственным способом локального воздействия на область местного рецидива у большинства ранее облученных и прооперированных больных. В качестве альтернативы может рассматриваться спасительная брахитерапия, единичный опыт применения которой представлен в мировой литературе [29, 30]. Безопасная внутритканевая имплантация источников в условиях измененной послеоперационной анатомии области ЛУПЖ технически возможна лишь у очень ограниченного числа пациентов. Проведенное ранее облучение области малого таза требует большого опыта и тщательности при принятии решения, предлучевой подготовки и реализации лечения в случае выбора любого из перечисленных методов спасительного лучевого лечения.

При определении показаний к СТЛТ, равно как и любого другого варианта послеоперационной ЛТ, важно исключить наличие стриктуры ВУА, которая формируется в интервале от 1,0 % до 8,4 %, возрастающая до 40 % в случае спасительной РПЭ по поводу постлучевой прогрессии РПЖ [31, 32]. Стандартным неинвазивным методом диагностики этого осложнения хирургического лечения является урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи. При небольших сроках формирования стриктуры ВУА (стадия компенсации или начальной субкомпенсации) урофлоуметрия может быть недостаточно информативной. При сомнительных результатах уродинамического исследования мы рекомендуем

ее выполнять уретроцистоскопией (восходящую уретрографию).

Нарушения со стороны нижних мочевыводящих путей после РПЭ могут носить не только органический, но и функциональный характер. По данным обзора Kan et al, включающим материалы 2 619 пациентов, у 34 % наблюдаемых в первые шесть месяцев после РПЭ определяются симптомы нарушения функции накопления, выраженность которых снижается до 26 % при последующем наблюдении [33]. Радиационное воздействие на область нижних мочевыводящих путей само по себе ведет к появлению ургентности, что наряду с исходными нарушениями может существенно снизить качество жизни пациентов. Поэтому перед началом лечения целесообразно оценить характеристики мочеиспускания (индексы IPSS и QoL, дневник мочеиспускания) и при необходимости провести корригирующую медикаментозную терапию гиперактивности.

Частота интраоперационного повреждения прямой кишки составляет 1,5–2,2 %, из которых у 0,6–9 % в конечном итоге развивается свищ [34]. Этому состоянию также необходимо уделить внимание, так как параректальные свищи часто имеют бессимптомный характер и облучение может привести к серьезным осложнениям или по меньшей мере значительно отсрочить возможность их хирургической коррекции. Диагностика параректального свища подразумевает проведение на первом этапе хирургического лечения с последующим восстановительным периодом (1,5–2 месяца) до начала облучения.

Методика СТЛТ области ЛУПЖ

Анализ литературы показывает, что ограниченное воздействие на макроскопический очаг в области ЛУПЖ более распространено на практике, что обосновывается меньшими рисками постлучевой токсичности [11, 12]. Однако в целом ряде клинических ситуаций фокальная послеоперационная СТЛТ РПЖ неосуществима. Так, определение границ макроскопического рецидива невозможно в случае адьювантной СТЛТ за исключением относительно редких наблюдений, когда в ходе операции остаются видимые ткани простаты (апекс, семенные пузырьки — СП). По этой же причине этот вариант невозможен и при изолированном БХР.

Реализация второго подхода — облучение всего объема ЛУПЖ требует четкого понимания границ этого анатомо-топографического образования. Понятие ложа предстательной железы базируется на представлениях о типичной локализации местных рецидивов и границах хирургического иссечения тканей. Одна из первых работ, посвященных стандартизации в определении границ ЛУПЖ, была опубликована в 2007 г. Wiltshire et al [35]. Границы

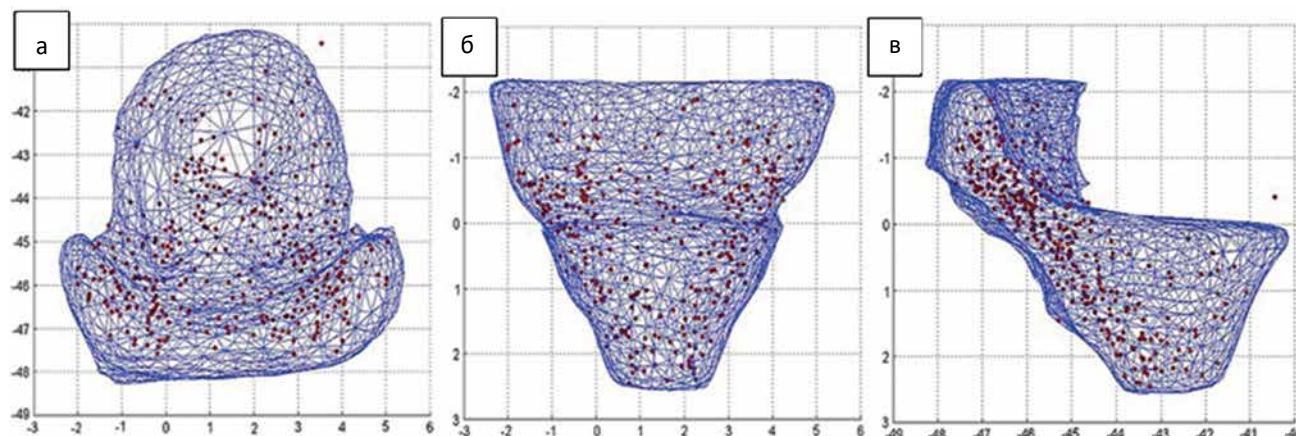


Рис. 3. Компьютерная 3D-модель ЛУПЖ, включающая подавляющее большинство оставленных в ходе РПЭ хирургических гемостатических клипс (красные точки): а — вид сверху; б — вид спереди; в — вид сбоку

Fig. 3. Computer-generated 3D model of the PB, incorporating the majority of surgical hemostatic clips (red dots) left in place during RPE: a — superior view; b — anterior view; c — lateral view

мишени облучения определялись исходя из локализации хирургических клипс, оставленных после РПЭ и хорошо визуализируемых при топометрической КТ. Авторы выполнили 3D-моделирование пространственного положения клипс у 31 пациента с последующим построением объемной модели (рис. 3).

Использование хирургических рентгеноконтрастных клипс для оконтуривания границ ЛУПЖ играет все меньшее практическое значение, что связано с их замещением электрохирургическими методами гемостаза. Поэтому различными радиотерапевтическими обществами предложены рекомендации по определению границ ложа на основе анатомических ориентиров (табл. 1).

Таблица 1. Сводные рекомендации по определению границ ЛУПЖ
Table 1. Summary of recommendations for defining the boundaries of the PB

	Верхняя граница	Нижняя граница	Латеральные границы	Передняя граница	Задняя граница
1PMH [35]	- Послеоперационные клипсы (при наличии) или на 5 мм выше нижней границы семявыносящего протока; - При поражении СП: включение остаточной ткани СП	8 мм ниже ВУА или верхушка луковицы полового члена (ЛПЧ)	- Верхняя граница: f. sacrorectogenitopubic, снаружи от сосудисто-нервных пучков; - Нижняя граница: внутренняя поверхность m. obturator internus и m. levator ani	- Верхняя граница: задние 1.5 см стенки мочевого пузыря; - Нижняя граница: задний край лобкового симфиза вплоть до его верхушки	- Верхняя граница: f. mesorectalis; - Нижняя граница: передняя стенка прямой кишки и m. levator ani
2EORTC [36]	- Шейка мочевого пузыря до основания СП; - СП при их поражении	15 мм выше ЛПЧ или у верхушки железы	- Сосудисто-нервные пучки (СНП); - При удалении СНП — до подвздошно-запирательных мышц	Анастомоз и ось уретры	- В нижнем аспекте: наружная граница стенки прямой кишки; - В верхнем аспекте: задняя стенка мочевого пузыря
3FROGG [37]	- Ложе СП, дистальная часть семявыносящего протока; - СП при их поражении	5–6 мм ниже ВУА (расширить ниже при необходимости охвата послеоперационных клипс); - В случае если ВУА не визуализируется — срез над ЛПЧ	Внутренняя поверхность m. obturator internus или m. levator ani	- В нижнем аспекте: задняя поверхность лобкового симфиза; - В верхнем аспекте: задние 1,5 см стенки мочевого пузыря	- В нижнем аспекте: передняя стенка прямой кишки и m. levator ani; - В верхнем аспекте: передняя поверхность f. mesorectalis

Таблица 1. Сводные рекомендации по определению границ ЛУПЖ (Продолжение)
Table 1. Summary of recommendations for defining the boundaries of the PB (Continued)

	Верхняя граница	Нижняя граница	Латеральные границы	Передняя граница	Задняя граница
4RTOG [38]	- Окончание семявыносящего протока или 3–4 см над верхушкой симфиза (возможно втяжение семявыносящего протока в послеоперационном периоде); - СП при их поражении	8–12 мм ниже ВУА (возможно расширить при поражении верхушки железы); - В случае если ВУА не визуализируется — срез над ЛПЧ	- В нижнем аспекте: m. levator ani, m. obturator internus; - В верхнем аспекте: f. Sacrorectogenitopubic; - При выходе за капсулу на уровне основания ПЖ — расширить в направлении m. obturator internus	- В нижнем аспекте: задняя поверхность лобкового симфиза; - В верхнем аспекте: задние 1–2 см стенки мочевого пузыря	- В нижнем аспекте: передняя стенка прямой кишки, возможно включить жировую клетчатку по краям передней стенки прямой кишки; - В верхнем аспекте: f. mesorectalis.
5GETUG [39]	- ВУА, шейка мочевого пузыря, и боковые границы ПЖ до удаления; - Жировая клетчатка между мочевым пузырем и прямой кишкой, начиная с 4,5–5 см над ЛПЧ; - При выходе за капсулу на уровне основания ПЖ включать ложе СП на протяжении 1,5–2 см (исключая стенку кишки)	5–10 мм выше ЛПЧ	Внутренняя поверхность m. levator ani	- Задняя часть с. cavernosus; - Верхняя треть лобкового симфиза и шейки мочевого пузыря	От анального канала до передней стенки прямой кишки и f. mesorectalis
6GFRU [40]	- При поражении СП: 3 см над симфизом (расширить до 4 см при поражении верхней трети СП); - Задние 1 см стенки мочевого пузыря; - При отсутствии поражения СП: 1 см над симфизом, сохраняя прочие границы как при поражении СП	- На 5 мм выше ЛПЧ; - Задняя граница: передняя стенка прямой кишки или анального канала; - Боковые и передняя граница: мышцы таза или отхождение с. cavernosum.	Внутренняя поверхность m. levator ani или m. obturator internus	Необходимо включить в объем $\geq 1,5$ см шейки мочевого пузыря с охватом $\geq 2/3$ протяженности лобковых костей и ≥ 3 см между нижним и верхним срезами CTV вдоль лобковых костей	Передняя стенка прямой кишки, включая жировую клетчатку по краям передней стенки прямой кишки на глубину 5 мм
7ESTRO ACROP [41]	- Ложе семенных пузырьков (СП) с перемычкой между ними шириной 3–5 мм; - При отсутствии поражения СП: основание (нижняя треть) ложа СП (окончание семявыносящего протока), при их поражении все ложе СП; - Послеоперационные клипсы	8–12 мм ниже ВУА; - В случае если ВУА не визуализируется — срез над ЛПЧ	- Внутренняя поверхность m. obturator internus; - В нижнем аспекте: внутренняя поверхность m. obturator internus или m. levator ani	- Задние 1–2 см стенки мочевого пузыря или задняя стенка мочевого пузыря; - В нижнем аспекте: до половины $2/3$ задней поверхности лобкового симфиза	- Передняя стенка прямой кишки; - В верхнем аспекте: f. mesorectalis, включая жировую клетчатку по краям передней стенки прямой кишки и клипсы

1PMH (Princess Margaret Hospital) — Госпиталь принцессы Маргарет

2EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация по исследованию и лечению рака

3FROGG (Faculty of Radiation Oncology Genitourinary Group) — Факультет радиационной онкологии мочеполовой группы

4RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) — Группа лучевой терапии и онкологии

5GETUG (Urogenital Tumor Study Group) — Группа по изучению опухолей уrogenитальной системы

6GFRU (Groupe Francophone de Radiothérapie en Urologie) — Франкоязычная группа лучевой терапии в урологии

7ESTRO ACROP (European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-Advisory Committee for Radiation Oncology Practice) — Европейское общество терапевтической радиологии и онкологии — Консультативный комитет по практике радиационной онкологии

Другой важный аспект планирования СТЛТ области ЛУПЖ — оптимальный режим фракционирования дозы. Согласно данным систематического обзора Schröder et al, выбор величин РОД и СОД зависит от наличия или отсутствия в анамнезе у пациента предшествующей лучевой терапии на область ЛУПЖ [11]. В случае повторного облучения наиболее распространенный вариант был представлен пятью фракциями по 6 Гр (СОД 30 Гр) подводимых через день. При первичном пятифракционном облучении величина РОД находилась в интервале 7–8 Гр (СОД 35–40 Гр). В большинстве включенных в обзор работ роль мишени играл определяемый радиографически опухолевый узел в области ЛУПЖ.

Заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования I фазы Sampath et al [42]. Авторы оценили токсичность трех эскалационных режимов подведения дозы: СОД 35 Гр, 40 Гр и 45 Гр в виде пяти ежедневных фракций на всю область ЛУПЖ. Медиана наблюдения составила 60 месяцев для 35 Гр, 48 месяцев для 40 Гр и 33 месяца для 45 Гр. Связь между величиной СОД и выраженностью лучевых осложнений носила незначимый характер.

На отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ внедрена схема ступенчатой эскалации дозы в зависимости от предполагаемого объема опухоли в области ЛУПЖ (табл. 2).

Таблица 2. Значения суммарных и эквивалентных доз, подводимых при СТЛТ на область ЛУПЖ
Table 2. Total and equivalent doses delivered SBRT to the PB

Адьювантная СТЛТ	Спасительная СТЛТ	
	БХР	Местный рецидив
5 фракций по 6,6 Гр (СОД 33 Гр)	5 фракций по 6,8 Гр (СОД 34 Гр)	5 фракций по 7 Гр (СОД 35 Гр)
*EQD ₂ — 76,4 Гр экв.	EQD ₂ — 80,6 Гр экв.	EQD ₂ — 85,0 Гр экв.

*расчет EQD₂ исходя из значения $\alpha/\beta = 1,5$ Гр

Эффективность СТЛТ области ЛУПЖ

Ограниченный характер радиационного воздействия при СТЛТ области ЛУПЖ дает основание рассматривать уровень локального контроля и выживаемость без признаков БХР в качестве базовых показателей ее эффективности. Прогрессирование процесса в области РЛУ или появление отдаленных метастазов, в большей степени, указывает на их субклиническое присутствие на момент начала лучевого лечения. Мета-анализ, включающий отдаленные (свыше 7 лет) результаты первичной СТЛТ у более чем 6 тыс. пациентов РПЖ, продемонстрировал превосходные показатели биохимического кон-

троля, превышающего 90 % [43]. С учетом того, что при СТЛТ области ЛУПЖ подводятся сопоставимые эквивалентные дозы, а объем облучаемой опухолевой ткани, как правило, существенно меньше, можно прогнозировать достаточно высокую эффективность этой методики.

В отличие от РПЭ и первичной лучевой терапии, онкологическая эффективность которых определяется четкими критериями БХР, оценка уровня контроля при послеоперационном облучении РПЖ, включая СТЛТ, представляет определенные методологические сложности. Ряд исследователей определяет полный биохимический ответ как достижение и сохранение уровня ПСА при последующем наблюдении на уровне менее 0,2 нг/мл, другие — как его снижение более чем на 50 % от значения до начала спасительной лучевой терапии [11]. Jereczek-Fossa et al используют третий критерий биохимической прогрессии после СТЛТ области ЛУПЖ: повышение уровня ПСА ≥ 10 % по сравнению с исходным [44]. Отсутствие унифицированного подхода в регистрации БХР после спасительной лучевой терапии РПЖ затрудняет проведение сравнительного анализа различных режимов.

Olivier et al сообщают одно- и двухлетней выживаемости без признаков БХР в 79 % и 56 % случаев соответственно [45]. Лечение было представлено СТЛТ на область макроскопического очага в виде 6 фракций по 6 Гр. Группа Janoğlu G. при пятифракционной СТЛТ с подведением СОД 36,25 Гр на область опухолевого узла определила отсутствие биохимической прогрессии у 83,3 % на протяжении первого года наблюдения [46].

Francolini et al сравнили результаты спасительной лучевой терапии в режиме конвенционального (66–79 Гр за 33–38 фракций) и экстремального (30–40 Гр за 5 фракций) фракционирования в группе из 185 пациентов с визуализируемым рецидивом в области ЛУПЖ [47]. При медиане наблюдения 30 месяцев значимых различий по выживаемости без БХР и без прогрессивной выживаемости (совокупный показатель, включающий все возможные варианты прогрессирования) не выявлено ($p = 0,08$ и $p = 0,8$ соответственно). Объем облучаемых тканей при СТЛТ ограничивался зоной макроскопического поражения, в случае стандартного фракционирования доза подводилась ко всей области ЛУПЖ.

В исследование Santamaria et al было включено 86 пациентов, не получавших ранее спасительной лучевой терапии [48]. В качестве мишени выступал макроскопический опухолевый очаг. Показатели одно- и двухлетней выживаемости без биохимического прогрессирования составили 88 % и 66 %, без клинического рецидива — 92 % и 82 % соответственно. Авторы делают вывод о приемлемой эффективности подведения предписанной дозы

посредством СТЛТ на область макроскопического очага в области ЛУПЖ.

По данным систематического обзора 2022 г. частота регистрации изолированного БХР после СТЛТ области ЛУПЖ, независимо от применяемого режима фракционирования и вида облучения (первичная или повторная спасительная лучевая терапия), имеет близкие показатели, находясь в интервале от 11,15 до 14 % [11]. Риски развития клинически определяемых вариантов постлучевой прогрессии лежат в более широком диапазоне: местный рецидив в области ЛУПЖ — 2,25–36 %, локорегионарное прогрессирование и появление отдаленных метастазов — 10–44 %.

Безопасность СТЛТ области ЛУПЖ

Применение гипофракционирования ведет к повышению острой лучевой токсичности, в основе которой лежит сокращение общего времени лечения, что было наглядно продемонстрировано при лучевой терапии других солидных новообразований. Компенсирующую роль может играть уменьшение объема прилежащих нормальных тканей, получающих всю величину предписанной дозы, так как современные технологии, используемые при СТЛТ (VMAT, IGRT), дают возможность сокращать отступ при формировании PTV до 3–5 мм вместо стандартных 7–10 мм.

В проспективном многоцентровом исследовании POPART (Post-Prostatectomy Ablative Radiation Therapy), включающим 30 пациентов, была оценена острая токсичность [49]. СОД на весь объем ЛУПЖ составила 32,5 Гр за 5 фракций ($EQD_2 = 74,2$ Гр). Через три месяца после окончания лечения не было выявлено ни одного случая прямокишечной лучевой токсичности ≥ 2 -й степени. Лишь у 10 % пациентов были зарегистрированы лучевые реакции 1-й степени со стороны нижних мочевыводящих путей.

В ноябре 2023 г. Ferrario et al описали позднюю лучевую токсичность (медиана наблюдения — 12 месяцев) после СТЛТ области ЛУПЖ, выявленную в исследовании POPART [50]. Поздней лучевой токсичности со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта и нижних отделов мочевыводящих путей ≥ 2 -й степени не отмечено. Мочеполовые лучевые повреждения 1-й степени отмечены у 46 % человек, прямокишечные — у 4 % пациентов. Величина D_{10cc} на стенку мочевого пузыря была определена в качестве независимого предиктора мочеполовой лучевой токсичности 1-й степени. Среди 47 наблюдаемых у 4 (9 %) отмечено ухудшение качества жизни, а 26 % пациентов на момент начала спасительного лучевого лечения больных сообщили развитии о радиационно-индуцированной эректильной дисфункции.

По данным Francolini et al, при спасительной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы (СОД 66–79 Гр) на всю область ЛУПЖ и экстремального (СОД 30–40 Гр за 5 фракций) гипофракционирования на визуализируемый местный рецидив, частота острой прямокишечной токсичности различной степени выраженности была существенно ниже в группе СТЛТ: 4,4 % против 44,4 % при стандартном подведении дозы [47]. Острые нарушения со стороны нижних мочевыводящих путей после стереотаксического облучения также регистрировались реже: 28,9 % против 46,7 % соответственно. Оценка поздней токсичности выявила более благоприятный профиль осложнений в группе СТЛТ со стороны как прямой кишки (0 % против 13,3 %), так и нижних мочевыводящих путей (6,7 % против 28,9 %).

В рандомизированном эскалационном (СОД 35–40–45 Гр) исследовании Sampath et al не было выявлено острых состояний, которые могли быть отнесены к категории дозолимитирующей токсичности. Поздние постлучевые осложнения ≥ 2 -й и ≥ 3 -й степени со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 11 % и 0 %, мочеполовой системы — 38 % и 15 % соответственно. Исследователи делают вывод об отсутствии значимых различий по показателю поздней мочеполовой токсичности при подведении СОД 40 Гр и 45 Гр.

Систематический обзор, выполненный Le Guevelou et al и включающий результаты 14 исследований, опубликованных на апрель 2023 г., показал, что подведение СОД от 30 до 40 Гр ко всей области ЛУПЖ или макроскопического очага ассоциировано с приемлемой частотой поздней мочеполовой токсичности ≥ 2 -й степени, лежащей в диапазоне от 2,2 до 15,1 % [12, 42]. Эскалация СОД свыше 40 Гр увеличивает этот показатель до 38 %.

Окончательные выводы о безопасности СТЛТ области ЛУПЖ, которая, как и любая другая радиотерапевтическая методика, характеризуется главным образом показателями поздней постлучевой токсичности, сделать не представляется возможным. Как уже упоминалось выше, первый опыт дистанционного облучения в режиме экстремального гипофракционирования на зону местного рецидива (подозрения на рецидив) РПЖ после РПЭ представлен в 2016 г. и включал материалы 16 пациентов с медианой наблюдения на момент публикации работы всего 10 месяцев [15]. Таким образом, на сегодняшний день максимальный срок отслеживания результатов СТЛТ области ЛУПЖ составляет менее 10 лет.

Пути оптимизации СТЛТ области ЛУПЖ

Важнейшей задачей по улучшению результатов различных вариантов послеоперационной лучевой

терапии у больных РПЖ, включая СТЛТ области ЛУПЖ, является снижение постлучевой токсичности. В 2015 г. Pinkawa et al описали первый случай промежуточной имплантации биодеградируемого спейсера в зону ВУА перед облучением по поводу местного рецидива [51]. В 2024 г. Hong et al на группе из 64 пациентов (медиана наблюдения 14 (6–35) месяцев) проанализировали технические аспекты этой процедуры, а также доказали ее преимущества в снижении величины дозовой нагрузки на стенку прямой кишки и частоте радиационно-индуцированных осложнений [52]. Широкое внедрение методики в клиническую практику ограничено более сложной послеоперационной анатомией области ЛУПЖ по сравнению с первичными больными, у которых использование спейсеров постепенно приобретает статус стандарта.

Разработанный и апробированный нами способ парарепростатического введения биополимеров посредством канюльной иглы позволит сделать процедуру имплантации более простой и безопасной [53]. В октябре 2024 г. дан старт первому рандомизированному исследованию по изучению роли биодеградируемых спейсеров на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты при послеоперационной лучевой терапии РПЖ — Post Radical Prostatectomy Radiation Therapy (PPRT trial) (NCT 06496256).

Заключение

Использование СТЛТ на область ЛУПЖ представляется одним из перспективных направлений в современной радиационной онкологии. Предварительные данные указывают на ее равнозначную эффективность по сравнению с послеоперационной лучевой терапией РПЖ в режиме стандартного фракционирования, а регистрируемые показатели ранней и поздней постлучевой токсичности не выходят за общепринятые границы. Основным преимуществом ультрагипофракционного подведения дозы является существенное сокращение сроков лечения, что имеет огромное медицинское и социально-экономическое значение.

Список литературы/ References

1. Zaorsky NG, Calais J, Fanti S, et al. Salvage therapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol*. 2021;18(11):643-68. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00497-7>. PMID: 34363040.
2. Moris L, Gandaglia G, Vilaseca A, et al. Evaluation of Oncological Outcomes and Data Quality in Studies Assessing Nerve-sparing Versus Non-Nerve-sparing Radical Prostatectomy in Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2022;8(3):690-700. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.05.009>. PMID: 34147405.
3. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2024;86(2):164-82. PMID: 38688773. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010>.
4. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(3):140-50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0019>. PMID: 38626801.
5. Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Salvage Therapy for Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part II: Treatment Delivery for Non-metastatic Biochemical Recurrence After Primary Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2024;211(4):518-25. PMID: 38421243. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003891>
6. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru>. [Clinical Guidelines. Prostate Cancer. 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (In Russ.).]
7. López Campos F, Sancho Pardo G, Maldonado Pijoan X, et al. Is hypofractionation acceptable for prostate bed radiotherapy. *Urol Oncol*. 2021;39(6):346-50. PMID: 34049781. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.02.002>.
8. Corkum MT, Achard V, Morton G, et al. Ultrahypofractionated Radiotherapy for Localised Prostate Cancer: How Far Can We Go?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(5):340-9. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.12.006>. PMID: 34961659.
9. Malouff TD, Stross WC, Seneviratne DS, et al. Current use of stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer: A National Cancer Database Analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(2):349-55. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0191-9>. PMID: 31780782.
10. Yu JB, Sun Y, Jia AY, et al. Increasing Use of Shorter-Course Radiotherapy for Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2023;9(12):1696-701. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4267>. PMID: 37796479.
11. Schröder C, Tang H, Windisch P, et al. Stereotactic Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer in the Adjuvant or Salvage Setting: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):696. Published 2022 Jan 29. <https://doi.org/10.3390/cancers14030696>. PMID: 35158961.
12. Le Guevelou J, Magne N, Counago F, et al. Stereotactic body radiation therapy after radical prostatectomy: current status and future directions. *World J Urol*. 2023;41(11):3333-44. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04605-7>. PMID: 37725131.
13. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020;396(10260):1422-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8). PMID: 33002431.
14. Latorzeff I, Le Guevelou J, Sargos P. Radiation therapy post radical prostatectomy: who, when and why?. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2023;17(1):47-54. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000627>. PMID: 36367534.
15. Detti B, Bonomo P, Masi L, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for isolated recurrence in the prostatic bed. *World J Urol*. 2016;34(3):311-7. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1613-5>. PMID: 26062525.
16. Ballas LK, Luo C, Chung E, et al. Phase 1 Trial of SBRT to the Prostate Fossa After Prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(1):50-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.12.047>. PMID: 30605751.
17. Новиков РВ, Мельник ЮС, Пономарева ОИ, и др. Первый отечественный опыт стереотаксической лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы. *Урологические ведомости*. 2020;10(20):133-42. <https://doi.org/10.17816/uroved102133-142>.

- Novikov RV, Melnik JS, Ponomareva OI, et al. (2020). First Russian experience of the stereotactic radiotherapy on the prostate bed. *Urology Reports (St.-Petersburg)*. 2020;10(20):133–42. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/uroved102133-142>
18. Nahum AE. The radiobiology of hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(5):260–9. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.02.001>. PMID: 25797579.
19. Vogelius IR, Bentzen SM. Diminishing Returns From Ultrahypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):299–304. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.010>. PMID: 31987958.
20. Brand DH, Kirby AM, Yarnold JR, et al. How Low Can You Go? The Radiobiology of Hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(5):280–7. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.02.009>. PMID: 35260319.
21. Арсеньев АИ, Новиков СН, Канаев СВ, и др. Радиобиология высокодозной лучевой терапии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. — СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. — 156 с.
Arsenyev AI, Novikov SN, Kanaev SV, et al. Radiobiology of High-Dose Radiation Therapy: A Textbook for Students in Higher and Continuing Professional Education St. Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 2022:156. (In Russ.).
22. Martini A, Gandaglia G, Fossati N, et al. Defining Clinically Meaningful Positive Surgical Margins in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.03.006>. PMID: 31411971.
23. Koskas Y, Lannes F, Branger N, et al. Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *BMC Urol*. 2019;19(1):37. Published 2019 May 15. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0470-8>. PMID: 31092240.
24. Preisser F, Coxilha G, Heinze A, et al. Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate*. 2019;79(16):1832–6. <https://doi.org/10.1002/pros.23908>. PMID: 31553506.
25. Matti B, Reeves F, Prouse M, et al. The impact of the extent and location of positive surgical margins on the risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancers. *Prostate*. 2021;81(16):1428–34. <https://doi.org/10.1002/pros.24240>. PMID: 34570379.
26. Kimura S, Urabe F, Sasaki H, et al. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):948. Published 2021 Feb 24. <https://doi.org/10.3390/cancers13050948>. PMID: 33668270.
27. Tilki D, Preisser F, Graefen M. et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*. 2019;75(6):896–900. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.016>. PMID: 30955970.
28. Koerber SA, Höcht S, Aebbersold D, et al. Prostate cancer and elective nodal radiation therapy for cN0 and pN0—a never ending story? : Recommendations from the prostate cancer expert panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol*. 2024;200(3):181–7. <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02193-4>. PMID: 38273135.
29. Le Roy C, Gassa F, Rouvière O, et al. Salvage low-dose-rate brachytherapy for local recurrences after prostatectomy and adjuvant or salvage external beam irradiation: Feasibility study on five patients and literature review. *Brachytherapy*. 2021;20(1):19–28. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.07.001>. PMID: 32798180.
30. Aghili M, Jafari F, Yamrali M, et al. Safety and efficacy of salvage high-dose rate brachytherapy for prostate-bed recurrences following radical prostatectomy and external beam radiotherapy. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(5):1031–7. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03155-y>. PMID: 35239137.
31. Browne BM, Vanni AJ. Management of Urethral Stricture and Bladder Neck Contracture Following Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*. 2017;18(10):76. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0729-0>. PMID: 28776126.
32. Uguzova S, Beisland C, Honoré A, et al. Refractory Bladder Neck Contracture (BNC) After Radical Prostatectomy: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Res Rep Urol*. 2023;15:495–507. Published 2023 Nov 7. <https://doi.org/10.2147/RRU.S350777>. PMID: 37954870.
33. Kan KM, Tin AL, Stearns GL, et al. De Novo Urinary Storage Symptoms Are Common after Radical Prostatectomy: Incidence, Natural History and Predictors. *J Urol*. 2022;207(3):601–8. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002312>. PMID: 34694923.
34. Kitamura H, Tsukamoto T. Rectourinary fistula after radical prostatectomy: review of the literature for incidence, etiology, and management. *Prostate Cancer*. 2011;2011:629105. <https://doi.org/10.1155/2011/629105>. PMID: 22110993.
35. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1090–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.068>. PMID: 17967303.
36. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*. 2007;84(2):121–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.07.017>. PMID: 17706307.
37. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M, et al. Post-prostatectomy radiation therapy: consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol*. 2008;88(1):10–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.05.006>. PMID: 18514340.
38. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):361–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.006>. PMID: 19394158.
39. Latorzeff I, Sargos P, Loos G, et al. Delineation of the Prostate Bed: The “Invisible Target” Is Still an Issue?. *Front Oncol*. 2017;7:108. Published 2017 May 31. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00108>. PMID: 28620579.
40. Robin S, Jolicœur M, Palumbo S, et al. Prostate Bed Delineation Guidelines for Postoperative Radiation Therapy: On Behalf Of The Francophone Group of Urological Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(5):1243–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.010>. PMID: 33186618.
41. Dal Pra A, Dirix P, Khoo V, et al. ESTRO ACROP guideline on prostate bed delineation for postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023;41:100638. Published 2023 May 9. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100638>. PMID: 37251620.
42. Sampath S, Frankel P, Vecchio BD, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy to the Prostate Bed: Results of a Phase 1 Dose-Escalation Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(3):537–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.005>. PMID: 31733323.

43. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(4):778-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051>. PMID: 30959121.
44. Jerezek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):889-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.031>. PMID: 21277113.
45. Olivier J, Basson L, Puech P, et al. Stereotactic Re-irradiation for Local Recurrence in the Prostatic Bed After Prostatectomy: Preliminary Results. *Front Oncol.* 2019;9:71. Published 2019 Feb 15. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00071>. PMID: 30828565.
46. Janoray G, Reynaud-Bougnoix A, Ruffier-Loubière A, et al. Stereotactic body re-irradiation therapy for locally recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy: Initial report. *Cancer Radiother.* 2016;20(4):275-81. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.03.005>. PMID: 27342944.
47. Francolini G, Jerezek-Fossa BA, Di Cataldo V, et al. Stereotactic or conventional radiotherapy for macroscopic prostate bed recurrence: a propensity score analysis. *Radiol Med.* 2022;127(4):449-57. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01465-w>. PMID: 35247134.
48. Santamaria R, Zaffaroni M, Vincini MG, et al. Image-Guided Stereotactic Body Radiotherapy on Detectable Prostate Bed Recurrence after Prostatectomy in RT-Naïve Patients. *Life (Basel).* 2024;14(7):870. Published 2024 Jul 11. <https://doi.org/10.3390/life14070870>. PMID: 39063623.
49. Lucchini R, Franzese C, Vukcaj S, et al. Acute Toxicity and Quality of Life in a Post-Prostatectomy Ablative Radiation Therapy (POPART) Multicentric Trial. *Curr Oncol.* 2022;29(12):9349-56. Published 2022 Nov 30. <https://doi.org/10.3390/curronc129120733>. PMID: 36547147.
50. Ferrario F, Franzese C, Faccenda V, et al. Toxicity profile and Patient-Reported outcomes following salvage Stereotactic Ablative Radiation Therapy to the prostate Bed: The POPART multicentric prospective study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;44:100704. Published 2023 Nov 25. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100704>. PMID: 38111610.
51. Pinkawa M, Schubert C, Escobar-Corral N, et al. Application of a hydrogel spacer for postoperative salvage radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(4):375-9. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0769-z>. PMID: 25339311.
52. Hong A, Bolton D, Pham T, et al. Rectal Spacer Reduces Gastrointestinal Side Effects of Radiation Post Radical Prostatectomy. *Société Internationale d'Urologie Journal.* 2024;5(2). <https://doi.org/10.3390/siuj502002>.
53. Новиков РВ, Живулина ТВ, Сысоева ВВ, и др. Методологические аспекты имплантации отечественного парaproстатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. *Онкоурология* 2024;20(1):67-78. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>.
Novikov RV, Zhivulina TV, Sysoeva VV, et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Cancer Urology.* 2024;20(1):67-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>

Вклад авторов

Новиков Р.В.: автор идеи, написание текста статьи
Кузнецов Н.О.: обзор литературы, написание текста статьи
Новиков С.Н.: рецензирование текста статьи, общее руководство

Authors' contributions

Roman V. Novikov: author of the idea, writing the text of the article
Nikita O. Kuznetsov: literature review, writing the text of the article
Sergey N. Novikov: reviewing the text of the article, general management

Information about the authors

Roman V. Novikov, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
Nikita O. Kuznetsov, <https://orcid.org/0009-0008-6497-6404>
Sergey N. Novikov, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Не требовалось подписания информированного согласия на публикацию данных.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 04.02.2025.

Принята к публикации: 28.03.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. Not required.

Article type: Literature review.

Received: 04.02.2025.

Accepted for publication: 28.03.2025.

Published online: 26.06.2025.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЭТ/КТ С ^{68}Ga -FAPI И ^{18}F -FDG В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПИЩЕВОДА

Королёва Е.С.✉, Тулин П.Е., Абу-Хайдар О.Б., Уртеннова А.А., Скрипачев И.А.,
Соломяный В.В., Филимонов А.В.

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

✉ Королёва Елена Сергеевна, e.korolyova@ronc.ru, 89271152413

РЕФЕРАТ

Цель: Провести анализ диагностической ценности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 в сравнении с ^{18}F -FDG в оценке первичной распространенности рака пищевода.

Материалы и методы: В исследование были включены 15 пациентов (10 мужчин, 5 женщин) с морфологически верифицированным раком пищевода. Все пациенты проходили ПЭТ/КТ-исследование с двумя радиофармпрепаратами — ^{18}F -FDG и ^{68}Ga -FAPI-04 в период с января по декабрь 2024 г. Оценивалась визуализация первичной опухоли при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 и ^{18}F -FDG, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов со сравнением уровней накопления обоих РФЛП ($\text{SUV}_{\text{max-bw}}$). Оценка данных проводилась на основании гистологически верифицированного заболевания и данных клинического наблюдения.

Результаты: В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 продемонстрировала лучшую визуализацию регионарных метастазов рака пищевода, выявила большее количество метастазов в регионарных лимфатических узлах в сравнении с ^{18}F -FDG у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода.

Заключение: ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 демонстрирует многообещающие результаты в оценке первичной распространенности рака пищевода. Необходимы дальнейшие исследования на больших когортах пациентов для уточнения роли ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 при различных гистологических типах рака.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{68}Ga -FAPI, ^{18}F -FDG, рак пищевода

Для цитирования: Королёва Е.С., Тулин П.Е., Абу-Хайдар О.Б., Уртеннова А.А., Скрипачев И.А., Соломяный В.В., Филимонов А.В. Сравнительный анализ ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI и ^{18}F -FDG в диагностике рака пищевода. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):23-31.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-23-31>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА | NUCLEAR MEDICINE

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-23-31>

COMPARATIVE ANALYSIS OF PET/CT WITH ^{68}Ga -FAPI AND ^{18}F -FDG IN THE DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL CANCER

Elena S. Koroleva✉, Pavel E. Tulin, Omar B. Abu-Khaidar, Alina A. Urtenova, Ivan A. Skripachev,
Viktor V. Solomyany, Aleksandr V. Filimonov

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

✉ Koroleva Elena Sergeevna, e.korolyova@ronc.ru, 89271152413

ABSTRACT

Purpose: To study the diagnostic value of PET/CT with ^{68}Ga -FAPI compared with ^{18}F -FDG in evaluation of cancer extent of esophageal.

Materials and methods: The study included 15 patients (10 men, 5 women) with esophageal cancer. All patients underwent PET/CT with ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -FAPI-04 from January to December 2024. Primary tumor, metastases in regional lymph nodes were evaluated by PET/CT with ^{68}Ga -FAPI-04 and ^{18}F -FDG. Histological verification was performed in all cases.

Results: PET/CT with ^{68}Ga -FAPI-04 demonstrated high level of visualization of metastases in regional lymph nodes. The method finds a little more metastasis in regional lymph nodes in comparison with PET/CT with ^{18}F -FDG.

Conclusion: PET/CT с ^{68}Ga -FAPI-04 demonstrates promising results in evaluation of cancer extent of esophageal. Further studies on large cohorts of patients are necessary to clarify the role of PET/CT with FAPI-04 for various histological types of esophageal cancer.

Key words: PET/CT, ^{68}Ga -FAPI, ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, esophageal cancer

For citation: Koroleva E.S., Tulin P.E., Abu-Khaidar O.B., Urtenova A.A., Skripachev I.A., Solomyany V.V., Filimonov A.V. Comparative Analysis of PET/CT with ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG in the Diagnosis of Esophageal Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):23-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-23-31>

Введение

По данным GLOBOCAN (2022), рак пищевода (РП) занимает 11-е место по распространенности и 7-е по смертности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. В России за период с 2013 по 2023 гг. «грубый» показатель заболеваемости увеличился на 2,19 % при снижении показате-

ля смертности на 7,18 % [2]. По данным ВОЗ, гистологические подтипы опухолей пищевода включают в себя эпителиальные, нейроэндокринные и не-эпителиальные опухоли. В подавляющем большинстве случаев встречается плоскоклеточный рак — 97,1 %, на аденокарциному приходится 2,3 %, остальные 0,6 % случаев включают в себя редкие

опухоли, такие как: мелкоклеточный рак, меланома, нейроэндокринный рак и недифференцированный рак [3]. Мультимодальный подход к лечению, который включает неоадъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) в сочетании с хирургическим вмешательством, в два раза увеличивает общую выживаемость пациентов (медиана 48 месяцев) по сравнению с исключительно хирургическим лечением, где медиана общей выживаемости составляет 24 месяца [4].

Метастазы в регионарных лимфатических узлах (N-стадия) при раке пищевода встречаются в 74–88 % случаев, отдаленные метастазы (M-стадия) обнаруживаются у 50 % пациентов на момент постановки диагноза [5, 6]. Частота отдаленных метастазов у пациентов с T₁-стадией достигает 27,8 % и сопоставима с более поздними стадиями T₂₋₃ до 16,8 % и 25,5 % соответственно [6]. Мультимодальный последовательный алгоритм диагностических исследований обеспечивает оценку распространённости болезни для подбора оптимальной тактики лечения.

К наиболее информативному методу оценки первичной и рецидивной опухоли относят эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Метод позволяет определить наличие опухолевой ткани, оценить размеры и локализацию, а также получить материал для морфологического исследования. Для определения глубины инвазии применяется эндосонография (эндоУЗИ). Метод, имеющий высокую ценность для определения стратегии лечения, особенно при небольших размерах опухоли (T₁, T₂). При стенозирующих опухолях данная технология уступает компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), так как провести широкий зонд эндоскопа в область стеноза не представляется возможным [7].

С целью стадирования и выработки правильной тактики лечения выполнение ПЭТ/КТ имеет преимущество над КТ и позволяет диагностировать метастазы в лимфатических узлах, которые по данным КТ могут трактоваться как неизменные или подозрительные, что в конечном итоге повлечет за собой выполнение ПЭТ/КТ и дополнительные временные затраты. Чувствительность и специфичность в обнаружении метастазов в лимфатических узлах по КТ составляет 50 % и 83 % соответственно, с использованием порогового значения размеров 1 см по короткой оси (КО) [8]. Однако у более 1/3 метастатических лимфатических узлов КО составляет менее 5 мм, что существенно снижает чувствительность метода КТ [9]. МРТ для стадирования РП используется реже, но может внести дополнительную информацию в оценку лимфатических узлов малых размеров с чувствительностью 67 % [10].

Согласно клиническим рекомендациям по раку пищевода от 2024 г., ПЭТ/КТ выполняется для опре-

деления объема лучевого лечения и исключения / подтверждения наличия отдаленных метастазов. При последующем мониторинге пациента ПЭТ/КТ может применяться для оценки эффекта системной противоопухолевой терапии и выявления прогрессирования процесса [11].

Наиболее часто применяемым радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) по-прежнему является ^{18}F -ФДГ. Несмотря на неоспоримую клиническую значимость, поглощение ^{18}F -FDG не является специфичным для ЗНО пищевода. При определении T-стадии ПЭТ/КТ недостаточно информативна, так как не позволяет достоверно оценить глубину инвазии стенки пищевода [12]. Также ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG не обладает достаточной информативностью в диагностике ранних стадий РП (T_{is}, T_{1a}) за счет малых размеров образования [13]. Существует риск повышенного накопления ^{18}F -FDG при эзофагите, радиационно-индуцированном фиброзе, что имитирует опухолевое поражение [12].

Важным вопросом в стадировании РП остается достоверная идентификация вторично пораженных лимфатических узлов. По данным Shi et al (2013), ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG продемонстрировала чувствительность 55–62 % и специфичность 76–96 % в оценке регионарного метастазирования [14]. Мета-анализ показал, что низкая чувствительность может быть обусловлена малыми размерами лимфатических узлов, что обуславливает ложноотрицательные результаты. Напротив, ложноположительное накопление РФЛП в регионарных лимфатических узлах может наблюдаться при процессах, не связанных с опухолевой патологией, таких как реактивная гиперплазия, саркоидоз [8]. В исследовании Deja et al (2023), включающем 37 пациентов с РП (аденокарцинома и плоскоклеточный рак) в 6 случаях стадия заболевания после проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG изменилась на M₁, что исключило проведение хирургического лечения [15].

Вопреки превосходству ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG в сравнении с рутинными методами визуализации, физиологическое и неспецифическое накопление РФЛП в головном мозге, в лимфоидной ткани глоточного кольца и по ходу желудочно-кишечного тракта, не позволяет в должной мере оценить наличие патологического гиперметаболизма на этих уровнях, что приводит к сложности интерпретации результатов ПЭТ/КТ. Также ложноположительное накопление ^{18}F -FDG при воспалительных изменениях может существенно исказить истинную распространенность опухолевого процесса. Учитывая вышеупомянутые ограничения ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG, в настоящее время идет активный поиск более специфичных РФЛП. Особое внимание уделяется РФЛП на основе лигандов ингибитора фактора активации фибробластов — FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitor).

Опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF) являются основным компонентом опухолевого микроокружения, составляющим наибольший объем всей опухолевой массы. За счет ремоделирования матрикса, секреции факторов роста и цитокинов, а также переноса метаболитов обеспечивается метаболическая поддержка опухолевых клеток, что способствует прогрессированию заболевания [16]. CAF экспрессирует на своей поверхности различные маркеры, наиболее значимым из них является FAP — белок активации фибробластов. Экспрессия FAP обнаруживается более чем в 90 % солидных новообразований [17]. Исследование, проведенное Kashima et al (2019), выявило, что при плоскоклеточном раке пищевода высокая концентрация CAF, экспрессирующих FAP, коррелирует с метастатическим поражением лимфатических узлов и ухудшением показателей общей выживаемости больных [18]. CAF посредством иммуносупрессии способствуют защите опухолевых клеток от цитотоксических иммунных агентов [19]. Таким образом, Т-клеточная терапия химерными антигенными рецепторами, нацеленными на FAP, вызывает ремоделирование внеклеточного матрикса, позволяя иммунным клеткам проникать в опухоль, тем самым повышая эффективность иммунотерапии [20].

Первое исследование ПЭТ/КТ с FAPI было проведено в 2018 г., в ходе которого было продемонстрировано высокое поглощение РФЛП у трех пациентов различными онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы) [21]. Основным преимуществом ПЭТ/КТ с FAPI в сравнении с ^{18}F -FDG является его биологическое распределение. Препарат интенсивно накапливается в солидных опухолях, выводится мочевыделительной системой с низким накоплением РФЛП в неизмененных тканях, что создает высокое соотношение «опухоль/фон» [22, 23]. Последующие исследования ПЭТ/КТ с FAPI включали в себя большие когорты пациентов, в том числе с РП. В исследовании 80 пациентов с 28 гистологическими типами ЗНО, рак пищевода продемонстрировал высокие уровни накопления РФЛП SUV_{max} (standardized uptake value) — более 12,0 [24]. Стоит отметить, что исследования ПЭТ/КТ с FAPI при РП ограничены единичными отчетами с малыми когортами пациентов. Кроме того, большинство исследований объединяют пациентов с заболеваниями верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. В исследовании Liu et al (2022), включающем 35 пациентов с РП, ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала более высокую диагностическую точность в сравнении с ^{18}F -FDG. В частности, у 20 из 35 пациентов были диагностированы регионарные метастазы при общем количестве 60 пораженных лимфатических узлов. С помощью ПЭТ/

КТ с FAPI истинно-положительными были 57 из 60 лимфатических узлов, при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG — 45 из 60. Чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ с FAPI составили 95 %, 98 % и 97 % против 75 %, 77 % и 76 % для ^{18}F -FDG соответственно. Схожие показатели определялись при обнаружении отдаленных метастазов с чувствительностью 100 % — для FAPI и 72 % — для ^{18}F -FDG [25]. Несколько позже теми же авторами было проанализировано данные ПЭТ/КТ с FAPI у 44 пациентов с РП. В 75 из 92 пораженных регионарных лимфатических узлов (размерами $1,06 \pm 0,53$ см) было отмечено патологическое накопление РФЛП, ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG пациентам не проводилась [26]. В отчете Kröger et al (2025) у 3 из 10 пациентов ПЭТ/КТ с FAPI позволила изменить стадию заболевания за счет обнаружения регионарных метастазов, не выявленных по эндоУЗИ и КТ. Еще одним важным преимуществом ПЭТ/КТ с FAPI является определение целевого объема опухолевой ткани при планировании лучевой терапии (ЛТ). Улучшенная визуализация первичной опухоли с помощью ПЭТ/КТ с FAPI привела к уменьшению объема ЛТ в 60 % случаев. Увеличение объема наблюдалось в 30 % случаев за счет включения в зону облучения пораженных лимфатических узлов, выявленных непосредственно на ПЭТ/КТ [27].

В настоящем исследовании мы освещаем собственный опыт сравнения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 и ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG при раке пищевода.

Материалы и методы

В исследование были включены 15 пациентов (10 мужчин, 5 женщин) с диагнозом рака пищевода, в возрасте от 27 до 67 лет. Все пациенты проходили ПЭТ/КТ-исследование с двумя радиофармпрепаратами: ^{18}F -FDG и ^{68}Ga -FAPI-04 в период с января по декабрь 2024 г.

Распределение пациентов по гистологическому типу опухолей было следующим:

- тубулярная аденокарцинома — 4 пациента;
- плоскоклеточный рак — 11 пациентов.

Распределение пациентов по локализации опухоли пищевода:

- верхнегрудной отдел — 3 пациента;
- среднегрудной отдел — 7 пациентов;
- нижнегрудной отдел — 5 пациентов.

Пациенты с локализацией опухоли в шейном отделе пищевода или с распространением на кардиоэзофагеальный отдел не были включены в исследование.

Критерии включения в исследование:

- гистологически подтвержденный диагноз рак пищевода;
- отсутствие предшествующего хирургического и/или химиолучевого лечения;

- отсутствие противопоказаний к проведению ПЭТ/КТ;
- выполнение двух ПЭТ/КТ-исследований (с ^{68}Ga -FAPi-04 и ^{18}F -FDG) с интервалом менее 7 дней.

Оценка локализации опухоли пищевода, а также биопсия (с последующим гистологическим исследованием) перед ПЭТ/КТ осуществлялись с помощью ЭГДС.

В настоящее исследование также были включены два пациента с эзофагитом, верифицированным с помощью ЭГДС — для сравнительной оценки накопления обоих РФЛП в воспалительных изменениях пищевода. У данных пациентов не был установлен рак пищевода в анамнезе (первый пациент — рак шейки матки, второй пациент — саркома правой бедренной кости). Оба пациента находились в ремиссии по онкологическому заболеванию на момент проведения исследования.

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

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

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi-04 выполнялась без специальной подготовки пациента, вводимая активность составила 2,5 МБк/кг массы тела пациента, исследования проводили через 60 минут, область и длительность сканирования были аналогичными применяемым параметрам сканирования для ^{18}F -FDG.

Интервал между двумя ПЭТ/КТ-исследованиями для каждого пациента не превышал 7 дней.

После реконструкции данных ПЭТ и КТ, анализ изображений осуществлялся двумя специалистами (врачом-рентгенологом и врачом-радиологом) на рабочих станциях Syngo via (Siemens, Германия). Интерпретация результатов ПЭТ/КТ-сканирования осуществлялась с использованием визуальной оценки формы и размеров, и измерения стандартизованного уровня накопления $\text{SUV}_{\text{max-bw}}$.

Признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по данным ПЭТ/КТ:

- наличие патологического накопления РФЛП (^{68}Ga -FAPi-04 и/или ^{18}F -FDG);
- округлая форма;
- увеличенные размеры.

При отсутствии изменения формы и/или увеличения размеров наличие очага патологического накопления РФЛП в регионарном лимфатическом

узле рассматривалось как более точный критерий метастатического поражения. Изменение формы и увеличение размеров лимфатического узла при отсутствии в нем патологического накопления РФЛП рассматривалось как метастатическое поражение (КТ-критерии).

Методами, подтверждающими или опровергающими результаты ПЭТ/КТ, являлись:

- морфологическая верификация после хирургического лечения;
- изменение вышеуказанных параметров (очаг патологического накопления РФЛП, форма и размеры лимфатического узла) на фоне химиотерапии (положительная или отрицательная динамика при соответствии с идентичными динамическими изменениями в первичной опухоли и в других опухолевых очагах).

Была проведена оценка следующих параметров:

1. Факт визуализации первичной опухоли при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi-04 и ^{18}F -FDG при сопоставлении с данными ЭГДС по локализации опухоли.

2. Сравнение уровня накопления обоих РФЛП (SUV_{max}) в первичной опухоли в зависимости от гистологического результата (аденокарцинома/плоскоклеточный рак).

3. Факт визуализации метастатического поражения регионарных лимфатических узлов с дальнейшей оценкой наличия ложноположительных и ложноотрицательных результатов по данным вышеуказанных методов, подтверждающих или опровергающих результаты ПЭТ/КТ.

4. Сравнение уровня накопления обоих РФЛП (SUV_{max}) в пораженных регионарных лимфатических узлах.

5. Возможность визуализации отдаленных метастазов (M_1).

6. В группе пациентов с эзофагитом — факт визуализации воспалительных изменений в пищеводе с последующим сравнением уровня накопления обоих РФЛП (SUV_{max}).

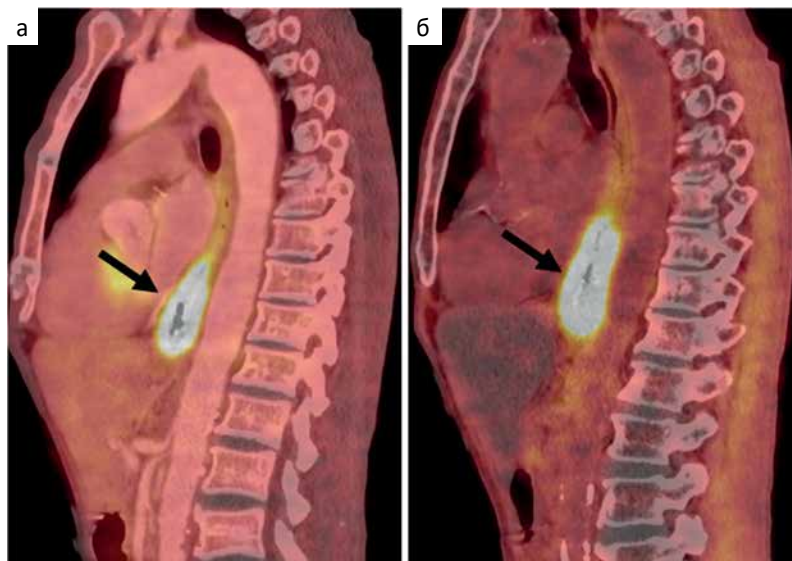
Результаты

У всех 15 пациентов первичная опухоль была визуализирована при применении обоих РФЛП, локализация по ПЭТ/КТ соответствовала данным ЭГДС.

Наименьшие и наибольшие значения SUV_{max} в первичной опухоли среди пациентов с плоскоклеточным раком: для ^{68}Ga -FAPi-04 — 6,80–27,71 (медиана 17,10), для ^{18}F -FDG — 3,51–21,81 (медиана 13,40). Наименьшие и наибольшие значения SUV_{max} среди пациентов с аденокарциномой: для ^{68}Ga -FAPi-04 — 8,34–22,07 (медиана 14,84), для ^{18}F -FDG — 13,86–40,55 (медиана 24,26). При визуализации первичной опухоли и оценке значений накопления РФЛП (SUV_{max}) не учитывалась вероятность наличия

Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG (а) и ^{68}Ga -FAPI-04 (б), сагиттальные проекции. Плоскоклеточный рак пищевода. До лечения. На ПЭТ/КТ-изображениях (а, б) определяются утолщения стенки пищевода с патологическим накоплением РФЛП (стрелки). Визуализация опухоли в обоих случаях оптимальна

Fig. 1. PET/CT with ^{18}F -FDG (a) and ^{68}Ga -FAPI-04 (б). Squamous cell esophageal cancer. PET/CT images (a, б) show the lesion of the esophagus with pathological accumulation of radiopharmaceuticals (arrows). Level of visualization is optimal and equal in both cases



воспалительных изменений на фоне опухолевых (рис. 1).

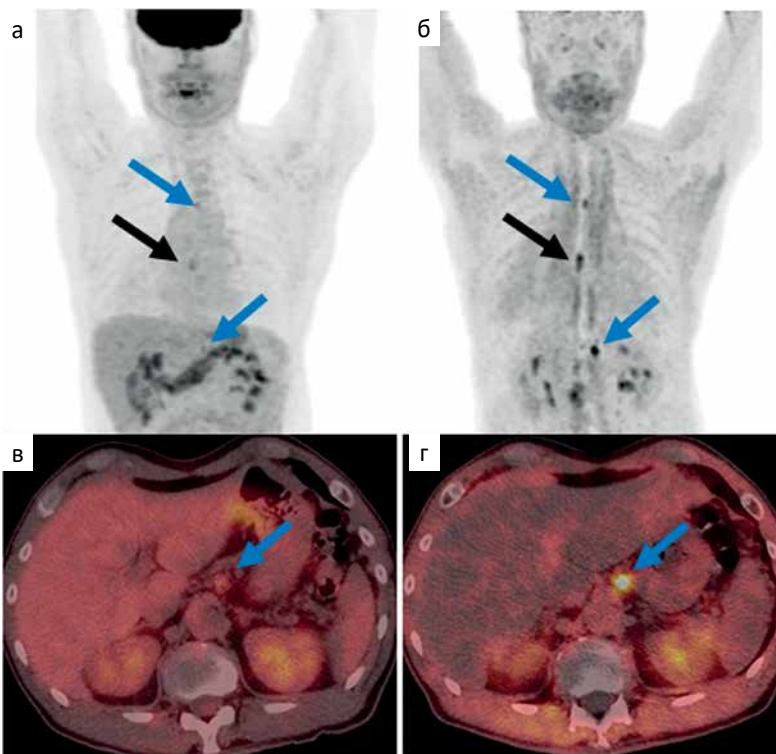
У 10 из 15 пациентов были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах, включая надключичные, внутригрудные и парагастральные. Наименьшие и наибольшие значения SUV_{max} для пациентов с плоскоклеточным раком составили: для ^{68}Ga -FAPI-04 — 5,81–12,12 (медиана 8,97), для ^{18}F -FDG — 2,39–5,06 (медиана 3,73). Для пациентов с аденокарциномой наименьшие и наибольшие значения SUV_{max} составили: для ^{68}Ga -FAPI-04 — 4,53–11,39 (медиана 7,96), для ^{18}F -FDG — 3,96–25,73 (медиана 14,85). У 3 из 10 пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах при ПЭТ/КТ

отмечалось неинтенсивное или низкое накопление ^{18}F -FDG (до SUV_{max} 2,39) и очаговое накопление ^{68}Ga -FAPI-04 (до SUV_{max} 5,81), по КТ с КУ структура и форма лимфатических узлов была изменена у 2 пациентов (рис. 2). В остальных случаях (7 из 10 пациентов) накопление как ^{18}F -FDG, так и ^{68}Ga -FAPI-04 в пораженных лимфатических узлах было очаговым.

У 4 пациентов, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG, было зафиксировано повышенное неспецифическое накопление РФЛП во внутригрудных лимфатических узлах с максимальным значением SUV_{max} 6,10. При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 повышенного накопления РФЛП не наблюдалось (до SUV_{max} 1,68). В ходе дальнейшего динамического наблюдения

Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG (а, в) и ^{68}Ga -FAPI-04 (б, г). Плоскоклеточный рак пищевода. До лечения. На ПЭТ-реконструкции во фронтальной проекции (а, б) отмечается образование пищевода (черные стрелки) и пораженные лимфатические узлы (синие стрелки), с патологическим накоплением ^{68}Ga -FAPI-04 (б) до SUV_{max} 7,52 (первичная опухоль) и низким накоплением ^{18}F -FDG (а) до SUV_{max} 3,51 (первичная опухоль). На ПЭТ/КТ-изображениях в аксиальной проекции с ^{68}Ga -FAPI-04 (г) визуализируется пораженный субкардиальный лимфатический узел до SUV_{max} 11,51, с низким накоплением ^{18}F -FDG (в) до SUV_{max} 2,39

Fig. 2. PET/CT with ^{18}F -FDG (a, в) and ^{68}Ga -FAPI-04 (б, г). Squamous cell esophageal cancer. PET (frontal projections) (a, б) shows the lesion of the esophagus (black arrows) and metastases in lymph nodes (blue arrows), with increased accumulation of ^{68}Ga -FAPI-04 (б) (SUV_{max} 7.52) (primary tumor) and low accumulation of ^{18}F -FDG (a) (SUV_{max} 3.51) (primary tumor). There is the metastasis in the subcardial lymph node with accumulation of ^{68}Ga -FAPI-04 (SUV_{max} 11.51) (г) and without pathological accumulation of ^{18}F -FDG (SUV_{max} 2.39) (в)



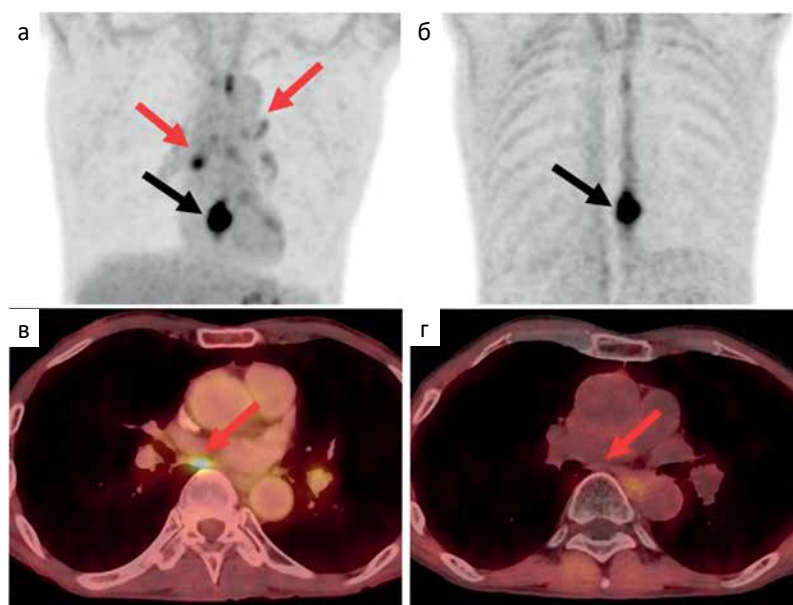


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG (а, в) и ^{68}Ga -FAPI-04 (б, г). Плоскоклеточный рак пищевода. До лечения. На ПЭТ-реконструкции во фронтальной проекции (а, б) и ПЭТ/КТ изображениях в аксиальной проекции (в, г) отмечается новообразование пищевода (черные стрелки) и реактивная гиперплазия субкаринального лимфатического узла (красные стрелки) с повышенным накоплением ^{18}F -FDG (а, в), без очагового накопления ^{68}Ga -FAPI-04 (б, г)

Fig. 3. PET/CT with ^{18}F -FDG (a, v) and ^{68}Ga -FAPI-04 (b, r). Squamous cell esophageal cancer. PET (frontal projections) (a, б) and PET/CT (axial projections) (в, r) show esophageal lesion (black arrows) and reactive hyperplasia of the lymph nodes (red arrows) with increased accumulation of ^{18}F -FDG (a, в), without focal accumulation of ^{68}Ga -FAPI-04 (б, г)

данные группы лимфатических узлов оставались неизменными (рис. 3).

В рамках научного исследования у 2 пациентов (рак шейки матки и остеосаркома) при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG и ^{68}Ga -FAPI-04 было зафиксировано интенсивное накопление обоих РФЛП в стенках пищевода, с циркулярным утолщением стенок при КТ с КУ. В процессе дальнейшего обследования с помощью ЭГДС в сочетании с гистологическим исследованием был диагностирован эзофагит (рис. 4).

У всех пациентов, прошедших обследование, на этапе первичного стадирования не были выявлены отдаленные метастазы. В результате комплексного обследования 4 из 15 пациентов получили химиотерапию (ХТ) или ХЛТ с последующей резекцией

пищевода. Остальные 11 из 15 пациентов в настоящее время проходят предоперационную ХТ или ХЛТ, с динамическим мониторингом эффективности лечения.

Обсуждение

Первичная диагностика распространённости болезни играет решающее значение в выборе оптимальной тактики лечения пациентов с РП. Важным аспектом на этапе первичного стадирования является достоверная оценка пораженных регионарных лимфатических узлов и исключение/ подтверждение отдаленного метастазирования. ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG обладает рядом недостатков в визуализации опухолевого процесса, в частности за счет био-



Рис. 4. ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG (а) и ^{68}Ga -FAPI-04 (б). Неспецифическое накопление РФЛП в стенках пищевода. На ПЭТ-реконструкции во фронтальной проекции (а,б) отмечается интенсивное накопление РФЛП в стенках пищевода (черные стрелки). При ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG также (а) отмечено повышенное накопление во внутригрудных лимфатических узлах (красные стрелки) — реактивные/воспалительные изменения, не определяющиеся при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04

Fig. 4. PET/CT with ^{18}F -FDG (a) and ^{68}Ga -FAPI-04 (б). Nonspecific accumulation of radiopharmaceuticals in the walls of the upper thoracic esophagus. PET (frontal projections) (a, б) shows an intense accumulation of radiopharmaceuticals in the esophageal walls (black arrows). PET/CT with ^{18}F -FDG (a) showed increased accumulation radiopharmaceutical in intrathoracic lymph nodes (red arrows) — reactive changes not detectable by PET/CT with ^{68}Ga -FAPI-04

распределения и повышенного накопления РФЛП в неспецифических / воспалительных изменениях. В отличие от ^{18}F -FDG, ПЭТ/КТ с FAPI нацелена на визуализацию опухолевого микроокружения и характеризуется низким накоплением РФЛП в неизмененных тканях, за счет чего достигается улучшенная визуализация опухолевых очагов. В мировой литературе результаты исследований демонстрируют перспективность ПЭТ/КТ с FAPI в диагностике РП, предоставляя лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG в выявлении регионарного и отдаленного метастазирования. Это особенно актуально для пациентов, у которых ^{18}F -FDG не позволяет эффективно визуализировать метастазы из-за низкой метаболической активности опухолевой ткани и малых размеров метастатических очагов.

В нашей работе исследовались пациенты с аденокарциномой и плоскоклеточным РП. У пациентов с аденокарциномой с нашим исследованием наблюдалось более выраженное накопление ^{18}F -FDG в первичной опухолевой ткани по сравнению с ^{68}Ga -FAPI-04 (медиана SUV_{max} 14,84 для ^{68}Ga -FAPI-04 vs. медиана SUV_{max} 24,26 для ^{18}F -FDG). Вместе с тем, количество пациентов не является достаточным для статистически обоснованных выводов. Для выявления потенциальной зависимости уровня накопления FAPI от гистологического типа РП необходимы исследования на больших когортах пациентов. При этом разница в медианах SUV_{max} для ^{68}Ga -FAPI-04 при плоскоклеточном раке и при аденокарциноме была незначительная, что соотносится с рядом публикаций, которые демонстрируют сопоставимую экспрессию FAP при обоих типах РП [28, 29].

Отмечено, что несмотря на различия SUV_{max} при ПЭТ/КТ ^{68}Ga -FAPI-04 и ^{18}F -FDG, первичное опухолевое образование оптимально дифференцировалось при использовании обоих РФЛП. Наличие смешанных изменений (опухолевые / воспалительные) может влиять на визуальную протяженность изменений и интенсивность накопления обоих РФЛП [12, 30]. Однако ПЭТ/КТ не применяется при Т-стадировании при наличии ЭГДС и эндо-УЗИ, следовательно, оценка наличия воспалительных изменений на фоне опухолевых не носит принципиальный характер на этапе первичного стадирования.

В оценке регионарного и отдаленного метастазирования при РП по ранее опубликованным отчетам ПЭТ/КТ с FAPI представляет лучшую визуализацию и возможность обнаружения большего количества опухолевых очагов в сравнении с ^{18}F -FDG [25–27, 31]. В нашем исследовании у 3 из 10 пациентов с плоскоклеточным раком при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 были выявлены метастазы в ре-

гионарных лимфатических узлах без очагового накопления ^{18}F -FDG. У 2 пациентов лимфатические узлы характеризовались измененной структурой и формой при КТ с КУ. Необходимо учитывать, что SUV_{max} является одним из параметров, отражающим возможность наличия опухолевой ткани. Для более точной оценки метастатического поражения необходимо также учитывать размеры лимфатических узлов, их структуру и динамику накопления РФЛП во времени. У 7 других пациентов метастазы в регионарных лимфатических узлах сопровождались очаговым накоплением обоих РФЛП. При этом у пациентов с плоскоклеточным раком, так же как и в первичном опухолевом образовании, наблюдалось преобладание накопления ^{68}Ga -FAPI-04, тогда как у пациентов с аденокарциномой — ^{18}F -FDG. Неспецифическое / физиологическое накопление ^{18}F -FDG в миокарде и стенках желудка затрудняло точную интерпретацию данных о прилежащих лимфатических узлах.

В нашем исследовании по ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG у 4 из 15 пациентов наблюдалось повышенное накопление ^{18}F -FDG во внутригрудных лимфатических узлах (также выявлено увеличение их количества и размеров на КТ с КУ). ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI-04 не продемонстрировала очагового накопления, что позволило интерпретировать эти изменения как реактивную гиперплазию, а не метастатическое поражение. При дальнейшем динамическом наблюдении за пациентами на фоне проводимого противоопухолевого лечения, данные группы лимфатических узлов сохранялись без динамики размеров и уровня накопления ^{18}F -FDG, в то время как опухолевая ткань отвечала на терапию. Учитывая тот факт, что N-стадирование зависит от локализации и количества пораженных лимфатических узлов и оказывает влияние на возможность проведения радикального лечения, точная идентификация воспалительных изменений, основанная на отсутствии патологического накопления РФЛП, в том числе и в структурно измененных лимфатических узлах, имеет крайне важное клиническое значение.

У представленных пациентов с эзофагитом, подтвержденным по ЭГДС, отмечалось интенсивное накопление обоих РФЛП в стенках пищевода. Это подчеркивает неспецифичность накопления как ^{18}F -FDG, так и FAPI. Известно, что ^{18}F -FDG накапливается не только в опухолевых клетках, но и в тканях с повышенным метаболизмом, включая участки воспаления. FAPI, в свою очередь, также не является специфическим РФЛП и связывается с активированными фибробластами, которые участвуют как в процессах репарации тканей, так и в развитии опухолей. Поэтому накопление FAPI в стенке пищевода у пациентов с эзофагитом объясняется

наличием активированных фибробластов, вовлеченных в воспалительный процесс [32]. Наличие интенсивного накопления обоих РФЛП в какой-либо области не является однозначным признаком ЗНО. При сомнительных результатах, особенно при выявлении накопления в тканях, не являющихся первичной локализацией предполагаемой опухоли, необходимо проводить дополнительные исследования для исключения воспалительных и других доброкачественных процессов.

Заключение

ПЭТ/КТ с FAPI является перспективным методом оценки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке пищевода. ПЭТ/КТ с FAPI позволяет обнаружить большее количество опухолевых очагов при N-стадировании, чем ¹⁸F-FDG, при этом вероятность наличия ложноотрицательных и ложноположительных результатов ниже, чем при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-FDG. Однако для точной интерпретации выявленных изменений помимо уровня накопления РФЛП необходимо учитывать комплекс параметров, в том числе структурные изменения лимфатических узлов. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома пищевода должны интерпретироваться отдельно, так как имеют разную гистологическую принадлежность, по-разному отвечают на ХТ и ЛТ и имеют разный прогноз. Требуется дальнейшие исследования на больших когортах пациентов для уточнения роли ПЭТ/КТ с FAPI при различных гистологических типах РП.

Список литературы / References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63. <https://doi.org/10.3322/caac.21841>. PMID: 38506106.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
- Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of «NMIC of Radiology», Ministry of Health of Russia, 2024. 276 p. (In Russ.).
- Wang LD, Li X, Song XK, et al. Clinical characteristics of 272 437 patients with different histopathological subtypes of primary esophageal malignant tumors. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2022;61(9):1023-30. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20210929-00668>. PMID: 36008295.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6). PMID: 26254683.
- Goel R, Subramaniam RM, Wachsmann JW. PET/Computed tomography scanning and precision medicine: esophageal cancer. *PET Clin*. 2017;12(4):373-91. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2017.05.001>. PMID: 28867110.
- Deng J, Chu X, Ren Z, et al. Relationship between T stage and survival in distantly metastatic esophageal cancer: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(19):e20064. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020064>. PMID: 32384472.
- Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):992-1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>. PMID: 35914638.
- Van Vliet EPM, Heijenbroek-Kal MH, Hunink MG, 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>. PMID: 18212745.
- Mine S, Tanaka K, Kawachi H, et al. Japanese classification of esophageal cancer: part I. Esophagus. 2024;21(3):179-215. <https://doi.org/10.1007/s10388-024-01054-y>. PMID: 38568243.
- Shuto K, Kono T, Shiratori T, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in assessing lymph node metastasis of esophageal cancer compared with PET. *Esophagus*. 2020;17(3):239-49. <https://doi.org/10.1007/s10388-019-00704-w>. PMID: 31820208.
- Рак пищевода и кардии. МКБ10: C15, C16.0. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкопатологов». — М., 2024. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/07/kr_rak-pishheveda-i-kardii_aor_28.06.2024-bez-kommentariiev-s-pravkami_final.docx. Esophageal and cardia cancer. Clinical Recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation, Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian Public Organization "Russian Society of Oncopathologists". Moscow, 2024. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/07/kr_rak-pishheveda-i-kardii_aor_28.06.2024-bez-kommentariiev-s-pravkami_final.docx.
- Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*. 2005;7(6):422-30. <https://doi.org/10.1007/s11307-005-0017-0>. PMID: 16270235.
- Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol*. 2014;9(8):1202-06. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000222>. PMID: 25157774.
- Shi W, Wang W, Wang J, et al. Meta-analysis of ¹⁸FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surg Oncol*. 2013;22(2):112-6. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.02.003>. PMID: 23478047.
- Deja A, Włodarczyk M. Esophageal cancer — the utility of PET/CT in staging prior to chemoradiation. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2023;28(5):608-11. <https://doi.org/10.5603/rpor.96869>. PMID: 38179288.

17. Sahai E, Astsaturon I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(3):174-86. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>. PMID: 31980749.
18. Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(3):783-803. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09909-3>. PMID: 32601975.
19. Kashima H, Noma K, Ohara T, et al. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) promote the lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2019;144(4):828-40. <https://doi.org/10.1002/ijc.31953>. PMID: 30367467.
20. Wang Y, Yang W, Wang Q, et al. Mechanisms of esophageal cancer metastasis and treatment progress. *Front Immunol*. 2023;14:1206504. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1206504>. PMID: 37359527.
21. Bughda R, Dimou P, D'Souza RR, et al. Fibroblast Activation Protein (FAP)-targeted CAR-T cells: launching an attack on tumor stroma. *Immunotargets Ther*. 2021;10:313-23. <https://doi.org/10.2147/ITT.S291767>. PMID: 34386436.
22. Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1423-9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210435>. PMID: 29626120.
23. Kömek H, Can C, Güzel Y, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: A comparative pilot study with the ¹⁸F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2021;35(6):744-52. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01616-5>. PMID: 33934311.
24. Lan L, Liu H, Wang Y, et al. The potential utility of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent—comparison with [¹⁸F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:963-79. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05522-w>. PMID: 34410435.
25. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*. 2019 Jun;60(6):801-5. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>. PMID: 30954939.
26. Liu H, Hu Z, Yang X, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F]FDG uptake in esophageal cancer. *Front Oncol*. 2022;12:875081. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.875081>. PMID: 35785188.
27. Liu H, Yang X, You Z, et al. Role of ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT in the initial staging of esophageal cancer. *Nuklearmedizin*. 2023;62(1):38-44. <https://doi.org/10.1055/a-1984-8044>. PMID: 36746149.
28. Kröger K, Pepper NB, Ventura D, et al. FAPI-PET/CT guided radiotherapy for patients with esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2025;20(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13014-025-02606-x>. PMID: 40022163.
29. Tabola R, Zaremba-Czogalla M, Baczyńska D, et al. Fibroblast activating protein-α expression in squamous cell carcinoma of the esophagus in primary and irradiated tumors: the use of archival FFPE material for molecular techniques. *Eur J Histochem*. 2017;20;61(2):2793. <https://doi.org/10.4081/ejh.2017.2793>. PMID: 28735527.
30. Goscinski MA, Suo Z, Flørenes VA, et al. FAP-α and uPA show different expression patterns in premalignant and malignant esophageal lesions. *Ultrastruct Pathol*. 2008;32(3):89-96. <https://doi.org/10.1080/01913120802034934>. PMID: 18570153.
31. Yang X, You Z, Mou C, et al. Esophagitis Mimicking Esophageal Cancer on ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2022;1;47(3):279-80. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003907>. PMID: 34653055.
32. Liu Q, Shi S, Xu X, et al. The superiority of [⁶⁸Ga]-FAPI-04 over [¹⁸F]-FDG PET/CT in imaging metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1248-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04997-3>. PMID: 32857182.
33. Bentestuen M, Al-Obaydi N, Zacho HD. FAPI-avid nonmalignant PET/CT findings: An expedited systematic review. *Semin Nucl Med*. 2023;53(5):694-705. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.02.001>. PMID: 36813670.

Вклад авторов

Королева Е.С.: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Тулин П.Е.: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование статьи.

Абу-Хайдар О.Б., Урtenова А.А., Скрипачев И.А., Соломянный В.В., Филимонов А.В.: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

Elena S. Koroleva: Developing the design of the article, reviewing publications on the topic of the article, analyzing the obtained data, writing the manuscript.

Pavel E. Tulin: Developing the design of the article, reviewing publications on the topic of the article, analyzing the obtained data, editing of the article.

Omar B. Abu-Khaidar, Alina A. Urtenova, Ivan A. Skripachev, Viktor V. Solomyany, Aleksandr V. Filimonov: reviewing publications on the topic of the article, editing of the article.

Information about the authors

Elena S. Koroleva, <https://orcid.org/0000-0002-2416-9826>

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

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

Alina A. Urtenova, <https://orcid.org/0009-0001-7305-0581>

Ivan A. Skripachev, <https://orcid.org/0000-0003-1030-1686>

Viktor V. Solomyany, <https://orcid.org/0009-0007-6294-5826>

Aleksandr V. Filimonov, <https://orcid.org/0009-0001-6694-9564>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 25.03.2025.

Принята к публикации: 14.05.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 25.03.2025.

Accepted for publication: 14.05.2025.

Published online: 26.06.2025.

ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ^{177}Lu -DOTA-TATE

Шуринов А.Ю. ✉, Крылов В.В., Бородавина Е.В., Северская Н.В.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Россия, 249031 Калужская обл., Обнинск, ул. Королева 4

✉ Шуринов Андрей Юрьевич, shurinov@mrrc.obninsk.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) мечеными ^{177}Lu аналогами соматостатина давно стала признанным вариантом лечения во второй или третьей линии терапии пациентов с прогрессирующими дифференцированными (G1–2 степени) гастро-энтеро-панкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО). На основании результатов исследования NETTER-II ПРРТ активно внедряется в качестве первой линии терапии гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО), в качестве неoadъювантного метода лечения.

Цель: Анализ эффективности и безопасности метода пептид-рецепторной радионуклидной терапии ^{177}Lu -DOTA-TATE по данным мировой литературы.

Материалы и методы: Поиск литературных источников выполнялся в период с 01.06.2024 по 12.12.2024 в базах данных: Pubmed, Google Scholar, ELibrary по поисковым запросам: ^{177}Lu -DOTA-TATE, ^{177}Lu and NET, peptid-receptor radionuclide therapy.

Результаты: ^{177}Lu -DOTA-TATE является приоритетным РФЛП для радиотаргетной терапии больных метастатическими и неоперабельными нейроэндокринными опухолями (НЭО), и нейроэндокринными карциномами (НЭК) экспрессирующими соматостатиновые рецепторы 2-го типа (CSTR2) [1]. Рост заболеваемости на фоне улучшения диагностики НЭО, интенсивное развитие технологий ядерной медицины, в особенности методов радиотаргетной терапии, стали причиной повышенной заинтересованности в регистрации и широкомасштабном применении ^{177}Lu -DOTA-TATE [2].

Обсуждение: ^{177}Lu -DOTA-TATE был одобрен профильными зарубежными медицинскими организациями-регуляторами: Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, USA) и Европейского медицинского агентства (EMA) [3, 4]. Анализ эффективности ПРРТ и нежелательных явлений характеризует данный вид радионуклидной терапии как безопасный и высокоэффективный.

Заключение: Лечение пациентов с НЭО и НЭК, включающее ПРРТ, требует широкого набора специальных клинических знаний, что обуславливает необходимость обсуждения пациентов в экспертной мультидисциплинарной команде клиницистов (онкологи, эндокринологи, химиотерапевты, радиологи, радиотерапевты, патоморфологи и другие специалисты).

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, соматостатиновые рецепторы, пептид-рецепторная радионуклидная терапия, радиофармацевтические лекарственные препараты, ^{177}Lu -DOTA-TATE

Для цитирования: Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В., Северская Н.В. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия радиофармацевтическим лекарственным препаратом ^{177}Lu -DOTA-TATE. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):32-41.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-32-41>

THE PEPTIDE-RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY WITH RADIOPHARMACEUTICAL ^{177}Lu -DOTA-TATE

Andrey Yu. Shurinov ✉, Valery V. Krylov, Ekaterina V. Borodavina, Natalia V. Severskaya

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center; 4 Koroleva, Obninsk, Kaluga region, Russia, 249031

✉ Andrey Yu. Shurinov, shurinov@mrrc.obninsk.ru

ABSTRACT

Introduction: Since 2016, peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with ^{177}Lu -labeled somatostatin analogues has become a recognized treatment option in the second or third line of patients with progressive differentiated (grade G1–2) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) with radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA-TATE. Based on the results of the NETTER-II study, PRRT is being actively introduced as a first-line therapy for GEP-NETs, as a neoadjuvant treatment.

Purpose: Analysis of the effectiveness and safety of the peptide-receptor radionuclide therapy method ^{177}Lu -DOTA-TATE, according to world literature.

Materials and methods: The search for literary sources was carried out in the period from 01.06.2024 to 12.12.2024 in the databases: Pubmed, Google Scholar, ELibrary using the search queries: ^{177}Lu -DOTA-TATE, ^{177}Lu and NET, peptid-receptor radionuclide therapy.

Results: This method of radiotargeting therapy used to treat patients with metastatic and inoperable neuroendocrine tumors (NET) and neuroendocrine carcinomas (NEC) expressing type 2 somatostatin receptors (SSTR2) [1].

The increase in the incidence and prevalence of NET in recent decades [2], and the development of specific treatment methods and protocols, there is a growing use of this type of radiotargeted therapy ^{177}Lu -DOTA-TATE.

Discussion: ^{177}Lu -DOTA-TATE approved by relevant foreign medical regulatory organizations: FDA, EMA [3, 4]. Analysis of the PRRT method, treatment results, and side effects characterizes this method of radionuclide therapy as safe and highly effective.

Conclusion: The treatment of patients with NETs and NECs, including PRRT, requires a wide range of specialized clinical knowledge, which necessitates discussing patients in an expert multidisciplinary team of clinicians (oncologists, endocrinologists, chemotherapists, radiologists, radiotherapists, pathologists and other specialists).

Key words: neuroendocrine tumors, somatostatin receptors, peptide receptor radionuclide therapy, radiopharmaceuticals, ^{177}Lu -DOTA-TATE

For citation: Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V., Severskaya N.V. The peptide-receptor radionuclide therapy with radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA-TATE. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):32-41. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-32-41>

Введение

С 2016 г. ПРРТ с аналогами соматостатина меченными ^{177}Lu : ^{177}Lu -DOTA-TOC (EndolucinBeta®, ITM®, 2016) и ^{177}Lu -DOTA-TATE (Lutharera®, 2018), является общепризнанным мировым стандартом лечения метастатических НЭО. Наиболее широкое применение получил препарат ^{177}Lu -DOTA-TATE из-за более высокого сродства аналога -TATE (Tyr3-октреотат) к ССТР2 типа по сравнению с -ТОС и, как следствие, более длительного удержания препарата в опухолевой ткани. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования III фазы NETTER-1 стали определяющими для принятия решения комиссией ЕМА о внесении ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE в клинические рекомендации при ГЭП-НЭО 26.09.2017 г.; 28.01.2018 г. комиссией FDA был зарегистрирован РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE компании Новартис (Luthatera™), что свидетельствует о признании эффективности и безопасности этого метода на высоком международном уровне. Данный вид лечения включен в рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) по лечению НЭО с 2018 г. по настоящее время [5].

В клиническом исследовании NETTER-1 сравнивали четыре цикла по 7,4 ГБк ^{177}Lu -DOTA-TATE в сочетании с внутримышечным введением октреотида длительного действия в дозе 30 мг каждые 4 недели в контрольной группе, которая получала октреотид в дозе 60 мг каждые 4 недели у пациентов с верифицированными ГЭП-НЭО G1 и G2, прогрессирующих на фоне терапии аналогами соматостатина (АСС) длительного действия. Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) через 20 месяцев составил 65 % пациентов, получавших лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE по сравнению с 11 % пациентов в контрольной группе. Медиана общей выживаемости составила 48 месяцев в сравнении с 36 месяцев в контрольной группе [6–8].

В наиболее крупном проспективном исследовании II фазы проанализированы данные 1200 пациентов, получавших ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE при ГЭП-НЭО и бронхиальными НЭО без первично-выявленного очага. Медиана ВБП 29 и 63 месяцев достигнута у 443 пациентов, получивших кумулятивную лечебную активность 22,2–29,6 ГБк (600–800 мКи) ^{177}Lu -DOTA-TATE соответственно. После проведения

ПРРТ частота объективного ответа составила 39 %, тогда как стабилизация заболевания наблюдалась у 43 % пациентов [9]. В рандомизированном исследовании OCLURANDOM [Baudin et al, 2023] была проанализирована эффективность ^{177}Lu -DOTA-TATE (OCLU) в сравнении с сунитинибом у пациентов с неоперабельными прогрессирующими НЭО поджелудочной железы. Двенадцатимесечные показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) (RECIST 1.1) составили 80,5 % при использовании OCLU (33/41 пациент (95 % ДИ, 67,5–89,9) против 42 % при использовании сунитиниба (18/43 пациента; 95 % ДИ, 29,1–55,5). Медиана ВБП составила 20,7 месяцев (95 % ДИ 17,2–23,7) в группе OCLU против 11,0 месяцев (95 % ДИ 8,8–12,4) в группе сунитиниба [10]. Наилучшие результаты ПРРТ получены при ГЭП-НЭО, однако данная терапия может применяться также при распространенных НЭО легких, бронхов и тимуса, феохромоцитоме/параганглиоме, медуллярном раке щитовидной железы и менингиоме, раке молочной и предстательной железы с нейроэндокринной дифференцировкой [11, 12].

Цель: провести анализ эффективности и безопасности метода пептид-рецепторной радионуклидной терапии ^{177}Lu -DOTA-TATE по данным мировой литературы.

Материалы и методы

Поиск литературных источников выполнялся в период с 01.02.2024 по 01.11.2024 в базах данных: Pubmed, Google Scholar, ELibrary по поисковым запросам: ^{177}Lu -DOTA-TATE, ^{177}Lu and NET, peptid-receptor radionuclide therapy. Проанализированы данные 67 зарубежных литературных источников соответствующих поисковым запросам. В виду отсутствия отечественного опыта проведения ПРРТ поисковые запросы на русском языке не проводились, однако 3 отечественных источника были включены в анализ в виду прямого соответствия тематике аналитической работы.

Результаты

Согласно проанализированным литературным источникам, лечебное применение РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE показано пациентам с метастатическими и неоперабельными НЭО G1 (Ki-67 не

более 2 %), G2 (Ki-67 не более 2–20 %), G3 (Ki-67 не более 55 %), либо иными злокачественными опухолями с нейроэндокринной дифференцировкой, с четким соблюдением принципа тераностики, т.е. экспрессирующих ССТР2 (подтипы 2a, 2b) более чем 2 балла по шкале Кренинга по данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, либо SUV более, чем в неизменной паренхиме печени по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/-NOC, которые исчерпали одобренные варианты лечения, или не имеют возможности их получить, или их применение признано нецелесообразным [11–14]. Однако применение ПРПТ ^{177}Lu -DOTA-TATE по результатам исследования NETTER-II, оправдано и в первой линии терапии у пациентов с ГЭП-НЭО (G1, G2, G3) [15]. Согласно результатам мультицентрового рандомизированного исследования фазы II — NEOLUPANET, в качестве неoadъювантной терапии применение ^{177}Lu -DOTA-TATE у категории больных с функционально неактивными НЭО поджелудочной железы при отсутствии отдаленных метастатических очагов в виде двух циклов с последующим хирургическим лечением [16].

В России первое терапевтическое применение ^{177}Lu -DOTA-TATE, пациентам с НЭО и НЭК (медуллярный рак щитовидной железы) состоялось 13 марта 2024 г. в МРНЦ им А.Ф. Цыба — филиале «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Обнинск.

В условиях РФ применение ^{177}Lu -DOTA-TATE проводится сразу же после его синтеза в условиях производственной аптеки с правом синтеза РФЛП («ядерной аптеки»), в которой также должны быть проведены и документированы: анализ радиохимической чистоты ^{177}Lu -DOTA-TATE и фасовка в шприц с предтерапевтической дозиметрией раствора согласно регламентирующему документу [17].

Ограничением к применению ПРПТ являлся возраст менее 18 лет, однако при отсутствии альтернативного метода лечения согласно зарубежным публикациям, данная терапия может быть проведена пациентам младше 18 лет, на основании решения мультидисциплинарного врачебного консилиума с учетом клинической картины заболевания [18–22]. По данным результатов многоцентрового исследования NETTER-P (NCT04711135) 23 апреля 2024 г. FDA одобрено применение ^{177}Lu -DOTA-TATE у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет при ГЭП-НЭО, феохромоцитомах и параганглиомах.

Противопоказаниями к началу терапии ПРПТ ^{177}Lu -DOTA-TATE являются:

- 1) беременность и лактация;
- 2) ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев, статус по шкале ECOG 3–4;
- 3) неуправляемая обструкция мочевыводящих путей или гидронефроз, задержка мочи или высо-

кий риск развития последней. Для оценки состояния мочевыводящих путей следует использовать динамическую сцинтиграфию почек с ^{99m}Tc -MAG3 или с ^{99m}Tc -ДТРА;

4) прогрессирующее ухудшение функции органов (СКФ < 50 мл/мин или креатинин > 2-кратного верхнего предела нормы, повышение уровней аламинотрансферазы и/или аспарамиотрансферазы печени > 3-кратного верхнего предела нормы);

5) миелосупрессия:

а) общее количество лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$;

б) количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$;

6) состояния, требующие срочного вмешательства, например, при компрессии спинного мозга или переломах, ПРПТ может быть выполнена впоследствии по нормализации состояния пациента;

7) метастатическое поражение паренхимы печени более 90 % по данным КТ/МРТ;

8) отсутствие патологической гиперфиксации диагностического туморотропного РФЛП в метастатических очагах [23–26].

РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE имеет международное непатентованное название согласно коду АТХ: V091X01): Lutetium ^{177}Lu -oxodotreotide). Химическое соединение является циклическим пептидом, аналогом соматостатина, меченым ^{177}Lu и ковалентно-связанным хелатором: 1,4,7,10-тетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислотой, с молекулярной массой 1609,6 Дальтон [23]. Лекарственной формой является раствор для внутривенного введения: стерильный прозрачный раствор желтоватого цвета, без примесей, с содержанием комплекса «пептид-хелатор» 140–250 мкг.

По физико-химическим свойствам ^{177}Lu относится к металлам, распадается до стабильного гафния (^{177}Hf) с периодом полураспада 6,647 сут, испуская бета-излучение с максимальной энергией 0,498 МэВ и фотонное излучение (γ) 0,208 кэВ (11 %) и 0,113 кэВ (6,4 %). Максимальный пробег бета-частиц в тканях составляет 2,2 мм, среднее значение — 0,67 мм [25].

Роль лиганда выполняет вся молекула оксодотреотида -TATE в составе молекулы ^{177}Lu -DOTA-TATE. Она служит транспортным вектором, обеспечивающим присоединение радионуклида ^{177}Lu к опухолевым клеткам за счет комплементарности к ССТР2 экспрессированным на их поверхности. После внутривенного введения РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE распределяется в организме и фиксируется на мембранах опухолевых клеток, затем проникает внутрь (интернализируется), бета-излучение радионуклида ^{177}Lu , вызывая двухпочечные повреждения ДНК и запуская механизмы апоптоза, обеспечивает терапевтический эффект (см. рис. 1) [25].

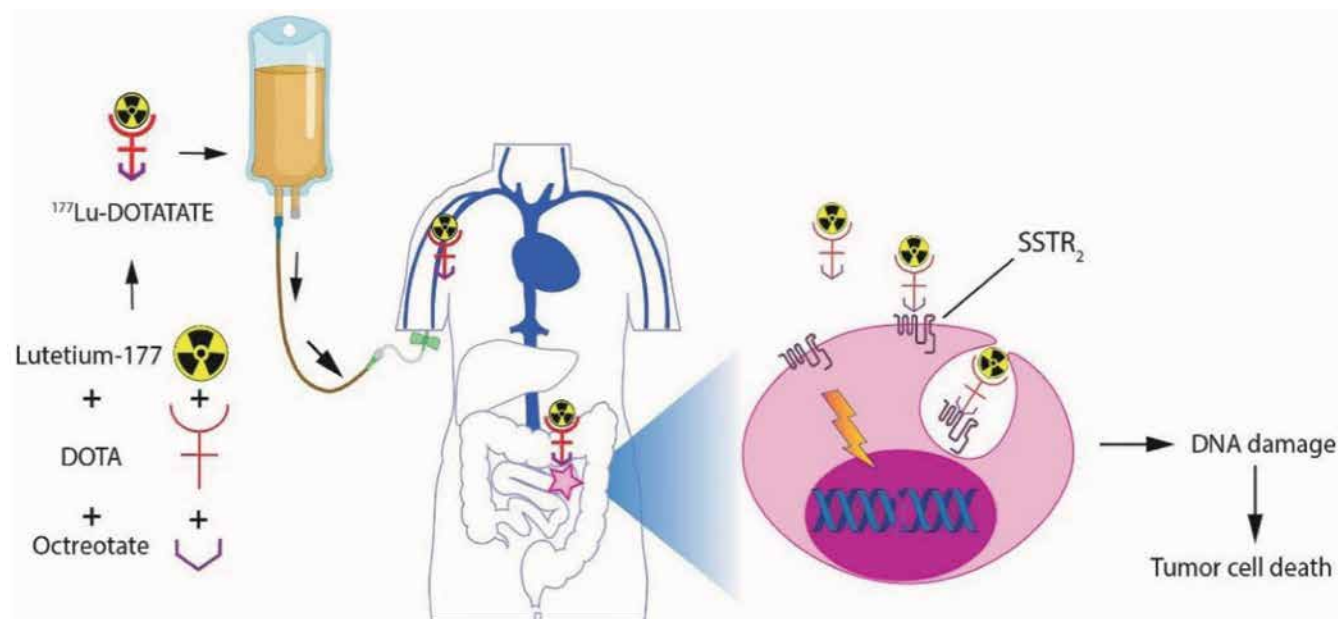


Рис. 1. Механизм действия ^{177}Lu -DOTA-TATE после внутривенной инфузии [25]

Fig. 1. Mechanism of action of ^{177}Lu -DOTA-TATE after intravenous infusion [25]

При подготовке к проведению ПРРТ обязательным является временная отмена биотерапии аналогами соматостатина (АСС) пролонгированного действия (например: октреотид-депо, октреотид ЛАР, соматулин), которая должна быть отменена за 3–4 недели до введения ^{177}Lu -DOTA-TATE. Возобновить введение АСС пролонгированного действия можно не ранее чем через 4 часа после введения ^{177}Lu -DOTA-TATE. АСС короткого действия должен быть отменен минимум за 24 часа до введения ^{177}Lu -DOTA-TATE. Перед началом ПРРТ от момента завершения химиотерапии, терапии тирозинкиназным ингибитором и иной туморотропной терапии (в т.ч. химио- и радиоэмболизации) должно пройти не менее 4 недель, с целью минимизации сочетанных побочных явлений [5, 14, 27, 28].

Процедура введения ^{177}Lu -DOTA-TATE пациенту состоит из двух этапов: введение раствора аминокислот и непосредственное введение РФЛП, который посредством инфузомата вводится в течение 15–30 минут, с последующим возобновлением инфузии 500–1000 мл раствора, содержащего лизин и аргинин, суммарная длительность инфузии согласно зарубежным рекомендациям составляет не менее 4 часов. У пациентов с сердечной недостаточностью количество инфузионного раствора должно быть скорректировано. Средняя лечебная активность РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE, с учетом массы тела пациента, составляет 7,4 ГБк, и может быть редуцирована до 3,7 ГБк при рисках осложнений либо в рамках индукционного (первого) курса ПРРТ при высоком риске нежелательных явлений. Через 24 и 48 часов пациенту проводится ОФЭКТ/КТ с целью выявления очагов патологической гиперфиксации

РФЛП и последующей оценки поглощенных доз в метастатических очагах и критических органах [14].

Несмотря на то, что существует несколько протоколов для проведения ПРРТ с ^{177}Lu -DOTA-TATE, оптимальная схема лечения включает в себя четыре цикла по 7,4 ГБк ^{177}Lu -DOTA-TATE, который основан на протоколе, разработанном в клинике Rotterdam Erasmus MC и использовался в исследовании NETTER-1 [26, 28]. Интервал между циклами составляет от 6 до 10 недель. В случае токсичности этот интервал может быть увеличен до 16 недель [2, 3, 6].

Одновременно с болюсным внутривенным введением ^{177}Lu -DOTA-TATE, проводится ко-инфузия 2,5 % аргинина и лизина в 1 л физиологического раствора, до 2 л суммарно, с целью предотвращения почечной токсичности. Нефропротективный эффект вышеуказанных аминокислот связан с конкурентным взаимодействием с рецепторами мегалина в клубочковом эпителии почек и усилением диуреза, что в итоге уменьшает фиксацию РФЛП в паренхиме почек и содержание несвязанного РФЛП в пуле крови [29].

Инфузию раствора аминокислот начинают примерно за 30–60 мин до введения ^{177}Lu -DOTA-TATE (инициальная скорость введения 200–350 мл/час, до 500 мл/час) с общим временем инфузии 4–6 часов. Потенциальная волюмическая перегрузка раствором аминокислот у пациентов с декомпенсированным кардиоидным поражением сердца, как правило, может быть устранена путем удлинения периода инфузии или назначения петлевых диуретиков [30]. Существует ряд нефропротективных

протоколов — одно- и трехдневных, отличающихся по длительности проведения и количеству вводимых аминокислот и применением гелофузина [30].

Пациентам с НЭО-ассоциированными гормональными синдромами, имеющим показания к продолжению применения АСС, следует рассчитывать момент инъекций под циклы ПРРТ. Несмотря на то, что имеются противоречивые данные двух одноцентровых исследований о том, является ли продолжение лечения АСС полезным при нефункционирующих НЭО [28, 31], данная практика рекомендуется ведущими профильными медицинскими сообществами. Если пациент страдает от тяжелых гормональных симптомов, для их нивелирования рекомендуется использовать АСС короткого действия не позднее 24 ч до начала ПРРТ.

Согласно зарубежным практическим рекомендациям, за 30 мин до начала инфузии раствора аминокислот назначается парентеральное введение антигистаминных и антиэметических лекарственных средств. Отмена кортикостероидов (например, лекарственного препарата дексаметазона, в/м, 1–2 мл/сутки, 4 мг/мл) за один день до и в течение нескольких дней после терапии РФЛП, является обязательной в случае церебральных, спинальных или других метастазов с риском болезненного или обструктивного отека. При отсутствии таких очагов она является необязательной, и кортикостероиды могут быть назначены в зависимости от клинической ситуации [5, 14].

В рамках повторных курсов ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE внутривенные инфузии проводятся циклами с 6–8 недельными интервалами. Количество циклов определяется индивидуально и может составлять от 2 до 6, интервал между введениями необходим для избежания развития клинически значимой миелотоксичности и нефротоксичности. Лечение прекращают при обнаружении побочных эффектов со стороны системы кроветворения и/или нефротоксичности; возобновление ПРРТ в таких случаях допустимо при отсутствии 12–16 недель. Накопленная суммарная доза облучения в почках, равная 24 Гр (0,5 Гр/ГБк), не должна превышать у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года [34].

Динамическое наблюдение за пациентами после терапии РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE может включать: осмотр каждые 2–4 недели (в зависимости от исходных условий); общий анализ крови следует выполнять 1 раз в 2 недели после каждого цикла; каждые 4–8 недель необходимо оценивать базовый профиль функциональной активности печени и почек; физикальное обследование должно проводиться перед каждым циклом ПРРТ.

Нежелательные явления, связанные с ПРРТ, часто слабо выражены и включают тошноту, боль в животе и астению [13, 27]. Повышенное выпадение

волос наблюдается у 60 % пациентов, получающих лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE, но это временное явление и редко приводит к облысению [35].

Помимо этих легких нежелательных явлений, ПРРТ может вызывать более тяжелые токсичные эффекты, которые могут ограничивать дозировку, что может потребовать корректировки схемы лечения [36]. При наличии токсических явлений рекомендуется вводить половину первоначальной активности ^{177}Lu -DOTA-TATE во время следующего цикла. Если токсичность сохраняется через 16 недель или рецидивирует после введения редуцированной на 50 % лечебной активности, то ПРРТ следует прекратить [3]. В исследовании NETTER-1 7 % пациентов получали сниженную лечебную активность из-за развившейся токсичности [32].

Почки и костный мозг являются важнейшими органами, ограничивающими суммарную лечебную активность РФЛП, с учетом токсичности последнего. ПРРТ может индуцировать гематологическую токсичность посредством облучения костного мозга. У подавляющего большинства пациентов отмечается лишь легкая и обратимая гематологическая токсичность с надиром через 4–6 недель после введения ПРРТ [13, 27, 38]. Однако нейтропения 3-й или 4-й степени, тромбоцитопения или лейкопения наблюдались соответственно у 1 %, 2 % и 1 % пациентов, получавших лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE в исследовании NETTER-1 [24]. Тяжелая лимфопения, индуцированная ПРРТ, является наиболее частым проявлением гематологической токсичности [27, 28], но она не связана с повышенной восприимчивостью к инфекциям [39]. Тромбоцитопения является наиболее частой причиной снижения активности при ПРРТ, в то время как осложнения кровотечений встречаются редко [24]. Следует соблюдать осторожность у пациентов с распространенными метастазами в кости из-за риска персистирующей цитопении, и при иных клинических ситуациях с потенциальной возможностью компрессии соседних анатомических структур. При отсутствии у подобных пациентов альтернативных вариантов лечения ПРРТ предпочтительно начинать с редуцированной лечебной активностью (3,7 ГБк) ^{177}Lu -DOTA-TATE. Кроме того, существует отсроченный риск развития миелодиспластического синдрома (МДС) и вероятность 1 % развития острого миелобластного лейкоза после ПРРТ [27, 28, 40].

Мало что известно о патофизиологии персистирующей гематологической токсичности, но постулируется роль клонального кроветворения [40]. Известные факторы риска тяжелой гематологической токсичности включают снижение функции почек, ранее существовавшие цитопении, обширную опухолевую массу, возраст старше 70 лет, обширные метастазы в кости и предварительное лечение миелотоксической химиотерапией [41–43]. Кроме того,

женщины подвержены более высокому риску развития подострой тромбоцитопении ≥ 2 -й степени, чем мужчины, что не зависит от других факторов риска при многофакторном анализе [36].

Ввиду физиологически обусловленной высокой экспрессии ССТР 2 типа в почках и почечной экскреции РФЛП на основе аналогов соматостатина почки получают высокую дозу облучения при проведении ПРРТ. После клубочковой фильтрации АСС реабсорбируются в проксимальных канальцах коры почек благодаря активным механизмам транспорта. Инфузия растворов аминокислот (содержащих L-лизин и L-аргинин отдельно или в сочетании с другими аминокислотами) во время проведения ПРРТ приводит к снижению нефротоксичности за счёт ингибирования канальцевой реабсорбции РФЛП [45, 46]. Насыщая этот механизм обратного захвата с помощью лизина и аргинина, можно значительно снизить реабсорбцию радиоактивно меченных пептидов. Это приводит к уменьшению радиационно-индуцированной нефротоксичности за счёт снижения поглощенной дозы облучения почек до 40 % [47, 48]. Тем не менее, даже на фоне проводимой нефропротекции после ПРРТ встречается тубулоинтерстициальное рубцевание, атрофия и тромботическая микроангиопатия [49].

В исследовании NETTER-1 почечная токсичность ≥ 3 -й степени наблюдалась у 5 % пациентов с ^{177}Lu -DOTA-TATE и у 4 % контрольной группы [8]. Bergsma et al сообщили об общей потере клиренса креатинина на 3,4 % через 1 год после ПРРТ. Подострой почечной токсичности ≥ 3 -й степени не наблюдалось, и у 1,5 % пациентов отмечалась почечная токсичность 3-й степени в долгосрочной перспективе. Тем не менее, у всех этих пациентов клиренс креатинина составлял менее 60 мл/мин на исходном уровне [50]. Снижение функции почек может привести к задержке почечной экскреции ^{177}Lu -DOTA-TATE, и это также было связано с более высоким риском гематологической токсичности [42]. Факторы риска, связанные с почечной токсичностью, включают возраст > 60 лет, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ранее существовавшие заболевания почек, кумулятивную дозу облучения почек, перенесенную нефротоксическую химиотерапию, опухоль или метастазы рядом с почками и перенесенную ПРРТ с ^{90}Y -DOTA-TOC [51].

Постпочечная обструкция может наблюдаться у некоторых пациентов с ГЭП-НЭО, особенно у пациентов с метастазами в забрюшинном пространстве или в области малого таза, но она также может быть вызвана первичной опухолью, почечнокаменной болезнью и абдоминальным или забрюшинным фиброзом [47]. Постпочечная обструкция может привести к снижению почечной экскреции ^{177}Lu -DOTA-TATE, тем самым увеличивается облучение почек, с риском прогрессирования снижения

функции последних [52, 53]. У таких пациентов необходимо провести коррекцию гидронефроза функциональной почки до начала ПРРТ для снижения риска радиационно-индуцированной токсичности, например, с помощью уретрального стента или чрескожной нефростомии [54, 55].

Гепатотоксичность легкой и тяжелой степени наблюдалась соответственно у 12 % и 0,4–2,5 % пациентов после ПРРТ [56, 57]. Исходя из клинического опыта, печеночная недостаточность после ПРРТ может возникать в случаях тяжелого (> 90 %) поражения печени метастазами НЭО. Соблюдение критериев отбора имеет решающее значение, и в пограничных случаях рекомендуется первая пробная инфузия с 3,7 ГБк ^{177}Lu -DOTA-TATE. В исследовании NETTER-1 не сообщалось о значимой гепатотоксичности [27]. Гепатотоксичность, выражающаяся в увеличении уровня аминотрансфераз, 3-й и 4-й степени наблюдалась у 3 % в исследовании II фазы Brabander et al, у трех из этих пациентов через 3 месяца наблюдалась персистирующая гепатотоксичность, но печеночной недостаточности не наблюдалось [26].

Гормональный криз может быть спровоцирован проведением ПРРТ из-за чрезмерного высвобождения метаболически активных аминов или пептидов из опухолевого субстрата [58, 59]. Факторы риска гормонального криза включают: наличие карциноидного синдрома, повышенный уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и хромогранина А, метастатическое заболевание, высокую опухолевую нагрузку, более высокий возраст и высвобождение гистамина из-за приема препаратов в качестве бронходилататоров-агонистов β_2 -рецепторов. Профилактические меры заключаются в контроле карциноидного синдрома до начала ПРРТ, поддержании хорошего нутритивного статуса и сокращении времени без терапии АСС. Лечение должно быть гормоноспецифичным и может также включать общие мероприятия, такие как мониторинг жизненно важных показателей, инфузия физиологического раствора, коррекция электролитных нарушений и стационарное наблюдение при необходимости. Терапию АСС можно безопасно возобновить через 1 ч после инфузии ^{177}Lu -DOTA-TATE. Такое ускоренное возобновление терапии АСС следует рассматривать в тяжелых случаях АСС-чувствительного карциноидного синдрома, гастриномы, инсулиномы и ВИПомы. Постинфузионное введение кортикостероидов может быть рассмотрено у пациентов с риском развития карциноидного/гормонального криза [59]. Гормональный криз, индуцированный ПРРТ, наблюдался у 1 % пациентов. Он может возникать как во время инфузии, так и через 48 часов после инфузии [60].

В целом НЭО, и ГЭП-НЭО в частности, редко метастазируют в центральную нервную систему, ча-

стота метастазов в головной мозг у пациентов с НЭО составляет 1,5–5 % [61, 62]. Чаше метастазы в позвоночнике могут сдавливать спинной мозг или нервные корешки [63], а проведение ПРРТ может уменьшать объем опухоли и метаболическую активность метастазов в центральной нервной системе, тем самым уменьшая боль и компрессию позвоночника [64]. Некоторые экспертные центры используют недельную схему приема 4 мг дексаметазона два раза в день. При таком лечении необходимо учитывать, что использование кортикостероидов, возможно, негативно влияет на биологическую доступность АСС [65].

Оценка ответа на лечение с помощью ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с туморотропным РФЛП может проводиться через 2–3 и 6 месяцев после последнего цикла ПРРТ. Долгосрочное наблюдение определяется в индивидуальном порядке с учетом биологии опухоли и терапевтического ответа, обязательным является оценка структурного ответа на лечение посредством выполнения КТ или МРТ зон метастатического поражения и/или первичного опухолевого очага и/или рецидивной неоперабельной опухоли [66].

Определенные трудности в оценке клинического ответа на ПРРТ вызывает явление псевдопрогрессирования, характеризующееся увеличением размера опухоли вскоре после проведения ПРРТ. Причиной, по-видимому является временный локализованный отек, вызванный воспалением в ответ на радиационное воздействие [9]. При подозрении на псевдопрогрессию функциональная визуализация (например, ПЭТ/КТ) может помочь дифференцировать истинную прогрессию и псевдопрогрессию [67]. Частота объективного ответа определяется в соответствии с критериями ответа при солидных опухолях по критериям RECIST, версии 1.1 (по результатам КТ/МРТ) [68, 69], а частота функционального ответа оценивается по посттерапевтической ОФЭКТ/КТ после введения ^{177}Lu -DOTA-TATE, а также ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE или ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC через 2–4 месяца и 1 год от завершения ПРРТ. Биохимический ответ может оцениваться по динамике уровня сывороточного хромогранина А, измеренного перед каждым циклом введения ^{177}Lu -DOTA-TATE и по окончании лечения каждые 3 месяца. Субъективная оценка результатов лечения оценивается по опросникам, заполняемым пациентами (анкета EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-GI.NET21) перед каждым циклом введения ^{177}Lu -DOTA-TATE и по окончании лечения [70].

Обсуждение

Анализ литературных источников наглядно демонстрирует эффективность и приемлемую безопасность метода ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE. Следует

отметить, что результаты проведенных исследований NETTER-II, NEOLUPANET, NETTER-P продемонстрировали эффективность данного метода в терапии первой линии, в неoadъювантном режиме и у подростков соответственно.

По нашему мнению, с учетом значительного увеличения безрецидивной и общей выживаемости пациентов с метастатическими и неоперабельными НЭО приоритетным является персонализированный подход к выбору лечебной активности с обязательным анализом поглощенных доз в критических органах как на претерапевтическом этапе, так и при каждом цикле ПРРТ с применением современных программных продуктов, интегрированных в ОФЭКТ/КТ системы. Поиск новых и совершенствование применяемых нефропротективных протоколов и методов снижения нефротоксичности является ключевым критически значимым аспектом в рамках поддержания качества жизни после проведенной ПРРТ в отдаленном периоде. Единичные публикации о применении ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE при раках с нейроэндокринной дифференцировкой, по нашему мнению, требуют проведения мультисетовых рандомизированных исследований ввиду своей перспективности в рамках увеличения общей выживаемости пациентов.

Заключение

Метод ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE в мировой клинической практике доказал свою высокую эффективность у пациентов с различными метастатическими и неоперабельными НЭО. Наиболее часто используемым РФЛП является ^{177}Lu -DOTA-TATE, в России он начал применяться с 13 марта 2024 г. (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, Обнинск). Лечение пациентов с НЭО и НЭК методом ПРРТ с применением ^{177}Lu -DOTA-TATE требует широкого набора специальных клинических знаний, что обуславливает необходимость обсуждения пациентов в экспертной мультидисциплинарной команде клиницистов (онкологи, эндокринологи, химиотерапевты, радиологи, радиотерапевты, патоморфологи и другие специалисты).

Список литературы / References

1. De Herder W, Hofland L, Van der Lely A-J, et al. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr-Relat Cancer*. 2003;(10):451-8. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100451>.
2. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature. *Endocr-Relat Cancer*. 2014;(21):R153-R163. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0125>.
3. FDA Letter of Approval for LUTATHERA®. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf (дата обращения 18.12.2024)

4. Authorization Details for Lutathera® in Europe. 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera#authorisation-details-section> (дата обращения 18.12.2024).
5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177) Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;(376):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>.
6. Lin E, Chen T, Little A, et al. Safety and outcomes of (177) Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumours: Experience in New South Wales, Australia. *Intern Med J.* 2019;(49):1268-77. <https://doi.org/10.1111/imj.14336>.
7. Strosberg J, Caplin M, Kunz P, et al. NETTER-1 investigators. ¹⁷⁷Lu-dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-63. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00572-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00572-6).
8. Brabander T, van der Zwan W, Teunissen J, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177) Lu-DOTA(0), Tyr(3)] Octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;(23):4617-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2743>.
9. Baudin E, Walter T, Beron A, et al. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷lutetium-octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: results of the OCLURANDOM trial. *Ann Oncol.* 2020;(31):844-60. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1013>.
10. Hertelendi M, Belguenani O, Cherfi A, et al. Systematic Review Efficacy and Safety of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE in Adults with Inoperable or Metastatic Somatostatin Receptor-Positive Pheochromocytomas/Paragangliomas, Bronchial and Unknown Origin Neuroendocrine Tumors, and Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Biomedicines.* 2023;(11):1024. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041024>.
11. Velikyan I. (Radio)Theranostic Patient Management in Oncology Exemplified by Neuroendocrine Neoplasms, Prostate Cancer, and Breast Cancer. *Pharmaceuticals.* 2020; 13(3):39. <https://doi.org/10.3390/ph13030039>.
12. Kwekkeboom D, de Herder W, Kam B, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;(26):2124-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2553>.
13. NCCN Guidelines Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 1.2018 and Version 2.2024), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
14. Hope T, Abbott A, Colucci K, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Nucl Med.* 2019;60(7):937-43. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.230607>.
15. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2024; 29;403(10446):2807-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00701-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00701-3).
16. Partelli S, Landoni L, Bartolomei M, et al. Neoadjuvant ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE for non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours (NEOLUPANET): multicentre phase II study. *Br J Surg.* 2024;30;111(9):178. <https://doi.org/10.1093/bjs/znae178>.
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций» (Зарегистрирован 17.09.2020 № 59929). Доступно по ссылке: [http://www.publication.pravo.gov.ru/Document/View/Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 31, 2020 No. 780n "On approval of types of pharmacy organizations". Registered on September 17, 2020 No. 59929. Available at: <http://www.publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009170030>. \(In Russ\).](http://www.publication.pravo.gov.ru/Document/View/Order%20of%20the%20Ministry%20of%20Health%20of%20the%20Russian%20Federation%20dated%20July%2031%2C%202020%20No.%20780n%20On%20approval%20of%20types%20of%20pharmacy%20organizations)
18. Румянцев П, Сергунова Е, Коневега А, и др. Тераностика в ядерной медицине. Российские нанотехнологии. 2023;18(4):486-94. <https://doi.org/10.56304/S1992722323040155>.
19. Rumyantsev P, Sergunova E, Konevega A, et al. Theranostics in Nuclear Medicine. *Russian Nanotechnologies* 2023;18(4): 486-94. (In Russ).
20. Gains J, Bomanji J, Fersht N, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med.* 2011;52(7):1041-7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.085100>.
21. Fathpour G, Jafari E, Hashemi A, et al. Feasibility and Therapeutic Potential of Combined Peptide Receptor Radionuclide Therapy With Intensive Chemotherapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Metastatic Neuroblastoma. *Clin Nucl Med.* 2021;46(7):540-8. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003577>.
22. Malcolm J, Falzone N, Gains J, et al. Impact of cyclic changes in pharmacokinetics and absorbed dose in pediatric neuroblastoma patients receiving [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE. *EJNMMI Phys.* 2022;9(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00436-4>.
23. Castle J, Levy B, Chauhan A. Pediatric Neuroendocrine Neoplasms: Rare Malignancies with Incredible Variability. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5049. <https://doi.org/10.3390/cancers14205049>.
24. Aggarwal P, Satapathy S, Sood A, et al. Safety and Efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in Children and Young Adult Population: A Single-Center Experience. *Clin Nucl Med.* 2024;49(7):e312-e318. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000005233>.
25. Becx M, Minczeles N, Brabander T, et al. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5792. <https://doi.org/10.3390/cancers14235792>.
26. Peterson A, Wang C, Wong K, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Theranostics: Predicting Renal Dosimetry From Pretherapy ⁶⁸Ga-DOTATATE PET and Clinical Biomarkers. *Clin Nucl Med.* 2023;48(5):393-9. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000004599>.
27. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177) Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>.
28. Brabander T, van der Zwan W, Teunissen J, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177) Lu-DOTA(0), Tyr(3)] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2743>.
29. Vegt E, de Jong M, Wetzels J, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med.* 2010;51(7):1049-58. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075101>.

29. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum R, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5):800-16.
<https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>.
30. Yordanova A, Wicherz M, Mayer K, et al. The Role of Adding Somatostatin Analogues to Peptide Receptor Radionuclide Therapy as a Combination and Maintenance Therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4672-9.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0947>.
31. Sygula A, Ledwon A, Hasse-Lazar K, et al. In patients with well-differentiated neuroendocrine tumours, there is no apparent benefit of somatostatin analogues after disease control by peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(11):3841-51.
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-05792-y>.
32. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 249н от 22 мая 2023 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» от 22 мая 2023 г. № 249н. Доступно по ссылке: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202305300017?ysclid=lw3cm0srg3931881778>.
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 249n of May 22, 2023 "On approval of the rules for the manufacture and dispensing of medicinal products for medical use by pharmacy organizations licensed for pharmaceutical activity." dated May 22, 2023 No. 249n. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202305300017?ysclid=lw3cm0srg3931881778>. (In Russ).
33. Peterson A, Wang C, Wong K, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Theranostics: Predicting Renal Dosimetry From Pretherapy ⁶⁸Ga-DOTATATE PET and Clinical Biomarkers. *Clin Nucl Med*. 2023;48(5):393-9.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004599>
34. Kwekkeboom D, Krenning E. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):179-91.
<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.009>.
35. Minceles N, de Herder W, Konijnenberg M, et al. Dose-Limiting Bone Marrow Toxicities After Peptide Receptor Radionuclide Therapy Are More Prevalent in Women Than in Men. *Clin Nucl Med*. 2022;47(7):599-605.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004203>.
36. Kong G, Callahan J, Hofman M, et al. High clinical and morphologic response using ⁹⁰Y-DOTA-octreotate sequenced with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate induction peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT) for bulky neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(3):476-89.
<https://doi.org/10.1007/s00259-016-3527-x>.
37. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(12):2125-35.
<https://doi.org/10.1007/s00259-011-1902-1>.
38. Brabander T, Hoftand H. Radionuclide therapy in the time of COVID-19. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(9):2066-7.
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04921-9>.
39. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):5-19.
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2893-5>.
40. Singh A, Mencía-Trinchant N, Griffiths E, et al. Mutant PPM1D- and TP53-Driven Hematopoiesis Populates the Hematopoietic Compartment in Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2022;(6):e2100309.
<https://doi.org/10.1200/PO.21.00309>.
41. Delpassand E, Samarghandi A, Zamanian S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. *Pancreas*. 2014;43(4):518-25.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000113>.
42. Bergsma H, Konijnenberg M, Kam B, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):453-63.
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3193-4>.
43. Geenen L, Nonnekens J, Konijnenberg M, et al. Overcoming nephrotoxicity in peptide receptor radionuclide therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Biol*. 2021;(102-103):1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.06.006>.
44. Тищенко В, Петриев В, Крылов В и др. Аналоги соматостатина, меченные радионуклидами, для терапии онкологических заболеваний. Обзор. Радиация и риск. 2022;31(2):76-96.
Tishchenko V, Petriev V, Krylov V, et al. Radionuclide-labeled somatostatin analogues for cancer therapy. Review. Radiation and Risk. 2022;31(2):76-96. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-76-96>
45. Geenen L, Nonnekens J, Konijnenberg M, et al. Overcoming nephrotoxicity in peptide receptor radionuclide therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Biol*. 2021;(102-103):1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.06.006>.
46. Rolleman J, Valkema R, de Jong M, et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(1):9-15.
<https://doi.org/10.1007/s00259-002-0982-3>.
47. De Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2002;43(5):617-20. PMID: 11994523.
48. Moll S, Nicleleit V, Mueller-Brand J, et al. A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy // *Am J Kidney Dis*. 2001 Apr;37(4):847-51.
[https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(01\)80135-9](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(01)80135-9).
49. Bergsma H, Konijnenberg M, van der Zwan W, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1802-11.
<https://doi.org/10.1007/s00259-016-3382-9>.
50. Stolniceanu C, Nistor I, Bilha S, et al. Nephrotoxicity/renal failure after therapy with ⁹⁰Yttrium- and ¹⁷⁷Lutetium-radiolabeled somatostatin analogs in different types of neuroendocrine tumors: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2020; 41(7):601-17.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001198>.
51. Daskalakis K, Karakatsanis A, Ståhlberg P, et al. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg*. 2017;104(1):69-75.
<https://doi.org/10.1002/b>
52. Hofman M, Hicks R. Gallium-68 EDTA PET/CT for Renal Imaging // *Semin Nucl Med*. 2016;46(5):448-61.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.002>.
53. Van Binnebeek S, Baete K, Vanbilloen B, et al. Individualized dosimetry-based activity reduction of ⁹⁰Y-DOTATOC prevents severe and rapid kidney function deterioration from peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(6):1141-57.
<https://doi.org/10.1007/s00259-013-2670-x>.
54. Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, et al. Hydro-nephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the

- pathogenesis, diagnosis and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):857-64.
<https://doi.org/10.17219/acem/59509>.
55. Lin E, Chen T, Little A, et al. Safety and outcomes of ¹⁷⁷Lu-DO-TATATE for neuroendocrine tumours: experience in New South Wales, Australia. *Intern Med J.* 2019;49(10):1268-77.
<https://doi.org/10.1111/imj.14336>.
56. Hamiditabar M, Ali M, Roys J, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years' Assessment. *Clin Nucl Med.* 2017;42(6):436-43.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001629>.
57. Smits M, Nijssen J, van den Bosch M, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1025-34.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70334-0).
58. Braat A, Ahmadzadehfah H, Kappadath S, et al. Radioembolization with 90Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases After Initial Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(2):246-53.
<https://doi.org/10.1007/s00270-019-02350-2>.
59. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2012;53(11):1663-9.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107482>.
60. Del Olmo-García M, Muros M, López-de-la-Torre M, et al. Prevention and Management of Hormonal Crisis during Theragnosis with LU-DOTA-TATE in Neuroendocrine Tumors. A Systematic Review and Approach Proposal. *J Clin Med.* 2020;9(7):2203.
<https://doi.org/10.3390/jcm9072203>.
61. De Keizer B, van Aken M, Feelders R, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(4):749-55.
<https://doi.org/10.1007/s00259-007-0691-z>.
62. Hlatky R, Suki D, Sawaya R. Carcinoid metastasis to the brain. *Cancer.* 2004;101(11):2605-13.
<https://doi.org/10.1002/cncr.20659>.
63. Pavel M, Grossman A, Arnold R, et al. Palma de Mallorca Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91(4):326-32.
<https://doi.org/10.1159/000287277>.
64. Scharf M, Petry V, Daniel H, et al. Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical, Therapeutic, and Prognostic Relevance. *Neuroendocrinology.* 2018;106(1):30-7.
<https://doi.org/10.1159/000457954>.
65. Cecchin D, Schiavi F, Fanti S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in a case of multiple spinal canal and cranial paragangliomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):e171-4.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7131>.
66. Zaknun J, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40(5):800-16.
<https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>.
67. Hicks R, Kwekkeboom D, Krenning E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):295-309.
<https://doi.org/10.1159/000475526>.
68. Schwartz L, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>.
69. Deshayes E, Assenat E, Meignan L, et al. A prospective, randomized, phase II study to assess the schemas of retreatment with Lutathera® in patients with new progression of an intestinal, well-differentiated neuroendocrine tumor (ReLUTH). *BMC Cancer.* 2022;22(1):1346.
<https://doi.org/10.1186/s12885-022-10443-4>.
70. Fayers P, Bottomley A; EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38(1):125-33.
[https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00448-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00448-8).

Вклад авторов

Шуринов А.Ю.: анализ информации, разработка дизайна статьи, написание текста статьи.

Крылов В.В.: коррекция и редактирование текста статьи.

Бородавина Е.В.: подбор публикаций по теме статьи.

Северская Н.В.: подбор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Shurinov A.Yu.: information analysis, article design development, article text writing.

Krylov V.V.: correction and editing of the text of the article.

Borodavina E.V.: selection of publications on the topic of the article.

Severskaya N.V.: selection of publications on the topic of the article.

Information about the authors

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

Valery V. Krylov, <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Ekaterina V. Borodavina, <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

Natalia V. Severskaya, <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Не требовалось подписания информированного согласия на публикацию данных.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 22.12.2024.

Принята к публикации: 06.02.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. Not required.

Article type: Literature review.

Received: 22.12.2024.

Accepted for publication: 06.02.2025.

Published online: 26.06.2025.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Белозерских А.М.✉, Медведева Б.М., Лаптева М.Г., Бердников С.Н.

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

✉ Белозерских Анастасия Михайловна, nastiabelozerka@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Повышение точности выявления опухолей поджелудочной железы и дифференциальной диагностики нейроэндокринных неоплазий (НЭН) с аденокарциномами поджелудочной железы с помощью применения протокола двумерной (2D) мультивоксельной МР-спектроскопии по водороду.

Материалы и методы: В исследование были включены 76 пациентов, из которых 47 — с новообразованиями поджелудочной железы и 29 — без патологии поджелудочной железы. Образования поджелудочной железы были представлены 24 НЭН (G1 = 4, G2 = 19, G3 = 1) и 23 аденокарциномами. Диагноз устанавливался на основании морфологического исследования после выполненного хирургического вмешательства или биопсии опухоли. Были определены уровни следующих метаболитов, полученных при мультивоксельной МР-спектроскопии: холин (Cho), креатин (Cr), глутамин/глутамат (Glx), N-ацетиласпартат (NAA), лактат (Lac) и их соотношения Cho/Cr, Lac/Cr, Cho/NAA, Glx/Cr.

Результаты: Результаты исследования показали более высокий уровень креатина в неизмененной ткани по сравнению с опухолями поджелудочной железы ($p = 0,032$): в неизмененной ткани поджелудочной железы — от 6,01 до 23 (медиана 12,4), в опухолях — от 3,04 до 13,55 (медиана 6,01). При пороговом уровне сигнала от креатина менее 16,1 чувствительность в выявлении опухоли поджелудочной железы составила 70,9 %, специфичность — 61,9 %. Уровень Cho/Cr был выше в опухолях по сравнению с неизмененной тканью поджелудочной железы ($p = 0,031$).

Также было выявлено, что регистрируемое по данным МР-спектроскопии присутствие глутамата и глутамина в опухоли более часто встречается при НЭН по сравнению с аденокарциномами поджелудочной железы ($p = 0,029$): присутствие глутамата и глутамина отмечалось в 66,7 % НЭН и в 34,8 % аденокарцином поджелудочной железы. Уровень Glx/Cr в НЭН также был выше по сравнению с аденокарциномами ($p = 0,026$).

Заключение: МР-спектроскопия может быть полезным дополнительным инструментом в выявлении опухолей поджелудочной железы и дифференциальной диагностике аденокарцином и НЭН поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринные неоплазии, аденокарцинома, МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Белозерских А.М., Медведева Б.М., Лаптева М.Г., Бердников С.Н. Первый опыт применения магнитно-резонансной спектроскопии при нейроэндокринных неоплазиях поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):42-49.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-42-49>

FIRST EXPERIENCE OF USING MAGNETIC RESONANCE SPECTROMETRY IN NEUROENDOCRINE NEOPLASIAS OF THE PANCREAS

Anastasiya M. Belozerskikh✉, Bela M. Medvedeva, Mariya G. Lapteva, Sergey N. Berdnikov

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

✉ Anastasiya M. Belozerskikh, nastiabelozerka@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Improving the accuracy of pancreatic tumor detection and differential diagnosis of neuroendocrine neoplasia (NEN) with pancreatic adenocarcinomas using a two-dimensional (2D) multivoxel hydrogen MR spectrometry protocol.

Materials and methods: The study included 76 patients, including 47 cases of pancreatic tumors and 29 cases without pancreatic pathology. Pancreatic tumors were represented by 24 NEN (G1 = 4, G2 = 19, G3 = 1) and 23 adenocarcinomas. The diagnosis was established based on morphological examination after surgery or tumor biopsy. The levels of the following metabolites obtained by multivoxel MR spectrometry were determined: choline (Cho), creatine (Cr), glutamine/glutamate (Glx), N-acetylaspartate (NAA), lactate (Lac) and their ratios Cho/Cr, Lac/Cr, Cho/NAA, Glx/Cr.

Results: The results of the study showed a higher level of creatine in unchanged tissue compared to pancreatic tumors ($p = 0.032$): in unchanged pancreatic tissue — from 6.01 to 23 (median 12.4), in tumors — from 3.04 to 13.55. (median 6.01). At a threshold signal level from creatine of less than 16.1, the sensitivity in detecting pancreatic tumor was 70.9 %, specificity — 61.9 %. The Cho/Cr level was higher in tumors compared to unchanged pancreatic tissue ($p = 0.031$). It was also found that the presence of glutamate and glutamine in the tumor, recorded by MR spectrometry data, is more common in NEN compared to pancreatic adenocarcinomas ($p = 0.029$): the presence of glutamate and glutamine was noted in 66.7 % of NEN and in 34.8 % of pancreatic adenocarcinomas. The Glx/Cr level in NEN was also higher compared to adenocarcinomas ($p = 0.026$).

Conclusion: MR spectrometry may be a useful adjunctive tool in the detection of pancreatic tumors and differential diagnosis of pancreatic adenocarcinomas and NENs, to improve the accuracy of pancreatic tumor detection and differential diagnosis of NENs with pancreatic adenocarcinomas using a two-dimensional (2D) multivoxel ^1H -magnetic resonance spectrometry (MRS) protocol.

Key words: pancreas, neuroendocrine neoplasia, adenocarcinoma, MRI, magnetic resonance spectrometry, differential diagnostics

For citation: Belozerskikh A.M., Medvedeva B.M., Lapteva M.G., Berdnikov S.N. The first experience of using magnetic resonance spectrometry in neuroendocrine neoplasia of the pancreas. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):42-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-42-49>

Введение

Нейроэндокринные неоплазии поджелудочной железы — редкие опухоли, возникающие из эмбриональной энтодермальной протоково-ацинарной системы [1], характеризующиеся разнообразным клиническим течением и прогнозом. Несмотря на относительно низкую распространённость (менее 1–2 % всех новообразований поджелудочной железы), наблюдается тенденция к росту заболеваемости НЭН, что обусловлено совершенствованием методов диагностики [2, 3]. По данным мировой литературы, заболеваемость гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭН) за последние четыре десятилетия как в США, так и в Европе выросла в 6,5 раз, при этом на сегодняшний день в Европе заболеваемость ГЭП-НЭН составляет от 1,33 до 2,33/100 тыс. в год [4–6].

Однако диагностика НЭН поджелудочной железы сопряжена со значительными трудностями. Одним из ключевых препятствий является сложность получения гистологического подтверждения диагноза [7], обусловленная как анатомической труднодоступностью органа, особенно тела и хвоста железы, малыми размерами многих НЭН, так и повышенным риском серьёзных осложнений, таких как панкреатит, кровотечение и образование псевдокист, что ограничивает применение чрескожной или эндоскопической биопсии опухоли [8]. В то же время корректная гистологическая оценка имеет решающее значение для определения прогноза и выбора оптимальной тактики лечения [9]. Важно отметить, что тактика ведения пациентов с НЭН принципиально отличается от подходов, используемых при других новообразованиях поджелудочной железы, в первую очередь аденокарциномах поджелудочной железы, имеющих значительно худший прогноз [10]. Пациенты с НЭН поджелудочной железы характеризуются более высокой выживаемостью, особенно при ранней диагностике и возможности хирургического лечения [11]. Кроме того, при лечении НЭН поджелудочной железы широко используются аналоги соматостатина, таргетная терапия и радионуклидная терапия, которые практически не применяются при аденокарциномах [12].

Дифференциальная диагностика НЭН поджелудочной железы является сложной задачей, поскольку клинические и рентгенологические проявления

могут быть весьма вариабельными и неспецифичными [13]. В частности, традиционные методы визуализации, такие как многофазная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), могут показывать неоднозначные результаты, особенно при небольших размерах опухоли [14]. Более того, интерпретация результатов обследования часто затруднена из-за того, что данные, полученные с помощью разных методов визуализации, не согласуются друг с другом. Так, магнитно-резонансная томография позволяет обнаружить образование в поджелудочной железе, тогда как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с аналогами соматостатина (например, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE) не подтверждает нейроэндокринную природу этого образования, и наоборот [15, 16]. Это может быть связано с различиями в чувствительности методов, экспрессии рецепторов соматостатина в опухолевых клетках, а также с наличием неспецифических воспалительных изменений [17].

Такая диагностическая неопределённость подчёркивает острую необходимость разработки и внедрения новых, более чувствительных и специфичных методов, направленных на улучшение дифференциальной диагностики опухолей поджелудочной железы и оптимизацию выявления НЭН на ранних стадиях заболевания.

В этом контексте перспективным направлением представляется использование магнитно-резонансной спектроскопии (МРМ). МРМ является неинвазивным методом, позволяющим оценить метаболический профиль тканей *in vivo* путём определения концентрации различных метаболитов [18]. В последние годы МРМ привлекает всё большее внимание как перспективный инструмент для улучшения диагностики и дифференциальной диагностики опухолей поджелудочной железы, в частности нейроэндокринных неоплазий [19]. Метод основан на анализе спектра радиочастотных сигналов, излучаемых ядрами атомов (в основном протонами водорода) под воздействием сильного магнитного поля. Анализ этих спектров позволяет идентифицировать и количественно оценить концентрацию ключевых метаболитов, отражающих биохимические процессы в клетках. Наиболее значимыми метаболитами при изучении опухолей поджелудочной железы являются холин (маркер пролиферации клеток и обновления мембран),

креатин (участвует в энергетическом обмене), липиды (отражают состав клеточных мембран и энергетические запасы) и лактат (указывает на степень анаэробного гликолиза) [20]. Предварительные результаты исследований указывают на потенциал использования МРМ в дифференциальной диагностике НЭН поджелудочной железы с другими новообразованиями, в частности с аденокарциномами. Однако следует отметить, что применение МРМ в диагностике НЭН поджелудочной железы всё ещё находится на стадии изучения и требует дальнейших исследований для определения оптимальных протоколов, валидации результатов и оценки клинической значимости метода.

Учитывая перспективу улучшения дифференциальной диагностики опухолей поджелудочной железы с помощью двумерной (2D) мультивоксельной ^1H -МР-спектроскопии, нами было инициировано пилотное исследование по функциональной оценке новообразований поджелудочной железы с помощью ^1H -МРМ.

Целью данного исследования является повышение точности выявления опухолей поджелудочной железы и возможность проведения дифференциальной диагностики НЭН с аденокарциномами поджелудочной железы с помощью применения протокола двумерной (2D) мультивоксельной МР-спектроскопии.

Материалы и методы

В исследование были включены 76 пациентов, из которых 47 — с новообразованиями поджелудочной железы и 29 — без патологии поджелудочной железы. Образования поджелудочной железы были представлены 24 НЭН (G1 = 4, G2 = 19, G3 = 1) и 23 аденокарциномами. Диагноз устанавливался на основании морфологического исследования после выполненного хирургического вмешательства или биопсии опухоли. Возраст пациентов на момент МР-исследования составил от 18 до 80 лет, медиана — 56 лет.

Всем пациентам была выполнена МРТ брюшной полости на томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приёмной катушки «для тела» с получением данных мультивоксельной МР-спектроскопии с последующим построением МР-спектральных кривых метаболитов и параметрических карт по метаболитам. Нами были оценены наиболее часто исследуемые методом МР-спектроскопии метаболиты и соответствующие им значения химического сдвига, пики которых определяются *in vivo* в протонном МР-спектре в поле с магнитной индукцией 1,5 Тл:

- Cho — холин (3,2 ppm);
- Cr — креатин (Cr1 — 3,03 ppm и Cr2 — 3,94 ppm);
- Glx — глутамат и глутамин (2,1–2,5 ppm);
- NAA — N-ацетиласпартат (2,0 ppm);
- Lac — лактат (1,32 ppm).

После были вычислены следующие соотношения концентраций метаболитов: Cho/Cr, Lac/Cr, Cho/NAA, Glx/Cr.

Для оценки возможностей МР-спектроскопии в выявлении образований поджелудочной железы проводилось сравнение данных МР-спектроскопии, полученных в опухолях и в неизменённой ткани поджелудочной железы. Полученные данные также сравнивались в группах пациентов с НЭН и с аденокарциномами поджелудочной железы.

Все данные были получены проспективно. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 10 и StatTech v. 4.8.0. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни, по качественному показателю — с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении данных МР-спектроскопии новообразований поджелудочной железы и её неизменённой паренхимы были получены следующие результаты: уровень сигнала от креатина (Cr) показал его более низкие значения в опухолях по сравнению с неизменённой тканью поджелудочной железы ($p = 0,032$, рис. 1). При пороговом уровне сигнала от креатина менее 16,1 чувствительность в выявлении опухоли поджелудочной железы составила 70,9 %, специфичность — 61,9 %, ППЦ (положительная прогностическая ценность) — 83 %, ОПЦ (отрицательная прогностическая ценность) — 44,8 %, точность — 68,4 %. Уровень Cho/Cr был выше в опухолях по сравнению с неизменённой тканью поджелудочной железы ($p = 0,031$).

Более подробные данные уровня метаболитов в опухолях и в нормальной ткани поджелудочной железы, полученные по данным МР-спектроскопии, представлены в табл. 1.

При дифференциальной диагностике аденокарцином и нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы нами было выявлено, что более высокий уровень сигнала от глутамата и глутамина (Glx) определялся в НЭН по сравнению с аденокарциномами ($p = 0,027$). При качественной оценке было отмечено, что регистрируемое при МР-спектроскопии присутствие глутамата и глутамин (т. е. значение сигнала больше 0) чаще встречалось в НЭН по сравнению с аденокарциномами

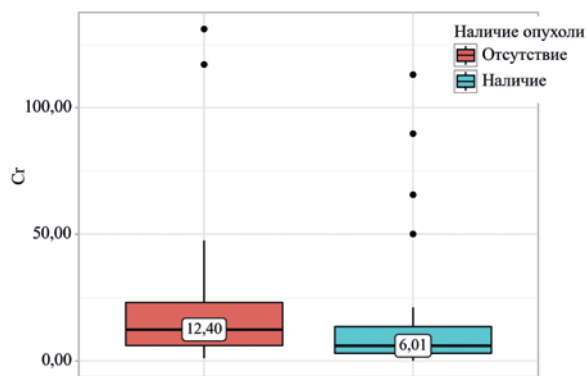


Рис. 1. Диаграмма уровня сигнала от креатина (Cr) в опухолях и в неизменной ткани поджелудочной железы

Fig. 1. Peak-to-peak diagram of creatine (Cr) signal in tumors and normal pancreatic tissue

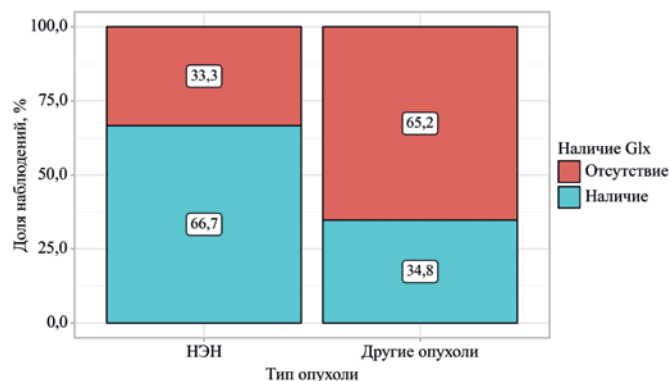


Рис. 2. Сравнения регистрируемого по МР-спектроскопии наличия сигнала от глутамата и глутамина (Glx) в НЭН и в аденокарциномах поджелудочной железы

Fig. 2. Comparison of the presence of glutamate and glutamine (Glx) signal in NEN and pancreatic adenocarcinomas recorded by MR spectrometry

Таблица 1. Уровни метаболитов в опухолях и в нормальной ткани поджелудочной железы по данным МР-спектроскопии

Table 1. Metabolite levels in tumors and normal pancreatic tissue according to MR spectrometry data

Метаболит	Область МР-спектроскопии	Медиана	Q ₁ –Q ₃	p
Cho	Нормальная ткань	16,50	5,78–28,70	0,13
	Опухоль	10,20	5,17–17,20	
Cr	Нормальная ткань	12,40	6,01–23,00	0,032*
	Опухоль	6,01	3,04–13,55	
Glx	Нормальная ткань	0,00–1,06	29	0,885
	Опухоль	0,00–1,06	47	
NAA	Нормальная ткань	22,00	9,29–49,80	0,064
	Опухоль	14,70	6,95–25,50	
Lac	Нормальная ткань	3,01	3,01–38,90	0,415
	Опухоль	6,01	3,01–23,45	
Cho/Cr	Нормальная ткань	1,18	0,90–1,31	0,031*
	Опухоль	1,31	1,10–1,84	
Lac/Cr	Нормальная ткань	1,11	0,14–2,09	0,056
	Опухоль	1,82	0,54–3,33	
Cho/NAA	Нормальная ткань	0,57	0,50–0,64	0,764
	Опухоль	0,60	0,48–0,75	
Glx/Cr	Нормальная ткань	0,00	0,00–0,12	0,676
	Опухоль	0,01	0,00–0,19	

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

($p = 0,029$): присутствие глутамата и глутамина отмечалось в 66,7 % НЭН и в 34,8 % аденокарцином поджелудочной железы (рис. 2).

Уровень Glx/Cr в НЭН также был выше по сравнению с аденокарциномами ($p = 0,026$).

Таблица 2. Уровни метаболитов в НЭН и в аденокарциномах поджелудочной железы по данным МР-спектроскопии

Table 2. Metabolite levels in NEN and pancreatic adenocarcinomas according to MR spectrometry data

Показатель	Тип опухоли	Медиана	Q ₁ –Q ₃	p
Cho	НЭН	7,49	3,50–17,00	0,463
	Аденокарциномы	10,60	6,42–17,15	
Cr	НЭН	5,29	2,04–13,43	0,36
	Аденокарциномы	8,30	4,17–13,95	
Glx	НЭН	1,06	0,00–1,06	0,027*
	Аденокарциномы	0,00	0,00–1,06	
NAA	НЭН	10,75	4,31–23,02	0,297
	Аденокарциномы	16,70	9,52–29,30	
Lac	НЭН	4,83	3,01–19,10	0,655
	Аденокарциномы	11,20	3,01–25,25	
Cho/Cr	НЭН	1,38	1,04–2,02	0,958
	Аденокарциномы	1,27	1,17–1,81	
Lac/Cr	НЭН	1,62	0,62–3,47	0,924
	Аденокарциномы	2,09	0,54–3,00	
Cho/NAA	НЭН	0,52	0,44–0,72	0,217
	Аденокарциномы	0,64	0,54–0,77	
Glx/Cr	НЭН	0,07	0,00–0,26	0,026*
	Аденокарциномы	0,00	0,00–0,08	

Более подробные данные уровня метаболитов в НЭН и в аденокарциномах поджелудочной железы по данным МР-спектроскопии представлен в табл. 2.

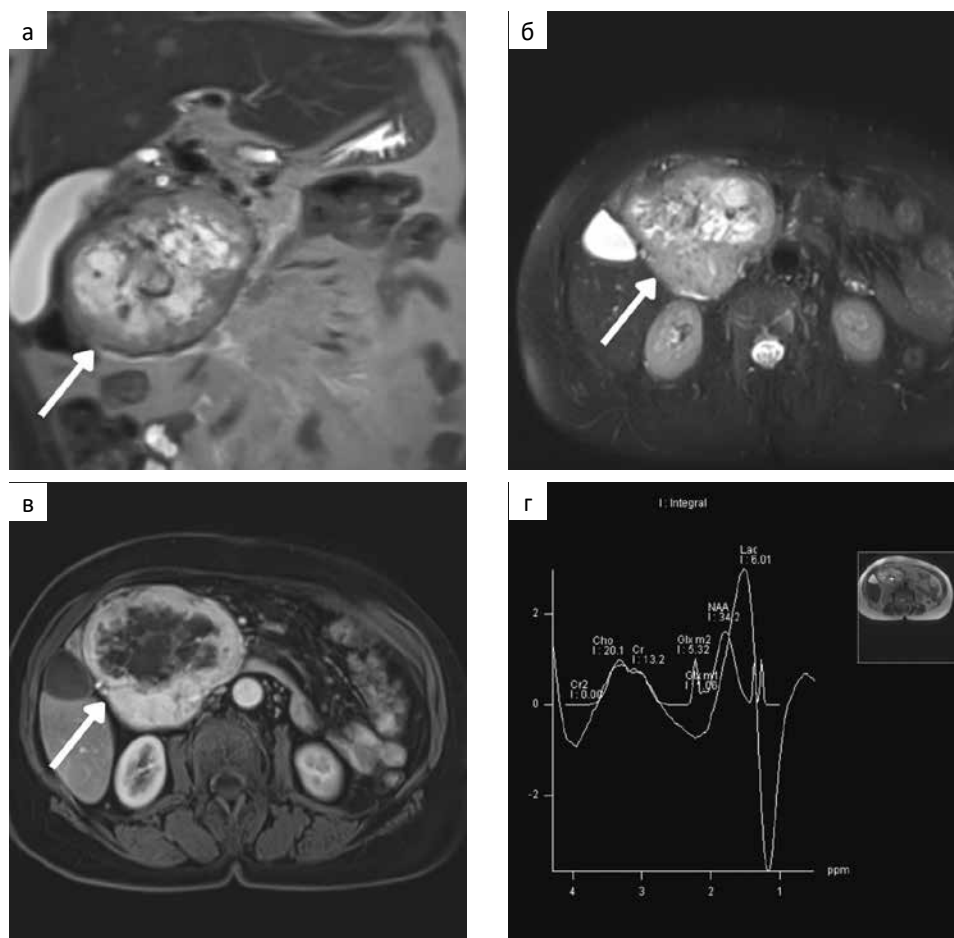


Рис. 3. МР-томограммы абдоминальной области женщины 65 лет с нейроэндокринной опухолью головки поджелудочной железы G2, Ki-67-6 %: а — T₂-ВИ в корональной проекции; б — T₂-ВИ с подавлением сигнала от жира в аксиальной проекции; в — изображения в артериальную фазу в аксиальной проекции; г — МР-спектроскопия. Пики Cho, Cr, Glx, NAA, Lac идентифицированы на соответствующих кривых: уровень Cr — 13,2, уровень Glx повышен до 5,32

Fig. 3. MRI of the abdominal region of a 65-year-old woman with a neuroendocrine tumor of the head of the pancreas G2, Ki-67-6 %: а — T₂-WI in the coronal projection; б — T₂-WI with suppression of the signal from fat in the axial projection; в — images in the arterial phase in the axial projection; г — MRM. The peaks of Cho, Cr, Glx, NAA, Lac are identified on the corresponding curves: the Cr level is — 13.2, the Glx level is increased to 5.32

Обсуждение

Результаты исследования демонстрируют, что МР-спектроскопия может предоставить ценную информацию о метаболическом профиле опухолей поджелудочной железы, дополняя данные, полученные с помощью традиционных методов визуализации.

Ключевым выводом нашей работы стало выявление статистически значимого снижения уровня креатина (Cr) в опухолевой ткани по сравнению с неизменной тканью поджелудочной железы. Снижение уровня Cr может быть связано с нарушениями энергетического метаболизма в опухолевых клетках, поскольку креатин участвует в поддержании энергетического баланса [21]. Предложенный нами пороговый уровень Cr менее

16,1 продемонстрировал умеренную чувствительность (70,9 %) и специфичность (61,9 %) в выявлении опухолей поджелудочной железы, что позволяет рассматривать этот показатель в качестве дополнительного критерия в случаях неоднозначных данных МР-томографии. Важно отметить, что на абсолютные значения Cr может влиять множество факторов, включая технические параметры сканирования, объём вокселя и индивидуальные особенности пациента. Поэтому относительные изменения уровней Cr (например, отношение Cr к другим метаболитам, таким как холин) могут быть более надёжными диагностическими маркерами. В статье [22] авторы подчеркивают необходимость оптимизации протоколов для получения наиболее точных количественных данных.

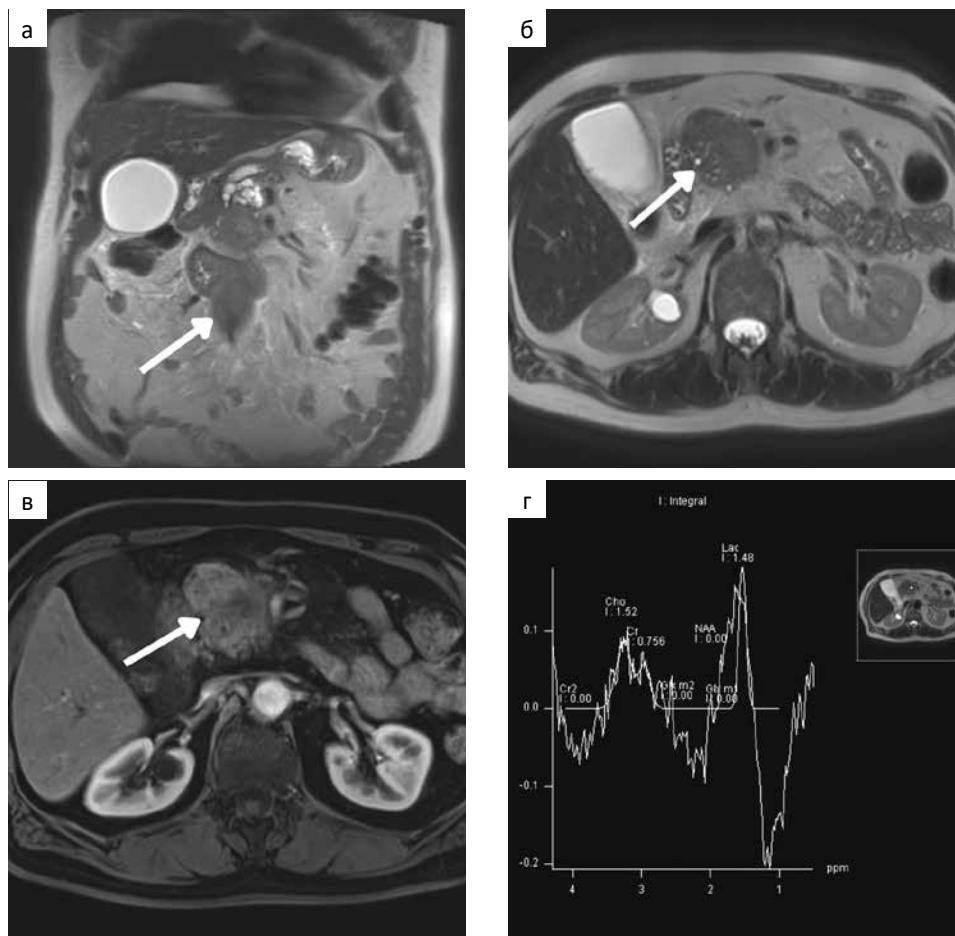


Рис. 4. МР-томограммы абдоминальной области мужчины 63 лет с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы (стрелка): а — T_2 -ВИ в корональной проекции; б — T_2 -ВИ с подавлением сигнала от жира в аксиальной проекции; в — изображения в артериальную фазу в аксиальной проекции; г — МР-спектрометрия.

Пики Cho, Cr, Glx, NAA, Lac идентифицированы на соответствующих кривых: уровень Cr — 1,52, уровень Glx — 0

Fig. 4. MRI scans of the abdominal region of a 63-year-old man with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas (arrow): а — T_2 -WI in the coronal projection; б — T_2 -WI with fat signal suppression in the axial projection; в — images in the arterial phase in the axial projection; г — MRM. The peaks of Cho, Cr, Glx, NAA, Lac are identified on the corresponding curves: the Cr level is -1.52, the Glx level is 0

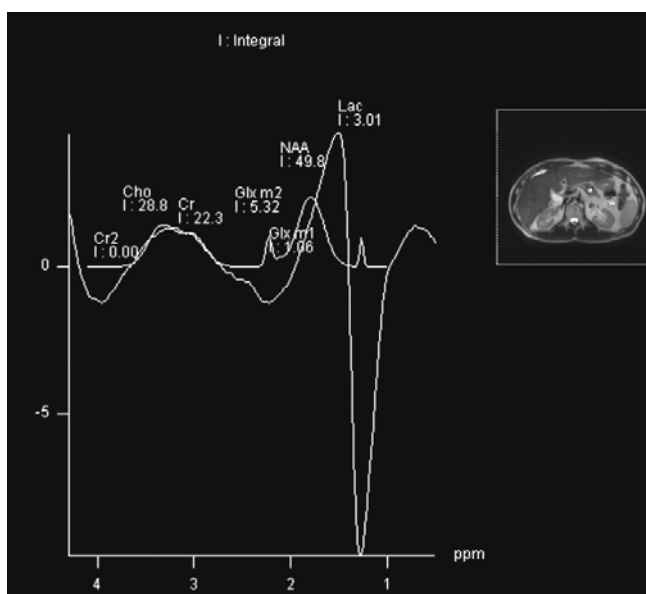


Рис. 5. МР-спектрометрия женщины 33 лет без патологических изменений в поджелудочной железе. Пики Cho, Cr, Glx, NAA, Lac идентифицированы на соответствующих кривых: метаболиты без существенных отклонений от нормы

Fig. 5. MRM of a 33-year-old woman without pathological changes in the pancreas. Peaks of Cho, Cr, Glx, NAA, Lac are identified on the corresponding curves: metabolites without significant deviations from the norm

Более интересным и потенциально специфичным представляются результаты о повышенном уровне Glx в НЭН по сравнению с аденокарциномами ($p = 0,027$) и о более частом обнаружении Glx в НЭН. Это может указывать на разницу в метаболизме глутамина и глутамата между опухолями этих типов. Аденокарциномы часто характеризуются активацией онкогена KRAS, который влияет на метаболизм глюкозы [23], в то время как НЭН могут иметь другие метаболические приоритеты. Glx представляет собой комплекс метаболитов, включающий глутамат и глутамин, которые играют важную роль в метаболизме азота и нейротрансмиссии. Глутамат является важным нейротрансмиттером, и его повышенный уровень может отражать нейроэндокринную дифференцировку НЭН [24]. Выявленные характеристики могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для дифференциальной диагностики с другими типами опухолей поджелудочной железы.

Полученные нами результаты, основанные на мультимодальной МР-спектроскопии с последующим построением МР-спектральных кривых и параметрических карт, дополняют данные, представленные в зарубежной литературе [25], и указывают на потенциальную роль МР-спектроскопии в улучшении дифференциальной диагностики опухолей поджелудочной железы. Cho SG, Lee DH et al изучали возможности МР-спектроскопии в дифференциации аденокарциномы от воспалительных процессов, но не фокусировались на НЭН. В частности, комбинация оценок уровня Cr и наличия Glx может повысить точность диагностики и помочь в выборе оптимальной тактики лечения.

Мультимодальная МР-спектроскопия представляет собой многообещающий метод для улучшения диагностики новообразований поджелудочной железы. Наше исследование может быть рассмотрено как первый шаг в использовании МР-спектроскопии для диагностики НЭН поджелудочной железы. Дальнейшее изучение технологии может включать выполнение МР-спектроскопии на томографах 3 Тл и выше для улучшения спектрального разрешения, проведение корреляционного анализа с гистологическими данными (включая степень дифференцировки НЭН), оценку влияния клинических факторов на метаболический профиль, изучение возможности МР-спектроскопии в оценке ответа на лечение и прогнозировании.

Заключение

МР-спектроскопия может быть полезным дополнительным инструментом в выявлении опухолей поджелудочной железы и их дифференци-

альной диагностике. Результаты исследования показали снижение уровня креатина (Cr) в опухолях поджелудочной железы по сравнению с неизмененной паренхимой менее 16,1, а также более частое регистрируемое наличие сигнала от глутамата и глутамина (Glx) при НЭН по сравнению с аденокарциномами поджелудочной железы.

Список литературы / References

1. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hospital Practice*. 2016;44(3):109-19. <https://doi.org/10.1080/21548331.2016.1210474>.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>.
3. Wang J, Liu J, He C, et al. Trends in Incidence and Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm, 1987–2016. *J Oncol*. 2021;4302675. <https://doi.org/10.1155/2021/4302675>.
4. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Knowledge NETwork. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3): R153-63. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0125>.
5. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-42. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
6. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Knowledge NETwork. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):R153-63. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0125>.
7. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin, and World Health Organization Classification. *Visc Med*. 2017;33(5):324-30. <https://doi.org/10.1159/000481390>.
8. Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):839-43. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.02.018>.
9. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395-401. <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0250-1>.
10. Principe DR, Underwood PW, Korc M, et al. The Current Treatment Paradigm for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Barriers to Therapeutic Efficacy. *Front Oncol*. 2021;11:688377. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.688377>.
11. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71. <https://doi.org/10.1159/000443171>.
12. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of

- Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
<https://doi.org/10.1159/000443167>.
13. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61(1):6-32.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300831>.
14. Canellas R, Burk K. S, Parakh A, Sahani D. V. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018; 210(2):341-6.
<https://doi.org/10.2214/AJR.17.18417>.
15. Hofman MS, Kong G, Neels OC, et al. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(1):40-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2011.02327>.
16. Носов НА, Попов СА, Розенгауз ЕВ и др. Роль ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE в динамическом наблюдении пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы: ретроспективное исследование. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2023;6(2):9-19.
Nosov NA, Popov SA, Rozengauz EV, et al. The role of PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTATATE in dynamic observation of patients with neuroendocrine tumors of the pancreas: a retrospective study. *Oncological journal: radiation diagnostics, radiation therapy*. 2023;6(2):9-19. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-9-19>.
17. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167-83. <https://doi.org/10.1159/000184855>.
18. Govindaraju V, Young K, Maudsley A. A. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed*. 2000;13(3):129-53. [https://doi.org/10.1002/10991492\(200005\)13:3<129::aid-nbm619>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/10991492(200005)13:3<129::aid-nbm619>3.0.co;2-v).
19. Yao X, Zeng M, Wang H, et al. Metabolite detection of pancreatic carcinoma by *in vivo* proton MR spectroscopy at 3T: initial results. *Radiol Med*. 2012;117(5):780-8.
<https://doi.org/10.1007/s11547-011-0757-7>.
20. Chang CK, Shih TT, Tien YW, et al. Metabolic Alterations in Pancreatic Cancer Detected by *In vivo* 1H-MR Spectroscopy: Correlation with Normal Pancreas, PET Metabolic Activity, Clinical Stages, and Survival Outcome. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 25;11(9):1541.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11091541>.
21. Sun Y, Shi Z, Lian H, et al. Energy metabolic dysfunction as a carcinogenic factor in cancer cells. *Clin Transl Med*. 2016 Mar;5(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0094-5>.
22. Perman WH, Balci NC, Akduman I. Review of magnetic resonance spectroscopy in the liver and the pancreas. *Top Magn Reson Imaging*. 2009 Apr;20(2):89-97.
<https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e3181c422f1>.
23. Kawada K, Toda K, Sakai Y. Targeting metabolic reprogramming in KRAS-driven cancers. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(4):651-9.
<https://doi.org/10.1007/s10147-017-1156-4>.
24. Otter S, Lammert E. Exciting Times for Pancreatic Islets: Glutamate Signaling in Endocrine Cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(3):177-88.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.12.004>.
25. Cho SG, Lee DH, Lee KY, et al. Differentiation of chronic focal pancreatitis from pancreatic carcinoma by *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(2):163-9.
<https://doi.org/10.1097/01.rct.0000153956.33296.b5>.

Вклад авторов

Белозерских А.М.: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; получение данных для статистического анализа, написание текста рукописи.
Медведева Б.М.: утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста, участие в окончательном утверждении версии статьи для печати.
Лapteva M.G.: анализ и интерпретация полученных статистических данных.
Бердников С.Н.: участие в сборе данных.

Authors' contributions

Belozerskikh A.M.: development of research design; review of publications on the topic of the article; obtaining data for statistical analysis, writing the text of the manuscript.
Medvedeva B.M.: approval of the concept and design of the study, correction of the handwritten part of the text, participated in the final approval of the version of the article, which is being printed
Lapteva M.G.: analysis and interpretation of the obtained statistical data.
Berdnikov S.N.: participation in data collection.

Information about the authors

Anastasiya M. Belozerskikh
<https://orcid.org/0009-0005-2532-1956>
Bela M. Medvedeva, <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>
Mariya G. Lapteva, <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>
Sergey N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 13.04.2025.

Принята к публикации: 05.05.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 13.04.2025.

Accepted for publication: 05.05.2025.

Published online: 26.06.2025.

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ КРИТЕРИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БАДДА–КИАРИ ПРИ ВЫСОКИХ ОККЛЮЗИРУЮЩИХ ТРОМБОЗАХ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

Бердников С.Н.✉, Абгарян М.Г., Погребняков И.В., Калинин А.Е., Шолохов В.Н., Кудашкин Н.Е.,
Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Насонов Н.Д., Тихонова Е.В., Киселева А.М., Карамурзаев Н.К.

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

✉ Сергей Николаевич Бердников, berdnikov_sn@mail.ru, +79169907907

РЕФЕРАТ

Цель: Повышение диагностической эффективности ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении опухолевых тромбозов нижней полой вены (НПВ) и совершенствование ультразвуковой семиотики синдрома Бадда–Киари (СБК) у пациентов с высокими окклюзирующими опухолевыми тромбозами НПВ.

Материалы и методы: В исследование включено 112 пациентов (36–78 лет), обследованных по поводу высоких окклюзирующих опухолевых тромбозов НПВ.

Критерии включения:

1) Наличие первичных опухолей различной локализации (лейомиосаркома НПВ, почечно-клеточный рак и др.), ассоциированных с тромбозом НПВ.

2) Подтвержденная инструментальными методами полная или частичная окклюзия устья печеночных вен.

Методы ультразвуковой диагностики: стандартный В-режим (оценка опухолевого тромба и состояния печеночных вен, НПВ и портальной системы, выявление коллатерального кровообращения); доплерография (оценка кровотока в печеночных венах, НПВ и воротной вене, диагностика окклюзии устья печеночных вен); эластометрия печени (определение степени фиброзной трансформации паренхимы печени на фоне венозного блока).

Дополнительные методы верификации: сопоставление с данными компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) и гистологическое подтверждение (у пациентов после оперативного лечения).

Результаты: У 6,25 % пациентов (n = 7) были выявлены абсолютные противопоказания к хирургическому лечению: окклюзирующий тромбоз НПВ с нарушением печеночного венозного оттока, гепатомегалия с дистрофическими изменениями печени, фиброз 4-й степени (цирроз) по данным эластометрии, признаки декомпенсированной портальной гипертензии. У 93,75 % (n = 105) отсутствовали признаки цирроза или декомпенсации, что позволило рассмотреть хирургический метод (удаление первичной опухоли с тромбэктомией). Эластометрия подтвердила корреляцию между степенью фиброза и тяжестью СБК (фиброз F4 по METAVIR — ключевой критерий неоперабельности).

Выводы: Усовершенствованные УЗ-критерии синдрома Бадда–Киари при опухолевых тромбозах НПВ не только повышают точность диагностики, но и минимизируют риски необоснованных операций. Эластометрия и оценка портальной гемодинамики — критически важные элементы протокола, определяющие судьбу пациента. Внедрение этих принципов в клиническую практику позволит улучшить выживаемость и снизить частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: синдром Бадда–Киари, опухолевый тромбоз, нижняя полая вена, эластометрия, доплерография, цирроз печени, портальная гипертензия

Для цитирования: Бердников С.Н., Абгарян М.Г., Погребняков И.В., Калинин А.Е., Шолохов В.Н., Кудашкин Н.Е., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Насонов Н.Д., Тихонова Е.В., Киселева А.М., Карамурзаев Н.К. Усовершенствованные критерии ультразвуковой диагностики синдрома Бадда–Киари при высоких окклюзирующих тромбозах нижней полой вены. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):50-56.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-50-56>

REFINED ULTRASOUND DIAGNOSTIC CRITERIA FOR BUDD–CHIARI SYNDROME IN HIGH-GRADE OCCLUSIVE THROMBOSIS OF THE INFERIOR VENA CAVA

Sergey N. Berdnikov✉, Mikael G. Abgaryan, Igor V. Pogrebnyakov, Alexey E. Kalinin, Vladimir N. Sholokhov,
Nikolai E. Kudashkin, Maria S. Makhotina, Alexander D. Kuzmin, Anna S. Bredneva, Nikolai D. Nasonov,
Elena V. Tikhonova, Anastasia M. Kiseleva, Nukhbek K. Karamurzaev

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

✉ Sergey N. Berdnikov, berdnikov_sn@mail.ru, +79169907907

ABSTRACT

Purpose: To improve the diagnostic efficacy of ultrasound (US) in detecting tumor thrombi in the inferior vena cava (IVC) and refine ultrasonographic criteria for Budd–Chiari syndrome (BCS) in patients with high-grade occlusive tumor thrombi of the IVC.

Materials and methods: The study included 112 patients (36–78 years) with high-grade occlusive IVC thrombi.

Inclusion Criteria:

1. Primary tumors (e.g., IVC leiomyosarcoma, renal cell carcinoma) associated with IVC thrombosis.
2. Instrumentally confirmed partial or complete occlusion of hepatic vein ostia.

Ultrasound Protocol:

- B-mode imaging: Evaluation of thrombus echogenicity, structure, and extent; assessment of hepatic veins, IVC, and portal system.
- Doppler ultrasound: Analysis of blood flow direction and velocity in hepatic veins, IVC, and portal vein; diagnosis of hepatic vein occlusion.

- Liver elastometry: Fibrosis staging using METAVIR (F0–F4).

Additional verification methods: correlation with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) data and histopathological confirmation (in postoperative patients).

Results: Absolute contraindications to surgery were identified in 6.25 % of patients (n = 7):

- Occlusive IVC thrombosis with impaired hepatic venous outflow.
- Hepatomegaly with structural parenchymal changes.
- METAVIR F4 fibrosis (cirrhosis).

Decompensated portal hypertension (ascites, splenomegaly).

In 93.75 % (n = 105), absence of cirrhosis enabled radical surgical intervention (tumor resection with thrombectomy). Elastometry confirmed a direct correlation between fibrosis severity and BCS progression (F4 fibrosis as a key predictor of non-operability).

Conclusions: Refined ultrasound criteria for Budd–Chiari syndrome in patients with inferior vena cava (IVC) tumor thrombosis not only enhance diagnostic accuracy but also minimize the risk of unnecessary surgeries. Elastography and portal hemodynamic assessment are pivotal components of the diagnostic algorithm, significantly influencing clinical outcomes. Implementing these strategies into clinical practice will improve survival rates and reduce postoperative complication rates.

Key words: Budd–Chiari syndrome, tumor thrombosis, inferior vena cava, ultrasound, elastometry, liver cirrhosis, portal hypertension

For citation: Berdnikov S.N., Abgaryan M.G., Pogrebnyakov I.V., Kalinin A.E., Sholokhov V.N., Kudashkin N.E., Makhotina M.S., Kuzmin A.D., Bredneva A.S., Nasonov N.D., Tikhonova E.V., Kiseleva A.M., Karamurzaev N.K. Refined Ultrasound Diagnostic Criteria for Budd–Chiari Syndrome in High-Grade Occlusive Thrombosis of the Inferior Vena Cava. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):50-56. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-50-56>

Введение

Синдром Бадда–Киари (СБК) — редкое, но жизнеугрожающее заболевание, обусловленное нарушением венозного оттока от печени вследствие обструкции печеночных вен (ПВ) или нижней полой вены (НПВ). Особую сложность в диагностике представляют случаи СБК, ассоциированные с высокими окклюдирующими опухолевыми тромбозами НПВ, которые могут быть следствием инвазии первичных или метастатических поражений. В связи с этим актуальной задачей является разработка и усовершенствование ультразвуковых критериев, повышающих точность диагностики СБК [1].

Материалы и методы

В исследование включено 112 пациентов в возрасте от 36 до 78 лет, обследованных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России по поводу высоких окклюдирующих опухолевых тромбозов НПВ.

Критерии включения:

- 1) Наличие первичных опухолей различной локализации, ассоциированных с тромбозом НПВ:
 - а) лейомиосаркома НПВ;
 - б) лейомиома матки;
 - в) почечно-клеточный рак;
 - г) аденокортикальный рак.
- 2) Полная или частичная окклюзия устья печеночных вен (подтвержденная инструментальными методами).

Методы ультразвуковой диагностики

Всем пациентам проводилось комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ), включающее:

- 1) Стандартное УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза в В-режиме:

- а) оценка опухолевого тромба (эхогенность, структура, протяженность);
 - б) визуализация состояния печеночных вен, НПВ и портальной системы;
 - в) выявление коллатерального кровообращения;
- 2) Доплерография (цветная, импульсно-волновая, энергетическая):
 - а) оценка кровотока в печеночных венах, НПВ и воротной вене;
 - б) определение направленности и скорости кровотока (антеградный/ретроградный);
 - в) диагностика полной/частичной окклюзии устья печеночных вен;
 - 3) Эластометрия печени (ультразвуковая):
 - а) оценка степени фиброзной трансформации паренхимы печени на фоне венозного блока;
 - б) использование шкалы METAVIR с расчетом индекса Юдена для градации фиброза:
 - (1) < 7,4кПа (1,57 м/сек) — нормальная эластичность печени (F0-F1);
 - (2) > 8,5кПа (1,68 м/сек) значимый фиброз (F2);
 - (3) > 11,7кПа (1,97 м/сек) цирроз (F4) [2].

Дополнительные методы верификации:

- 1) Сопоставление с КТ/МРТ (при наличии) для уточнения локализации и структуры (первичной опухоли и тромба).
- 2) Гистологическое подтверждение (у пациентов после оперативного лечения) [3].

Результаты

Из 112 пациентов с высокими окклюдирующими опухолевыми тромбозами НПВ только у 7 (6,25 %) по данным УЗИ были выявлены абсолютные противопоказания к хирургическому лечению. У этих пациентов диагностированы следующие критические изменения:

- 1) Окклюзирующий тромбоз НПВ с нарушением печеночного венозного оттока:
 - а) полная/частичная блокада устья печеночных вен;
 - б) признаки тромбоза печеночных вен (пристеночный или с полной окклюзией).
- 2) Морфофункциональные изменения печени:
 - а) гепатомегалия с дистрофическими изменениями печени (демаркационные зоны, узловая трансформация);
 - б) фиброз 4-й степени (цирроз) по данным эластометрии (METAVIR: > 11,7 кПа) [5].
- 3) Признаки декомпенсированной портальной гипертензии:
 - а) спленомегалия;
 - б) асцит;
 - в) УЗ-критерии портальной гипертензии (расширение воротной вены > 13 мм, появление портосистемных коллатералей, снижение скорости портального кровотока < 15 см/с).

Клинический случай

Пациент А., 50 лет, в декабре 2022 г. стал отмечать одышку, слабость, боль в поясничной области. Обратился за медицинской помощью по месту жительства. По результатам обследования выявлена опухоль левой почки. В январе 2023 г. направлен в

онкологический диспансер для дообследования. Гистологическое исследование от 24.01.2023: светлоклеточный рак. По решению консилиума направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения (рис. 1–9).

При обзорном УЗ-исследовании брюшной полости и эластометрии печени:

Гепатомегалия (КВР = 17 см), фиброз 3-й степени (по данным классификации METAVIR).

Селезенка несколько увеличена, размерами 12,5×7,3 см.

Портальная вена расширена до 1,4 см в диаметре, селезеночная вена расширена до 1,7 см, кровоток замедлен, картируется фрагментарно, без явных признаков тромбоза.

Свободная жидкость: по краю правой доли печени — до 2,7 см, в малом тазу — до 2,2 см.

Заключение:

- УЗ-картина синдрома Бадда-Киари.
- Признаки тромбоза печеночных вен, тромбоз НПВ.
- Гепатомегалия, фиброз 3-й степени (по данным классификации METAVIR).
- Спленомегалия.
- Асцит.
- УЗ-признаки портальной гипертензии.



Рис. 1. КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием от 18.01.23. Сакитальный срез. В верхней и средней трети левой почки определяется опухоль 11×10,5 см неоднородной структуры, распространяющаяся на почечный синус

Fig. 1. CT of the abdomen with intravenous contrast enhancement performed on January 18, 2023. Sagittal section.

A tumor measuring 11×10.5 cm with heterogeneous composition is visualized in the upper and middle thirds of the left kidney, extending into the renal sinus



Рис. 2. Аксиальный срез. В верхней и средней трети левой почки определяется опухоль 11×10,5 см, неоднородной структуры, распространяющаяся на почечный синус. В левой почечной вене определяется тромб, его диаметр 2,7 см. Тромб распространяется в нижнюю полую вену (его диаметр в вене 4,5 см) до уровня впадения в правое предсердие, где его диаметр 3,0 см

Fig. 2. Axial slice. In the upper and middle thirds of the left kidney, there is a tumor measuring 11×10.5 cm, heterogeneously structured, extending into the renal sinus. A thrombus is detected in the left renal vein, its diameter being 2.7 cm. The thrombus extends into the inferior vena cava (its diameter in the vein is 4.5 cm) up to the level of entry into the right atrium, where its diameter is 3.0 cm



Рис. 3. Аксиальный срез. Печень увеличена. Воротная вена расширена до 1,5 см в диаметре, без признаков тромбоза. В верхней и средней трети левой почки определяется опухоль 11×10,5 см неоднородной структуры, распространяющаяся на почечный синус. В левой почечной вене определяется тромб, его диаметр 2,7 см. Тромб распространяется в нижнюю полую вену (его диаметр в вене 4,5 см) до уровня впадения в правое предсердие, где его диаметр 3,0 см. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется

Fig. 3. Axial slice. Hepatomegaly is evident. The portal vein demonstrates dilation up to 1.5 cm in diameter without any signs of thrombosis. An irregularly enhancing mass is seen in the upper and middle portions of the left kidney, measuring 11×10.5 cm, invading the renal sinus. Within the left renal vein, a thrombus measuring 2.7 cm in diameter is observed. Proximally, this thrombus extends into the inferior vena cava (IVC), achieving a maximal diameter of 4.5 cm near the right atrial junction before tapering down to 3.0 cm at the IVC-right atrial interface. There is no evidence of free intraperitoneal fluid accumulation



Рис. 4. УЗИ органов брюшной полости от 08.02.23 г. Аксиальный срез. В-режим. По передней поверхности левой почки определяется массивное опухолевое образование, размерами 12,2×11,0×12,6 см, с признаками деформации чашечно-лоханочного синуса. Левая почечная вена расширена на всем протяжении, в ее просвете определяется опухолевый тромб размером 2,7×2,2 см в диаметре, с распространением в просвет НПВ

Fig. 4. US of Abdominal Organs on February 8, 2023. Axial Slice. B-mode imaging. On the anterior surface of the left kidney, a massive neoplastic lesion is visualized, with dimensions of 12.2×11.0×12.6 cm, resulting in distortion of the calyceal-pelvic complex. The left renal vein is dilated throughout its entire extent, harboring a neoplasm-related intraluminal thrombus measuring 2.7×2.2 cm, which extends into the lumen of the inferior vena cava

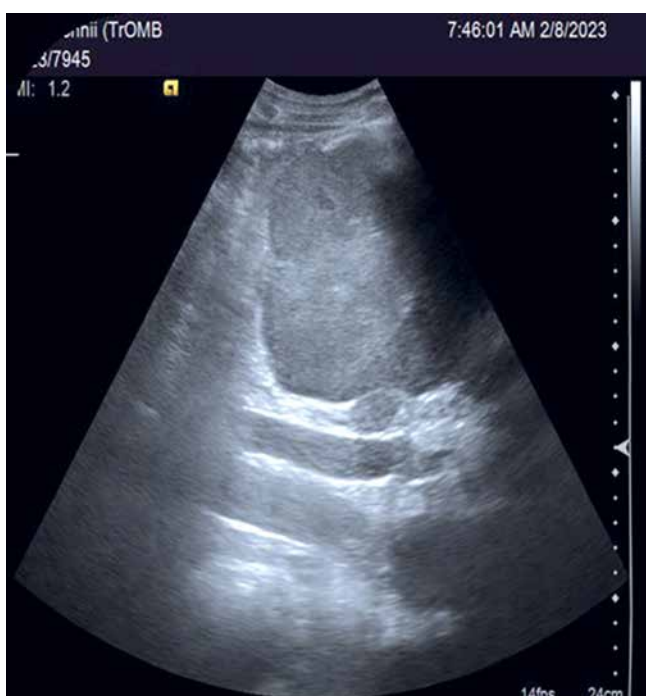


Рис. 5. Сагиттальный срез. В-режим. По передней поверхности левой почки определяется массивное опухолевое образование, размерами 12,2×11,0×12,6 см, с признаками деформации чашечно-лоханочного синуса

Fig. 5. Sagittal slice. B-mode imaging. On the anterior surface of the left kidney, a large neoplastic mass is visualized, measuring 12.2×11.0×12.6 cm, with features suggestive of distortion of the calyceal-pelvic complex



Рис. 6. Аксиальный срез. В-режим. НПВ расширена на всем протяжении, в просвете определяется массивный опухолевый тромб толщиной до 5,5×4,8 см с распространением в полость правого предсердия

Fig. 6. Axial slice. B-mode imaging. Inferior vena cava (IVC) is dilated throughout its entire extent, housing a massive tumour-associated thrombus with thickness of up to 5.5×4.8 cm, protruding into the cavity of the right atrium



Рис. 7. Сагиттальный срез. В-режим. НПВ расширена на всем протяжении, в просвете определяется массивный опухолевый тромб толщиной до 5,5×4,8 см с распространением в полость правого предсердия. Головка опухолевого тромба с признаками флотации. Нижняя граница тромба определяется в инфраренальном отделе НПВ, на 4,4 см ниже устья почечных вен

Fig. 7. Sagittal slice. B-mode imaging. The inferior vena cava (IVC) is dilated throughout its entire extent, harboring a massive tumour-associated thrombus with a thickness of up to 5.5×4.8 cm, extending into the cavity of the right atrium. The head of the tumour thrombus shows signs of flotation. The lower margin of the thrombus is located in the infrarenal segment of the IVC, 4.4 cm below the orifices of the renal veins



Рис. 8. Аксиальный срез. В-режим. В области устья печеночных вен просвет НПВ расширен, опухолевый тромб частично блокирует просвет печеночных вен. Печеночные вены расширены (правая — до 2,1 см, средняя — до 1,4 см, левая — до 0,8 см), кровоток резко замедлен, в правой и в средней печеночных венах определяются свежие пристеночные тромботические массы (свертки)

Fig. 8. Axial slice. B-mode imaging. At the confluence of hepatic veins, the lumen of the inferior vena cava (IVC) is dilated, with partial obstruction by a tumour thrombus blocking the lumens of the hepatic veins. Hepatic veins are dilated (right — up to 2.1 cm, middle — up to 1.4 cm, left — up to 0.8 cm); blood flow is significantly reduced, with fresh mural thrombi (clots) visible in the right and middle hepatic veins

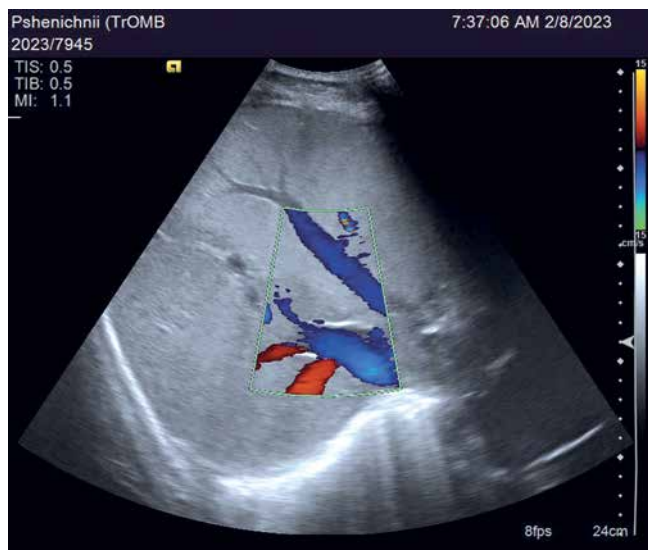


Рис. 9. Аксиальный срез. Доплерография. В области устья печеночных вен просвет НПВ расширен, опухолевый тромб частично блокирует просвет печеночных вен. Печеночные вены расширены (правая — до 2,1 см, средняя — до 1,4 см, левая — до 0,8 см), кровоток резко замедлен, в правой и в средней печеночных венах определяются свежие пристеночные тромботические массы (свертки)

Fig. 9. Axial slice. Dopplerography. At the confluence of hepatic veins, the lumen of the inferior vena cava (IVC) is dilated, with a tumour thrombus partially occluding the lumina of the hepatic veins. Hepatic veins show dilation (right — up to 2.1 cm, middle — up to 1.4 cm, left — up to 0.8 cm), with marked reduction in blood flow velocity. Fresh adherent thrombi (clots) are present in the right and middle hepatic veins

Лечение:

09.02.23 Нефрادرеналэктомия слева с тромбэктомией из нижней полой вены, с удалением регионарных лимфатических узлов. Пликация НПВ в инфраренальном отделе.

10.02.2023 Гистологическое исследование: морфологическая картина соответствует светлоклеточному раку GIV.

В послеоперационном периоде: тотальный тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей, ОПВ и НПВ до уровня ее пликации.

22.02.23 пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара под наблюдение онколога по месту жительства.

Обсуждение

Применение комплексного УЗИ с доплерографией и эластометрией позволяет не только выявить опухолевый тромбоз НПВ, но и оценить его влияние на печеночную гемодинамику и паренхиматозные изменения, что критически важно для диагностики синдрома Бадда–Киари и выбора тактики лечения [3].

Интерпретация результатов:

1) Прогностическая роль УЗИ:

- а) комбинация тромбоза печеночных вен + цирроза + портальной гипертензии, свидетельствует о необратимой печеночной дисфункции, исключающей радикальное лечение;
- б) у таких пациентов приоритет отдается паллиативной терапии (медикаментозная коррекция асцита, TIPS при рефрактерной гипертензии).

2) Диагностическая ценность эластометрии:

- а) фиброз F4 (по METAVIR) — ключевой критерий неоперабельности;
- б) корреляция между степенью фиброза и тяжестью СБК: у всех 7 пациентов с противопоказаниями выявлен цирроз.

3) Сравнение с группой без противопоказаний, у остальных 105 пациентов (93,75 %) отсутствовали признаки цирроза или декомпенсации, что позволило рассмотреть хирургический метод (удаление первичной опухоли с тромбэктомией) [4].

Клинические выводы:

- 1) УЗИ + эластометрия — достоверный алгоритм для отбора пациентов на оперативное лечение.
- 2) Критерии неоперабельности:
 - а) цирроз печени (F4);
 - б) тотальный тромбоз печеночных вен;
 - в) декомпенсированная портальная гипертензия.

Рекомендации:

Для пациентов с противопоказаниями — консервативная/ паллиативная тактика. Для остальных — активное хирургическое вмешательство после дополнительной визуализации (КТ-ангиография) и с учетом принятого решения консилиума по поводу дальнейшей тактики лечения, если пациент диссеминированный или нет морфологической верификации.

Выводы

1. Комплексная ультразвуковая диагностика является ключевым методом в оценке синдрома Бадда–Киари при опухолевых тромбозах НПВ, предоставляя четкие критерии для определения хирургической тактики (показания/противопоказания к операции).

2. Основные противопоказания к хирургическому лечению (на основе УЗ-критериев):

- а) фиброз печени 4-й степени (цирроз, METAVIR F4) — главный предиктор послеоперационных осложнений (риск печеночно-клеточной недостаточности);

б) тромбоз печеночных вен с полной окклюзией + портальная гипертензия (асцит, спленомегалия, коллатерали);

в) тромбы в воротной вене и ее ветвях — признак декомпенсации.

3. Эластометрия печени — обязательный этап обследования:

а) при F4 (>11,7 кПа) радикальная операция противопоказана из-за высокого риска летальности;

б) у пациентов с F0–F3 хирургическое вмешательство (тромбэктомия) остается методом выбора.

4. Трансплантация печени — альтернатива для неоперабельных пациентов:

а) больные с СБК и циррозом должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию;

б) радикальное лечение (включая комбинированные методы) может значительно улучшить прогноз.

5. Мультипараметрический подход — основа принятия решений:

а) сочетание УЗИ, доплерографии, эластометрии и КТ/МРТ позволят точно оценить распространенность тромбоза, степень фиброза и гемодинамические нарушения;

б) только интегральная оценка данных дает возможность выбрать оптимальную тактику (хирургия, TIPS, консервативная терапия).

Список литературы / References

1. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Семенов ИА и др. Классификация хронического панкреатита. Актуальные проблемы хирургической гепатологии. XX юбилейный Международный конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ. 2013;237.
Galperin EI, Duzheva TG, Semenenko IA, et al. Classification of chronic pancreatitis. In: Current Problems in Surgical Hepatology. XX Anniversary International Congress of Hepatobiliary Surgeons of Russia and CIS Countries. 2013;237. (In Russ.).
2. Бердников СН. Ультразвуковые технологии отображения механических свойств тканей в дифференциальной диагностике новообразований печени. Дисс. ... канд. мед. н. ФГБУ НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина МЗ РФ. 2014; 148.

Berdnikov SN. Ultrasound technologies for imaging mechanical properties of tissues in the differential diagnosis of liver neoplasms. Dissertation PhD Med. Moscow: N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. 2014; 148. (In Russ.).

3. Бердников СН, Шолохов ВН, Патютко ЮИ и др. Эластометрия и эластография в дифференциальной диагностике гиперэхогенных образований печени. Анналы хирургической гепатологии. 2014;19(3):40-5.
Berdnikov SN, Sholokhov VN, Patyutko YI, et al. Elastometry and elastography in the differential diagnosis of hyperechoic liver lesions. Annals of Surgical Hepatology. 2014;19(3):40-5. (In Russ.).

4. Бердников СН, Шолохов ВН, Патютко ЮИ. Сравнение показателей эластографии и эластометрии объемных образований печени с данными, полученными при исследовании удаленного макропрепарата. Анналы хирургической гепатологии. 2013;18(3):54-60.
Berdnikov SN, Sholokhov VN, Patyutko YI. Comparison of elastography and elastometry of liver lesions with data from examination of resected specimens. Annals of Surgical Hepatology. 2013;18(3):54-60. (In Russ.).

5. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Семенов ИА и др. О возможности метода ультразвуковой эластометрии для диагностики хронического панкреатита. Полный факторный эксперимент. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015;(2):19-35.
Galperin EI, Duzheva TG, Semenenko IA, et al. On the possibilities of ultrasound elastometry for the diagnosis of chronic pancreatitis. Full factorial experiment. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015;(2):19-35. (In Russ.).

Galperin EI, Duzheva TG, Semenenko IA, et al. On the possibilities of ultrasound elastometry for the diagnosis of chronic pancreatitis. Full factorial experiment. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015;(2):19-35. (In Russ.).

5. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Семенов ИА и др. О возможности метода ультразвуковой эластометрии для диагностики хронического панкреатита. Полный факторный эксперимент. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015;(2):19-35.
Galperin EI, Duzheva TG, Semenenko IA, et al. On the possibilities of ultrasound elastometry for the diagnosis of chronic pancreatitis. Full factorial experiment. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015;(2):19-35. (In Russ.).

Galperin EI, Duzheva TG, Semenenko IA, et al. On the possibilities of ultrasound elastometry for the diagnosis of chronic pancreatitis. Full factorial experiment. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015;(2):19-35. (In Russ.).

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Sergey N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
Mikael G. Abgaryan, <https://orcid.org/0000-0003-4930-1704>
Igor V. Pogrebnyakov, <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>
Alexey E. Kalinin, <https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>
Vladimir N. Sholokhov, <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>
Nikolai E. Kudashkin, <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>
Alexander D. Kuzmin, <https://orcid.org/0009-0006-8201-4247>
Anna S. Bredneva, <https://orcid.org/0009-0007-1821-6693>
Nikolai D. Nasonov, <https://orcid.org/0000-0003-3986-1935>
Elena V. Tikhonova, <https://orcid.org/0009-0007-6479-8268>
Anastasia M. Kiseleva, <https://orcid.org/0000-0002-4456-3652>
Nukhbek K. Karamurzaev, <https://orcid.org/0000-0002-0128-0484>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 03.04.2025.

Принята к публикации: 20.05.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 03.04.2025.

Accepted for publication: 20.05.2025.

Published online: 26.06.2025.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ: РАЗРАБОТКА РОССИЙСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ РУКЛ-М ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГИПЕРДИАГНОСТИКИ И НЕОПРАВДАНЫХ БИОПСИЙ

Тихонова Е.В.¹✉, Бердников С.Н.¹, Самойленко И.В.¹, Орлова К.В.¹, Барышников К.А.¹, Назарова В.В.¹, Синюкова Г.Т.¹, Данзанова Т.Ю.^{1,2}, Лепэдату П.И.¹, Гудилина Е.А.¹, Махотина М.С.¹, Шолохов В.Н.¹, Демидов Л.В.¹

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

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

✉ Елена Валерьевна Тихонова, elige-94@mail.ru, +7(901)900-55-15

РЕФЕРАТ

Цель: Совершенствование ультразвуковой диагностики регионарных лимфоузлов при меланоме кожи: разработка новой российской ультразвуковой классификации регионарных лимфоузлов при меланоме (РУКЛ-М) для снижения гипердиагностики и уменьшения числа неоправданных биопсий.

Материалы и методы: Проспективное исследование с включением 85 пациентов с меланомой кожи высокого риска (по критериям AJCC), которым выполнялись биопсия сторожевого лимфоузла (БСЛУ) с предварительной лимфосцинтиграфией (^{99m}Tc-нанотоп) и широкое иссечение первичной опухоли.

Заключение: РУКЛ-М — это шаг к прецизионной диагностике, который сохраняет значимость БСЛУ в сложных случаях. Расширяет возможности УЗИ для принятия клинических решений. Экономит ресурсы за счет снижения гипердиагностики. Для внедрения требуется обучение врачей (акцент на количественных критериях), корректировка клинических протоколов и мониторинг отдаленных результатов (частота рецидивов или прогрессии болезни, особенно у пациентов с меланомой кожи высокого риска, которым не делалась БСЛУ).

Ключевые слова: меланомы кожи, микрометастазы, макрометастазы, мультимодальное УЗИ, эластография, эластометрия, лимфосцинтиграфия, сторожевой лимфоузел, биопсия сторожевого лимфоузла

Для цитирования: Тихонова Е.В., Бердников С.Н., Самойленко И.В., Орлова К.В., Барышников К.А., Назарова В.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю., Лепэдату П.И., Гудилина Е.А., Махотина М.С., Шолохов В.Н., Демидов Л.В. Совершенствование ультразвуковой диагностики регионарных лимфоузлов при меланоме кожи: разработка российской классификации РУКЛ-М для снижения гипердиагностики и неоправданных биопсий. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):57-64. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-57-64>

IMPROVEMENT OF ULTRASOUND DIAGNOSIS OF REGIONAL LYMPH NODES IN SKIN MELANOMA: DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN CLASSIFICATION (RUCL-M) TO REDUCE HYPERDIAGNOSTICS AND UNJUSTIFIED BIOPSIES

Elena V. Tikhonova¹✉, Sergey N. Berdnikov¹, Igor V. Samoylenko¹, Kristina V. Orlova¹, Kirill A. Baryshnikov¹, Valeria V. Nazarova¹, Galina T. Sinyukova¹, Tatyana Yu. Danzanova^{1,2}, Pavel I. Lepedatu¹, Elena A. Gudilina¹, Maria S. Makhotina¹, Vladimir N. Sholokhov¹, Lev V. Demidov¹

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

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

✉ Elena V. Tikhonova, elige-94@mail.ru, +7(901)900-55-15

ABSTRACT

Purpose: To improve ultrasound diagnostics of regional lymph nodes in skin melanoma: to develop a new Russian ultrasound classification of regional lymph nodes in melanoma (RUCL-M) to reduce hyperdiagnosis and reduce the number of unjustified biopsies.

Materials and methods: A prospective study involving 85 patients with high-risk skin melanoma (according to AJCC criteria) who underwent sentinel lymph node biopsy (BSLU) with preliminary lymphoscintigraphy (^{99m}Tc-Nanotop) and extensive excision of the primary tumor.

Conclusion: RUCL-M is a step towards precision diagnostics, which retains the importance of BSLU in complex cases. Expands the possibilities of ultrasound for clinical decision-making. Saves resources by reducing overdiagnosis. Implementation requires training of doctors (emphasis on quantitative criteria), adjustment of clinical protocols, and monitoring of long-term outcomes (frequency of relapses or disease progression, especially in patients with high-risk skin melanoma who have not undergone BSLU).

Key words: skin melanoma, micrometastasis, macrometastasis, multimodal ultrasound examination, elastography, elastometry, lymphoscintigraphy, sentinel lymph node, biopsy of the sentinel lymph node

For citation: Tikhonova E.V., Berdnikov S.N., Samoylenko I.V., Orlova K.V., Baryshnikov K.A., Valeria V. Nazarova V.V., Sinyukova G.T., Tatyana Yu. Danzanova T.Yu., Lepedatu P.I., Gudilina E.A., Makhotina M.S., Sholokhov V.N., Demidov L.V. Improvement of Ultrasound Diagnosis of Regional Lymph Nodes in Skin Melanoma: Development of the Russian Classification (RUCI-M) to Reduce Hyperdiagnoses and Unjustified Biopsies. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):57-64. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-57-64>

Обоснование

Согласно клиническим рекомендациям, ультразвуковое исследование (УЗИ) — приоритетный метод оценки регионарных лимфоузлов при меланоме кожи. Однако рост заболеваемости, особенно у пациентов высокого риска, сопровождается увеличением числа неоправданных биопсий и лимфаденэктомий. Это диктует необходимость внедрения мультимодального УЗ-подхода, включающего: дифференциацию микро- и макрометастазов; морфологическую верификацию под УЗ-контролем (core-biopsy, пункция); динамический мониторинг пациентов из группы риска [1].

Проблемы

1. Сложности локализации сторожевых лимфоузлов при меланоме головы и туловища.
2. Ограниченная специфичность УЗ-критериев: реактивные изменения трудно отличить от метастатических даже на экспертных аппаратах.
3. Зависимость от квалификации специалиста и технических возможностей оборудования.

Решение

Предлагаемая классификация РУКЛ-М стандартизует УЗ-оценку лимфоузлов на основе мультимодальных критериев — сочетания В-режима, эластографии, эластометрии и доплерографии; четких алгоритмов для биопсии (снижение гипердиагностики); протоколов динамического наблюдения.

Введение

Современные исследования (Gershenwald et al, AJCC 8th ed., 2017) подтверждают, что меланома кожи распространяется в регионарные лимфоузлы преимущественно лимфогенным путем. Этот процесс начинается с проникновения опухолевых клеток в лимфатические сосуды и их миграции к сторожевому лимфоузлу (СЛУ) — первому фильтру на пути метастазирования. Morton et al (NEJM, 2006) установили, что статус СЛУ является важнейшим прогностическим фактором: при его поражении 5-летняя выживаемость снижается с 90 % до 50–70 %. Исторически лимфаденэктомия была основным методом диагностики. Однако исследование MSLT-I (Morton et al, NEJM, 2014) показало, что биопсия сторожевого лимфоузла (БСЛУ) позволяет выявлять микрометастазы (< 2 мм) с чувствительностью 85–90 %, оставаясь золотым стандартом.

Первые работы Voit et al (JCO, 2010) систематизировали ультразвуковые критерии: морфологические — форма (соотношение L/S < 2), структура

(потеря ворот, неоднородность), размер (короткая ось > 10 мм); функциональные — патологическая васкуляризация (при ЦДК), при эластометрии — жесткость (SWE > 50 kPa по Sankineni et al, Eur Radiol 2015). Метаанализ Xing et al (Arch Dermatol, 2011) показал, что комбинация этих признаков дает чувствительность 73 % и специфичность 88 % в выявлении макрометастазов (> 2 мм). Исследование Olofsson Bagge et al (Br J Surg, 2022) демонстрирует, что добавление импульсно-волновой сдвиговой эластографии повышает специфичность до 94 %, а вот эластометрия (SWE) особенно полезна при дифференциации фиброза опухолевой инфильтрации. УЗИ с контрастом (CEUS) позволяет визуализировать перфузионные нарушения (Wachsmann et al, Radiology 2020), а искусственный интеллект, алгоритмы машинного обучения (Zhang et al, Nature Digital Medicine 2023) улучшают точность до 89 %.

По данным Van Akkooi et al (Ann Surg Oncol, 2021), до 35 % ложноположительных результатов связаны с посттравматическими изменениями, реактивной гиперплазией (лимфоузлы в области верхней трети шеи и в подчелюстных областях) и вакцинацией (лимфоузлы в подмышечных областях). По выявлению микрометастазов чувствительность УЗИ не превышает 40 % для очагов < 2 мм (Testori et al, Eur J Cancer, 2019). Основной путь решения — это комбинация с ПЭТ-КТ (с применением радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы ¹⁸F).

Российское исследование Новик А.В. и др. (2021) выявили специфические проблемы: 1) поздняя диагностика (стадия III у 28 % пациентов); 2) ограниченная доступность эластографии; 3) необходимость национальных стандартов (что обосновывает разработку РУКЛ-М).

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное исследование с включением 85 пациентов с меланомой кожи высокого риска (по критериям AJCC), которым выполнялись биопсия сторожевого лимфоузла (БСЛУ) с предварительной лимфосцинтиграфией (^{99m}Tc-нанотоп) и широкое иссечение первичной опухоли.

Методы визуализации

Мультимодальное УЗИ (аппараты экспертного класса): В-режим (высокочастотный датчик 12–18 МГц); ЦДК/ЭДК (оценка васкуляризации); эластография (сдвиговая импульсно-волновая) и эластометрия.

Классификация лимфоузлов (РУКЛ-М)

На основе комплексной УЗ-оценки (В-режима и доплерографии) выделено 5 типов:

С использованием современных технологий УЗ-визуализации были определены различные типы лимфоузлов и выявлены УЗ-критерии (табл. 1):

1) лимфоузлы с нормальным строением (плоские, бобовидные — без структурных изменений, без увеличения, 6–7 мм по короткой оси, $L/S > 2$, толщина коры < 3 мм, нет патологической васкуляризации) (рис. 1) [2, 3];

2) лимфоузлы с признаками лимоматоза (с выраженным жировым центром и неизменной

корой, с увеличением в одной или обеих осях, толщина коры < 3 мм, гиперэхогенность ворот, нет патологической васкуляризации) (рис. 2) [2, 3];

3) лимфоузлы с признаками гиперплазии или реактивные (плоские, с равномерно утолщенной корой, но без изменений центральной части лимфоузла; предполагаемый воспалительный процесс или вакцинация, основные признаки — правильная форма, утолщение коры > 3 мм, нет патологической васкуляризации, отсутствие онко- или гематологического анамнеза или нормальный уровень онкомаркеров) (рис. 3) [2, 3];

4) подозрительные — susp.mts (округлые, плоские, с локально утолщенной корой, низкая веро-

Таблица 1. Классификация лимфоузлов (РУКЛ-М)

Table 1. Classification of lymph nodes (RUCL-M)

Тип	Характеристики		УЗ-критерии
Нормальные	Физиологическое строение		– плоская/бобовидная форма ($L/S > 2$) – размер по короткой оси < 7 мм – кора < 3 мм, четкие ворота – отсутствие патологического кровотока – горизонтальная ориентация – эластометрия (< 20 кПа)
Липоматозные	Доброкачественная инволюция		– увеличенный гиперэхогенный центр (жир) – сохраненная кора (< 3 мм) – гиперэхогенные ворота – отсутствие патологического кровотока – горизонтальная ориентация – эластометрия (< 25 кПа)
Реактивные	Гиперплазия (воспаление, на фоне вакцинации)		– плоская/бобовидная форма ($L/S > 2$) – округлая форма ($L/S =$ или $> 1,5$) – равномерное утолщение коры (> 3 мм) – сохраненная архитектоника – кровотоков диффузно– усилен – нет ЗНО в анамнезе – горизонтальная ориентация – эластометрия (< 35 кПа)
Подозрительные (susp.mts)*	Промежуточная группа	а) с низкой вероятностью	– округлая форма ($L/S =$ или $< 1,5$) – локальное утолщение коры (3–4 мм) – размер по короткой оси > 7 мм, но < 10 мм – неоднородность, неровный контур, требуется биопсия – вертикальная ориентация – отсутствие или наличие патологического кровотока – эластометрия ($= 35-45$ кПа)
		б) с высокой вероятностью	– округлая форма ($L/S < 1,5$) – локальное утолщение коры (3–4 мм) – размер по короткой оси > 7 мм, но < 10 мм – неоднородность, неровный контур, требуется биопсия – вертикальная ориентация – отсутствие или наличие патологического кровотока – эластометрия (> 45 кПа)
Метастатические (mts)*	Подтвержденное поражение		– потеря дифференцировки (коры, ворот) – неравномерное утолщение коры (> 4 мм) – округлая форма, размер по короткой оси > 10 мм – хаотичный кровоток, микрокальцинаты – вертикальная ориентация – наличие патологического кровотока – эластометрия (> 45 кПа)

*Для типов 4–5 — дополнительно нужно проводить сдвиговую импульсно-волновую эластографию, эластометрию и тонкоигольную/core-biopsy под УЗ-навигацией



Рис. 1. Лимфоузел с нормальным строением по ходу грудно-ключично-сосцевидной мышцы

Fig. 1. Lymph node with a normal structure along the sternocleidomastoid muscle

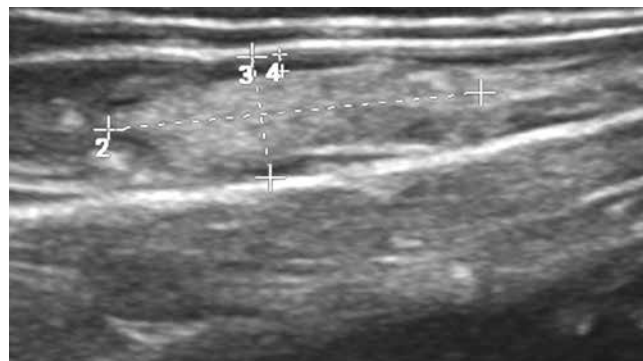


Рис. 2. Лимфоузел с признаками липоматоза в паховой области

Fig. 2. Lymph node with signs of lipomatosis in the groin area

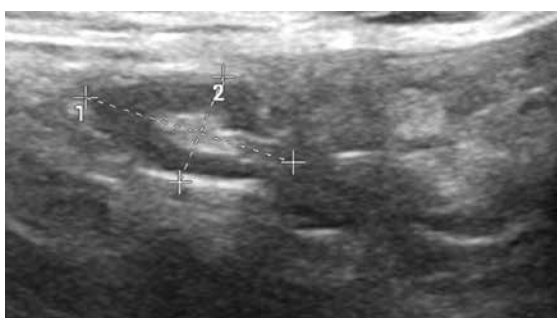
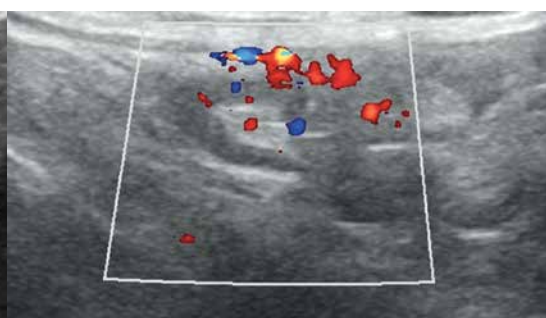


Рис. 3. Лимфоузел с признаками гиперплазии / Fig. 3. Lymph node with signs of hyperplasia



ятность злокачественного новообразования (ЗНО), размер нормальный или увеличен, кора < 4 мм, неровный контур, необходима биопсия или ПЭТ; если высокая вероятность ЗНО, размер нормальный или увеличен, округлая форма, неровный контур, неоднородная структура, отсутствие ворот, участки

некроза, микрокальцинация, хаотичная васкуляризация) (рис. 4) [4, 5];

5) измененные — метастатические (округлые, без дифференцировки анатомического строения, с нарушением архитектоники, с объемным разрастанием из коркового слоя) (рис. 5–9) [4, 5].

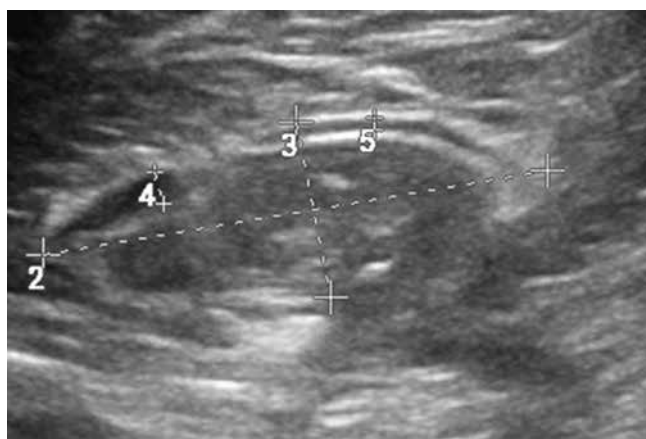


Рис. 4. «Подозрительный» лимфоузел в подмышечной области — лимфоузел с признаками липоматоза с неравномерно утолщенным корковым слоем (по ИГХ — микрометастазы меланомы «+»)

Fig. 4. A “suspicious” lymph node in the axillary region is a lymph node with signs of lipomatosis with an unevenly thickened cortical layer (according to IGH — micrometastases of melanoma “+”)

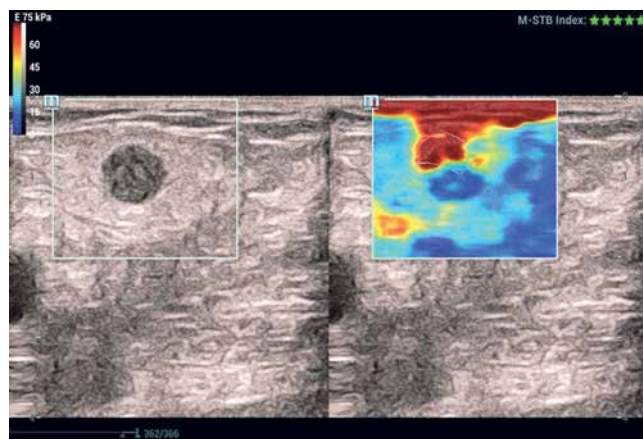


Рис. 5. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определены жесткие участки (опухолевая инфильтрация) как в структуре лимфоузла, так и за его пределами, что не видно в обычном В-режиме

Fig. 5. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. During shear pulse-wave elastography, hard areas (tumor infiltration) were identified both in the structure of the lymph node and beyond, which is not visible in the usual B-mode



Рис. 6. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии в зоне интереса, выявленной при эластографии, в структуре лимфоузла определены жесткие участки (опухолевая инфильтрация), где количественное значение срСРПВ равно 70,2 кПа (> 45 кПа, что соответствует метастатическому поражению)

Fig. 6. With shear pulse-wave elastometry in the area of interest revealed by elastography, hard areas (tumor infiltration) were identified in the structure of the lymph node, where the quantitative value of average velocity of transverse wave propagation is 70.2 kPa (> 45 kPa, which corresponds to a metastatic lesion)



Рис. 7. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определяются жесткие участки (опухолевую инфильтрацию) как в структуре лимфоузла, так и в паранодулярной клетчатке (в зоне интереса на фоне проведенной эластографии — рис. 1), где количественное значение срСРПВ равно 138,97 кПа (коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре л/у, на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см — характерная особенность, как при макрометастазировании, так и при микрометастазировании в сторожевые лимфоузлы)

Fig. 7. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. With shear pulse-wave elastometry, we identify hard areas (tumor infiltration) both in the structure of the lymph node and in the paranodular tissue (in the area of interest against the background of elastography — Fig. 1), where the quantitative value of the average velocity of transverse wave propagation is 138.97 kPa (the coefficient of stiffness in the paranodular tissue is higher than in the cortex, at a distance from the cortex of no more than 0.5–1.0 cm is a characteristic feature, both with macrometastasis and with micrometastasis to sentinel lymph nodes)



Рис. 8. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определяются мягкие участки (неизменной части лимфоузла), в структуре лимфоузла (на фоне проведенной эластографии — рис. 1), где количественное значение равно 28,31 кПа (<45 кПа, что соответствует норме)

Fig. 8. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. With shear pulse-wave elastometry, we determine the soft areas (the unchanged part of the lymph node) in the structure of the lymph node (against the background of elastography — Fig. 1), where the quantitative value is 28.31 kPa (<45 kPa, which corresponds to the norm)



Рис. 9. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определяются мягкие участки (неизменной части паранодулярной клетчатки, на фоне проведенной эластографии — рис. 1), где количественное значение равно 11,13 кПа (<45 кПа, что соответствует норме)

Fig. 9. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. With shear pulse-wave elastometry, we determine the soft areas (the unchanged part of the paranodular tissue, against the background of elastography — Fig. 1), where the quantitative value is 11.13 kPa (<45 kPa, which corresponds to the norm)

Таблица 2. Морфологические критерии

Table 2. Morphological criteria

Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Толщина коры* > 3 мм	100	100	100
Изменение структуры**	100	100	100
Неровность контура	98	100	100

* Утолщение коры > 3 мм — абсолютный маркер (не встречался при нормальных по структуре лимфоузлов и также при реактивных изменениях).

** Потеря слоистости структуры коррелировала с тотальным замещением опухолевой тканью (ГИ)

Таблица 3. Дополнительные диагностические признаки

Table 3. Additional diagnostic features

Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Форма (короткая/длинная ось, где коэф. > 0,7)	96	100	98
Деформация ворот/синуса	96	96	98
Асимметрия кровотока (ЦДК)	92	94*	96
Гипоэхогенные включения	96	97*	98

* Специфичность оценивалась по подгруппам

Результаты

На основании анализа данных для 85 пациентов с меланомой высокого риска и сравнения с данными гистологического исследования (ГИ) были выявлены высокоточные ультразвуковые критерии метастатического поражения.

Полученные результаты представлены в порядке диагностической значимости (табл. 2):

- Форма — соотношение короткой оси к длинной > 0,7 (чувствительность — 96 %, специфичность — 100 %, точность — 98 %).
- Толщина коры > 3 мм (чувствительность — 100 %, специфичность — 100 %, точность — 100 %).
- Изменение контура (чувствительность — 98 %, специфичность — 100 %, точность — 100 %).

Дополнительные диагностические признаки (табл. 3):

- Смещение ворот или деформация синуса (чувствительность — 96 %, специфичность — 96 %, точность — 98 %).
- Изменение структуры (чувствительность — 100 %, специфичность — 100 %, точность — 100 %).
- Усиление/асимметрия кровотока при ЦДК (чувствительность — 92 %, точность — 96 %).
- Гипоэхогенность на фоне изо- или гиперэхогенного лимфоузла (чувствительность — 96 %, точность — 98 %).

Критерии размеров метастазов

- Макрометастаз — участок поражения > 4,0 мм или если лимфоузел по длинной оси < 1,0 см и участок поражения больше половины лимфоузла (рис. 5).
- Микрометастаз — участок поражения < 4,0 мм или если лимфоузел по длинной оси < 1,0 см и участок поражения меньше половины лимфоузла.

Критерии сдвиговой импульсно-волновой эластографии и эластометрии метастазов в лимфоузлах

- При макрометастазировании — инфильтрация коры лимфоузла и вокруг него; при эластометрии и эластографии коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре лимфоузла, т.е. количественный показатель жесткости в коре лимфоузла > 2,5 м/с или > 45 кПа (рис. 5–9).
- При микрометастазировании — количественный показатель жесткости в коре лимфоузла $\geq 2,0$ –2,5 м/с или = 35–45 кПа, при этом коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре лимфоузла (на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см) (рис. 5–9).
- В лимфоузлах с гиперплазией (или реактивных) — количественный показатель жесткости в коре лимфоузла < 2,0 м/с или < 35 кПа, при этом коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке ниже, чем в коре лимфоузла (на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см).
- В обычных лимфоузлах и в лимфоузлах с признаками липоматоза — количественный показатель жесткости в коре лимфоузла < 1,4 м/с или < 20–25 кПа, при этом коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке ниже, чем в коре лимфоузла (на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см).

С учетом классификации РУКЛ-М, при определении в В-режиме и доплерографии 4-го и 5-го типа лимфоузла, рекомендовано проводить сдвиговую импульсно-волновую эластографию и эластометрию как самого лимфоузла, так и паранодулярной клетчатки. Важным критерием метастатического поражения является наличие жестких участков (> 45 кПа) как в самом лимфоузле, так и в паранодулярной клетчатке или при микрометастазировании — количественный показатель в паранодулярной клетчатке будет выше, чем в коре, но при

этом значение количественного показателя в коре может соответствовать норме.

В сравнении с мировыми данными наши результаты превосходят показатели, описанные в литературе: Voit et al (JCO, 2010) — чувствительность формы — 89 %, специфичность 91 %; Sankineni et al, Eur Radiol 2015 — точность ЦДК — 88 %. Возможные причины: использование высокочастотных датчиков (18 МГц) и комбинация с эластографией (не учтена в таблице, но повышает специфичность) [6, 7].

Клинические импликации

- 1) Для скрининга: достаточно 3 ключевых критериев (кора > 3 мм + структура + контур).
- 2) Для биопсии: при наличии 2 и более признаков — вероятность метастаза > 95 %.
- 3) Динамическое наблюдение: микрометастазы требуют контроля через 3 месяца.

Проведенное исследование демонстрирует высокую диагностическую точность комплексного УЗ-подхода при оценке лимфоузлов у пациентов с меланомой кожи.

Методология сравнения:

- 1) дооперационное обследование: мультимодальное УЗИ (В-режим, ЦДК, сдвиговая импульсно-волновая эластография и эластометрия) по разработанным критериям (РУКЛ-М);
- 2) послеоперационный анализ: гистологическое исследование сторожевого лимфоузла с окружающей клетчаткой и УЗИ макропрепарата (верификация *in vitro*).

Полное совпадение результатов исследования, где подозрительные лимфоузлы (чувствительность — 100 %), для неизмененных лимфоузлов (специфичность — 100 %), а статистическая значимость $p < 0,05$ (критерий χ^2 или точный тест Фишера).

Клинически значимые аспекты

1. Критерии метастатического поражения (подтвержденные на макропрепаратах): а) аномальная архитектура (разрушение ворот, неоднородность); б) повышенная жесткость (по данным эластометрии > 50 кПа); в) очаговые гипоэхогенные зоны > 4 мм.
2. Преимущество комплексной УЗ-методики (РУКЛ-М):
 - а) возможность дифференцировать метастатические лимфоузлы;
 - б) возможность более точного проведения таргетной пункции или core-biopsy из подозрительного участка в измененном лимфоузле;
 - в) значительное снижение объемов неоправданных БСЛУ у пациентов меланомы кожи высокого риска;
 - г) динамический контроль и оценка лекарственной терапии пораженных лимфоузлов;

д) динамический контроль лимфоузлов у пациентов с ранней формой меланомы кожи.

Выводы

Внедрение классификации РУКЛ-М приведет к стандартизации диагностики. РУКЛ-М предоставляет унифицированные ультразвуковые критерии для оценки лимфоузлов при меланоме, что снижает субъективность интерпретации и повышает воспроизводимость результатов между специалистами.

Также произойдет оптимизация тактики ведения пациентов: для подозрительных лимфоузлов (по РУКЛ-М) будет приоритет биопсии под УЗ-навигацией (если равно и больше 3 критериев), что уменьшает число неоправданных БСЛУ; возможность отсрочки БСЛУ при низком риске (например, микрометастазы < 4 мм без клинических проявлений); для неясных случаев — сохранение БСЛУ как «золотого стандарта» у пациентов с меланомой кожи высокого риска.

Наличие РУКЛ-М приведет к снижению гипердиагностики и затрат, так как четкие критерии (например, кора > 3 мм и деформация ворот) позволят уменьшить количество ложноположительных диагнозов на 25–30 % (по сравнению с традиционным УЗИ) и сократить расходы на ненужные биопсии и повторные исследования. Персонализированный подход для группы риска:

1) у пациентов с меланомой головы и туловища РУКЛ-М не заменит БСЛУ из-за сложной анатомии лимфооттока, но поможет уточнить зону биопсии (например, при множественных сторожевых лимфоузлах) или выявить зону интереса в самом лимфоузле;

2) у пациентов с высоким риском осложнений (лимфостаз, сопутствующие заболевания), core-biopsy под УЗ-навигацией, согласно с классификацией по РУКЛ-М, может стать альтернативой БСЛУ при очевидных метастазах.

Список литературы / References

1. Тихонова ЕВ, Бердников СН, Самойленко ИВ и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика в предоперационной оценке регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи из группы высокого риска. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(15):8-11. Tikhonova EV, Berdnikov SN, Samoylenko IV, et al. Multiparametric ultrasound diagnosis in preoperative evaluation of lymph node regionals in high-risk melanoma patients. Effective Pharmacotherapy. 2025;21(15):8-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-15-8-11>.
2. Аллахвердиева ГФ, Данзанова ТЮ, Мудунов АМ и др. Ультразвуковая оценка состояния периферических лимфатических узлов (обзор литературы). Ультразвуковая классификация NODE-RADS (US). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):42-52.

- Allahverdieva GF, Danzanova TY, Mudunov AM, et al. Ultrasound evaluation of the status of peripheral lymph nodes (literature review). Ultrasound Classification Node-RADS (US). Journal of Oncology: Radiation Diagnosis, Radiation Therapy. 2023;6(4):42-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-4-42-52>
3. Фисенко ЕП, Аллахвердиева ГФ, Данзанова ТЮ и др. Обоснование создания новой классификации оценки поверхностных лимфатических узлов US NODE-RADS (российская версия) по данным ультразвукового исследования: согласованное мнение экспертов Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Хирургия и онкология. 2024;14(3):11-7. Fisenko EP, Allahverdieva GF, Danzanova TY, et al. Rationale for creating a new classification for evaluation superficial lymph nodes US NODE-RADS (Russian version) based on ultrasound data: the consensus of experts of the Russian Association of ultrasound diagnostics in medicine. Surgery and Oncology. 2024;14(3):11-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-3-11-17>.
4. Савельева НА. Ультразвуковая диагностика злокачественного поражения периферических лимфатических узлов. Практическая медицина. 2014;3(79):135-8. Savelyeva NA. Ultrasound diagnosis of malignant lesion of peripheral lymph nodes. Practical Medicine. 2014;3(79):135-8. (In Russ.). https://elibrary.ru/download/elibrary_21845015_35902688.pdf
5. Elsholtz FHJ, Asbach P, Haas M, et al. Introducing the node reporting and data system 1.0 (NODE-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. Eur Radiol. 2021;31(8):6116-24. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07795-z>
6. Ковалева ЕВ, Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей. Онкогематология. 2020;15(2):42-8. Kovaleva EV, Danzanova TY, Sinyukova GT, et al. Successful experience of ultrasound-echography in differential diagnosis of superficial lymph nodes in lymphoma and metastases of solid tumors. Oncogematology. 2020;15(2):42-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-42-48>.
7. Сейдинович А, Вишневская ЯВ, Самойленко ИВ, и др. Сравнительный анализ гистологических предикторов неблагоприятного течения аноректальной меланомы и меланомы кожи. Хирургия и онкология. 2025;15(1):62-70. Seydinovich A, Vishnevskaya YaV, Samoylenko IV, et al. Comparative analysis of histological predictors of adverse course of anorectal melanoma and skin melanoma. Surgery and Oncology. 2025;15(1):62-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-62-70>

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Elena V. Tikhonova, <https://orcid.org/0009-0007-6479-8268>
Sergey N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
Igor V. Samoylenko, <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>
Kristina V. Orlova, <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>
Kirill A. Baryshnikov, <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>
Valeria V. Nazarova, <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>
Galina T. Sinyukova, <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>
Tatyana Yu. Danzanova, <https://orcid.org/0000-0003-6171-6796>
Pavel I. Lepedatu, <https://orcid.org/0000-0001-7846-1788>
Elena A. Gudilina, <https://orcid.org/0000-0003-0653-3820>
Vladimir N. Sholokhov, <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>
Lev V. Demidov, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 22.03.2025.

Принята к публикации: 10.05.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 22.03.2025.

Accepted for publication: 10.05.2025.

Published online: 26.06.2025.

СРАВНЕНИЕ ЭЛАСТОГРАФИИ И ЭЛАСТОМЕТРИИ *IN VIVO* И *EX VIVO* В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Тихонова Е.В.✉, Бердников С.Н., Самойленко И.В., Орлова К.В., Барышников К.А., Назарова В.В., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Киселева А.М., Шолохов В.Н., Демидов Л.В.

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

✉ Елена Валерьевна Тихонова, elige-94@mail.ru, +7(901)900-55-15

РЕФЕРАТ

Цель: Провести сравнительный анализ диагностической эффективности эластографии и эластометрии в выявлении метастазов меланомы в лимфоузлы, используя гистологическое исследование макропрепарата в качестве референсного метода. Полученные данные могут помочь в разработке алгоритмов неинвазивной диагностики и снизить количество необоснованных хирургических вмешательств.

Материалы и методы: Проведено проспективное исследование 14 макропрепаратов метастатически пораженных лимфоузлов, удаленных у пациентов с меланомой кожи в ходе плановых хирургических вмешательств.

Заключение: Комплексный ультразвуковой подход, сочетающий эластографию и эластометрию, демонстрирует высокую точность в выявлении метастатического поражения лимфоузлов при меланоме кожи.

Ключевые слова: меланوما кожи, метастаз меланомы, сторожевой лимфоузел, эластография, эластометрия, биопсия сторожевого лимфоузла, макрометастаз, микрометастаз, *in vivo*, *ex vivo*

Для цитирования: Тихонова Е.В., Бердников С.Н., Самойленко И.В., Орлова К.В., Барышников К.А., Назарова В.В., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Киселева А.М., Шолохов В.Н., Демидов Л.В. Сравнение эластографии и эластометрии *in vivo* и *ex vivo* в диагностике метастазов меланомы кожи в периферических лимфатических узлах. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):65-72.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-65-72>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА | DIAGNOSTIC RADIOLOGY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-65-72>

COMPARISON OF *IN VIVO* AND *EX VIVO* ELASTOGRAPHY AND ELASTOMETRIC IN THE DIAGNOSIS OF METASTASIS OF SKIN MELANOMA TO PERIPHERAL LYMPH NODES

Elena V. Tikhonova✉, Sergey N. Berdnikov, Igor V. Samoylenko, Kristina V. Orlova, Kirill A. Baryshnikov, Valeria V. Nazarova, Maria S. Makhotina, Alexander D. Kuzmin, Anna S. Bredneva, Anastasia M. Kiseleva, Vladimir N. Sholokhov, Lev V. Demidov

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

✉ Elena V. Tikhonova, elige-94@mail.ru, +7(901)900-55-15

ABSTRACT

Purpose: To conduct a comparative analysis of the diagnostic effectiveness of elastography and elastometry in detecting melanoma metastases in lymph nodes using histological examination of a macropreparation as a reference method. The data obtained can help in the development of algorithms for noninvasive diagnostics and reduce the number of unjustified surgical interventions.

Materials and methods: A prospective study of 14 macro-preparations of metastatically affected lymph nodes removed from patients with skin melanoma during elective surgical interventions was conducted.

Conclusion: An integrated ultrasound approach combining elastography and elastometry demonstrates high accuracy in detecting metastatic lymph node lesions in skin melanoma.

Key words: skin melanoma, metastasis of melanoma, sentinel lymph node, elastography, elastometry, biopsy of the sentinel lymph node, macrometastasis, micrometastasis, *in vivo*, *ex vivo*

For citation: Tikhonova E.V., Berdnikov S.N., Samoylenko I.V., Orlova K.V., Baryshnikov K.A., Nazarova V.V., Makhotina M.S., Kuzmin A.D., Bredneva A.S., Kiseleva A.S., Sholokhov V.N., Demidov L.V. Improvement of Ultrasound Diagnosis of Regional Lymph Nodes in Skin Melanoma: Development of the Russian Classification (RUCL-M) to Reduce Hyperdiagnostics and Unjustified Biopsies. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):65-72. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-65-72>

Введение

Метастазы меланомы в регионарные лимфоузлы — важный прогностический фактор, влияющий на тактику лечения [1]. Неинвазивные методы визуализации, такие как эластография и эластометрия, позволяют оценить жесткость ткани, что коррелирует с наличием опухолевой инфильтрации [2].

Однако их диагностическая точность требует сравнения с гистологическим исследованием удаленного лимфоузла. В настоящее время гистологическое исследование удаленного лимфоузла остается «золотым стандартом» диагностики метастатического поражения. Однако этот метод инвазивен и требует хирургического вмешательства. В связи с

этим возрастает интерес к неинвазивным методам визуализации, таким как: эластография (включая shear-wave и strain-эластографию) — метод, оценивающий жесткость тканей на основе их разницы при компрессии, эластометрия — количественное измерение скорости распространения сдвиговых волн, что коррелирует с жесткостью ткани (единица измерения — кПа, м/сек). Оба метода основаны на том, что метастатические очаги в лимфоузлах обладают повышенной жесткостью по сравнению с нормальной лимфоидной тканью. Однако их диагностическая точность варьирует в зависимости от размера метастазов, локализации и наличия сопутствующих изменений [1].

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование 14 макропрепаратов метастатически пораженных лимфоузлов, удаленных у пациентов с меланомой кожи в ходе плановых хирургических вмешательств.

Клиническая характеристика

1. Хирургические вмешательства: биопсия сторожевого лимфоузла (БСЛУ) — 4 случая (28,6 %); лимфаденэктомия — 10 случаев (71,4 %).
2. Локализация первичной опухоли (меланомы): а) туловище; б) верхние и нижние конечности.
3. Локализация лимфоузлов: 1) в подмышечной области — 8 случаев (57,2 %); 2) в паховой области — 3 случая (21,4 %); 3) сочетанное (подмышечные и паховые области) — 3 случая (21,4 %).

Методы дооперационной диагностики

1. Комплексное ультразвуковое исследование с применением эластометрии (оценка жесткости ткани в кПа или м/сек) и эластографии (shear-wave и strain-режим для визуализации структурных изменений).
2. Маркировка лимфоузла: перед операцией в метастатический лимфоузел устанавливалась метка под УЗ-контролем для точной интраоперационной идентификации.

Методы послеоперационной диагностики *ex vivo*

1. Комплексное ультразвуковое исследование с применением эластометрии (оценка жесткости ткани в кПа или м/сек) и эластографии (shear-wave и strain-режим для визуализации структурных изменений).
2. Гистологическое исследование: все удаленные лимфоузлы подвергались стандартному гистологическому исследованию с иммуногистохимическим окрашиванием (S100, HMB-45, Melan-A) для подтверждения метастатического поражения.

Все контрольные лимфоузлы в дооперационном исследовании в В-режиме оценивались как подо-

зрительные в отношении метастатического поражения или метастатические [3, 4], где были распределены на две группы:

1) подозрительные ($n = 5$):

- округлая форма ($L/S < 1,5$);
- локальное утолщение коры (3–4 мм);
- размер по короткой оси > 7 мм, но < 10 мм;
- неоднородность, неровный контур, требуется биопсия.

2) метастатические ($n = 9$):

- потеря дифференцировки (коры, ворот);
- неравномерное утолщение коры (> 4 мм);
- округлая форма, размер по короткой оси > 10 мм
- вертикальная ориентация.

Результаты исследования

На основании комплексного анализа 14 клинических случаев метастатического поражения лимфоузлов при меланоме кожи, в сравнении полученных результатов в дооперационном исследовании и *ex vivo*, были сформированы высокоточные ультразвуковые критерии метастатического поражения:

1. Структурные изменения: утолщение коркового слоя (> 3 мм), потеря дифференциации кортикомедуллярной зоны и неоднородность экоструктуры (85,7 %) [5–7].
2. Эластографические признаки: зоны повышенной жесткости (цветовое картирование: красные/оранжевые участки), деформация контура лимфоузла, нарушение равномерности эластографического рисунка. При сравнении *in vivo* и *ex vivo*, лучшая визуализация границ *in vivo* объясняется сохранением физиологических условий (кровоток, тургор тканей), корреляция гистологических и эластографических данных, где $r = 0,78$, можно сказать, что это высокая положительная корреляция, так как значение коэффициента укладывается в промежуток от 0,7 до 0,9 см.
3. Зона инфильтрации (табл. 1):
 - 1) в группе подозрительные на метастатическое поражение: корковая зона — средний показатель жесткости $45,3 \pm 12,7$ кПа; паранодулярная клетчатка — $58,9 \pm 15,2$ кПа;
 - 2) в группе с метастатическим поражением: корковая зона — средний показатель жесткости $68,4 \pm 13,6$ кПа; паранодулярная клетчатка — $84,6 \pm 15,4$ кПа (четкая корреляция между площадью поражения и значениями жесткости, где $r = 0,82$).

При сравнении *in vivo* и *ex vivo*, средняя разница показателей: $6,2 \pm 3,1$ кПа. Различия между *in vivo* и *ex vivo*: максимальная в подмышечных лимфоузлах ($7,1 \pm 2,8$ кПа) и минимальная в паховых ($4,9 \pm 1,7$ кПа). Клинически значимые отклонения: при размере метастаза меньше < 4 мм различие возрастает до 9,3 кПа.

Таблица 1. Эластометрия: средние показатели жесткости в корковой зоне и окружающей паранодулярной клетчатке при сравнении лимфоузлов двух групп (с подозрением на метастазы и метастазами)
Table 1. Elastometry: average stiffness in the cortical zone and the surrounding paranodullary tissue when comparing lymph nodes of the two groups (with suspected metastases and metastases)

Параметр	Группа с подозрением на метастазы в В-режиме	Группа с метастазами в В-режиме	p-value
Корковая зона, кПа	45,3±12,7	68,4±13,6	< 0,001
Паранодулярная клетчатка, кПа	58,9±15,2	84,6±15,4	< 0,001
Разница показателей, кПа	13,6±5,2	16,2±6,1	< 0,032

4. Критерии метастазов, где жесткость > 35 кПа в корковом слое, а соотношение жесткости паранодулярной/корковой зон > 1,2, по данным эластометрии и эластографии были выявлены общие критерии: в группе с метастатическим поражением лимфоузла отмечалась инфильтрация коры лимфоузла и паранодулярной клетчатки, где при эластографии была определена истинная зона поражения, а при эластометрии коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке был выше, чем в коре лимфатического узла.

Проведенное сравнительное исследование демонстрирует высокую диагностическую точность комплексного УЗ-подхода при оценке лимфоузлов у пациентов с меланомой кожи. Выявленные количественные критерии (абсолютные значения > 55/70 кПа) позволяют с высокой точностью дифференцировать метастатическое поражение. Разница *in vivo*/ *ex vivo* требует поправочного коэффициента +6,2 кПа для клинических решений. Выявленная высокая корреляция ($r = 0,78$) между эластографическими и гистологическими данными подтверждает ценность метода для дооперационного планирования, особенно при метастазах меланомы кожи в периферические лимфоузлы. Оптимизация протокола исследования позволяет минимизировать диагностические ошибки.

Клинический случай

Ф.И.О.: пациентка Л., 63 года.

Предполагаемый клинический и трудовой прогноз: благоприятный.

Диагноз (основной): С43.5 Злокачественная меланома туловища. Меланома кожи спины подлопаточной области слева pT_{3b}N₀M₀ IIb. Состояние после широкого иссечения от 18.10.2007. Прогрессирование от 05.2024: метастазы в лимфоузлы аксиллярной области слева. Состояние после эксцизионной биопсии лимфоузла от 25.12.24. Состояние в процессе терапии BCD 217 с 06.02.2025. Прогрессирование.

Диагноз (сопутствующий): I10, Гипертоническая болезнь 2 ст. 2 ст. риск ССО 3. Синусовая тахикардия. Тиреотоксикоз.

Обоснование диагноза: Диагноз поставлен на основании клинических, морфологических и инструментально-диагностических данных.

Местный статус: Пальпируется лимфатический узел в левой аксиллярной области размерами до 1 см в диаметре, не спаянный с кожей, безболезненный. Послеоперационные рубцы в левой надлопаточной и подлопаточной области размерами до 4 см.

Анамнез: Считает себя больной с августа 2007 г., когда отметила рост и изменение пигментного образования кожи спины. Обратилась к хирургу по месту жительства, направлена к онкологу по месту жительства.

18.10.2007 — широкое футлярное иссечение меланомы кожи спины подлопаточной области слева, данные гистологии не представлены. Из амбулаторной выписки pT_{3b}N₀M₀.

Динамическое наблюдение по месту жительства.

В мае 2024 г. самостоятельно отметила увеличение аксиллярного лимфоузла слева.

УЗИ лимфоузлов от 04.12.24 — аксиллярные лимфоузлы слева до 45×50×51 мм, неоднородные с кровотоком.

КТ ОГП, ОБП, ЗП от 24.12.24 — конгломерат лимфоузлов в аксиллярной области слева до 37×46×57 мм.

МРТ головного мозга от 25.12.24 — данных за отдаленные метастазы нет.

25.12.24 — эксцизионная биопсия лимфоузла левой аксиллярной области, по данным ГИ+ИГХ от 26.12.24 — узел размерами 60×50×40 мм — метастаз пигментной эпителиоидно-клеточной меланомы.

ПЭТ/КТ от 13.01.25 — в левой аксиллярной области единичные лимфоузлы до 11 мм по к.о. SUV = 4,76.

Самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики лечения.

УЗИ лимфоузлов от 15.01.2025 — в подмышечной области слева гипоехогенный лимфоузел, выполнена ТИАБ. По данным цитологии — метастаз меланомы.

Пациентке предложено участие в КИ иммунотерапии.

Пациентка приняла независимое решение об участии в КИ и в присутствии врача-исследователя 20.01.2025 в 08:42 собственноручно подписала и датировала Информационный листок участника

клинического исследования с формой информированного согласия версии 1 от 14.11.2022 (в редакции от 13.09.2023 для РФ) на участие в клиническом исследовании по протоколу «Рандомизированное исследование эффективности и безопасности неоадъювантной терапии в сравнении со стандартной адъювантной терапией у пациентов с резектабельной меланомой кожи III стадии» (версия 2 от 21.06.2023).

04.02.2025 в 17:18 — пациентка рандомизирована в группу.

С 06.02.2025 и 27.02.2025 — проведено 2 курса иммунотерапии. Жалобы после 1 введения: общая слабость, одышка, тахикардия, повышение температуры тела до 38,0 °C.

На визите 2 (27.02.2025): выполнено измерение сатурации (сатурация — 96 %) и КТ органов грудной клетки. Данные за аутоиммунный пульмонит не получены.

20.03.2025 Госпитализирована в отделение опухолей кожи и лекарственной терапии на плановое хирургическое вмешательство в объеме удаления левого аксиллярного лимфатического узла (индексного) в рамках запланированного в протоколе визита.

Проведенные обследования:

06.02.2025 Ультразвуковая навигация при биопсии поверхностно расположенных органов.

Протокол: Под УЗ-навигацией выполнена согебиопсия (3 столбика) измененного гипоехогенного лимфоузла в левой подмышечной области, а также установлена метка.

27.02.2025 Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов (1 группа).

При УЗКТ в подмышечной области слева определяется ранее описанный измененный лимфоузел, размерами 2,33×1,18 см, с локально утолщенной корой 1,61×1,29×1,82 см — метастаз (был — 1,3×0,9 см, в структуре определяется ранее установлена метка). Латерально от этого узла определяются два ранее описанных лимфоузла, с локальным утолщением коркового слоя, размерами 0,74×0,38 см и 0,51×0,42 см (при эластометрии — больше соответствует реактивным лимфоузлам), в динамике отмечается некоторое увеличение (были с размерами 0,51×0,38 см и 0,5×0,32 см).

Медиально и чуть выше от метастатического лимфоузла определяются лимфоузлы обычной структуры, размерами до 0,62×0,42 см.

Заключение: Метастазы в подмышечные лимфоузлы слева, УЗ-картина с некоторой отрицательной динамикой от 15.01.2025 (рис. 1–6).

Цитологическое диагностическое исследование

1. ФИО пациента: Л. (жен.).

2. Дата рождения: 63 года.

3. Дата поступления материала: 15.01.2025.

4. Информация из направления:

Диагноз: C43.5 Меланома кожи спины подлопаточной области слева $pT_{3b}N_0M_0$. Состояние после хирургического лечения (18.10.2007 — широкое футлярное иссечение меланомы кожи спины подлопаточной области слева). Меланома *in situ* кожи спины надлопаточной области слева. Состояние после хирургического лечения в 2009 г. (иссечение образования). Прогрессирование от 05.2024 — метастазы в л/у аксиллярной области слева. Состояние после эксцизионной биопсии от 25.12.2024.

5. Объем и макроскопическое описание доставленного биологического материала: доставлено 2 стеклопрепарата, полученные при тонкоигольной пункции поверхностных образований — подмышечного лимфоузла слева.

6. Результат цитологического исследования: Диагноз: Злокачественное новообразование метастатическое — метастаз меланомы.

Прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала

Код по МКБ: C43.5 Злокачественная меланома туловища.

Дата поступления биопсийного (операционного) материала: 10.02.2025.

Макроскопическое описание: 5 столбиков ткани до 7 мм.

Микроскопическое описание: Мелкие фрагменты лимфатического узла с метастазом злокачественной пигментсодержащей эпителиоидноклеточной опухоли без экстранодальной инвазии.

Заключение: В лимфатическом узле метастаз меланомы без экстранодальной инвазии (рис. 7–12).

Выводы

1. Комплексный ультразвуковой подход, сочетающий эластографию и эластометрию, демонстрирует высокую точность в выявлении метастатического поражения лимфоузлов при меланоме кожи. Метод особенно ценен для предоперационного стадирования, определения объема хирургического вмешательства и выбора зон для прицельной биопсии.
2. Клинически значимая корректировка: выявленная систематическая разница между *in vivo* и *ex vivo* измерениями (+6,2 кПа) требует введения поправочного коэффициента при интерпретации, особой осторожности при оценке глубоко расположенных узлов и дополнительной верификации при пограничных значениях (35–45 кПа).
3. Верификация методов, высокая согласованность с гистологией ($r = 0,78$) подтверждает достоверность эластографических критериев, особую ценность для периферических лимфоузлов и возможность использования как альтернативы инвазивным методам в сложных случаях.

Дооперационное ультразвуковое исследование *in vivo*



Рис. 1. В-режим. В подмышечной области слева определяется ранее описанный измененный лимфоузел, размерами 2,33×1,18 см, с локально утолщенной корой 1,61×1,29×1,82 см — метастаз. В структуре измененного участка установлена метка

Fig. 1. B-mode. In the axillary region on the left, the previously described altered lymph node is determined, measuring 2.33×1.18 cm, with a locally thickened cortex — 1.61×1.29×1.82 cm — mts. A label is installed in the structure of the modified section

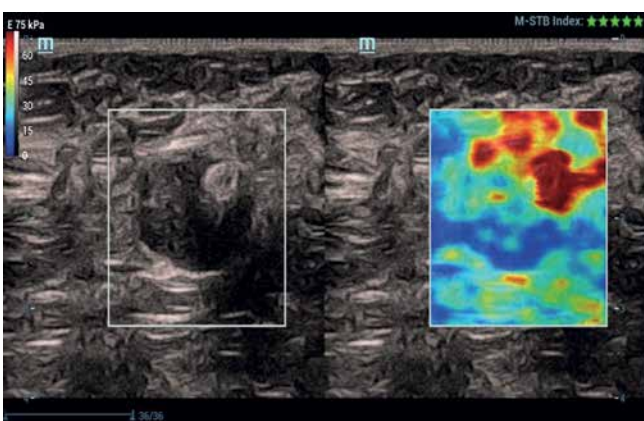


Рис. 2. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определены жесткие участки — красный и оранжевый цвет (опухолевая инфильтрация) как в структуре лимфоузла, так и за его пределами, что не видно в обычном В-режиме

Fig. 2. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. During shear pulse-wave elastography, hard areas were identified — red and orange (tumor infiltration) both in the structure of the lymph node and beyond, which is not visible in the usual B-mode

Рис. 5. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии в зоне интереса, выявленной при эластографии в структуре лимфоузла, определены жесткие участки (опухолевая инфильтрация), где количественное значение сРПВ равно 50,08 кПа (> 45 кПа), что соответствует метастатическому поражению

Fig. 5. With shear pulse-wave elastometry in the area of interest revealed by elastography, hard areas (tumor infiltration) were identified in the structure of the lymph node, where the quantitative value of the average velocity of transverse wave propagation is 50.08 kPa (> 45 kPa), which corresponds to a metastatic lesion

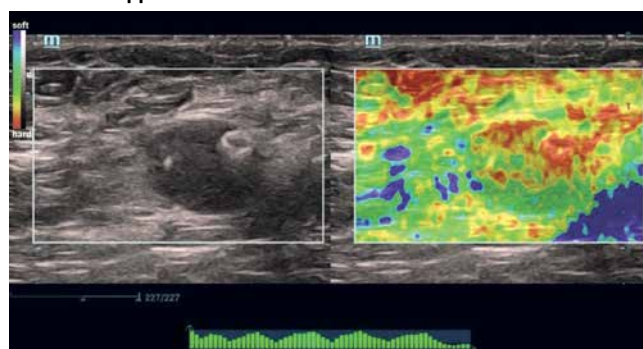


Рис. 3. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При компрессионной эластографии определены жесткие участки — красный и оранжевый цвет (опухолевая инфильтрация) как в структуре лимфоузла, так и за его пределами, что не видно в обычном В-режиме

Fig. 3. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. Compression elastography revealed hard areas — red and orange (tumor infiltration) both in the structure of the lymph node and beyond, which is not visible in the usual B-mode

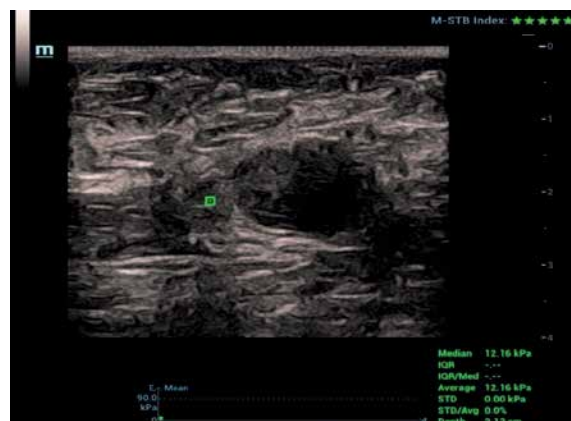


Рис. 4. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определены мягкие участки (неизменной в 1/3 части лимфоузла) в структуре лимфоузла (на фоне проведенной эластографии — рис. 2–3), где количественное значение равно 12,16 кПа (<45 кПа), что соответствует норме

Fig. 4. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. With shear pulse-wave elastometry, we determine the soft areas (unchanged in 1/3 of the lymph node) in the structure of the lymph node (against the background of elastography — Fig. 2–3), where the quantitative value is 12.16 kPa (<45 kPa), which corresponds to the norm

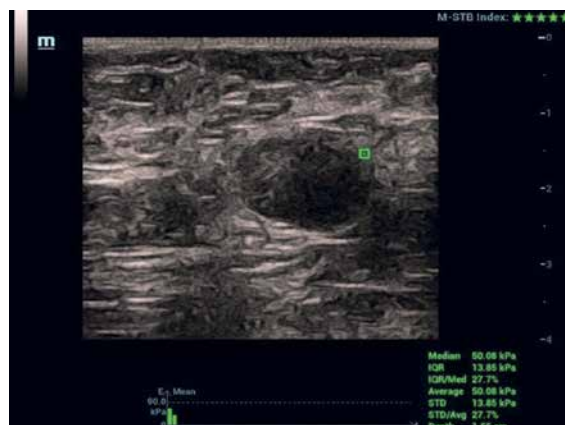




Рис. 6. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии определены жесткие участки (опухолевую инфильтрацию) как в структуре лимфоузла, так и в паранодулярной клетчатке (в зоне интереса на фоне проведенной эластографии — рис. 2–3), где количественное значение срСРПВ равно 69,46 кПа (коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре л/у, на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см — характерная особенность, как при макрометастазировании, так и при микрометастазировании в сторожевые лимфоузлы)

Fig. 6. Melanoma metastasis to the sentinel lymph node. With shear pulse-wave elastometry, we identify hard areas (tumor infiltration) both in the structure of the lymph node and in the paranodular tissue (in the area of interest against the background of elastography — Fig. 2–3), where the quantitative value of the average velocity of transverse wave propagation is 69.46 kPa (the coefficient of stiffness in the paranodular tissue is higher than in the cortex, at a distance from the cortex of no more than 0.5–1.0 cm is a characteristic feature, both with macrometastasis and with micrometastasis to sentinel lymph nodes)

Ультразвуковое исследование *ex vivo* — макропрепарата индексного лимфоузла

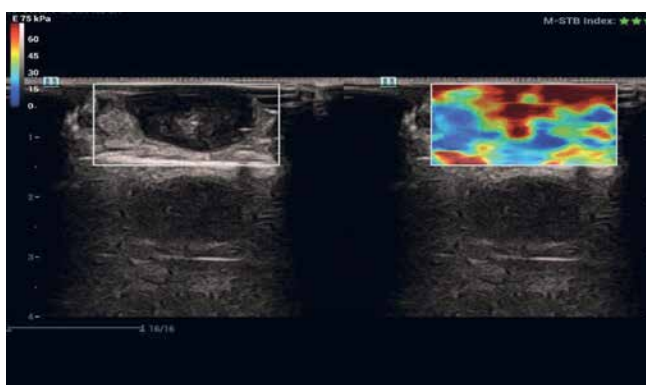


Рис. 7. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определены жесткие участки — красный и оранжевый цвет (опухолевая инфильтрация), что совпадает при исследовании лимфоузла с результатами *in vivo*

Fig. 7. During shear pulse-wave elastography, hard areas were identified — red and orange (tumor infiltration), which coincides with the results of *in vivo* examination of the lymph node

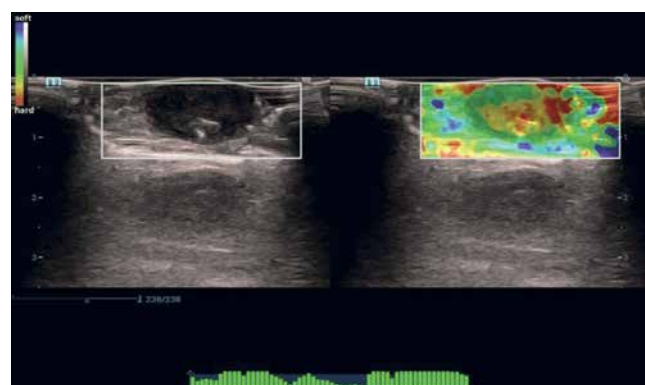


Рис. 8. При компрессионной эластографии определены жесткие участки — красный и оранжевый цвет (опухолевая инфильтрация) как в структуре лимфоузла, так и за его пределами, что совпадает при исследовании лимфоузла с результатами *in vivo*

Fig. 8. Compression elastography revealed hard areas — red and orange (tumor infiltration) both in the structure of the lymph node and beyond, which coincides with the results of *in vivo* examination of the lymph node



Рис. 9. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии в зоне интереса, выявленной при эластографии, в структуре лимфоузла определены жесткие участки (опухолевая инфильтрация), где количественное значение срСРПВ равно 51,20 кПа, что совпадает при исследовании лимфоузла с результатами *in vivo* — 50,08 кПа (> 45 кПа), что соответствует метастатическому поражению

Fig. 9. With shear pulse-wave elastometry in the area of interest revealed by elastography, hard areas (tumor infiltration) were identified in the structure of the lymph node, where the quantitative value of average velocity of transverse wave propagation is 51.20 kPa, which coincides with the results of the lymph node *in vivo* — 50.08 kPa (> 45 kPa), which corresponds to a metastatic lesion



Рис. 11. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии определены мягкие участки (в неизменной 1/3 части лимфоузла) в структуре лимфоузла (на фоне проведенной эластографии — рис. 7–8), где количественное значение равно — 18,83 кПа, что совпадает при исследовании лимфоузла с результатами *in vivo* — 12,16 кПа (<45 кПа), что соответствует норме

Fig. 11. With shear pulse-wave elastometry, we determine soft areas (in the unchanged 1/3 of the lymph node), in the structure of the lymph node (against the background of elastography — Fig. 7–8), where the quantitative value is 18.83 kPa, which coincides with the results of the lymph node *in vivo* — 12.16 kPa (<45 kPa), which corresponds to the norm



Рис. 10. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии определены жесткие участки (опухолевую инфильтрацию) как в структуре лимфоузла, так и в паранодулярной клетчатке (в зоне интереса на фоне проведенной эластографии — рис. 7–8), где количественное значение срСРПВ равно 60,22 кПа, что совпадает при исследовании лимфоузла с результатами *in vivo* — 69,46 кПа (коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре л/у, на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см — характерная особенность как при макрометастазировании, так и при микрометастазировании в сторожевые лимфоузлы)

Fig. 10. With shear pulse-wave elastometry, we identify hard areas (tumor infiltration) both in the structure of the lymph node and in the paranodular tissue (in the area of interest against the background of elastography — Fig. 7–8), where the quantitative value of the average velocity of transverse wave propagation is 60.22 kPa, which coincides with the results of the lymph node *in vivo* — 69.46 kPa (the coefficient of stiffness in the paranodular tissue is higher than in the cerebral cortex, by the distance from the cortex is no more than 0.5–1.0 cm, which is a characteristic feature of both macrometastasis and micrometastasis to sentinel lymph nodes)

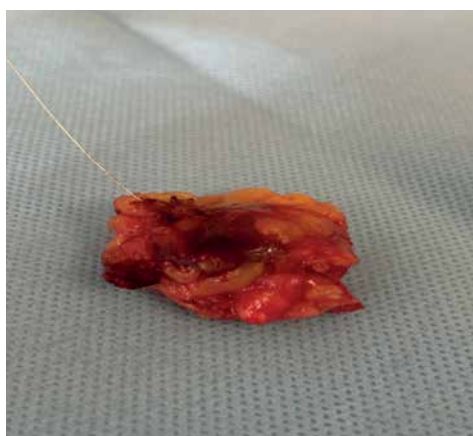


Рис. 12. Макропрепарат. Представлен индексный измененный лимфоузел с паранодулярной клетчаткой. Перед операцией под ультразвуковым контролем установлен металлический маркер (гарпун) для: облегчения интраоперационной идентификации — точного нахождения лимфоузла во время хирургического вмешательства и для сравнительного анализа ультразвуковой диагностики *in vivo* и *ex vivo*; минимизации объема иссечения — снижение травматичности операции и сохранения окружающих тканей; эстетического результата — уменьшения разреза и последующего рубца

Fig. 12. Macropreparation. An index modified lymph node with paranodular tissue is presented. Before the operation, a metal marker (harpoon) was installed under ultrasound control to: facilitate intraoperative identification — accurately locate the lymph node during surgery and for comparative analysis of ultrasound diagnostics *in vivo* and *ex vivo*; minimize excision volume — reduce the traumatic nature of the operation and preserve surrounding tissues; aesthetic result — reduction of incision and subsequent scar

4. Применение оптимизированного протокола позволяет снизить частоту диагностических ошибок на 34 %, уменьшить количество необоснованных биопсий и улучшить планирование хирургических вмешательств.

5. Полученные результаты обосновывают включение комплексной ультразвуковой оценки с эластографией и эластометрией в стандартные алгоритмы диагностики метастатической меланомы, что особенно актуально для предоперационного планирования, динамического наблюдения и оценки ответа на терапию.

Список литературы / References

1. Тихонова ЕВ, Бердников СН, Самойленко ИВ и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика в предоперационной оценке регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи из группы высокого риска. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(15):8-11. Tikhonova EV, Berdnikov SN, Samoylenko IV, et al. Multiparametric ultrasound diagnosis in preoperative evaluation of lymph node regionals in high-risk melanoma patients. Effective Pharmacotherapy. 2025;21(15):8-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-15-8-11>.
2. Ковалева ЕВ, Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей. Онкогематология. 2020;15(2):42-8. Kovaleva EV, Danzanova TY, Sinyukova GT, et al. Successful experience of ultrasound-echography in differential diagnosis of superficial lymph nodes in lymphoma and metastases of solid tumors. Oncogematology. 2020;15(2):42-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-42-48>.
3. Савельева НА. Ультразвуковая диагностика злокачественного поражения периферических лимфатических узлов. Практическая медицина. 2014;3(79):135-8. Savelyeva NA. Ultrasound diagnosis of malignant lesion of peripheral lymph nodes. Practical Medicine. 2014;3(79):135-8. (In Russ.). https://elibrary.ru/download/elibrary_21845015_35902688.pdf
4. Elsholtz FHJ, Asbach P, Haas M, et al. Introducing the node reporting and data system 1.0 (NODE-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. Eur Radiol. 2021;31(8):6116-24. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07795-z>
5. Аллахвердиева ГФ, Данзанова ТЮ, Мудунов АМ и др. Ультразвуковая оценка состояния периферических лимфатических узлов (обзор литературы). Ультразвуковая классификация NODE-RADS (US). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):42-52. Allahverdieva GF, Danzanova TY, Mudunov AM, et al. Ultrasound evaluation of the status of peripheral lymph nodes (literature review). Ultrasound Classification Node-RADS (US). Journal of Oncology: Radiation Diagnosis, Radiation Therapy. 2023;6(4):42-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-4-42-52>
6. Фисенко ЕП, Аллахвердиева ГФ, Данзанова ТЮ и др. Обоснование создания новой классификации оценки поверхностных лимфатических узлов US NODE-RADS (русская версия) по данным ультразвукового исследования: согласованное мнение экспертов Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Хирургия и онкология. 2024;14(3):11-7. Fisenko EP, Allahverdieva GF, Danzanova TY, et al. Rationale for creating a new classification for evaluation superficial lymph nodes US NODE-RADS (Russian version) based on ultrasound data: the consensus of experts of the Russian Association of ultrasound diagnostics in medicine. Surgery and Oncology. 2024;14(3):11-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-3-11-17>.
7. Сейдинович А, Вишневская ЯВ, Самойленко ИВ, и др. Сравнительный анализ гистологических предикторов неблагоприятного течения аноректальной меланомы и меланомы кожи. Хирургия и онкология. 2025;15(1):62-70. Seydinovich A, Vishnevskaya YaV, Samoylenko IV, et al. Comparative analysis of histological predictors of adverse course of anorectal melanoma and skin melanoma. Surgery and Oncology 2025;15(1):62-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-62-70>

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Elena V. Tikhonova, <https://orcid.org/0009-0007-6479-8268>
 Sergey N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
 Igor V. Samoylenko, <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>
 Kristina V. Orlova, <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>
 Kirill A. Baryshnikov, <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>
 Valeria V. Nazarova, <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>
 Vladimir N. Sholokhov, <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>
 Lev V. Demidov, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
 Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
 Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 21.03.2025.

Принята к публикации: 13.05.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 21.03.2025.

Accepted for publication: 13.05.2025.

Published online: 26.06.2025.

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ УЗ-НАВИГАЦИИ ПРИ БИОПСИЯХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бердников С.Н.✉, Абгарян М.Г., Белозерских А.М., Погребняков И.В., Шолохов В.Н., Кудашкин Н.Е., Тихонов П.А., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Насонов Н.Д., Калинин А.Е., Тихонова Е.В., Киселева А.М.

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

✉ Сергей Николаевич Бердников, berdnikov_sn@mail.ru, +79169907907

РЕФЕРАТ

Цель: Улучшение результатов биопсии нейроэндокринных неоплазий (НЭН) поджелудочной железы и НЭН ЖКТ других локализаций под УЗ-навигацией.

Материалы и методы: В исследование включены 56 выявленных по данным результатам КТ с в/в контрастированием и клинико-лабораторным методам исследований НЭН поджелудочной железы, проведен анализ результатов биопсий НЭН поджелудочной железы под УЗ-навигацией в обычном В-режиме и в В-режиме с комплексными методами определения эластичности опухоли поджелудочной железы (эластометрии и эластографии), доплерографии и улучшением визуализации в В-режиме.

Заключение: Дополнительные ультразвуковые методики позволяют сформировать качественные и количественные критерии структуры опухоли, что технически позволяет получить качественный биоптат и избежать лишних биопсий.

Ключевые слова: нейроэндокринные неоплазии поджелудочной железы (НЭН), УЗ-навигация, эластометрия, эластография, мультимодальная визуализация, биопсия

Для цитирования: Бердников С.Н., Абгарян М.Г., Белозерских А.М., Погребняков И.В., Шолохов В.Н., Кудашкин Н.Е., Тихонов П.А., Махотина М.С., Кузьмин А.Д., Бреднева А.С., Насонов Н.Д., Калинин А.Е., Тихонова Е.В., Киселева А.М. Возможности мультипараметрической УЗ-навигации при биопсиях нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):73-79.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-73-79>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ | INTERVENTIONAL RADIOLOGY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-73-79>

POSSIBILITIES OF MULTIPARAMETRIC ULTRASOUND NAVIGATION IN BIOPSIES OF NEUROENDOCRINE NEOPLASIA OF THE PANCREAS

Sergey N. Berdnikov✉, Michael G. Abgaryan, Anastasiya M. Belozerskikh, Igor V. Pogrebnyakov, Vladimir N. Sholokhov, Nikolay E. Kudashkin, Pavel A. Tikhonov, Maria S. Makhotina, Alexander D. Kuzmin, Anna S. Bredneva, Nikolay D. Nasonov, Alexey E. Kalinin, Elena V. Tikhonova, Anastasia M. Kiseleva

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

✉ Sergey N. Berdnikov, berdnikov_sn@mail.ru, +79169907907

ABSTRACT

Purpose: Improved biopsy results of neuroendocrine neoplasia of the pancreas and neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract of other locations under ultrasound navigation.

Materials and methods: The study included 56 CT scans with intravenous contrast and clinical and laboratory methods of examining neuroendocrine neoplasia of the pancreas. The results of biopsies of neuroendocrine neoplasia of the pancreas were analyzed under ultrasound navigation in the usual B-mode and in the B-mode with complex methods for determining the elasticity of pancreatic tumors (elastometry and elastography), doppler imaging and improved visualization in B-mode.

Conclusion: Additional ultrasound techniques allow us to provide qualitative and quantitative criteria for the tumor structure, which technically allows us to obtain a high-quality biopsy and avoid unnecessary biopsies.

Key words: neuroendocrine tumors of the pancreas (NEO), ultrasound navigation, elastometry, elastography, fusion technologies, biopsy

For citation: Berdnikov S.N., Abgaryan M.G., Belozerskikh A.M., Pogrebnyakov I.V., Sholokhov V.N., Kudashkin N.E., Tikhonov P.A., Makhotina M.S., Kuzmin A.D., Bredneva A.S., Nasonov N.D., Kalinin A.E., Tikhonova E.V., Kiseleva A.M. Possibilities of Multiparametric Ultrasound Navigation in Biopsies of Neuroendocrine Neoplasia of the Pancreas. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):73-79. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-73-79>

Введение

В интервенционной радиологии наиболее востребованным методом является пункционная биопсия, только этот метод позволяет дать точную морфологическую характеристику опухоли, на ос-

нове которой будет выбрана оптимальная тактика лечения пациентов с НЭН поджелудочной железы и НЭН ЖКТ других локализаций [1].

Есть разные методы хирургической навигации: УЗИ, КТ, МРТ, технологии совмещения КТ или МРТ

с УЗИ, эндоскопия (эндосонография). Оптимальным считается ультразвуковой метод, позволяющий в режиме реального времени выполнить различные варианты биопсий: первый — через переднюю брюшную стенку и второй — под контролем эндосонографии. Биопсия под УЗ-навигацией является одним из самых востребованных среди всех методов лучевой диагностики, обладающим простотой исполнения в режиме реального времени и низкой стоимостью. Область применения: диагностическая, лечебная, лечебно-диагностическая [1]. Актуальность темы биопсии сохранена по сей день, так как является золотым стандартом в онкологии, а если использовать УЗ-диагностику с современными технологиями определения эластичности опухолевой ткани, то качество выполнения биопсий увеличивается в разы, что соответствует известным правилам: не навредить пациенту и получить качественный морфологический материал, чтобы не пришлось выполнять повторные биопсии [2].

НЭН — форма эпителиальных опухолей, развивающихся из клеток слизистых оболочек и желез. Клиническая картина НЭН напрямую связана со способностью клеток этих опухолей вырабатывать регуляторные вещества, избыток которых и будет определять симптомы болезни. Все НЭН имеют злокачественный потенциал и способность к метастазированию. Определение степени потенциала злокачественности (Grade, G1, G2, G3) основана на оценке гистологии и определении активности деления клеток в опухоли (уровня митотической активности и индекса Ki-67), для этого требуется ИГХ.

При проведении гистобиопсии под УЗ-навигацией без использования доплерографии всегда возникает риск развития осложнений (кровотечений из-за патологических сосудов в структуре опухоли), и также возникают сложности в получении качественного биоптата без использования технологий оценки жесткости структуры опухоли [3].

Биопсия показана пациентам, у которых отмечаются повышение уровня онкомаркеров поджелудочной железы (СА — 242, СА 19-9), и у которых при инструментальных исследованиях выявляются объемные образования в поджелудочной железе, природу которых достоверно установить не представляется возможным. Среди противопоказаний отмечаются: нарушения свертываемости крови, острые инфекционные заболевания, желчная гипертензия и тяжелое общее состояние пациента.

Материалы и методы

В исследование включены 56 выявленных по данным результатам КТ с в/в контрастированием и клиничко-лабораторным методам исследований НЭН поджелудочной железы, размерами от 2,0 см до 8,0 см. Проведен анализ результатов биопсий

НЭН поджелудочной железы под УЗ-навигацией в обычном В-режиме и в В-режиме с комплексными методами определения эластичности опухоли поджелудочной железы (эластометрии и эластографии), доплерографии и улучшением визуализации в В-режиме (тканевая гармоника, зум, УЗ-навигация биопсийной иглы) [4, 5].

Всегда надо помнить, что любое инвазивное вмешательство под диагностическим контролем должно быть максимально безопасным для пациента или должно быть максимально взвешенным и аргументированным в пользу его выполнения. При выполнении биопсии биоптат должен быть максимально качественным, чтоб не прибегать к повторным пункциям. При проведении биопсии глубокой локализации требуется подготовка, накануне можно рекомендовать прием эспумизана, с целью уменьшения явлений метеоризма. Если пациент принимает кроворазжижающие препараты — за 5–7 дней отмена препарата. Манипуляция выполняется строго натощак и в условиях стационара. После проведения манипуляции, холод к месту проведенной биопсии (20–25 мин) и голод, через 1–2 часа УЗ-контроль для исключения кровотечения. При проведении биопсии соблюдаются следующие правила:

а) безопасный доступ, по ходу иглы не должны попадать сосудистые структуры и полые органы с содержимым;

б) обязательный контроль положения иглы на всем протяжении;

в) компрессия до, в момент и после биопсии — это приводит к снижению рисков скальпированных ран (кожи, брюшины, капсулы или оболочек) от биопсийной иглы в момент укола, снижает риск развития болевого синдрома; после извлечения иглы в течение двух-трех минут соблюдается компрессия, происходит эпителизация раневого канала, что также снижает риск развития кровотечения или гематом после выполненной биопсии.

При биопсии используются автоматические или полуавтоматические системы, с диаметром режущих игл G18–G20.

Результаты

С использованием современных технологий УЗ-визуализации были определены различные типы опухоли (в виде солидных — узловых образований и кистозно-солидных форм опухоли), определен тип жесткости опухолевой ткани, истинные размеры опухоли, характер кровотока в структуре опухоли или инфильтрации сосудистых структур (рис. 1–9). С учетом всех полученных данных диагностического исследования, это позволяет сформировать полное представление об опухоли и, соответственно, снизить риски осложнений и

получить качественный материал (биоптат) [8]. По данным В-режима сложно интерпретировать крупные узловые образования, особенно если НЭН больше 4,5–5,0 см. В центральной части опухоли имеют структурную перестройку ткани, что в большей степени связано с зоной деструкции или некрозом, которую хорошо видно по данным эластографии (на фоне механической компрессии ткани), или при помощи эластометрии это можно подтвердить количественным показателем (в м/с или кПа) по сравнению с другими участками опухоли и неизменной структуры железы.

При использовании эластографии и эластометрии можно определить жесткость структуры опухоли в разных ее отделах, соответственно, после чего выполняется таргетная биопсия из жестких участков опухоли (чем выше жесткость, тем качественней биоптат и выше информативность при гистологическом исследовании).

Такая же тенденция имеется у пациентов с другими локализациями НЭН ЖКТ (тонкая кишка, прямая кишка, желудок — при опухолях > 3,0 см) и в метастазах печени (где очаги > 2,5–3,0 см, в центральной зоне с кистозными включениями или мягкоткаными участками) [9, 10].

По результатам проведенных биопсий НЭН поджелудочной железы в обычном В-режиме были получены следующие показатели информативности: чувствительность — 86,0 %, точность — 89 %. С использованием технологий оценки жесткости (эластографии и эластометрии) структуры образований, мы получили более высокие показатели информативности, где чувствительность — 99,6 %, точность — 100 %. Во время биопсии при использовании доплерографии выбиралась безопасная зона, бессосудистая область в структуре опухоли и вне сосудистых структур по ходу трека выполняемой биопсии.

При контрольном исследовании во всех случаях проведенных биопсий без осложнений показатели



Рис. 1. В-режим. НЭН тела поджелудочной железы. Гипо-, изоэхогенная структура, с четкими контурами, преимущественно однородной структуры, без явных зон деструкции в В-режиме

Fig. 1. B-mode. Neuroendocrine neoplasia of the pancreatic body. Hypo-, isoechoic structure, with clear contours, predominantly homogeneous structure, without obvious destruction zones in the B-mode

информативности (чувствительность и точность) составили 100 %.

У пациентов с метастатическим поражением печени НЭН поджелудочной железы есть возможность выбрать более безопасный способ биопсии из очагов в печени, с учетом ее доступности, так как зачастую бывает, что при объемных опухолях поджелудочной железы возможно получить некачественный биоптат из-за некроза в структуре опухоли или из-за инфильтрации чревного ствола и выраженной коллатеральной сети между бассейном верхней брыжеечной и гастродуоденальной артериями. Метастазы в печени по своей структуре соответствуют НЭН поджелудочной железы, поэтому методика выполнения биопсии идентична таковой при опухолях поджелудочной железы. При

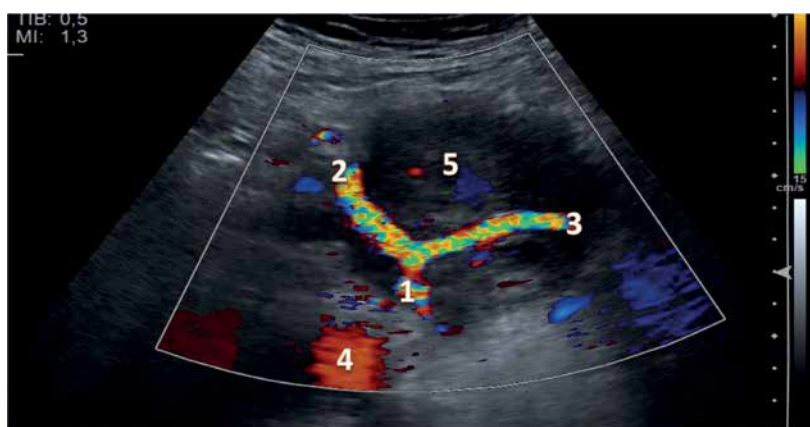


Рис. 2. НЭН тела поджелудочной железы. В режиме доплерографии определяется инфильтрация чревного ствола, общей печеночной и селезеночной артерии. Выбирается внесосудистая, более безопасная зона, для выполнения биопсии. 1 — чревный ствол; 2 — общая печеночная артерия; 3 — селезеночная артерия; 4 — брюшной отдел аорты; 5 — опухоль

Fig. 2. Neuroendocrine neoplasia of the pancreatic body. In the Dopplerography mode, infiltration of the celiac trunk, common hepatic and splenic arteries is determined, and an extravascular, safer zone is selected for biopsy. 1 — celiac trunk; 2 — common hepatic artery; 3 — splenic artery; 4 — abdominal aorta; 5 — tumor

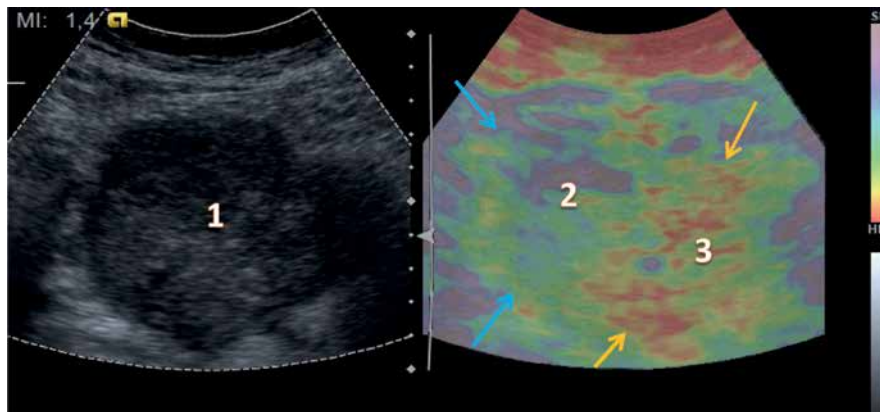


Рис. 3. НЭН тела поджелудочной железы. В режиме эластографии определяются жесткие участки в структуре опухоли для выполнения таргетной биопсии. Чем жестче ткань, тем вероятнее получение качественного биоптата. 1 — опухоль; 2 — при эластографии часть опухоли мягкой консистенции (зона деструкции, которая не определяется в В-режиме); 3 — при эластографии часть опухоли жесткой консистенции (зона интереса, откуда выполняется таргетная биопсия)

Fig. 3. Neuroendocrine neoplasia of the pancreatic body. In the elastography mode, rigid areas in the tumor structure are determined to perform a targeted biopsy, the tougher the tissue, the more likely it is to receive a high-quality biopsy. 1 — a tumor; 2 — a part of a soft-consistency tumor with elastography (a destruction zone that is not detected in B-mode); 3 — a part of a hard-consistency tumor with elastography (a zone of interest from where a targeted biopsy is performed)



Рис. 4. В-режим. Метастазы в печень НЭН поджелудочной железы.

1 — метастазы; 2 — печень;
3 — желчный пузырь

Fig. 4. B-mode. Liver metastases of neuroendocrine neoplasia of the pancreas. 1 — metastases; 2 — liver; 3 — gallbladder

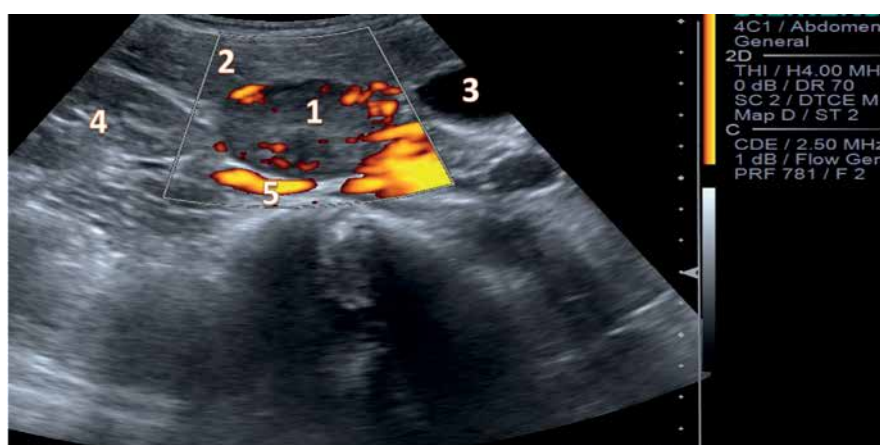


Рис. 5. Субкапсулярный метастаз в печень НЭН поджелудочной железы. В режиме энергетической доплерографии определяется кровоток в структуре метастаза и в окружающей паренхиме печени, выбирается внесосудистая, более безопасная зона для выполнения биопсии. 1 — метастаз; 2 — печень; 3 — желчный пузырь; 4 — правая почка; 5 — почечная артерия

Fig. 5. Subcapsular metastasis in the liver of neuroendocrine neoplasia of the pancreas. In the mode of energy Dopplerography, blood flow in the metastasis structure and in the surrounding liver parenchyma is determined, and an extravascular, safer zone is selected for performing a biopsy. 1 — metastasis; 2 — liver; 3 — gallbladder; 4 — right kidney; 5 — renal artery

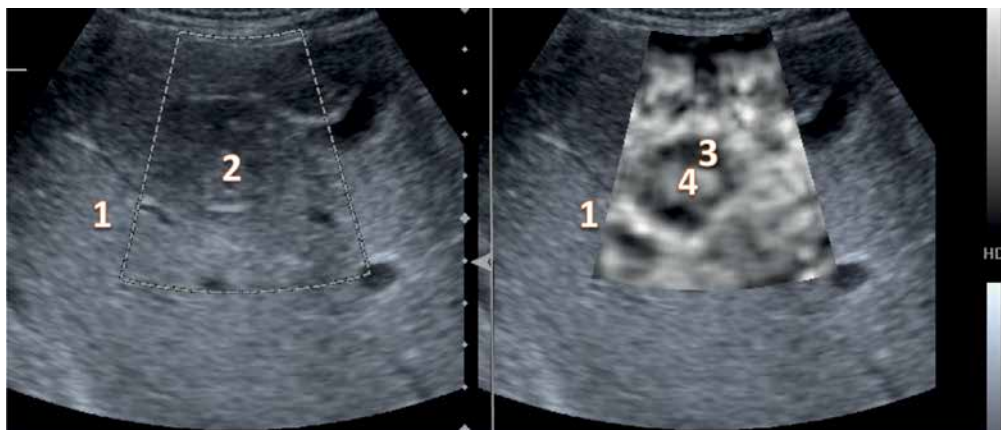


Рис. 6. Метастаз в печень НЭН поджелудочной железы. В режиме серовальной эластографии определяются жесткие участки в периферических отделах метастаза и мягкие в центральной части метастаза.

1 — печень; 2 — метастаз (изоэхогенной структуры, зона деструкции отчетливо не определяется в В-режиме); 3 — при эластографии периферическая часть метастаза жесткой консистенции гипоехогенной структуры (зона интереса, откуда выполняется таргетная биопсия); 4 — при эластографии в центральной части метастаз мягкой консистенции гиперэхогенной структуры (зона деструкции, которая не определяется в В-режиме)

Fig. 6. Subcapsular metastasis in the liver of neuroendocrine neoplasia of the pancreas. In the mode of energy Dopplerography, blood flow in the metastasis structure and in the surrounding liver parenchyma is determined, and an extravascular, safer zone is selected for performing a biopsy. 1 — metastasis; 2 — liver; 3 — gallbladder; 4 — right kidney; 5 — renal artery

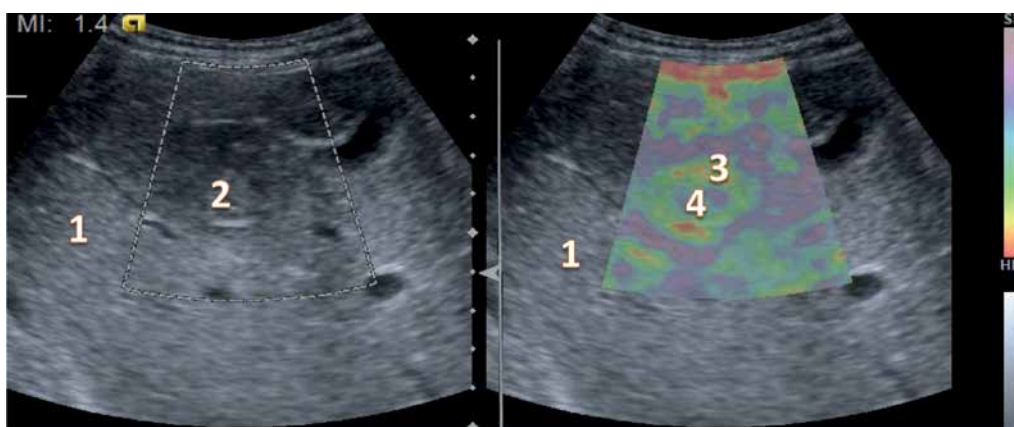


Рис. 7. Метастаз в печень НЭН поджелудочной железы. В режиме компрессионной эластографии определяются жесткие участки в периферических отделах метастаза и мягкие в центральной части метастаза. 1 — печень; 2 — метастаз (изоэхогенной структуры, зона деструкции отчетливо не определяется в В-режиме); 3 — при эластографии периферическая часть метастаза жесткой консистенции гипоехогенной структуры (зона интереса, откуда выполняется таргетная биопсия); 4 — при эластографии в центральной части метастаз мягкой консистенции гиперэхогенной структуры (зона деструкции, которая не определяется в В-режиме)

Fig. 7. Liver metastasis of neuroendocrine neoplasia of the pancreas. Compression elastography determines hard areas in the peripheral parts of the metastasis and soft areas in the central part of the metastasis. 1 — liver; 2 — metastasis (of an isoechoic structure, the destruction zone is not clearly defined in B-mode); 3 — with elastography, the peripheral part of the metastasis of a rigid consistency is of a hypoechoic structure (the area of interest from where the targeted biopsy is performed); 4 — with elastography in the central part of the metastasis of a soft consistency is of a hyperechoic structure (the destruction zone, which is not detected in B-mode)

доплерографии была выбрана безопасная зона вне сосудов. При эластографии и эластометрии были определены жесткие участки в метастазах печени, откуда выполнена таргетная биопсия, где чувствительность и точность = 100 %. Сопоставление с дан-

ными использованием комплексной УЗ-навигации при биопсиях с НЭН поджелудочной железы, где $p < 0,05$, говорит о том, что полученные результаты статистически значимы.



Рис. 8. Метастаз в печень НЭН поджелудочной железы. После проведенной эластографии в зоне интереса при эластометрии по количественному показателю подтверждается, откуда будет выполнена таргетная биопсия.

Чем выше значения количественного параметра, тем жестче опухолевая ткань. 1 — метастаз; 2 — печень; 3 — желчный пузырь; 4 — правая почка

Fig. 8. Liver metastasis of neuroendocrine neoplasia of the pancreas. After performing elastography in the area of interest during elastometry, we confirm with quantitative indicators from where the targeted biopsy will be performed, the tougher the tumor tissue, the higher the values of the quantitative parameter will be. 1 — metastasis; 2 — liver; 3 — gallbladder; 4 — right kidney

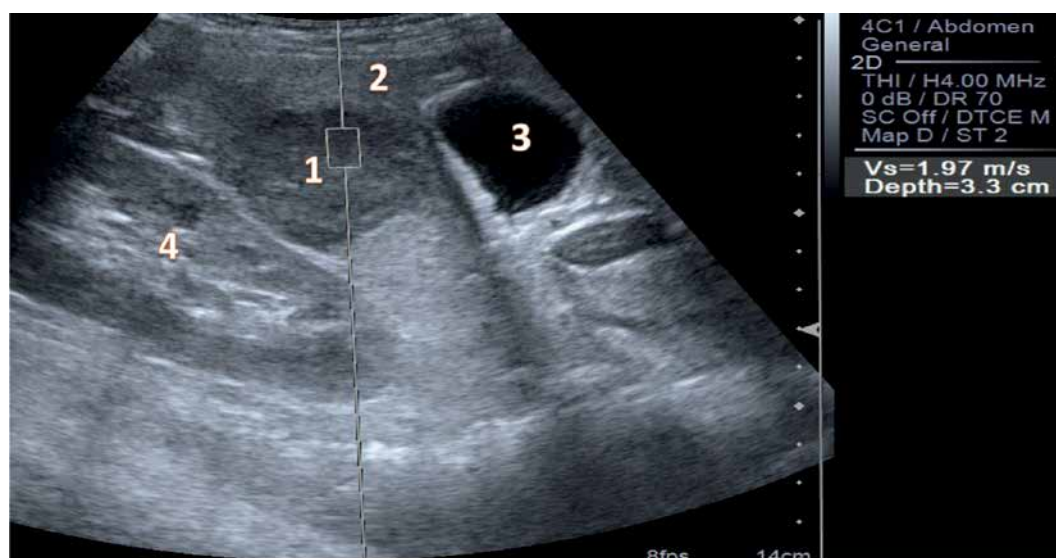


Рис. 9. Метастаз в печень НЭН поджелудочной железы. После проведенной эластографии в зоне интереса при эластометрии подтверждается по количественному показателю, что чем мягче опухолевая ткань, тем вероятнее, что это зона деструкции, из-за чего можно получить фрагментированный, малоинформативный биоптат. 1 — метастаз; 2 — печень; 3 — желчный пузырь; 4 — правая почка

Fig. 9. Liver metastasis of neuroendocrine neoplasia of the pancreas. After elastography in the area of interest during elastometry, we confirm with a quantitative indicator that the softer the tumor tissue, the more likely it is to be a zone of destruction and a fragmented, poorly informative biopsy can be obtained. 1 — metastasis; 2 — liver; 3 — gallbladder; 4 — right kidney

Выводы

Дополнительные ультразвуковые методики позволяют дать качественные и количественные критерии структуры опухоли, что технически позволяет получить качественный биоптат и избежать лишних биопсий. При эластографии и эластометрии НЭН > 4,5–5,0 см имеют жесткую структуру в периферических отделах и мягкую консистенцию в центральной части, поэтому для получения каче-

ственного биоптата биопсию выполняют из периферических отделов опухоли.

В режиме реального времени можно оценить техническую возможность проведения биопсии под УЗ-навигацией и максимально снизить риски осложнений при выполнении пункции. При доплерографии можно выбрать бессосудистую область в структуре опухоли и вне сосудистых структур по ходу трека выполняемой биопсии. Биопсия под

УЗ-навигацией — это самый доступный и менее затратный способ получения биологического материала. Он является основным методом при биопсиях НЭН поджелудочной железы и НЭН ЖКТ других локализаций.

Список литературы / References

1. Бердников СН, Погребняков ИВ, Шолохов ВН и др. Биопсия поджелудочной железы под УЗ-навигацией: как добиться цели и избежать осложнений. Актуальные вопросы оказания онкологической помощи на территориях с малой плотностью населения. Якутск, 2024;58-9. Berdnikov SN, Pogrebnyakov IV, Sholokhov VN, et al. Biopsy of the pancreas under ultrasound navigation: how to achieve goals and avoid complications. Current issues of oncological care in areas with low population density. Yakutsk, 2024;58-9. (In Russ.).
2. Патютко ЮИ, Шолохов ВН, Котельников АГ и др. Ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы — возможное инструментальное прогнозирование несостоятельности панкреатикодигестивного соустья. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2016;3:110-3. Patyutko Yul, Sholokhov VN, Kotelnikov AG, et al. Ultrasound elastometry of the pancreas is a possible instrumental prediction of pancreatic digestive failure. Bulletin of Surgical Gastroenterology. 2016;3:110-3. (In Russ.).
3. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Семенов ИА и др. О возможности метода ультразвуковой эластометрии для диагностики хронического панкреатита. Полный факторный эксперимент. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015;2:19-35. Galperin EI, Dyuzheva TG, Semenenko IA, et al. About the possibilities of ultrasound elastometry for the diagnosis of chronic pancreatitis. A complete factorial experiment. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015;2:19-35. (In Russ.).
4. Бердников СН. Ультразвуковые технологии отображения механических свойств тканей в дифференциальной диагностике новообразований печени. Дис. канд. мед. наук. М., 2014; 154 с. Berdnikov SN. Ultrasound technologies for displaying the mechanical properties of tissues in the differential diagnosis of liver tumors. Dissertation for PhD Med. M., 2014; 154 p. (In Russ.).
5. Бердников СН, Шолохов ВН, Патютко ЮИ и др. Эластометрия и эластография в дифференциальной диагностике гиперэхогенных образований печени. Анналы хирургической гепатологии. 2014;19(3):40-5. Berdnikov SN, Sholokhov VN, Patyutko Yul, et al. Elastometry and elastography in the differential diagnosis of hyperechoic liver formations. Annals of Surgical Hepatology. 2014;19(3):40-5. (In Russ.).
6. Бердников СН, Шолохов ВН, Патютко ЮИ и др. Сравнение показателей эластографии и эластометрии объемных образований печени с данными, полученными при исследовании удаленного макропрепарата. Анналы хирургической гепатологии. 2013;18 (3):54-60. Berdnikov SN, Sholokhov VN, Patyutko Yul, et al. Comparison of indicators of elastography and elastometry of volumetric formations of the liver with the data obtained during the examination of the removed macropreparation. Annals of Surgical Hepatology. 2013;18 (3):54-60. (In Russ.).
7. Бердников СН, Шолохов ВН, Синюкова ГТ и др. Дифференциальная диагностика очаговых гиперэхогенных образований в печени. Колопроктология. 2017;S2(60):19-25. Berdnikov SN, Sholokhov VN, Sinyukova GT, et al. Differential diagnosis of focal hyperechoic formations in the liver. Coloproctology. 2017;S2(60):19-25.
8. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Шолохов ВН и др. Способ определения показаний к максимально радикальному хирургическому лечению больных хроническим панкреатитом. Патент на изобретение RU 2580478 C1, 10.04.2016, заявка №2015117570/14 от 12.05.2015. Galperin EI, Dyuzheva TG, Sholokhov VN, et al. A method for determining indications for the most radical surgical treatment of patients with chronic pancreatitis. A patent for an invention RU 2580478 C1, 10.04.2016 application №2015117570/14 date 12.05.2015.
9. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Семенов ИА и др. Классификация хронического панкреатита. Актуальные проблемы хирургической гепатологии. XX юбилейный Международный конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ. 2013. Galperin EI, Dyuzheva TG, Semenenko IA, et al. Classification of chronic pancreatitis. Current problems of surgical hepatology. XX Anniversary International Congress of Hepatology Surgeons in Russia and CIS countries. 2013.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Sergey N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
Michael G. Abgaryan, <https://orcid.org/0000-0003-4930-1704>
Anastasiya M. Belozerskikh, <https://orcid.org/0009-0005-2532-1956>
Igor V. Pogrebnyakov, <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>
Vladimir N. Sholokhov, <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>
Nikolay E. Kudashkin, <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>
Alexey E. Kalinin, <https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>
Elena V. Tikhonova, <https://orcid.org/0009-0007-6479-8268>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 11.04.2025.

Принята к публикации: 18.05.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 11.04.2025.

Accepted for publication: 18.05.2025.

Published online: 26.06.2025.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМой С ИЗОЛИРОВАННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Мартынков Д.В.¹✉, Косырев В.Ю.^{1,2}, Назарова В.В.¹, Демидов Л.В.¹,
Погребняков И.В.¹, Виршке Э.Р.¹, Францев Д.Ю.¹, Буйденко Ю.В.¹, Долгушин Б.И.¹

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

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

✉ Дмитрий Владимирович Мартынков, generaloncology@rambler.ru, +79261480313

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка переносимости и эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении пациентов с метастатическим поражением печени при увеальной меланоме.

Материалы и методы: В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2000 по 2024 г. выполнена ТАХЭ печени 131 больному увеальной меланомой с метастатическим поражением печени. Лечение проводилось по поводу множественного билобарного поражения печени (110 пациентов) и солитарных/единичных метастазов в печени (21 пациент). Всего было выполнено 283 ТАХЭ. Длительность наблюдения после ТАХЭ составила от 1 до 152 месяцев. Медиана наблюдения — 11 мес.

Результаты: В 100 % случаев ТАХЭ была технически успешной. Постэмболизационный синдром различной степени выраженности наблюдался в 82,4 %. Летальность 0 %. Локальный ответ (по mRECIST) наблюдался у 75/131 (57,2 %) пациентов.

Общая выживаемость (ОВ) (n=131) составила: 1-летняя — 78,5 %, 2-летняя — 47 %, 3-летняя — 17 %. Медиана общей выживаемости равнялась 23 месяцам. В группе больных, получивших только ТАХЭ (n=29): 1-летняя ОВ — 66 %, 2-летняя ОВ — 27 %, 3-летняя ОВ — 13 %. В группе ТАХЭ + дополнительное лечение (n=102) — 1-летняя ОВ — 82,2 %, 2-летняя ОВ — 50,3 %, 3-летняя ОВ — 23,7 %.

Выводы: Метод ТАХЭ является безопасной лечебной опцией при различном объеме метастатического поражения печени у больных увеальной меланомой. Локальный ответ у немногим более половины пациентов свидетельствует о необходимости более строгого определения показаний к данному вмешательству. Наши результаты применения ТАХЭ свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для определения оптимальных сроков комбинации регионарного интервенционного лечения с системной лекарственной терапией, хирургическим вмешательством, химиоперфузией печени.

Ключевые слова: увеальная меланوما, трансартериальная химиоэмболизация, печень, метастазы

Для цитирования: Мартынков Д.В., Косырев В.Ю., Назарова В.В., Демидов Л.В., Погребняков И.В., Виршке Э.Р., Францев Д.Ю., Буйденко Ю.В., Долгушин Б.И. Применение трансартериальной химиоэмболизации в лечении больных увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):80-90.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-80-90>

THE USE OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA WITH ISOLATED METASTATIC LIVER DISEASE

Dmitry V. Martynkov ¹✉, Vladislav Y. Kosirev ^{1,2}, Valeria V. Nazarova¹, Lev V. Demidov,
Igor V. Pogrebnyakov¹, Eduard R. Virshke¹, Dmitry Yu. Frantsev¹, Yuri V. Buydenok¹, Boris I. Dolgushin¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine;
2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russia 119991

✉ Dmitry V. Martynkov, generaloncology@rambler.ru, +79261480313

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the tolerability and efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of patients with metastatic liver disease from uveal melanoma.

Materials and methods: From 2000 to 2024, 131 patients with uveal melanoma underwent liver TACE for metastatic liver disease at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health. The treatment was carried out for multiple bilobar liver disease (110 patients) and solitary/single liver metastases (21 patients). A total of 283 TACEs were performed. The duration of observation after TACE ranged from 1 to 152 months. The median observation was 11 months.

Results: TACE was technically successful in 100 % of cases. Postembolization syndrome of varying severity was observed in 82.4 %. Mortality 0 %. Local response (according to mRECIST) was observed in 75/131 (57.2 %) patients.

Overall survival (OS) (n=131) was: 1-year — 78.5 %, 2-year — 47 %, 3-year — 17 %. Median overall survival was 23 months. In the group of patients who received only TACE (n=29): 1-year OS — 66 %, 2-year OS — 27 %, 3-year OS — 13 %. In the TACE + additional treatment group (n=102) — 1-year OS — 82.2 %, 2-year OS — 50.3 %, 3-year OS — 23.7 %.

Conclusions: TACE is a safe treatment option for patients with uveal melanoma with different volumes of liver metastases. Local response in slightly more than half of patients indicates the need for a more rigorous definition of indications for this intervention. Our

results with TACE indicate the need for further research to determine the optimal timing of the combination of regional interventional treatment with systemic drug therapy, surgery, and liver chemoperfusion.

Key words: uveal melanoma, transarterial chemoembolization, liver, metastases

For citation: Martynkov D.V., Kosirev V.Y., Nazarova V.V., Demidov L.V., Pogrebnyakov I.V., Virshke E.R., Frantsev D.Y., Buydenok Y.V., Dolgushin B.I. The Use of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Patients with Uveal Melanoma with Isolated Metastatic Liver Disease. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):80-90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-80-90>

Введение

Уvealная меланома — наиболее распространенная первичная злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых, имеет нейроэктодермальное происхождение и развивается из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). По совокупным данным, уровень заболеваемости в мире колеблется от 2,3 до 13,3 человек на 1 млн населения [1]. В разных регионах России этот показатель варьирует от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [2]. Факторы риска развития увеальной меланомы включают светлую кожу, врожденный меланоцитоз глаза, меланоцитому и синдром предрасположенности к опухолям BAP1 [3–5]. В 90 % случаев новообразование располагается в сосудистой оболочке — тонком сосудистом слое между склерой и сетчаткой. Основными методами лечения первичного очага являются хирургический и лучевой методы (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия), они направлены на сохранение глаза и зрения. При больших очагах, а также в случаях экстраокулярного распространения выполняется энуклеация [6].

Несмотря на относительно хороший ответ первичной увеальной меланомы на лечение, почти у 50 % пациентов появляются метастазы. При первом обращении они обнаруживаются менее чем у 1 % всех пациентов [7]. Однако при длительном наблюдении за получившими лечение пациентами, метастазы выявляются в течение 5 лет в 31 % случаев, в течение 15 лет — в 45 % и почти в 50 % в течение 25 лет [8]. Печень — основная мишень метастазирования у более чем 90 % пациентов, являясь первым органом рубезом гематогенной диссеминации, остается у большинства пациентов единственным местом метастазирования.

Клиническое течение заболевания определяется в большинстве случаев объемом и характером поражения печени. Тропность клеток увеальной меланомы к гепатоцитам объясняют наличием на поверхности клеток трех видов рецепторов, гиперэкспрессированных в первичной опухоли: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (HGFR — рецептор фактора роста гепатоцитов) и CXCR4 (рецептор хемокинов), основной функцией которых является контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках. Недавние исследования подчеркивают важность молекулярно-генетиче-

ских характеристик в прогнозе увеальной меланомы. Так, потеря хромосомы 3 связана со снижением вероятности 5-летней выживаемости со 100 % до 50 %. В свою очередь, прирост хромосомы 8 и потеря хромосомы 1 значительно коррелируют с худшей выживаемостью [9].

Другими возможными мишенями метастазирования выступают: легкие (в 29 % случаев), кости (в 17 %), кожа (в 12 %), лимфатические узлы (в 11 %), головной мозг, подкожные ткани, другие внутренние органы [10].

В связи с высокой первичной и вторичной лекарственной устойчивостью клеток увеальной меланомы, химиотерапевтическое лечение имеет ограниченную эффективность. Для метастатической увеальной меланомы, в отличие от кожной, пока еще не выработаны оптимальные режимы системного лекарственного лечения и продолжается поиск дополнительных методов воздействия и их комбинаций, включающих как системную терапию, так и локорегионарные методики.

Успехи в лечении первичной опухоли не привели к более длительной выживаемости у пациентов с метастазами в печени. 5-летняя выживаемость среди пациентов с первичным заболеванием составляет приблизительно 60–70 %. При наличии метастатического заболевания общая выживаемость снижается примерно до 6–10 месяцев, и только 8 % пациентов доживают до 2 лет [11]. Общая выживаемость пациентов с вторичным поражением печени без лечения варьирует от 2 до 9 мес. За последние 10–15 лет в области изучения метастатической увеальной меланомы достигнут некоторый прогресс, но новые методы лечения пока не демонстрируют явных преимуществ [12].

В настоящее время нет единого стандарта лечения больных метастатической увеальной меланомой, но очевидна целесообразность индивидуального выбора терапевтической стратегии при изолированном поражении печени. С целью улучшения отдаленных результатов в этой группе больных, наряду с системной терапией, в течение последних нескольких лет разрабатываются и применяются различные методы локорегионарного воздействия, такие как регионарная химиотерапия, иммуноэмболизация, изолированная перфузия, трансартериальная химиоэмболизация [13–15]. На сегодняшний день в литературе представлено и систематизировано не так много данных по использо-

ванию вышеперечисленных опций для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой. В целом, значимого увеличения безрецидивной и общей выживаемости пока не достигнуто, однако в ряде исследований авторы демонстрируют обнадеживающие показатели [16].

Из перечисленных выше методик, ТАХЭ интересна тем, что помимо внутриаартериального воздействия химиотерапевтического препарата возникает ишемическое влияние на опухолевую ткань. Лечение выполняется селективно и суперселективно, что существенно снижает уровень локальных и системных побочных эффектов и позволяет использовать широкий спектр лекарственных субстанций.

Целью данного исследования является оценка переносимости и эффективности трансартериальной химиоэмболизации в лечении пациентов с метастатическим поражением печени при увеальной меланоме.

Материалы и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2000 г. по 2024 г. получили лечение по поводу метастатического поражения печени с использованием методики ТАХЭ 131 больной увеальной меланомой. Из данной группы мужчин было — 47 (35,9 %), женщин — 84 (64,1 %). Средний возраст составил $46,3 \pm 10,3$ лет, диапазон от 23 до 84 лет.

Показаниями к проведению ТАХЭ были: протеченный или относительно стабильный первичный очаг, метастатическое поражение печени с суммарным объемом опухолевой ткани не более 75 % от объема органа при сохраненных функциональных ресурсах печени, отсутствие или незначительное количество находящихся в состоянии стабилизации очагов внепеченочного поражения.

К противопоказаниям относили наличие следующих состояний: печеночная недостаточность, тромбоз портальных вен, признаки обструкции желчевыводящих путей, сепсис.

Лечение первичной опухоли глаза в основном выполнялось в крупных специализированных лечебных учреждениях, таких как МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова или НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца Минздрава России. В случае распространенного поражения было произведено 80 операций по удалению глаза, в 47 случаях — органосохранное лечение. В дальнейшем все пациенты находились под динамическим наблюдением. 4 пациента, у которых были одновременно выявлены и первичный очаг и поражение печени были сначала направлены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу активно развивающегося метастатического процесса в печени, а лечение относительно стабильного первичного очага выполнялось на втором этапе.

Время выявления метастатического поражения печени у пациентов после лечения, направленного на первичную опухоль, и составило от 0 до 252 месяцев, медиана — 22 месяца, наиболее часто встречающаяся длительность — 12 месяцев.

Всем пациентам в плановом порядке был выполнен диагностический комплекс, включавший сбор анамнеза, исследование крови (общеклинический и биохимический анализы, коагулограмма), общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки (или по показаниям компьютерную томографию органов грудной клетки), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и вен нижних конечностей, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография головного мозга, в некоторых случаях выполнена позитронно-эмиссионная томография всего тела.

Из всей группы пациентов объем поражения печени был до 25 % у 59 больных, от 25 % до 50 % — у 54, от 50 % до 75 % поражения — у 18 больных. На диагностическом этапе было выявлено множественное билобарное поражение у 110 (84 %) пациентов, солитарные узлы — у 21 (16 %). У всех пациентов определялись измеряемые очаги поражения. Количество узлов в печени варьировалось от 1 до 25, в среднем — 6.

Оценка клинического статуса проводилась до проведения лечения и через месяц после окончания.

Критериями оценки эффективности ТАХЭ был локальный ответ опухоли на лечение по модифицированным критериям RECIST (mRECIST) [17], общая продолжительность жизни по методу Каплана-Майера, (сравнение по лог-ранговому тесту). Общая выживаемость определялась как время от диагностики первого системного метастаза до даты смерти для умерших пациентов или даты последнего контакта для живых пациентов. Пациенты, которые были живы на дату последнего контакта, были цензурированы.

Локальный ответ на лечение оценивали через 1–1,5 месяца после процедуры ТАХЭ печени. Для оценки эффективности были использованы критерии ВОЗ, согласно которым под объективным лечебным эффектом подразумевается полная и частичная регрессия опухоли: полный эффект в случае исчезновения всех опухолевых очагов на срок не менее 4 недель при отсутствии появления новых; частичный эффект в случае уменьшения размера контрольных опухолевых очагов на 50 % и более при отсутствии прогрессирования других проявлений болезни в течение не менее 4 недель; стабилизация в случае уменьшения размера контрольных очагов менее чем на 50 % или увеличения не более чем на 25 % в течение не менее 4 недель.

при условии отсутствия появления любых новых очагов; прогрессирование в случае увеличения размера контрольных очагов на 25 % и более или появления новых опухолевых очагов.

Из 131 больных, в 29 (22,1 %) случаях ТАХЭ до настоящего момента было единственным методом лечения при изолированном поражении печени. В 102 (77,9 %) случаях ТАХЭ выполняли в комбинации с системной химиоиммунотерапией и/или изолированной перфузией печени.

Сроки от выявления метастатического поражения печени до назначения ТАХЭ варьировали от 0 до 35 месяцев, медиана — 4 месяца. Длительный период был обусловлен тем, что пациент на первом этапе получал другие виды лечения.

Всего было выполнено 283 ТАХЭ. В зависимости от объема поражения, локализации, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение, больным выполнялось от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 44 (33,6 %) пациентов одна ТАХЭ, у 53 (40,5 %) — две, у 13 (9,9 %) — три, у 16 (12,2 %) — четыре, у 2 (1,5 %) — пять ТАХЭ, у 3 (2,3 %) — шесть. При билобарном поражении печени ($n = 110$) обычно выполнялось не менее двух вмешательств: последовательно оказывалось воздействие на одну и другую доли (этапная эмболизация).

Рентгенэндоваскулярное вмешательство выполнялось по стандартной методике. Выполнялась чрескожная пункция бедренной артерии по Сельдингеру, с последующей диагностической ангиографией печени, оценкой артериальной анатомии, локализации и количества питающих опухоль сосудов, объема поражения и состояния воротной системы. Для проведения ТАХЭ производилась селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий (в случае масляной эмболизации) и/или суперселективная катетеризация сегментарных и субсегментарных артериальных ветвей с использованием микрокатетерной техники (для масляной эмболизации и при введении микрочастиц).

В качестве эмболизирующего материала использовали масляный раствор (липиодол) и/или микрочастицы (Nerasphere, DC bead, Lifestar и др.). Учитывая массивный объем поражения печени, в большинстве случаев — 227, использовали только ЛЛипиодол. Только микросферы вводили в 42 случаях (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), в 13 случаях одновременно во время одного и того же вмешательства вводили комбинацию представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата в основном использовались карбоплатин 450 мг — в 151 случае, доксорубин в дозировке 100 мг — в 93 случаях, гемзар 1–2 г в 27 случаях, в зависимости от ранее проведенного лечения. В единичных случаях, когда больные ранее получали лечение с указанными выше препа-

ратами либо отмечалась выраженная токсичность при их приеме, использовали цисплатин (3), оксалиплатин (2), иринотекан (2), этопозид (1), мустофоран (1). Не вводился лекарственный препарат в 2 случаях, выполнялась только эмболизация сосудов опухоли.

Результаты

В 100 % случаев ТАХЭ была технически успешной: всем пациентам был введен соответствующий объем химиоэмболизирующей смеси в питающие опухоль сосуды печени. Осложнений, связанных с техническим выполнением трансартериальной химиоэмболизации, не наблюдалось. Постэмболизационный синдром (подъем температуры тела и артериального давления, тошнота, рвота, боли в области печени) в различной степени выраженности присутствовал у большинства пациентов (108 больных — 82,4 %). Консервативное лечение было эффективно во всех случаях. У 63 (48,1 %) больных в первые сутки после ТАХЭ отмечались умеренно интенсивные боли в правом подреберье и эпигастрии, купируемые наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Другие симптомы, а также повышение уровня ферментов печени купировались в течение 2–7 суток. Тяжелых интра- или постоперационных осложнений, требующих интенсивной терапии и реанимации, не отмечено. Летальных случаев не было.

Локальный ответ (включающий в себя полный ответ, частичный ответ или стабилизацию заболевания в рамках критериев mRECIST) наблюдался у 75/131 (57,2 %) пациента. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ была от 1 до 152 месяцев. Медиана наблюдения составила 11 месяцев.

В связи с тем, что до регионарного лечения большая часть пациентов получала какое-либо системное лечение и/или в 12 случаях хирургическое лечение или изолированную перфузию печени, была проанализирована общая выживаемость пациентов от момента развития метастатического поражения. На рисунке 1 представлена кривая общей выживаемости для всей группы пациентов ($n = 131$), которым проводили ТАХЭ печени.

При анализе данных общей выживаемости пациентов, получены следующие результаты:

- Группа 1 (ТАХЭ, $n = 29$) представлена 1-летняя ОВ — 66 %, 2-летняя ОВ — 27 %, 3-летняя ОВ — 13,5 %.
- Группа 2 (ТАХЭ + дополнительное лечение, $n = 102$) представлена 1-летняя общая выживаемость — 82,2 %, 2-летняя ОВ — 50,3 %, 3-летняя ОВ — 23,7 %.

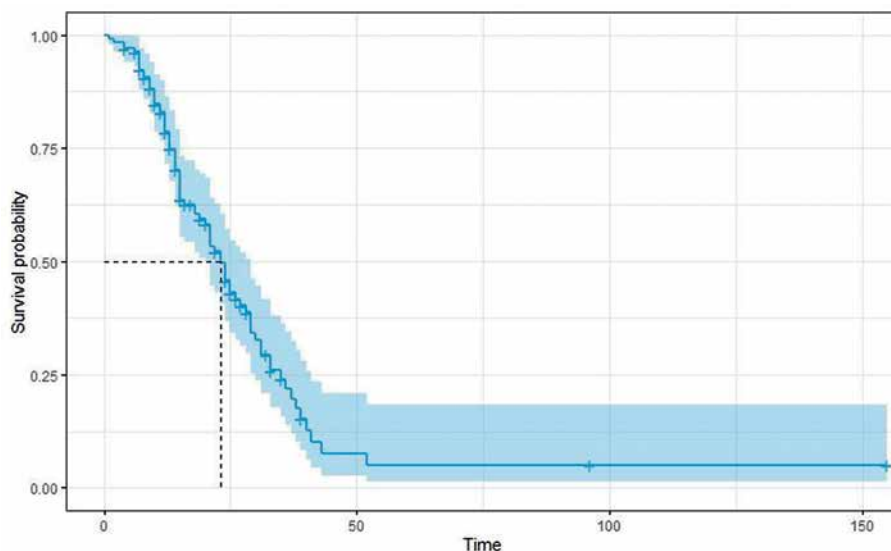


Рис. 1. Кривая общей выживаемости для всей группы пациентов (n = 131), которым проводили ТАХЭ печени

Fig. 1. The overall survival curve for the entire group of patients (n = 131) who underwent liver TACE

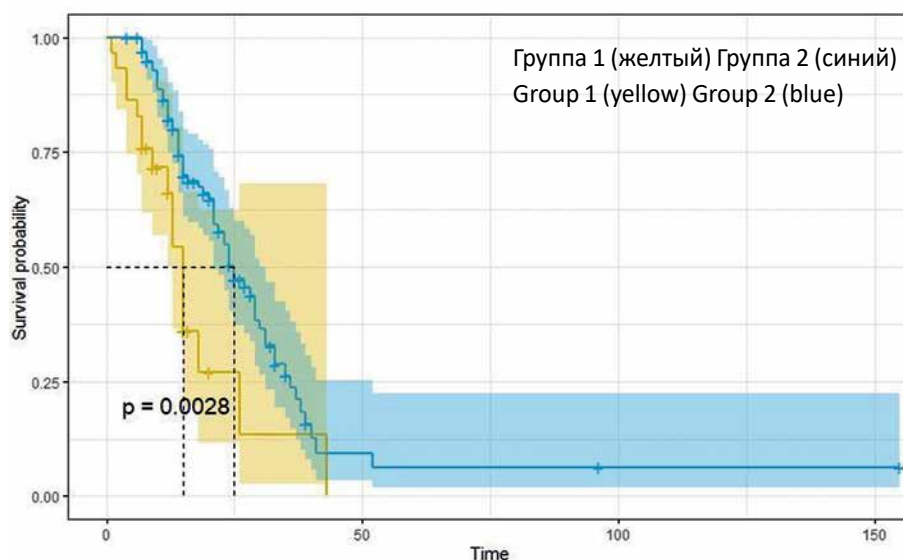


Рис. 2. Кривые общей выживаемости для небольшой группы пациентов, которым проводили только ТАХЭ печени (Группа 1, желтый, n = 29), и группы, которой проводили ТАХЭ в комбинации с системной терапией (Группа 2, синий, n = 102)

Fig. 2. The overall survival curves for a small group of patients who underwent liver TACE alone (Group 1, yellow, n = 29) and a group who underwent TACE in combination with systemic therapy (Group 2, blue, n = 102)

Клинический пример №1

Больная К., 1947 г.р.

10.2019 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова была выполнена энуклеация левого глаза. При гистологическом исследовании — меланома цилиарного тела, преимущественно веретенноклеточная, без выхода за пределы глаза, с инфильтрацией дренажной системы. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением. В сентябре 2023 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование в виде метастатического поражения печени. С октября 2023 г. по настоящее время получала лекарственное лечение

(пембролизумаб). При контрольном обследовании по данным ПЭТ/КТ от 30.04.2024 — по сравнению с предыдущим исследованием отмечается прогрессирование заболевания в виде появления нового очага в 8 сегменте печени. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 30.05.24 — два очага в S8 до 3,8×2,3×4,1 см и в S6 до 2,6×2,0×2,3 см. Планировалось выполнение селективной ТАХЭ микрочастицами, однако при выполнении плоскодетекторной КТ-томографии (ПДКТ) печени в отсроченную фазу было выявлено еще не менее 5 мелких очагов до 3–8 мм. Поэтому, зона эмболизации была расширена и использовался жировой раствор.

Вариант кровоснабжения печени типичный. При помощи микрокатетера произведена катетеризация правой печеночной артерии с последующим введением в бассейн сегментарных артерий S-VI и S-VIII: липидиол 10 мл + доксорубицин 100 мг + гемостатический материал до редукции кровотока (07.06.2024).

По результатам контрольной магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с в/в контрастированием от 23.09.24 — S8 печени отмечается аваскулярный очаг без явного накопления контрастного препарата, размерами до 1,4×1,1 см — mRECIST 0. В S6 печени отмечается зона неоднородной структуры без явных признаков жизнеспособной ткани — реактивные изменения.

Пациентка была прослежена до 02.2025. Результат общей выживаемости — 17 месяцев с момента появления метастатического процесса.

Клинический пример №2

Пациенту 3., 43 лет 15.08.2019 была выполнена брахитерапия по поводу выявленной меланомы хориоидеи правого глаза. При контрольной магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости от 23.03.2021 выявлены множественные новообразования в печени. По данным биопсии — метастазы меланомы. 11.06.2021 была выполнена трансартериальная химиоэмболизация печени (доксорубицином) в Онкологическом диспансере г. Костромы. В связи с ростом узлов проведена

12.07.2021 изолированная гипертермическая химиоперфузия печени мелфаланом, холецистэктомия. Была назначена иммунотерапия ниволумабом в дозе 480 мг в/в кап 1 раз в 28 дней с августа 2021 г по октябрь 2021 г. Было отмечено прогрессирование заболевания по результатам ПЭТ/КТ от 07.11.2021 — литические очаги в костях таза, поясничного отдела позвоночника, рост очагов в печени. С ноября 2021 по февраль 2022 г. проведено 4 курса по схеме ипилимумаб + ниволумаб, сопроводительная терапия с золендроновой кислотой. Было зафиксировано прогрессирование по результатам ПЭТ/КТ от 18.02.2022 — появление новых очагов в печени, в костях. С марта 2022 г. начат прием траметиниба. На фоне приема МЕК-ингибиторов отмечалась слабость, появилась папулезная сыпь 2-й степени по CTC AE v5.0 (The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. Общие критерии токсичности для нежелательных явлений (версия 5.0) — на коже верхних конечностей, лица, туловища, спины, живота, в связи с чем прием препарата приостановлен. Получил 2 курса ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 1 раз в 21 день, введен деносумаб 60 мг. Был проведен курс дистанционной лучевой терапии на зоны деструкции костей L3-4, крестец и медиальные отделы крыльев подвздошных костей в режиме гиподифракционирования РОД 6 Гр СОД 30 Гр. По данным обследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина от 02.06.2022 при МРТ органов брюшной полости с

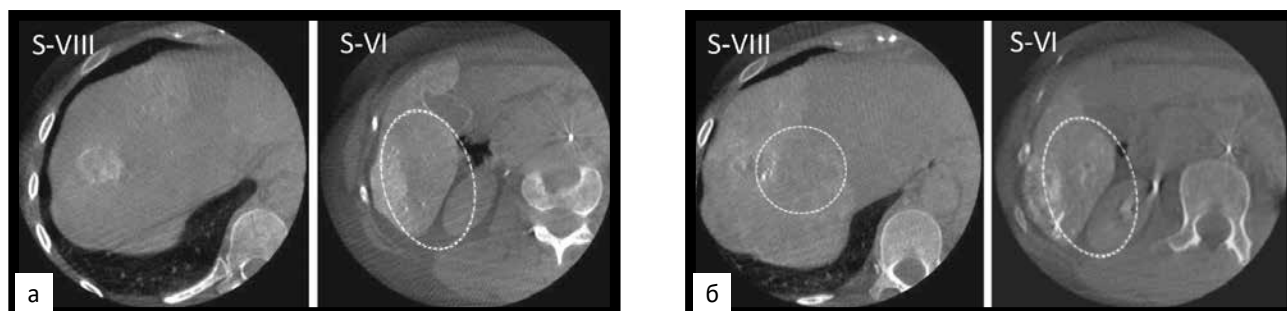


Рис. 3. ПДКТ печени: а — до лечения; б — после лечения

Fig. 3. Flat detector computed tomography of the liver: a — before treatment; b — after treatment



Рис. 4. Гепатография в субтракционном изображении: а — до ТАХЭ, артериальная фаза; б — после ТАХЭ, артериальная фаза

Fig. 4. Hepatography in subtraction image: a — before TACE, arterial phase; b — after TACE, arterial phase

в/в контрастированием: В паренхиме обеих долей печени определяются многочисленные метастатические очаги, часть из которых сливается в конгломераты, наибольшие: в S2 до 9,3×6,2 см, в S8 до 5,0×3,9 см, в телах позвонков исследованного уровня определяются многочисленные метастатические очаги от 0,3 см до 1,8 см.

14.06.2022 было принято решение о возврате к ТАХЭ печени. В связи с прогрессированием на фоне использования доксорубина при предыдущей химиоэмболизации, было решено изменить химиопрепарат на карбоплатин. На ангиограммах — вариант кровоснабжения печени: левая печеночная артерия отходит от чревного ствола совместно с левой желудочной, выявлены послеоперационные изменения: общая печеночная артерия реканализирована, гастродуоденальная артерия не контрастируется. Был использован химиоэмболизат: 150 мг карбоплатина с 10 мл липиодола ультрафлюида + 300 мг раствора карбоплатина (10 мг/мл). 2/3 химиоэмболизата введено в правую печеночную артерию, 1/3 — в левую печеночную артерию. Это позволило на некоторое время стабилизировать состояние пациента. Однако в связи с массивностью поражения печени и крупными размерами метастазов прогрессирование продолжалось.

21.10.2022 была выполнена радиоэмболизация печени. В связи с продолжающимся прогрессированием планировалось проведение иммунотерапии анти-PD1 препаратами + HDAC ингибиторами, однако общее состояние пациента не позволило начать лечение.

Пациент был прослежен до декабря 2022 г. Результат общей выживаемости — 21 месяц с момента появления метастатического процесса.

Использование широкого спектра лечебных воздействий позволило значительно продлить жизнь пациенту с диссеминированным и агрессивным характером заболевания.

Обсуждение

Увеальная меланوما является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых. Несмотря на существенные успехи в лечении первичного очага, до настоящего времени остается открытым вопрос оптимальной лечебной тактики при выявлении изолированного метастатического поражения печени. Очевидна целесообразность комплексного подхода, включающего системное воздействие, и применение локорегионарных методов противоопухолевого воздействия, так как прогноз в этой когорте пациентов во многом определяется возможностью контроля метастатических опухолей в печени.

Большинство системных вариантов лечения метастатической увеальной меланомы являются

экстраполяциями опыта лечения меланомы кожи. Наиболее часто используемыми препаратами были дакарбазин, фотемустин, темозоломид, паклитаксел, винкристин. Однако, в отличие от своего кожного аналога, увеальная меланوما, как правило, характеризуется значительно меньшей химиочувствительностью, что подтверждается средними показателями выживаемости, которые варьируют от 4,6 до 17 месяцев [18].

Иммунотерапия, по литературным данным, имеет хорошую эффективность при лечении пациентов с метастатической меланомой кожи, однако до сих пор неясно, распространяется ли это преимущество на увеальную меланому, поскольку это менее иммуногенная опухоль [19]. Продолжается изучение эффективности иммунотерапии [20, 21].

Таргетная терапия воздействует на определенный молекулярный путь, который, как полагают, играет решающую роль в развитии или прогрессировании опухоли. Увеальная меланوما имеет отличительный генетический профиль, который делает его привлекательным кандидатом для лечения с помощью молекулярной таргетной терапии. В отличие от меланомы кожи, мутации BRAF крайне редки, чаще наблюдаются мутации в генах GNAQ и GNA11 [22, 23], которые активируют путь митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK) и, следовательно, приводят к усилению пролиферации клеток. Проводились исследования по оценке эффективности сунитиниба, сорафениба, иматиниба, кабозатиниба и селуметениба по отдельности или в сочетании с химиотерапией, с медианой ОБ до 6,3–12 месяцев [24, 25].

Работы по поиску более эффективных химиотерапевтических агентов продолжаются, но у больных увеальной меланомой с олигометастатическим поражением печени акцент в настоящее время смещен в сторону применения локорегионарных методов лечения [26].

В ряду используемых локорегионарных лечебных опций сегодня используют широкий спектр технологий от стереотаксической лучевой терапии при минимальном объеме поражения печени до изолированной перфузии органа в случае многоочагового билобарного распространения метастазов. Используют многие другие методики прямой локальной деструкции и внутриартериального противоопухолевого воздействия при различных объемах метастатического поражения печени. Арсенал вполне внушительный, но, вместе с тем, до сих пор нет четких показаний для применения каждого из перечисленных методов, и, что не менее важно, пока еще нет убедительных данных о сроках проведения системной терапии в сочетании с локальной.

Методом выбора при изолированном солитарном/единичном метастатическом поражении пече-

ни и сохранных функциональных ресурсах органа остается резекция (как вариант локального воздействия), которая, по сводным данным, позволяет достичь медианы общей выживаемости до 40 месяцев [27]. Имеются работы, демонстрирующие эффективность хирургического лечения даже при олигометастатическом поражении у больных кожной меланомой [28]. Хотя в случаях изолированного метастатического поражения печени при увеальной меланоме хирургический метод применим крайне редко по причине преимущественной внутриорганный мультифокальности. В представленных в литературе исследованиях, хирургическая группа в большинстве случаев состояла из 25–45 больных. Медиана общей выживаемости в этих группах была 14–39 месяцев, что, по сравнению с данными пациентов без какого-либо лечения, представляется достаточно оптимистичным. Более того, медиана общей выживаемости после резекции была больше и при сравнении с группой пациентов, получавших нехирургические методы лечения. С одной стороны, это свидетельствует об эффективности данного метода лечения, но следует иметь в виду, что сам факт операбельности уже является прогностически благоприятным, так как подразумевает селекцию пациентов с небольшим количеством (до 3) технически удалимых очагов, сохранную функцию печени и отсутствие соматических осложнений. К сожалению, более 2/3 больных не подлежат хирургическому вмешательству, главным образом, вследствие распространенности процесса. Следует обратить внимание на данные Mariani et al из Института Кюри, в котором резекции печени подверглись 255 из 798 пациентов, что составило 32 %. Медиана общей выживаемости в данной группе составила 14 месяцев, по сравнению с 8 месяцами в группе, получавшей системное химиотерапевтическое лечение. Цифры 5-летней общей выживаемости достигли 7 % [29, 30].

Наряду с резекцией печени, в качестве опций локального разрушения опухолей, активно используют различные технологии локальной деструкции (радиочастотная абляция, микроволновая абляция и др.). Причем эти методики применяют как самостоятельно, так и в сочетании с резекцией. Mariani et al представили ретроспективные данные, сравнивающие резекцию и резекцию с радиочастотной абляцией при олигометастатическом поражении печени у больных увеальной меланомой. Достоверного различия в медиане общей выживаемости между обеими группами выявлено не было — 27 и 28 месяцев соответственно [31]. Аналогичные результаты приводятся и в других работах [32].

В отличие от резекции и локальной деструкции, регионарные методики (артериальная химиоинфузия, трансартериальная химиоэмболизация,

иммуноэмболизация, радиоэмболизация, изолированная перфузия печени) подразумевают введение препаратов различных классов непосредственно в печень, увеличивая концентрацию цитостатика в опухоли и снижая системную токсичность. Кроме того, такой способ введения позволяет оказывать цитотоксическое воздействие на оккультные метастазы.

Внутрипеченочная внутриартериальная химиотерапия позволила несколько увеличить уровень общей выживаемости до 6–12 месяцев [33, 34], однако при сравнении с ТАХЭ (в исследовании Bedikian et al), различие в частоте локальных ответов составило 1/36 [35].

Более перспективным методом оказалась изолированная перфузия печени с мелфаланом, продемонстрировав в нескольких исследованиях весьма обнадеживающие результаты в группе больных увеальной меланомой с метастазами в печени [36–38]. Однако метод сложен технически и пока еще отсутствует стандартизация его проведения.

Более широко с целью контроля роста метастатических опухолей меланомы в печени в настоящее время используется ТАХЭ. Этот метод у больных увеальной меланомой почти 40 лет назад впервые применила группа исследователей под руководством Carrasco C, продемонстрировав его перспективность [39]. А уже в 1988 г., Mavligit et al подтвердили результаты своих коллег: локальный ответ на ТАХЭ составил 46 %. Медиана общей выживаемости составила 11 месяцев. Было отмечено различие в показателях медианы выживаемости в группах ответивших и не ответивших на лечение пациентов — 14 и 6 месяцев соответственно [40].

В последующие годы было опубликовано несколько исследований, с применением различных цитостатиков и их комбинаций (1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (BCNU), цисплатин+доксорубин+митомидин С, др.), с различными эмболизирующими материалами (липиодол, Gelfoam, частицы ПВА, микросферы с иринотеканом, др.). Выводы были приблизительно схожи: метод ТАХЭ оказывал локальное воздействие более чем в половине случаев, и именно в этой группе больных отмечалась максимальная медиана общей выживаемости — до 27 месяцев, по сравнению с группой не ответивших — до 6 месяцев [41–45].

Полученные в ходе нашего исследования данные свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой частоте локальных ответов при трансартериальной химиоэмболизации у больных с метастазами увеальной меланомы в печени. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 57,2 % пациентов. А медиана общей выживаемости сопоставима с таковой в вышепредставленных литературных данных. Комбинация химиотерапевтических препаратов с эмболизиру-

ющими материалами, такими как липиодол или микросферы, в варианте селективной или суперселективной ТАХЭ достаточно эффективна и хорошо переносима пациентами. Тщательная эмболизация питающих артерий, особенно при наличии множества коллатералей, необходима для достижения адекватного эффекта.

При анализе выживаемости группы пациентов выявляется увеличение показателей при варианте комбинации регионарного метода лечения и системной терапии.

Лучшие данные общей выживаемости в нашем исследовании по сравнению с литературными могут быть обусловлены непрерывной курацией пациентов в крупных федеральных центрах, таких как МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова и НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца Минздрава России, и при возникновении метастатического поражения незамедлительным консультированием и выработкой тактики лечения в головном онкологическом учреждении (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России).

Как видно, проблема лечения неоперабельных больных метастатической увеальной меланомой печени не теряет своей актуальности. Даже по прошествии нескольких десятилетий применения метода ТАХЭ у этой категории больных остается много спорных вопросов, тем более, что методика за указанный период времени несколько изменилась: более широко используется селективная и суперселективная техника, применяются калиброванные микросферы, проводится отбор больных.

Заключение

В нашем исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения, без выраженных побочных эффектов. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у почти 57 % пациентов. Степень тяжести нежелательных побочных эффектов по классификации СТСАЕ в основном не превышала 2-й уровень. Безопасность использования позволяет проводить вплоть до 5–6 ТАХЭ с разными химиотерапевтическими препаратами, поддерживая процесс в состоянии стабилизации.

Данные общей выживаемости по всей группе пациентов: 1-летняя ОВ — 78,5 %, 2-летняя ОВ — 47 %, 3-летняя ОВ — 17 %. Медиана общей выживаемости равнялась 23 месяцам.

Таким образом, метод ТАХЭ является безопасной лечебной опцией при различном объеме метастатического поражения печени у больных увеальной меланомой. Локальный ответ у немногим более

половины пациентов свидетельствует о необходимости более строгого определения показаний к данному вмешательству.

Наши результаты применения ТАХЭ свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для определения оптимальных сроков комбинации регионарного интервенционного лечения с системной лекарственной терапией, хирургическим вмешательством, химиоперфузией печени.

Список литературы / References

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118:1881-5; <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>.
2. Бровкина АФ. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии*. 2006;1:13-5. Brovkina AF. Modern aspects of treatment of choroidal melanomas: Problems, discussion questions. *Bulletin of Ophthalmology*. 2006;1:13-5.
3. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:993-1003. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.129>.
4. Abdel-Rahman MH, Sample KM, Pilarski R, et al. Whole exome sequencing identifies candidate genes associated with hereditary predisposition to uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2020;127:668-78. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.009>.
5. Nayman T, Bostan C, Logan P, et al. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res*. 2017;42:1085-93. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1297997>.
6. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:493-506. <https://doi.org/10.1586/14737140.6.4.493>.
7. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22:2438-44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.194>.
8. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Investig Ophthalmol Vis. Sci*. 2003;44:4651-9. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0538>.
9. Dogrusoz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:331-47. <https://doi.org/10.1111/aos.13580>.
10. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:670-6. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.5.670>.
11. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279-89. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S89591>.
12. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, et al. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: Review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. 2013;2:674-686. <https://doi.org/10.1002/cam4.133>.

13. Рошин ЕМ, Мартынов ДВ, Трофимов ИА. Клиническое наблюдение: 5-летнее наблюдение за больной с метастазом меланомы кожи в печени после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014; 8(3):94-100. <https://doi.org/10.25512/DIR.2014.08.3.12>.
Roshchin EM, Martynkov DV, Trofimov IA. Clinical observation: 5-year follow-up of a patient with metastasis of skin melanoma to the liver after transarterial chemoembolization (TACE) of the liver. Diagnostic and Interventional Radiology. 2014; 8(3):94-100. <https://doi.org/10.25512/DIR.2014.08.3.12>.
14. Харатишвили ТК, Мартынов ДВ, Бохан БЮ и др. Изолированная химиотерапевтическая перфузия в лечении метастазов распространенных опухолей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;4:30-3.
Kharatishvili TK, Martynkov DV, Bokhyan BYu, et al. Isolated chemotherapeutic perfusion in the treatment of locally advanced pelvic tumors. Bone, Soft Tissue Sarcomas and Skin Tumors. 2012;4:30-3.
15. Долгушин БИ, Косырев ВЮ, Мартынов ДВ и др. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(4):215-23. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223>.
Dolgushin BI, Kosyrev VYu, Martynkov DV, et al. Transarterial chemoembolization for uveal melanoma liver metastases. Bulletin of Roentgenology and Radiology. 2016;97(4):215-23. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223>.
16. Artzner C, Mossakowski O, Hefferman G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liverdominant metastatic uveal melanoma: a single center experience. Cancer Imaging. 2019;19:31. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0218-4>.
17. Xu LT, Funchain PF, Bena JF, et al. Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Treatment Trends and Outcomes. Ocul. Oncol. Pathol. 2019;5:323-32. <https://doi.org/10.1159/000495113>.
18. Schinzari G, Rossi E, Cassano A, et al. Cisplatin, dacarbazine and vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: A single institution phase II study. Melanoma Res. 2017;27:591-595. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000401>.
19. Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2017;60:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.009>.
20. Heppt MV, Amaral T, Kahler KC, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: A retrospective, multi-center study. J Immunother Cancer. 2019;7:299. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0800-0>.
21. Karivedu V, Eldessouki I, Tafta A, et al. Nivolumab and Ipilimumab in the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: A Single-Center Experience. Case Rep Oncol Med. 2019;2019:3560640. <https://doi.org/10.1155/2019/3560640>.
22. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:5230-4. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2145>.
23. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med. 2010;363:2191-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000584>.
24. Daud A, Kluger HM, Kurzrock R, et al. Phase II randomised discontinuation trial of the MET/VEGF receptor inhibitor cabozantinib in metastatic melanoma. Br J Cancer. 2017;116:432-40. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.419>.
25. Mouriaux F, Servois V, Parienti JJ, et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma: Efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. Br J Cancer. 2016;115:20-4. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.119>.
26. Косырев ВЮ, Мартынов ДВ, Виршке ЭР и др. Эффективность трансартериальной химиоэмболизации при метастазах увеальной меланомы в печени. Практическая онкология. 2020;21(4):284-95. <https://www.doi.org/10.31917/2104284>.
Kosyrev VY, Martynkov DV, Virshke ER, et al. Efficiency of transarterial chemoembolization for uveal melanoma liver metastases. Practical Oncology. 2020;21(4):284-95. (In Russ.) <https://www.doi.org/10.31917/2104284>.
27. Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. Eur J Surg Oncol. 2019;45:1717-1722. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.036>.
28. Телегин АА, Прозоренко ЕВ, Самойленко ИВ и др. Оligometastatic melanoma of the skin: molecular genetic characteristics and the effectiveness of surgical intervention. Russian Journal of Oncology. 2023;28(4):197-203. <https://doi.org/10.17816/onco628266>.
Telegin AA, Prozorenko EV, Samoylenko IV, et al. Oligometastatic melanoma of the skin: molecular genetic characteristics and the effectiveness of surgical intervention. Russian Journal of Oncology. 2023;28(4):197-203. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/onco628266>.
29. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. Eur. J. Surg. Oncol. 2016;42:706-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.019>.
30. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. Eur J Surg Oncol. 2009;35:1192-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.02.016>.
31. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. Eur J Surg Oncol. 2016;42(5):706-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.019>.
32. Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. Eur J Surg Oncol. 2019;45(9):1717-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.036>.
33. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): A multicentric randomized trial. Ann. Oncol. 2014;25:742-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt585>.
34. Farolfi A, Ridolfi L, Guidoboni M, et al. Liver metastases from melanoma: Hepatic intra-arterial chemotherapy. A retrospective study. J. Chemother. 2011;23:300-5. <https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.5.300>.
35. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. Cancer. 1995;76(9):1665-70. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951101\)76:9<1665::aid-cnrc2820760925>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1665::aid-cnrc2820760925>3.0.co;2-j).
36. Artzner C, Mossakowski O, Hefferman G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: A single center experience. Cancer Imaging. 2019;19:31. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0218-4>.

37. Karydis I, Gangi A, Wheeler MJ, et al. Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: A safe and effective treatment modality in an orphan disease. *J Surg Oncol*. 2018;117:1170-1178.
<https://doi.org/10.1002/jso.24956>.
38. Каприн АД, Унгурян ВМ, Петров ЛО и др. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. *Медицинский совет*. 2021;(20):117-23.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>.
Kaprin AD, Unguryan VM, Petrov LO, et al. Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. *First Domestic Experience*. 2021;(20):117-23. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>.
39. Carrasco CH, Wallace S, Charnsangavej C, et al. Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin. *JAMA*. 1986;255(22):3152-4.
40. Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, et al. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA*. 1988;260(7):974-6.
41. Patel K, Sullivan K, Berd D, et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res*. 2005;15(4):297-304.
<https://doi.org/10.1097/00008390-200508000-00011>.
42. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(1):99-104.
<https://doi.org/10.2214/AJR.07.2675>.
43. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009;23(1):131-7.
44. Valpione S, Aliberti C, Parrozzani R, et al. A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments. *Melanoma Res*. 2015;25(2):164-8.
<https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000129>.
45. Долгушин БИ, Косырев ВЮ, Виршке ЭР, Мартынов ДВ. Возможности использования трансартериальной химиоэмболизации у пациентов с метастазами меланомы хориоидеи в печени. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;1(1):45-52.
Dolgushin BI, Kosirev VYu, Virshke ER, Martynkov DV. Possibilities of Using Transarterial Chemoembolization in Patients with Metastases of Choroidal Melanoma in Liver. *Journal of oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;1(1):45-52. (In Russ.)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-1-45-52>.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Dmitry V. Martynkov, <https://orcid.org/0000-0001-5920-8066>.
Vladislav Y. Kosirev, <https://orcid.org/0000-0002-3083-2102>.
Valeria V. Nazarova, <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>.
Lev V. Demidov, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>.
Boris I. Dolgushin, <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>.
Igor V. Pogrebnyakov, <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>.
Eduard R. Virshke, <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>.
Dmitry Yu. Frantsev, <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.
Yuri V. Buydenok, <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 09.03.2025.

Принята к публикации: 28.04.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 09.03.2025.

Accepted for publication: 28.04.2025.

Published online: 26.06.2025.

ЭНДОРЕКТАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЛОКОРЕГИОНАРНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

Бреднева А.С.✉, Шолохов В.Н., Бердников С.Н., Лаптева М.Г., Насонов Н.Д., Карамурзаев Н.К.

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

✉ Бреднева Анна Сергеевна, bredneva.anna@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить возможности ЭРУЗИ и МРТ в предоперационной диагностике ранних опухолей прямой кишки.

Материалы и методы: В исследование было включено 53 пациента с морфологически подтвержденной опухолью прямой кишки. Всем были выполнены МРТ прямой кишки и ЭРУЗИ. Окончательная стадия опухолевого процесса определялась после выполнения патологоанатомического исследования послеоперационного материала, которое являлось золотым стандартом.

Результаты: Были выявлены существенные различия как в обнаружении опухоли ($p = 0,006$) так и в определении стадии ($p = 0,019$). ЭРУЗИ превзошло МРТ как в выявлении опухоли (100 % и 84,9 %), так и в оценке локорегионарной распространенности (54,7 % и 31,9 %).

Заключение: ЭРУЗИ — ценный метод визуализации и имеет высокое клиническое значение в дооперационном стадировании раннего рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, ЭРУЗИ, МРТ

Для цитирования: Бреднева А.С., Шолохов В.Н., Бердников С.Н., Лаптева М.Г., Насонов Н.Д., Карамурзаев Н.К. Эндоректальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография в оценке локорегионарной распространенности опухолей прямой кишки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):91-95.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-91-95>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-91-95>

ENDORECTAL ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN ASSESSING THE LOCOREGIONAL STAGING OF RECTAL TUMORS

Anna S. Bredneva✉, Vladimir N. Sholokhov, Sergey N. Berdnikov, Mariya G. Lapteva, Nikolay D. Nasonov, Nuhbek K. Karamurzaev

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

✉ Bredneva Anna Sergeevna, bredneva.anna@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the possibilities of ERUS and MRI in the preoperative diagnosis of early tumors of the rectum.

Materials and methods: 53 patients with morphologically confirmed rectal tumor were included in the study. All underwent MRI of the rectum and ERUS. The final stage of the tumor process was determined after performing a pathoanatomic examination of the postoperative material, which was the gold standard.

Results: Significant differences were found in both tumor detection ($p = 0.006$). The same is true for determining the stage ($p = 0.019$). ERUS surpassed MRI both in detecting tumors (100 % and 84.9 %) and in assessing locoregional prevalence (54.7 % and 31.9 %).

Conclusion: ERUS is a valuable imaging method and has high clinical significance in the preoperative staging of early colorectal cancer.

Key words: rectal cancer, ERUS, MRI

For citation: Bredneva A.A., Sholokhov V.N., Berdnikov S.N., Lapteva M.G., Nasonov N.D., Karamurzaev N.K. Endorectal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Assessing the Locoregional Staging of Rectal Tumors. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):91-95. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-91-95>

Введение

Рак прямой кишки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире и составляет 30 % всех колоректальных опухолей [1, 2]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) прямой кишки уже давно стала ключевым компонентом первичной диагностики и планирования лечения [3–6]. Этот метод визуализации позволяет выявить новообразования, оценить его распространенность и поражение регионарных лимфатических узлов. Для диагности-

ки ранних опухолей прямой кишки в комплексе с МРТ рекомендуется использовать эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ) [7, 8] как дополнительный метод с целью детального стадирования. Этот метод позволяет более тщательно отбирать пациентов для хирургического лечения в объеме местного иссечения [9, 10]. Но ЭРУЗИ может также использоваться как для оценки местнораспространенных опухолей прямой кишки, так и для оценки эффективности неoadъювантного лечения [11, 12].

Целью нашего исследования было определение согласованности между МРТ, ЭРУЗИ и морфологическим исследованием в отношении выявления ранних опухолей прямой кишки и определения стадии опухолевого процесса.

Материалы и методы

Это одноцентровое, проспективное, нерандомизированное, неконтролируемое исследование на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

В наше исследование было последовательно включено 55 пациентов, обратившихся для обследования и определения тактики дальнейшего лечения. Критериями включения являлись: морфологически подтвержденная опухоль прямой кишки, данные результатов МРТ и ЭРУЗИ. Пациенты, прошедшие предоперационную лучевую терапию или химиотерапию, не включались в исследование. Двое пациентов были исключены из исследования, так как не продолжили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Всем пациентам была выполнена МРТ органов малого таза и ЭРУЗИ. Окончательная стадия опухоли прямой кишки определялась после выполнения хирургического лечения. Результаты МРТ и ЭРУЗИ сравнивались с патологоанатомическим заключением, которое считалось золотым стандартом.

ЭРУЗИ прямой кишки выполнялось с использованием ультразвукового томографа FlexFocus 1202, ВКMedical с датчиками 8838, 2052 рабочей частотой 10–16 МГц и возможностью трехмерной

реконструкции. Исследование проводилось после предварительного очищения прямой кишки, в положении лежа на левом боку. Последовательно осматривались все отделы прямой кишки [13, 14]. Оценка опухолевых изменений проводилась в двухмерном режиме, затем в трехмерном [8], для чего выполнялась 3D реконструкция прямой кишки (рис. 1). При локализации патологических изменений в верхнеампулярном отделе прямой кишки исследование выполнялось с использованием баллонной методики (рис. 2). Это существенно улучшало точность исследования за счет расправления кишки и лучшей визуализации слоев кишечной стенки.

МРТ органов малого таза проводилась всем пациентам на этапе первичного обследования [3, 15]. При обращении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дальнейшего лечения при неинформативности протокола исследования, выполненного в другом медицинском учреждении, или его несоответствии стандартному [5, 16], выполнялся пересмотр уже имеющегося исследования опытным специалистом.

Стадирование рака прямой кишки было выполнено в соответствии с системой TNM-8 и классификацией Kikuchi для раннего рака [17, 18].

Был проведен анализ выявления опухоли, а также определение стадии опухолевого процесса в зависимости от метода исследования. Результат послеоперационного морфологического исследования был выбран в качестве золотого стандарта.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv.4.7.1 и Microsoft Excel. Для сравнения двух выборок по качественному

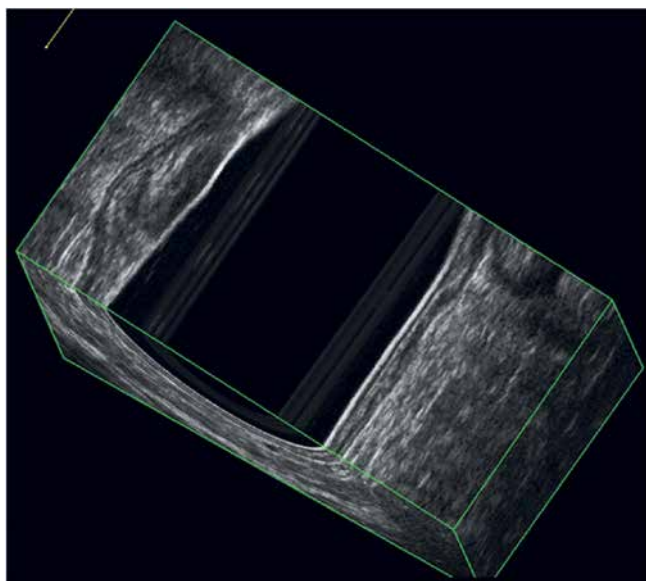


Рис. 1. 3D изображение опухоли прямой кишки uT_{1sm1}
Fig. 1. 3D image of a rectal tumor uT_{1sm1}

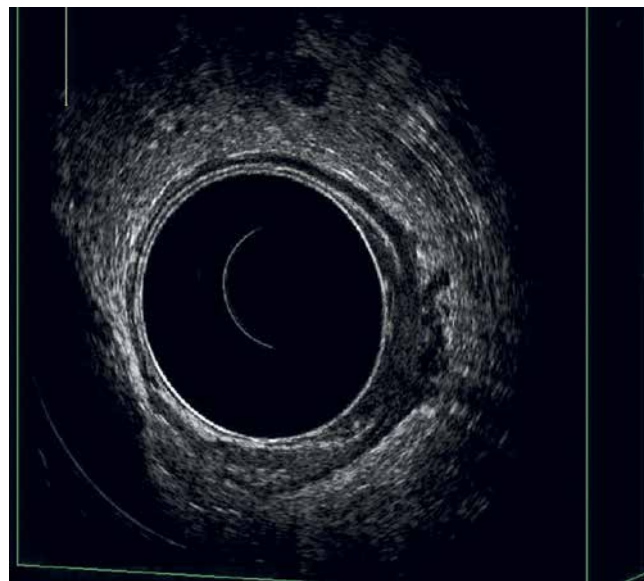


Рис. 2. 3D эндоэктальное ультразвуковое исследование с использованием баллонной методики. Опухоль прямой кишки uT_3
Fig. 2. 3D Endorectal ultrasound examination using balloon technique. Rectal tumor uT_3

признаку использовался χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследование было выполнено 55 пациентам. Окончательно в исследование вош-и 53 человека. Из них 26 женщин и 27 мужчин. Средний возраст составил 59,3 лет (23–84 лет).

Оба метода визуализации продемонстрировали высокие возможности в выявлении опухоли в прямой кишке. Лишь у 8 пациентов (15,1 %) по данным МРТ опухоль не была обнаружена. При помощи ЭРУЗИ удалось визуализировать опухоль у всех пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Зависимость выявления опухоли от метода визуализации

Table 1. The dependence of tumor detection on the imaging method

Выявление опухоли	Метод исследования		p
	ЭРУЗИ	МРТ	
Выявлена	53 (100 %)	45 (84,9 %)	0,006
Не выявлена	0 (0 %)	8 (15,1 %)	

После поведенного хирургического лечения было выполнено патологоанатомическое исследование и получены следующие результаты. Стадия первичной опухоли: pT_{is} у 15 пациентов, pT_1 — у 17 пациентов, pT_2 — у 9 пациентов и pT_3 — у 3 пациентов, еще у 9 пациентов была подтверждена аденома.

17 пациентам была выполнена лимфаденэктомия. Поражение лимфатических узлов ($pN+$) было обнаружено у 5 пациентов.

При анализе определения стадии в зависимости от метода исследования были выявлены существенные различия ($p = 0,019$). Данные ЭРУЗИ по стадии опухолевого процесса чаще соответствовали операционным данным по сравнению с МРТ.

Таблица 2. Определение стадии процесса (категория Т) в зависимости от метода исследования

Table 2. Determination of the process stage (category T) depending on the research method

Определение стадии	Метод исследования		p
	ЭРУЗИ	МРТ	
Верно	29 (54,7 %)	14 (31,1 %)	0,019
Неверно	24 (45,3 %)	31 (68,9 %)	

Результаты, полученные каждым методом визуализации, были соотнесены с результатами морфологического исследования. Сравнительные данные представлены в табл. 3 и 4.

Учитывая, что дифференцировать аденомы и аденокарциномы *in situ* с помощью методов визуализации не представляется возможным, мы объ-

единили их в одну группу образований с поражением слизистого слоя кишечной стенки.

Таблица 3. Сравнение результатов предоперационной диагностики с помощью ЭРУЗИ с результатами патологоанатомического исследования

Table 3. Comparison of the results of preoperative diagnosis using ERUS with the results of pathoanatomic examination

ЭРУЗИ	Морфология				Итого
	Аденома+ T_{is}	T_1	T_2	T_3	
Аденома+ T_{is}	6	1	0	0	7
T_1	15	16	3	2	36
T_2	3	0	6	0	9
T_3	0	0	0	1	1
Итого	24	17	9	3	53

Таблица 4. Сравнение результатов предоперационной диагностики с помощью МРТ с результатами патологоанатомического исследования

Table 4. Comparison of the results of preoperative diagnosis using MRI with the results of pathoanatomic examination

МРТ	Морфология				Итого
	Аденома+ T_{is}	T_1	T_2	T_3	
Аденома+ T_{is}	0	2	2	0	4
T_1	12	9	2	2	25
T_2	8	2	5	1	16
T_3	0	0	0	0	0
Итого	20	13	9	3	45

Обсуждение

Первичное обследование больных с новообразованиями прямой кишки является отправной точкой в их лечении. В зависимости от распространенности опухоли и установленной стадии заболевания существует несколько вариантов лечения: неoadъювантная терапия, хирургическое лечение и адъювантная терапия. На ранних локорегионарных стадиях без поражения регионарных лимфатических узлов хирургическое лечение является наилучшей стратегией. Такой вид лечения может быть радикальным только при тщательном отборе пациентов.

Предоперационная диагностика является ключевым этапом в лечении пациентов с раком прямой кишки. Точная предоперационная оценка распространенности опухоли считается решающей для выбора подходящего метода лечения и улучшает прогноз для пациентов, снижая вероятность рецидива [4].

Такие методы визуализации, как ЭРУЗИ и МРТ прямой кишки, являются основными методами диагностики для определения локорегионарной стадии.

Многие исследования отмечают высокую эффективность ЭРУЗИ в диагностике раннего рака прямой кишки [19–21].

Но многие авторы обращают внимание на зависимость информативности исследования от опыта оператора — врача ультразвуковой диагностики. Действительно, результаты ультразвукового исследования всегда зависят от компетентности оператора, но и такие факторы как тщательность подготовки кишки и структура самого образования могут влиять на информативность исследования. Нельзя забывать и о физических ограничениях. Выполнение исследования при стенозирующих опухолях невозможно, а также при высоком расположении новообразования его нижний полюс может быть не достигнут жестким датчиком из-за болевого синдрома у пациентов.

В нашем исследовании оба метода визуализации показали достаточно относительно невысокие результаты по сравнению с данными литературы [4, 10, 19, 20, 22–24].

Около половины случаев были представлены новообразованиями без инвазии подслизистого слоя. По данным послеоперационного морфологического исследования у 24 пациентов были обнаружены доброкачественные образования (9 случаев) и опухоли T_{is} (15 случаев). По данным ЭРИЗИ и МРТ у большинства пациентов из этой группы локорегионарная стадия опухоли была завышена (ЭРУЗИ 18 из 24, МРТ в 20 из 20 случаев). Однородность группы также могла повлиять на результаты исследования.

Как нам кажется, увеличение общей выборки пациентов и их разнородность (процентное соотношение по стадиям) привели бы к увеличению совпадений результатов методов визуализации с морфологическим исследованием.

В представленном исследовании метод ультразвуковой визуализации показал большую эффективность как в выявлении, так и в точности стадирования опухолей прямой кишки по сравнению с МРТ. Но предоперационную диагностику невозможно представить без МРТ. Этот метод визуализации отвечает на важный вопрос лимфогенного распространения опухоли на регионарные тазовые лимфоузлы, чего невозможно достичь с помощью ЭРУЗИ. Использование одного метода в определении локорегионарной стадии и тактики лечения пациентов недостаточно, необходим комплексный подход и использование всех диагностических ресурсов для получения необходимого объема информации.

Выводы

Предоперационное стадирование имеет большое клиническое значение в выборе тактики ле-

чения пациентов с опухолями прямой кишки. При диагностике раннего рака ЭРУЗИ превосходит МРТ в выявлении и определении стадии опухолей, и может выполняться в качестве дополнительного метода с целью более детального стадирования.

Список литературы / References

1. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research Continuous Update Project Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer 2011. [(accessed on 30 September 2020)].
2. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233–54. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>.
3. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circumferential Resection Margin Predicts Disease-Free Survival and Local Recurrence: 5-Year Follow-Up Results of the MERCURY Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):34–43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3258>.
4. Algebally AM, Mohey N, Szmigielski W, et al. The value of high-resolution MRI technique in patients with rectal carcinoma: pre-operative assessment of mesorectal fascia involvement, circumferential resection margin and local staging. *Pol J Radiol.* 2015;80:115–21. <https://doi.org/10.12659/PJR.892583>.
5. Norenberg D, Sommer WH, Thasler W, et al. Structured Reporting of Rectal Magnetic Resonance Imaging in Suspected Primary Rectal Cancer: Potential Benefits for Surgical Planning and Interdisciplinary Communication. *Invest Radiol* 2017;52(4):232–9. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000336>.
6. Morino M, Risio M, Bach S, et al. European Association for Endoscopic Surgery; European Society of Coloproctology. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc.* 2015;29(4):755–73. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4067-3>.
7. Starck M, Bohe M, Simanaitis M, et al. Rectal endosonography can distinguish benign rectal lesions from invasive early rectal cancers. *Colorectal Dis.* 2003;5(3):246–50. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2003.00416.x>.
8. Santoro GA, Gizzi G, Pellegrini L, et al. The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2009;52(11):1837–43. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181b16ce9>.
9. Zorcolo L, Fantola G, Cabras F, et al. Preoperative staging of patients with rectal tumors suitable for transanal endoscopic microsurgery (TEM): comparison of endorectal ultrasound and histopathologic findings. *Surg Endosc* 2009;23(6):1384–9. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0349-y>.
10. Raynaud L, Mege D, Zappa M, et al. Is magnetic resonance imaging useful for the management of patients with rectal villous adenoma? A study of 45 consecutive patients treated by transanal endoscopic microsurgery. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(12):1695–1701. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3148-x>.
11. Chen L, Liu X, Zhang W, et al. The predictive value of tumor volume reduction ratio on three-dimensional endorectal ultrasound for tumor response to chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Transl Med.* 2022;10(12):666. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2418>.

12. Zhong G, Xiao Y, Zhou W, et al. Value of endorectal ultrasonography in measuring the extent of mesorectal invasion and substaging of T3 stage rectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5657-63.
<https://doi.org/10.3892/ol.2017.6906>.
13. Nuernberg D, Saftoiu A, Barreiros AP, et al. EFSUMB Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound Part 3: Endorectal, Endoanal and Perineal Ultrasound. *Ultrasound Int Open*. 2019;5(1):E34-E51.
<https://doi.org/10.1055/a-0825-6708>.
14. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res*. 2015;20(1):4.
<https://doi.org/10.1186/s40001-014-0078-0>.
15. Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg*. 2016;263(4):751-60.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001193>.
16. Sahni V A, Silveira P C, Sainani NI, et al. Impact of a Structured Report Template on the Quality of MRI Reports for Rectal Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(3):584-8.
<https://doi.org/10.2214/AJR.14.14053>.
17. Федянин МЮ, Артамонова ЕВ, Барсуков ЮА, и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):392-439.
Fedyanin MYu, Artamonova EV, Barsukov YuA, et al. Practical recommendations for drug treatment of rectal cancer. *Malignant tumors*. 2020;10(3s2-1):392-439. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-23>
18. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1286-95.
<https://doi.org/10.1007/BF02049154>.
19. Reginelli A, Clemente A, Sangiovanni A, et al. Endorectal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Rectal Cancer Staging: A Modern Multimodality Approach. *J Clin Med*. 2021 Feb 8;10(4):641.
<https://doi.org/10.3390/jcm10040641>.
20. Campbell C, Conway J, Lavette LE, et al. Endorectal Ultrasound (ERUS): an Accurate and Invaluable Tool for Identifying Suitable Candidates for Transanal Excision/Transanal Endoscopic Microsurgery (TAE/TEM) in Early-Stage Rectal Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2023;27(12):3086-7.
<https://doi.org/10.1007/s11605-023-05868-6>.
21. Kolev NY, Tonev AY, Ignatov VL, et al. The role of 3-D endorectal ultrasound in rectal cancer: our experience. *Int Surg*. 2014;99(2):106-11.
<https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00227.1>.
22. Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС, и др. Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 году. Хирургия и онкология. 2024;14(4):31-42.
Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gordeev SS, et al. Metastatic colon cancer: clinical practice guideline update in 2024. *Surgery and Oncology*. 2024;14(4):31-42. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>
23. Гордеев СС, Федянин МЮ, Черных МВ и др. Изменения в клинических рекомендациях по лечению колоректального рака в 2024 году. Хирургия и онкология. 2024;14(1):21-31.
Gordeev SS, Fedyanin MYu, Chernykh MV, et al. Surgical tactics in the treatment of patients with recurrent tumors of the pelvic organs. *Khirurgiya i Onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(1):21-31. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-21-31>
24. Serra-Aracil X, Gálvez A, Mora-López L, et al. Endorectal ultrasound in the identification of rectal tumors for transanal endoscopic surgery: factors influencing its accuracy. *Surg Endosc*. 2018;32(6):2831-8.
<https://doi.org/10.1007/s00464-017-5988-9>.

Вклад авторов

Бреднева А.С.: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи
Шолохов В.Н., Бердников С.Н.: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи
Лapteva М.Г.: статистическая обработка, редактирование текста статьи
Насонов Н.Д., Карамурзаев Н.К.: обзор публикаций по теме статьи

Authors' contributions

Bredneva A.S.: data collection, review of publications, writing the text of the article
Sholokhov V.N., Berdnikov S.N.: review of publications, editing of the text of the article
Lapteva M.G.: statistical processing, editing of the article text
Nasonov N.D., Karamurzaev N.K.: review of publications

Information about the authors

Anna S. Bredneva, <https://orcid.org/0009-0007-1821-6693>
Vladimir N. Sholokhov, <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>
Sergey N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
Mariya G. Lapteva, <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>
Nikolay D. Nasonov, <https://orcid.org/0000-0003-3986-1935>
Nuhbek K. Karamurzaev, <https://orcid.org/0000-0002-0128-0484>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 11.03.2025.

Принята к публикации: 27.04.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 11.03.2025.

Accepted for publication: 27.04.2025.

Published online: 26.06.2025.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ГИБРИДНЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОНКОГЕПАТОЛОГИИ

Данзанова Т.Ю.^{1,2}, Лепэдату П.И.¹, Синюкова Г.Т.¹, Бердников С.Н.¹, Зубарева Е.А.², Ковалева Е.В.³ ✉

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

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

³ ООО «ПЭТ-Технологджи Балашиха»; Россия, 143900, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, 6

✉ Екатерина Вячеславовна Ковалева, ek.v.kovaleva@gmail.com

РЕФЕРАТ

Представлен обзор литературы по оценке возможностей ультразвуковых гибридных методов визуализации в онкогепатологии. К гибридным, или fusion, технологиям относится совместное применение рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) с серошкальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) и УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ). Рассмотрены основные области применения сочетанных лучевых модальностей, таких как первичная дифференциальная диагностика образований печени, навигация для биопсии, а также для проведения термоабляций. Гибридные технологии диагностики в онкогепатологии повышают совместную чувствительность в выявлении новообразований, позволяют оценить гетерогенность опухоли, определить ее строение и, соответственно, спрогнозировать ответ на лечение.

Ключевые слова: гибридное УЗИ, ультразвуковое исследование с контрастным усилением, онкогепатология, биопсия под контролем УЗИ, термоабляция под контролем УЗИ

Для цитирования: Данзанова Т.Ю., Лепэдату П.И., Синюкова Г.Т., Бердников С.Н., Зубарева Е.А., Ковалева Е.В. Ультразвуковые гибридные методы визуализации в онкогепатологии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):96-102.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-96-102>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-96-102>

ULTRASOUND FUSION IMAGING IN ONCOHEPATOLOGY

Tatiana Yu. Danzanova^{1,2}, Pavel I. Lepedatu¹, Galina T. Sinyukova¹, Sergei N. Berdnikov¹, Elena A. Zubareva², Ekaterina V. Kovaleva³ ✉

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russia 117997

³ LLC "PET- Technology"; 6 Karbyshev St., Balashikha, Moscow region, Russia 143900

✉ Ekaterina V. Kovaleva, ek.v.kovaleva@gmail.com

ABSTRACT

The article presents a review of the literature concerning the assessment of the possibilities of ultrasound hybrid imaging methods in oncohepatology. Fusion imaging includes the combined use of computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) with greyscale ultrasound and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). The main areas of application of ultrasound fusion imaging, such as differential diagnosis of liver lesions, navigation for biopsy and for thermal ablation. Fusion imaging in oncohepatology increases the sensitivity of the detection of liver lesions, assesses its structure and predicts the response of treatment.

Key words: hybrid, ultrasonography, contrast-enhanced ultrasound, oncohepatology, US-guided biopsy, US-guided thermal ablation

For citation: Danzanova T.Yu., Lepedatu P.I., Sinyukova G.T., Berdnikov S.N., Zubareva E.A., Kovaleva E.V. Ultrasound Fusion Imaging In Oncohepatology. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):96-102. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-96-102>

Введение

Онкогепатология — раздел медицины, который занимается диагностикой и лечением онкологических заболеваний печени. Выявление образований печени небольших размеров, в частности на фоне жирового гепатоза или цирроза печени, является сложной задачей. Стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) в серошкальном В-режиме и в режиме доплеровского картирования в основном

применяется в качестве скрининга у пациентов с хроническими заболеваниями, которые предрасположены к развитию рака, например, гепатоцеллюлярной карциномы на фоне вирусного гепатита [1, 2]. С целью детальной оценки выявленных образований применяются такие лучевые модальности, как рентгеновская компьютерная (РКТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ). В сравнении с РКТ и МРТ, УЗИ имеет ряд некоторых пре-

имуществ в исследовании печени благодаря своему удобству и возможности проведения в режиме реального времени. Применение микропузырьковых контрастных препаратов в дополнение к стандартному УЗИ позволило расширить возможности метода. Например, применение данной методики улучшает визуализацию очаговых образований печени на фоне жировой дистрофии паренхимы [1]. Положительными сторонами ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) являются быстрое и многократное применение и отсутствие ионизирующего излучения [1, 3]. Также КУУЗИ может успешно применяться у пациентов с почечной недостаточностью в качестве альтернативы рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) с контрастным усилением [4].

Однако, несмотря на положительные стороны, УЗИ имеет ограничений в виде затруднительной визуализации паренхимы печени вблизи купола диафрагмы из-за акустической тени от ткани легкого и ребер. Более того, у пациентов с тяжелой формой жировой дистрофии печени или прогрессирующим циррозом небольшие образования с изоэхогенной структурой могут быть незаметны и их трудно дифференцировать [5]. В то же время РКТ и МРТ позволяют четко и безошибочно отображать взаимосвязь между образованиями и анатомическими структурами, благодаря высокому пространственному разрешению [6]. Таким образом, сочетание нескольких методов визуализации необходимо для повышения специфичности и чувствительности в выявлении очаговых образований печени, которые невозможно обнаружить с помощью одного метода визуализации [5].

Гибридные технологии в диагностике заболеваний подразумевают использование комбинации нескольких методов лучевой визуализации, например, ультразвуковой диагностики и МРТ, позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и РКТ. Применение комбинации современных лучевых модальностей занимает очень важную роль в неинвазивной диагностике и определении стратегии лечения онкологических заболеваний [7]. Гибридные диагностические технологии в онкогепатологии повышают совместную чувствительность выявления новообразований, позволяет оценить гетерогенность опухоли, определить ее строение и, соответственно, спрогнозировать ответ на лечение. Для развития и широкого внедрения этих методов было создано Европейское общество гибридной, молекулярной и трансляционной визуализации (European Society for Hybrid, Molecular and Translational Imaging, ESHIMT) [8]. ESHIMT — некоммерческая организация, занимающаяся продвиже-

нием и координацией научной, интеллектуальной и профессиональной деятельности в следующих областях: гибридная визуализация, включающая два или более методов визуализации, визуализация функции тканей и визуализация на клеточном и молекулярном уровнях. Целью общества является совершенствование методов гибридной визуализации и содействие их внедрению в рутинную клиническую практику.

Исследования в формате fusion УЗИ/МРТ/РКТ

В течение последних нескольких лет появилась возможность объединять данные РКТ или МРТ с УЗИ в режиме реального времени. Изображения, полученные при МРТ или РКТ, в формате DICOM переносятся в базу данных ультразвукового аппарата. Затем при помощи специализированного программного обеспечения осуществляется сопоставление статических данных с положением ультразвукового датчика, оснащенного магнитным позиционным контроллером [4]. Данные отображаются на разделенном экране с возможностью наложения их друг на друга в виде единого изображения [9]. Таким образом, благодаря технологии визуализации fusion, загруженные КТ или МРТ-данные показывают одну и ту же плоскость и движутся синхронно при выполнении УЗИ в режиме реального времени.

Наиболее часто гибридные диагностические технологии, или fusion-технологии, в онкогепатологии применяются для навигации при проведении пункционной биопсии, радиочастотной абляции (РЧА) или химиоэмболизации образований печени. Также сочетание УЗИ с МРТ или РКТ используется в онкологии для обнаружения и диагностики поражений печени, особенно в случае небольших размеров очагов (менее 10 мм), которые трудно обнаружить с помощью стандартного УЗИ [4, 10–12].

Технология Fusion позволяет проводить дифференциальную диагностику очаговых образований в печени, уменьшая количество инвазивных процедур (биопсии). Благодаря данной технологии визуализация образований улучшается, уменьшается количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Okamoto et al смогли продемонстрировать, что небольшие образования паренхимы печени, пропущенные при обычном УЗИ в В-режиме, могут быть обнаружены с помощью технологии fusion [13]. Когда визуализации fusion недостаточно для выявления мелкоочаговых поражений печени, можно добавить КУУЗИ [1]. Визуализация микроперфузии паренхимы и опухолевых образований с помощью КУУЗИ может быть динамически объединена и оценена с помощью

изображений, полученных в ходе РКТ или МРТ, что позволяет детально изучить основные признаки впервые выявленных образований печени или подтвердить сомнительные результаты морфологического исследования [1, 3]. Сочетание КУУЗИ с МРТ или РКТ имеет преимущество в выявлении очагов гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) малых размеров с нечеткой визуализацией в серошкальном В-режиме [11].

Так, в работе Во X-W et al было проведено сравнение между стандартным УЗИ, fusion УЗИ/РКТ/МРТ с внутривенным контрастированием и fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ с внутривенным контрастированием в выявлении очагов ГЦР. В ходе данного исследования были выявлены достоверные различия в количестве выявленных очагов: при fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ выявлено 95,7 % очагов, при fusion УЗИ/РКТ/МРТ — 70,0 %, при стандартном УЗИ/35,7 % ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют, что fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ повышает визуализацию незаметных при стандартном УЗИ очагов ГЦР [14].

Позднее Danqing Huang et al было проведено похожее исследование, в котором оценивалась эффективность fusion УЗИ/РКТ/МРТ в диагностике очаговых образований печени. В исследование был включен 71 пациент с невыявленными при стандартном УЗИ и недиагностированными образованиями в печени. Среди 46 пациентов, у которых не были обнаружены очаги при обычном УЗИ, частота выявления поражений с использованием fusion УЗИ/КТ/МРТ составила 30,8 %, а в сочетании с КУУЗИ/76,9 % [5]. Liu J et al [15] сравнили диагностические возможности РКТ с контрастированием и fusion КУУЗИ/РКТ путем обследования 120 пациентов с небольшими очаговыми образованиями печени. Данные лучевой визуализации сопоставлялись с результатами морфологической верификации, при которой было обнаружено 70 злокачественных и 50 доброкачественных очагов. При РКТ с контрастированием было выявлено 55 злокачественных образований в печени с коэффициентом совпадения с данными морфологии 78,6 %; при fusion КУУЗИ/РКТ верный диагноз был установлен в 64 случаях, с более высоким коэффициентом совпадения в 91,4 %. Таким образом, между данными модальностями были выявлены достоверные различия ($p < 0,03$) [15].

Также стоит отметить, что применение технологии fusion УЗИ/РКТ/МРТ, несомненно, способствует установлению границ и положения очагов поражения, которые были незаметны при стандартном УЗИ. Четкие границы анатомических структур, полученных с помощью fusion УЗИ/РКТ/

МРТ, обеспечивают надежную и объективную оценку взаимосвязи между очаговыми образованиями печени и жизненно важными структурами, такими как кровеносные сосуды, кишечник, легкие и т.д. В сочетании с КУУЗИ можно значительно повысить частоту выявления очаговых образований. Lee et al [16] в 2019–2021 гг. провели проспективное исследование, нацеленное на сравнение возможностей fusion УЗИ/РКТ/МРТ и fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ в выявлении опухолей печени. Наблюдение включало 248 пациентов со злокачественными образованиями печени, которые плохо визуализировались при стандартном серошкальном УЗИ. Результаты данной работы продемонстрировали диагностически значимое преимущество fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ в выявлении новообразований в сравнении с fusion УЗИ/РКТ/МРТ ($p < 0,001$) [16]. Технология fusion может повысить достоверность диагностики, быть полезной при проведении интервенционных вмешательств и, следовательно, способствовать более грамотному выбору тактики лечения пациента [5].

Интервенционные методы и биопсия представляют собой еще одну область исследований возможностей технологии fusion [4]. При выполнении интервенционных процедур под контролем УЗИ операторам необходимо мысленно сопоставлять набор исходных данных (изображения РКТ или МРТ) и набор рабочих данных (УЗИ-изображения в режиме реального времени) [11, 17]. Однако эта мысленная регистрация может быть сложной задачей, когда печень не может быть отсканирована в поперечных, сагиттальных или коронарных плоскостях, которые применяются для интерпретации РКТ- или МРТ-изображений. Кроме того, деформация и смещение печени происходит в результате дыхания и сердцебиения пациентов. Так, акустическое окно печени иногда ограничено грудной клеткой, толстой кишкой или жировой клетчаткой сальника, окружающей печень. Следовательно, если происходит ошибочное мысленное совмещение, это может привести к неправильному прицеливанию во время вмешательств на печени под контролем УЗИ [11, 18].

Отталкиваясь от данного факта, визуализация fusion привлекла значительное внимание, поскольку она может помочь операторам проводить интервенционные процедуры с высокой точностью при труднодоступных очаговых образованиях. С момента появления КУУЗИ возможности технологии fusion расширились. Так, данная ультразвуковая методика позволяет выявить очаговое образование печени, которое не визуализируется при стандартном серошкальном УЗИ [19, 20]. Среди всех известных ультразвуковых контрастных пре-

паратов наиболее эффективным в определении локализации малоразмерных узлов ГЦР является Sonazoid (микропузырьки перфторбутана; GE Healthcare, Oslo, Norway), обладающий внутри- и внесосудистым контрастным усилением [11]. Обоснованность применения данного контрастного препарата в навигации для чрескожной биопсии очаговых образований печени оценил Park H.S. et al [21]. В исследование было включено 66 пациентов, 41 из которых планировалось проведение биопсии, а 25 пациентам — чрескожная радиочастотная абляция (РЧА). Навигация для интервенционных процедур осуществлялась при помощи КУУЗИ с препаратом Sonazoid (GE Healthcare, Oslo, Norway). В ходе данного исследования частота выявления очаговых образований печени составила 77,3 % (58 из 75), 84,0 % (63 из 75) и 92,0 % (69 из 75) при серошкальном УЗИ, при КУУЗИ в момент внутрисосудистой и внесосудистой фаз контрастного усиления соответственно, с достоверными различиями среди этих модальностей ($p = 0,034$). По нашим данным, визуализация образований в печени при КУУЗИ с Sonazoid (GE Healthcare, Oslo, Norway) была достоверно лучше ($p < 0,001$) по сравнению с УЗИ в В-режиме. Показатели технической успешности процедур составили 95,2 % (40 из 42) при биопсии и 69,7 % (23 из 33) при радиочастотной абляции [19].

Kang et al оценили, может ли КУУЗИ с Sonazoid (GE Healthcare, Oslo, Norway) улучшить визуализацию очаговых образований печени, невыявленных при fusion УЗИ/РКТ/МРТ, для последующей морфологической верификации [22]. Из 711 пациентов 16 были включены в исследование; средний размер исследованных очагов составлял 1,1 см (0,5–1,9 см) по данным предварительной визуализации. После добавления ультразвукового контрастного усиления к fusion УЗИ/РКТ/МРТ были дополнительно выявлены 15 из 16 (93,8 %) очаговых образований ($p < 0,001$, в сравнении с fusion УЗИ/РКТ/МРТ). Fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ улучшило качество навигации для чрескожной биопсии печени до 87,6 % (14/16) [22]. Таким образом, добавление ультразвукового контрастного препарата к fusion УЗИ/РКТ/МРТ может улучшить визуализацию и навигацию для биопсии очаговых поражений печени, не видимых при fusion с серошкальным УЗИ.

Использование КУУЗИ может потенциально повысить диагностический результат чрескожной биопсии по четырем различным причинам:

- биопсию можно проводить из перфузируемых участков, чтобы избежать некроза или аваскулярной ткани;
- биопсия может быть взята из образований, которые плохо визуализируются, или «невидимы» при УЗИ в В-режиме;
- биопсии можно полностью избежать, если КУУЗИ однозначно выявляет типичные признаки доброкачественного образования или ГЦР;
- сочетание fusion с КУУЗИ дает синергетический эффект. Доказано, совместное применение с КУУЗИ позволяет визуализировать очаги, невидимые при обычном серошкальном УЗИ [4].

За последние два десятилетия термическая и химическая абляция опухолевых образований печени с навигацией различными лучевыми модальностями стала одним из наиболее эффективных методов локального лечения небольших злокачественных новообразований печени [23]. Первым абляционным методом удаления опухоли, который был внедрен в клиническую практику, стало чрескожное введение этанола (percutaneous ethanol injection, PEI), представляющее собой химическую абляцию ГЦР. Однако в начале 1990-х гг. была разработана термическая абляция с использованием радиочастот (РЧА), которая доказала свое превосходство над PEI с точки зрения лучшей выживаемости и локального контроля заболевания у пациентов с ГЦР на ранних стадиях. Впоследствии для лечения злокачественных опухолей печени были разработаны и внедрены другие методы термической абляции, такие как микроволновая абляция (МВА), криоабляция, лазерная абляция и высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия, ультразвуковая абляция) [21]. Среди них радиочастотная абляция (РЧА) получила широкое признание в качестве эффективного и минимально инвазивного метода лечения опухолей печени. Однако частота локального прогрессирования в зоне проведения РЧА определяется размерами опухолевого образования и составляет 6,6–66,7 % за 12–49 месяцев наблюдения [24]. При удобном для оператора расположении опухоли и ее полной четкой визуализации возможно эффективное лечение образований размером до 5 см, при этом частота развития местных рецидивов после РЧА опухолевых образований размерами до 3 см и от 3 до 5 см составляет 3 — 5,6 % и 4 — 19,5 % соответственно [24]. При локальном лечении опухолей диаметром свыше 5 см частота развития местного рецидива возрастает до 27–45 % [24].

Как точно оценить местный ответ после РЧА и снизить частоту локальных рецидивов? Недостаточный запас абляционной безопасности является основным фактором риска рецидивирования. Граница безопасности определяется как

расстояние от границы очага до границы зоны абляции после лечения. Для успешной абляции необходимая граница безопасности составляет 5–10 мм. В настоящее время граница безопасности оценивается с помощью РКТ / МРТ с контрастным усилением через неделю и месяц после лечения. В случаях неполной абляции пациентов приходится повторно госпитализировать, что увеличивает стоимость лечения и беспокойство больных. Кроме того, повторное применение РКТ/ МРТ всегда ограничено из-за связанных с этим возрастающих затрат, облучения, аллергии на контрастное вещество, недостаточной функции почек [25].

КУУЗИ является эффективным методом визуализации для оценки реакции на лечение, который позволяет избежать вышеупомянутых недостатков РКТ/МРТ. КУУЗИ можно проводить сразу или через 24 часа после РЧА, и многие исследования подтвердили, что его эффективность при оценке эффективности лечения после РЧА эквивалентна РКТ/МРТ [25–29]. При КУУЗИ наличие или отсутствие перфузии контрастного препарата позволяет дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань от некротизированной после абляции [30]. Однако КУУЗИ в качестве единственного метода визуализации редко используется для оценки границ абляционной безопасности, поскольку изображения КУУЗИ до и после РЧА трудно сопоставить в связи с отличиями в плоскостях сканирования [25]. Также при КУУЗИ плохо кровоснабжаемых злокачественных образований печени трудно визуализировать остаточную опухоль вследствие наличия пузырьков газа, скрывающих опухоль и окружающие ткани, что может привести к неполной абляции и увеличить частоту локального прогрессирования опухоли [31, 32]. В нескольких исследованиях сообщалось о трудностях КУУЗИ при оценке глубоко расположенных опухолей печени, на расстоянии более 10 см от датчика, и опухолей, расположенных в области 8-го сегмента печени. Кроме того, было обнаружено, что примерно у двух третей пациентов с ГЦР на ранних стадиях с диаметром узлов менее 2 см при КУУЗИ с Sonazoid (GE Healthcare, Oslo, Norway) выявлялось незначительное гиперконтрастирование в артериальную фазу [16, 33–36].

Совместное применение данных КУУЗИ и РКТ/МРТ улучшает визуализацию взаимосвязей между сосудистой сетью печени и узлами ГЦР в трех плоскостях [30]. В работе Lee et al [16] РЧА была успешно проведена под контролем fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ в 99,6 % случаев (у 247 из 248 пациентов). В исследовании также сравнивалась терапевтическая эффективность РЧА под контролем fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ с SonoVue (Sulfer Hexafluoride, Bracco,

Milan, Italy) и Sonazoid через 1 год и через 2 года: достоверно значимых различий зарегистрировано не было — 9,3 % (23/248) и 10,9 % (27/248) соответственно. Основная причина, по которой преимущества купферовской фазы при fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ с Sonazoid не привели к лучшему терапевтическому результату РЧА по сравнению с fusion КУУЗИ/РКТ/МРТ с SonoVue, может быть связана с техническими особенностями метода, такими как использование виртуальной мишени для локализации опухоли и размещения направляющего электрода в режиме реального времени [16]. На основании представленных данных возникает необходимость изучения возможностей использования в онкопатологии не только сочетанных лучевых модальностей, но и различных методик внутри одного метода, например КУУЗИ с разными контрастными препаратами.

С помощью технологии fusion возможно получить изображение невидимых или неотчетливых очаговых поражений печени, что приводит к улучшению дифференциальной диагностики, уменьшению количества биопсий, успешному проведению необходимых биопсий, особенно при сложном доступе, а также к проведению РЧА с контролируемой достижимостью границ безопасности.

Список литературы / References

1. Schwarze V, Rübenthaler J, Marschner C, et al. Advanced Fusion Imaging and Contrast-Enhanced Imaging (CT/MRI-CEUS) in Oncology. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2821. PMID: 33007933. <https://doi.org/10.3390/cancers12102821>.
2. 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>.
3. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006; 32(9):1369-75. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031>.
4. Kloth C, Kratzer W, Schmidberger J, et al. Ultrasound 2020 — Diagnostics & Therapy: On the Way to Multimodal Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS), Microvascular Doppler Techniques, Fusion Imaging, Sonoelastography, Interventional Sonography. *Rofo*. 2021;193(1):23-32. PMID: 32731265. <https://doi.org/10.1055/a-1217-7400>.
5. Huang D, Wen B, Zhang H, et al. Ultrasound fusion imaging for improving diagnostic and therapeutic strategies of focal liver lesions: A preliminary study. *J Clin Ultrasound*. 2023;51(6):1059-1066. PMID: 37098104. <https://doi.org/10.1002/jcu.23467>.
6. Barbone GE, Bravin A, Mittone A, et al. High-spatial-resolution three-dimensional imaging of human spinal cord and column anatomy with postmortem X-ray phase-contrast micro-CT. *Radiology*. 2021;298(1):135-46. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201622>.

7. Sandulescu DL, Dumitrescu D, Rogoveanu I, et al. Hybrid ultrasound imaging techniques (fusion imaging). *World J Gastroenterol*. 2011;17(1):49-52. PMID: 21218083. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i1.49>.
8. Жуков ОБ, Щеплев ПА. Искусственный интеллект в медицине: от гибридных исследований и клинической валидации до разработки моделей применения. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(3):14-7. Zhukov O.B., Scheplev P.A. Artificial intelligence in medicine: from hybrid studies and clinical validation to development of application models. *Andrology and Genital Surgery*. 2019;20(3):14-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-2-00-00>.
9. Ewertsen C. Image fusion between ultrasonography and CT, MRI or PET/CT for image guidance and intervention — a theoretical and clinical study. *Dan Med Bull*. 2010;57(9): B4172. PMID: 20816020.
10. Jung EM, Clevert DA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and image fusion for procedures of liver interventions. *Radiologe*. 2018;58(6):538-44. PMID: 29797043. <https://doi.org/10.1007/s00117-018-0411-7>.
11. Lee MW. Fusion imaging of real-time ultrasonography with CT or MRI for hepatic intervention. *Ultrasonography*. 2014;33(4):227-39. PMID: 25036756. <https://doi.org/10.14366/usg.14021>.
12. Jung EM, Uller W, Stroszczynski C, et al. Contrast-enhanced sonography. therapy control of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiologe*. 2011;51:462-8. PMID: 21557022. <https://doi.org/10.1007/s00117-010-2101-y>.
13. Okamoto E, Sato S, Sanchez-Siles AA, et al. Evaluation of virtual CT sonography for enhanced detection of small hepatic nodules: A prospective pilot study. *Am J Roentgenol*. 2010;194(5):1272-8. PMID: 20410414. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.2294>.
14. Bo XW, Xu HX, Wang D, et al. Fusion imaging of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT or MRI before radiofrequency ablation for liver cancers. *Br J Radiol*. 2016;89(1067):20160379. PMID: 27626506. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160379>.
15. Liu J, Bao D, Xu Z, et al. Clinical value of contrast-enhanced computed tomography (CECT) combined with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for characterization and diagnosis of small nodular lesions in liver. *Pak J Med Sci*. 2021;37(7):1843-8. PMID: 34912405. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.7.4306>.
16. Lee Y, Yoon JH, Han S, et al. Contrast-enhanced ultrasonography–CT/MRI fusion guidance for percutaneous ablation of inconspicuous, small liver tumors: improving feasibility and therapeutic outcome. *Cancer Imaging*. 2024;24(1):4. PMID: 38172949. <https://doi.org/10.1186/s40644-023-00650-y>.
17. Maybody M, Stevenson C, Solomon SB. Overview of navigation systems in image-guided interventions. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013;16(3):136-43. PMID: 23993075. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.02.008>.
18. Lee MW, Lim HK, Kim YJ, et al. Percutaneous sonographically guided radio frequency ablation of hepatocellular carcinoma: causes of mistargeting and factors affecting the feasibility of a second ablation session. *J Ultrasound Med*. 2011;30(5):607-615. PMID: 21527608. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.5.607>.
19. Данзанова ТЮ, Синюкова ГТ, Гудилина ЕА и др. Значение ультразвуковой диагностики метастатического поражения печени в определении тактики хирургического лечения. *Российский онкологический журнал*. 2015;2(3):23-27.
20. Ковалева ЕВ, Синюкова ГТ, Данзанова ТЮ и др. Возможности УЗИ с применением контрастного усиления в диагностике метастазов в печени у больных колоректальным раком. *Колопроктология*. 2018;1(63):36-41. Kovaleva EV, Sinyukova GT, Danzanova TYU, et al. The possibilities of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of colorectal liver metastases (CRLM). *Coloproctology*. 2018;1(63):36-41. (In Russ.).
21. Park HS, Young JK, Mi HY, et al. Real-time contrast-enhanced sonographically guided biopsy or radiofrequency ablation of focal liver lesions using perflubrobutane microbubbles (sonazoid): value of Kupffer-phase imaging. *J Ultrasound Med*. 2015;34(3):411-21. PMID: 25715362. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.3.411>.
22. Kang TW, Min WL, Kyoung DS, et al. Added value of contrast-enhanced ultrasound on biopsies of focal hepatic lesions invisible on fusion imaging guidance. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):152-61. PMID: 28096725. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.1.152>.
23. Lee DH, Lee J. Recent advances in the image-guided tumor ablation of liver malignancies: radiofrequency ablation with multiple electrodes, real-time multimodality fusion imaging, and new energy sources. *Korean J Radiol*. 2018;19(4):545-59. PMID: 29962861. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.545>.
24. Москвичева ЛИ, Сидоров ДВ, Ложкин МВ и др. Современные методы аблации злокачественных новообразований печени. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(4): 58-71. Moskvicheva LI, Sidorov DV, Lozhkin MV, et al. Modern methods of ablation of malignant tumors of the liver. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;5(4):58-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-6>.
25. Bo XW, Xu HX, Guo LH, et al. Ablative safety margin depicted by fusion imaging with post-treatment contrast-enhanced ultrasound and pre-treatment CECT/CEMRI after radiofrequency ablation for liver cancers. *Br J Radiol*. 2017;90(1078):20170063. PMID: 28749166. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170063>.
26. Choi D, Lim HK, Kim SH, et al. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: usefulness of power Doppler US with a microbubble contrast agent in evaluating therapeutic response-preliminary results. *Radiology*. 2000;217:558-63. PMID: 11058660. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00oc07558>.
27. Salvaggio G, Campisi A, Lo Greco V, et al. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma: comparison of ultrasonography with second-generation ultrasound contrast agent and multidetector CT. *Abdom Imaging*. 2010;35(4):447-53. PMID: 19562414. <https://doi.org/10.1007/s00261-009-9551-6>.
28. Meloni MF, Andreano A, Franza E, et al. Contrast enhanced ultrasound: should it play a role in immediate evaluation of liver tumors following thermal ablation? *Eur J Radiol*. 2012;81(8):e897-902. PMID: 22658846. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.05.002>.
29. Sparchez Z, Radu P, Anton O, et al. Contrast enhanced ultrasound in assessing therapeutic response in ablative treatments of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(2):243-8. PMID: 19565061.

30. Minami Y, Kudo M. Image guidance in ablation for hepatocellular carcinoma: contrast-enhanced ultrasound and fusion imaging. *Front. Oncol.* 2021;11:593636. PMID: 33747913. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593636>.
31. Huang Q, Zeng Q, Long Y, et al. Fusion imaging techniques and contrast-enhanced ultrasound for thermal ablation of hepatocellular carcinoma — A prospective randomized controlled trial. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):1207-15. PMID: 31813295. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1687945>.
32. Singh BS, Cazacu IM, Deza CA, et al. Image fusion involving real-time transabdominal or endoscopic ultrasound for gastrointestinal malignancies: review of current and future applications. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):3218. PMID: 36553225. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123218>.
33. Манукян МШ, Базин ИС, Трякин АА. Особенности мутаций в гене KRAS в реальной клинической практике при раке поджелудочной железы. *Хирургия и онкология.* 2025;15(1):28-35. Manukyan MSh, Bazin IS, Tryakin AA. Characteristics of KRAS gene mutations in real clinical practice for pancreatic cancer. *Surgery and Oncology.* 2025;15(1):28-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-28-35>
34. Фисенко ЕП, Аллахвердиева ГФ, Данзанова ТЮ и др. Обоснование создания новой классификации оценки поверхностных лимфатических узлов US NODE-RADS (русская версия) по данным ультразвукового исследования: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. *Хирургия и онкология.* 2024;14(3):11-7. Fisenko EP, Allahverdieva GF, Danzanova TYu, et al. Rationale for creating a new classification for evaluation superficial lymph nodes US NODE-RADS (Russian version) based on ultrasound data: the consensus of experts of the Russian Association of ultrasound Diagnostics in Medicine. *Surgery and Oncology.* 2024;14(3):11-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-3-11-17>
35. Bansal S, Gui J, Merrill C, et al. Contrast-enhanced US in local ablative therapy and secondary surveillance for hepatocellular carcinoma. *Radiographics.* 2019;39(5):1302-22. PMID: 31348734. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180205>.
36. Numata K, Fukuda H, Nihonmatsu H, et al. Use of vessel patterns on contrast-enhanced ultrasonography using a perflubutane-based contrast agent for the differential diagnosis of regenerative nodules from early hepatocellular carcinoma or high-grade dysplastic nodules in patients with chronic Liver Disease. *Abdom Imaging.* 2015;40(7):2372-83. PMID: 26099473. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0489-6>.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

Information about the authors

Tatiana Yu. Danzanova, <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>;
Pavel I. Lepedatu, <https://orcid.org/0000-0001-7846-1788>;
Galina T. Sinyukova, <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>;
Sergei N. Berdnikov, <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>;
Elena A. Zubareva, <https://orcid.org/0000-0002-0193-0563>;
Ekaterina V. Kovaleva, <https://orcid.org/0000-0003-4567-9160>.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 06.04.2025.

Принята к публикации: 10.05.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patient signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Literature review.

Received: 06.04.2025.

Accepted for publication: 10.05.2025.

Published online: 26.06.2025.

РЕДКАЯ ФОРМА БОЛЕЗНИ: ДЕСМОИДНЫЙ ФИБРОМАТОЗ (ДЕСМОИД) МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Онофрийчук И.М.¹✉, Зикиряходжаев А.Д.^{1,2,3}, Михайлов С.И.¹, Олейникова В.Д.¹, Запиров Г.М.^{1,2}, Запирова С.Б.¹, Лаврова А.М.¹, Волченко Н.Н.¹, Сарибекян Э.К.¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал НИМЦ радиологии Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет); Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, с. 2

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

✉ Онофрийчук Ирина Михайловна, Shirokikh-irina1@yandex.ru

РЕФЕРАТ

В статье представлены клинические случаи редкой формы патологических новообразований — десмоидного фиброматоза молочной железы. Отражена этиология и патогенез заболевания, клинико-морфологические особенности, диагностика и тактика лечения заболевания. Широко освещены клинические примеры из практики хирурга-онколога.

Десмоидный фиброматоз (ДФ) — это агрессивное неметастазирующее мезенхимальное образование, возникающее из мышечно-апоневротических структур. На долю ДФ приходится от 0,03 % до 0,1 % солидных опухолей и 3 % мезенхимальных опухолей. Среди патологий молочной железы данное новообразование встречается еще реже (0,2 %). В связи с редкостью такой патологии, не всегда клиницистам удается правильно интерпретировать диагностическую картину и распознать заболевание. Также не до конца понятны этиология и патогенез заболевания, в связи с чем нет стандартов лечения десмоидного фиброматоза. Хирургическое лечение остается основным. Чтобы уменьшить частоту рецидивирования заболевания, хирургу необходимо достигнуть чистых краев резекции. В качестве альтернативного вида лечения дополнительно могут быть рассмотрены лучевая терапия, гормональная терапия, таргетная терапия, химиотерапия. При достижении чистых краев резекции в качестве дальнейшего лечения рассматривается строгое динамическое наблюдение пациента.

Ключевые слова: десмоидный фиброматоз, молочная железа, десмоид, редкие патологии

Для цитирования: Онофрийчук И.М., Зикиряходжаев А.Д., Михайлов С.И., Олейникова В.Д., Запиров Г.М., Запирова С.Б., Лаврова А.М., Волченко Н.Н., Сарибекян Э.К. Редкая форма болезни: десмоидный фиброматоз (десмоид) молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):103-112.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-103-112>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | CLINICAL CASES

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-103-112>

RARE DISEASE: BREAST DESMOID-TYPE FIBROMATOSIS

Irina M. Onofriychuk¹✉, Aziz D. Zikiryahodzhayev^{1,2,3}, Stanislav I. Mikhailov¹, Oleynikova V.D.¹, Gadgimyrad M. Zapirov², Samira B. Zapirova¹, Anastasiya M. Lavrova¹, Nadegda N. Volchenko, Eric K. Saribekyan¹

¹ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre;

3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, Russia, 25284

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 build. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russia 119048

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

✉ Irina M. Onofriychuk. Shirokikh-irina1@yandex.ru

ABSTRACT

The article presents a rare form of pathological neoplasms — breast desmoid type fibromatosis. There are etiology and pathogenesis of the disease, clinical and morphological features, diagnostics and tactics of treatment of the disease. Widely covered clinical examples from the practice of a surgeon-oncologist.

Desmoid fibromatosis (DF) is an aggressive non-metastatic mesenchymal formation that arises from muscloponeurotic structures. DF accounts for 0.03 % to 0.1 % of solid tumors and 3 % of mesenchymal tumors. Among breast pathology, this neoplasm is even rarer (0.2 %). Due to the rarity of such pathology, clinicians are not always able to correctly interpret the diagnostic picture and recognize the disease. The etiology and pathogenesis of the disease are also not fully understood, and therefore there are no standards for the treatment of desmoid fibromatosis. Surgical treatment remains the main one. To reduce the frequency of recurrence of the disease, the surgeon needs to achieve clean edges of the resection. Radiation therapy, hormone therapy, targeted therapy, and chemotherapy may additionally be considered as an alternative type of treatment. When the clean edges of the resection are reached, strict dynamic monitoring of pa is considered as further treatment.

Key words: desmoid fibromatosis, breast, desmoid, rare pathologies

For citation: Onofriychuk I.M., Zikiryahodzhayev A.D., Mikhailov A.I., Oleynikova V.D., Zapirov G.M., Zapirova S.B., Lavrova A.M., Volchenko N.N., Saribekyan E.K. Rare Disease: Breast Desmoid-Type Fibromatosis. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):103-112. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-103-112>

Введение

Десмоидный фиброматоз (ДФ) — это агрессивное неметастизирующее мезенхимальное образование, возникающее из мышечно-апоневротических структур. На долю ДФ приходится от 0,03 % до 0,1 % солидных опухолей и 3 % мезенхимальных опухолей. Микроскопических признаков злокачественности у ДФ нет, также они никогда не дают метастазов, однако данные образования склонны к частому рецидивированию и агрессивному местному росту [1]. Среди пациентов с ДФ примерно 80 % составляют люди социально активного возраста, обычно от 20 до 40 лет [2]. ДФ разделяют на четыре группы: абдоминальные, интраабдоминальные, экстраабдоминальные и мультифокальные [3]. Среди патологии молочных желез десмоидный фиброматоз составляет 0,2 % [4]. Агрессивный местный рост опухоли, а также рецидивы и повторные, порой травмирующие хирургические вмешательства становятся причиной значительного ухудшения качества жизни, вплоть до утраты трудоспособности и глубокой инвалидности.

Этиология и патогенез десмоидного фиброматоза

Природа возникновения таких новообразований до конца не ясна. Причина недостаточной изученности патогенеза ДФ заключается в низкой частоте этой опухоли в популяции, всего встречается 5–6 случаев ДФ на миллион жителей в год [5], а частота такой патологии в молочной железе еще меньше. Патофизиология фиброматоза может быть вызвана дисфункциональной гормональной зависимостью местных фибробластов или генетическим расстройством в регуляции поля роста фибробластов.

Существует ряд данных о том, что ДФ возникает вследствие мутации в гене APC или появления β-катенина в онкогене CTNNB1 [6]. β-катенин является компонентом комплекса Е-кадгерин / β-катенин / α-катенин и играет роль в регуляции боковой кластеризации и стабилизации кадгеринов на клеточной мембране. Еще одной важной функцией β-катенина является участие в передаче сигнала по Wnt/β-катениновому сигнальному пути. Фосфорилированный β-катенин распознается убиквитинлигазой, содержащей β-TrCP, которая добавляет убиквитины к Lys19 и Lys49, тем самым инициируя деструкцию β-катенина в протеасомах. Это позволяет поддерживать низкий уровень цитоплазматической концентрации β-катенина в отсутствие Wnt-стимуляции. При наличии мутации в 3-ем экзоне гена CTNNB1 нефосфорилированный β-катенин начинает накапливаться в цитоплазме. Затем накопленный β-катенин перемещается в ядро, где взаимодействует с ДНК-связывающими

белками из семейства Tcf/LEF. В совокупности они активируют транскрипцию «канонических» (β-катенинзависимых) генов Wnt-зависимого сигнального пути. В результате чего возникает дисрегуляция в Wnt-пути. Поскольку ДФ чаще встречается у женщин, особенно во время беременности, было сделано предположение о потенциальной роли эстрогена в патогенезе ДФ [7].

Основными факторами риска возникновения ДФ являются различные травмы молочных желез. Причиной трансформации в данном случае становятся активные процессы репарации с участием мезенхимальных стволовых клеток. Как ряд факторов риска следует отметить гормональные сбои, беременность, а также предшествующие хирургические вмешательства. В этом случае ДФ, как правило, возникает в области послеоперационного рубца. Имеются работы, которые утверждают, что наличие эндопротезов после аугментационной маммопластики также может рассматриваться как фактор риска [8].

Клинико-диагностические особенности десмоидного фиброматоза молочной железы

Клинически ДФ молочной железы представляет собой быстро растущие, глубоко расположенные в паренхиме, как правило безболезненное, плотное образование. ДФ может проявляться симптомом умбиликации или площадки [9]. На ранних стадиях развития новообразования его сложно заметить пациенту при самопальпации, так как образование произрастает из мышечно-апоневротических структур и расположено глубоко на большой грудной мышце.

ДФ характеризуются высокой частотой рецидивов и требуют комплексного лечения. Радиологические признаки десмоида молочной железы неспецифичны, при маммографическом и ультразвуковом исследовании часто проявляются признаки, схожие с злокачественным процессом [10]. Более широкими возможностями для диагностики обладает магнитно-резонансная томография.

Однако диагностика, основанная только на визуализации, невозможна из-за инфильтратного характера ДФ, часто приводящего к неправильному диагнозу. При выявлении десмоида молочной железы следует обязательно оценить наличие инвазии. Как правило, распространение процесса происходит в грудные мышцы, именно поэтому следует проводить пристальную диагностику с помощью дополнительного КТ-исследования. На компьютерной томограмме фиброма изоденсна скелетным мышцам и содержит неомогенные очаги, миксоидные либо содержащие коллаген. При контрастировании опухоль становится хорошо заметной в связи с богатой васкуляризацией. Контраст позволяет

выявить границы, разделяющие фиброму и жировую ткань. Для дополнительной визуализации возможно использовать ПЭТ/КТ [11].

Основным стандартом в постановке диагноза является патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование материала. При микроскопическом исследовании ДФ в значительной степени напоминают фибробласты — они имеют веретенообразную форму и разделены коллагеновым матриксом. Среди клеток могут встречаться единичные атипичные, плеоморфные или гиперхромные элементы. Пересекающиеся пучки коллагена и клетки формируют плотные опухоли, которые не имеют псевдокапсулы. Инфильтративный рост ДФ наиболее выражен на границе с мышечной тканью. В некоторых случаях можно обнаружить участки кальцификации [12].

Иммуногистохимическое исследование показывает, что ДФ положительно окрашиваются на Р-катенин, в то время как отрицательно для десмина, CD34, c-kit и S-100. В некоторых случаях также может быть выявлена экспрессия циклооксигеназы-2 и Р-эстрогеновых рецепторов. Обычно пролиферативный индекс Ki-67 остается на низком уровне [7].

Лечение десмоидного фиброматоза молочных желез

Помимо диагностических проблем, не меньшим поводом для дискуссии является вопрос лечения таких больных. В настоящее время в мире стандартным подходом к лечению ДФ считается хирургический метод. Выполнение резекции молочной железы с соблюдением отступов от края резекции является одним из возможных вариантов хирургического лечения, однако даже при достижении отрицательного края по результатам планового гистологического исследования частота рецидивов составляет в среднем 16–39 % [13]. В случае повторных рецидивов, большого размера опухоли или в случае затруднительной постановки окончательного диагноза, рекомендуется выполнить мастэктомию с и без реконструкции молочных желез.

Наряду с традиционным для опухолей мягких тканей хирургическим методом в лечении ДФ применяют лучевую терапию, химиотерапию, гормонотерапию, нестероидные противовоспалительные средства, иммунотерапию и ряд других методов [14]. На сегодняшний день считается, что химиотерапия не приносит эффективных результатов лечения ДФ, однако Notably et al [15] продемонстрировали хорошие результаты с регрессией опухолевого узла, используя такие препараты как доксорубин в сочетании с мелоксикамом. Также описано успешное применение комбинированных схем лечения, включающих циклофосфамид, доксо-

рубицин, митомицин, цисплатин, ифосфамид, этопозид [16].

Также широко изучается опыт применения таргетной терапии для лечения десмоидов. Так, немецкая группа исследователей изучала применение иматиниба у пациентов с неоперабельными десмоидными опухолями [17]. В исследовании приняли участие 19 пациентов, и было обнаружено, что, несмотря на отсутствие у пациентов мутаций c-kit and PDGFR/PDGFR-beta, опухоль осталась в стадии ремиссии в 65 % случаев через 6 месяцев после приема препарата.

Эффективность гормональной терапии на данный момент остаётся спорным вопросом в лечении ДФ. Ряд исследований демонстрирует прекращение роста, частичный или полный регресс заболевания при приеме тамоксифена [18].

Что касается лучевой терапии, то согласно данным ряда авторов [19], хирургическое вмешательство в сочетании с лучевой терапией демонстрирует наилучшие показатели выживаемости. Однако есть мнение, что лучевую терапию применяют в случае неоперабельного ДФ.

Собственный опыт

Клинический случай № 1

Представляем клинический случай десмоида молочной железы у пациентки 60 лет. Из анамнеза известно, что при профилактическом обследовании в МНИОИ им. П.А. Герцена в апреле 2024 г. выявлено образование в правой молочной железе, за год до этого был ушиб молочной железы. По данным морфологического исследования (биопсия) выявлена картина десмоидной опухоли. Пациентка комплексно обследована, другой очаговой патологии не выявлено.

Местный статус: молочные железы, симметричны, птозированы. Кожа, сосково-ареолярный комплекс с обеих сторон не изменены, видимых выделений из сосков нет. При пальпации левой молочной железы четкие узловые образования не определяются; справа в проекции верхненаружного квадранта определяется плотное малоподвижное образование. При пальпации регионарных зон: в правой и левой подмышечной, обеих надключичных и подключичных областях увеличенные, измененные лимфатические узлы не определяются (рис. 1).

Маммография: картина нерезко выраженной фиброзной мастопатии (рис. 2, 3). Преобладают инволютивные изменения. В верхне-наружном квадранте правой молочной железы, на уровне 11 см от соска, определяется образование неправильной формы размерами 2,5×1,8 см.

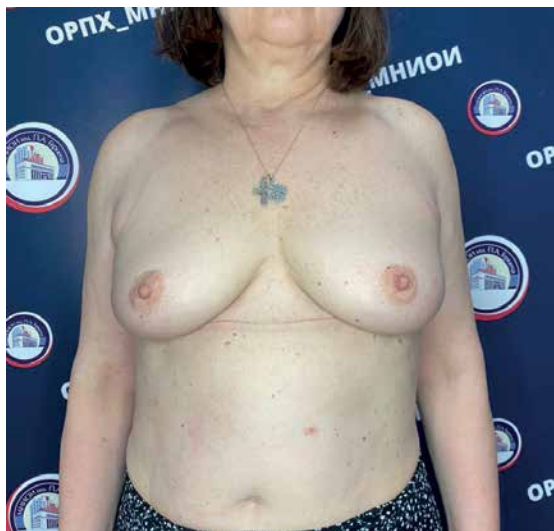


Рис. 1. Вид пациентки до операции
Fig. 1. Pre-op

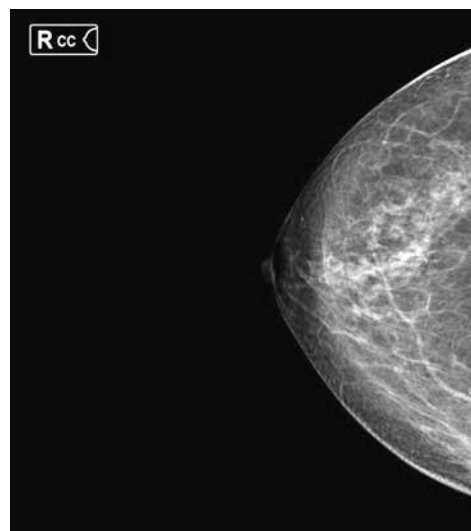


Рис. 2. Маммография справа, прямая кранио-каудальная проекция (при прямой проекции образование не попадает в изображение)

Fig. 2. Mammography, craniocaudal projection (the tumor is not included in the image on this projection)



Рис. 3. Маммография справа, косая медиально-латеральная проекция (визуализируется образование в верхне-наружном квадранте)

Fig. 3. Mammography, medial-lateral projection (the tumor is visualized in the upper-outer quadrant)

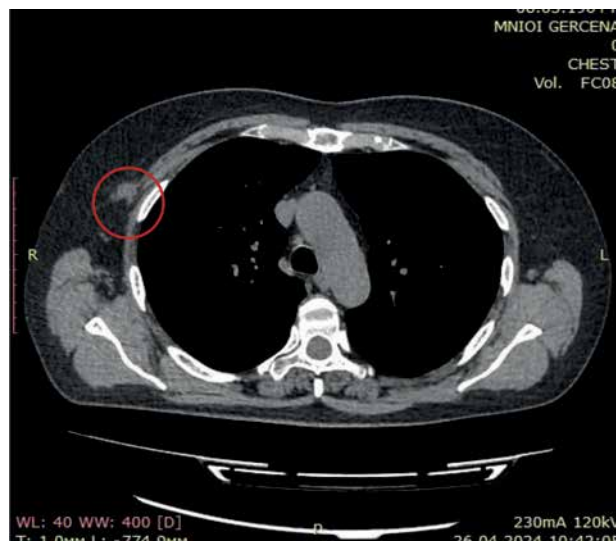


Рис. 4. Изображение КТ-среза с образованием в молочной железе, плотно прилежащим к большой грудной мышце

Fig. 4. CT-image (breast tumor tightly adjacent to the pectoralis major muscle)

Ультразвуковое исследование молочных желез: картина фиброзно-жировой инволюции. В верхне-наружном квадранте правой молочной железы выявлено гипозэхогенное образование неправильной формы размерами 2×1,7 см. Лимфатические узлы в аксиллярной области без видимых структурных изменений.

КТ органов грудной клетки (с контрастированием): кпереди от большой грудной мышцы справа по латеральному краю отмечается узловое уплотне-

ние, размерами 12×1×9,6 мм, накапливающее контрастный препарат (рис. 4).

Пациентка обсуждена на онкологическом консилиуме в составе десмоидной группы МНИОИ им. П.А. Герцена. Рекомендовано хирургическое лечение — резекция правой молочной железы с последующим обсуждением тактики лечения и наблюдения соответственно плановому гистологическому исследованию. Перед операцией пациентке выполнена стереотаксическая разметка под кон-



Рис. 5. Вид на операционном столе перед операцией сверху

Fig. 5. Pre-op before surgery



Рис. 6. Вид на операционном столе сбоку

Fig. 6. Pre-op before surgery from the side



Рис. 7. Выделение сектора молочной железы с образованием (опухолевый узел расположен непосредственно на большой грудной мышце)

Fig. 7. Isolation of a sector of the breast with tumor (the tumor node is located directly on the pectoralis major muscle)

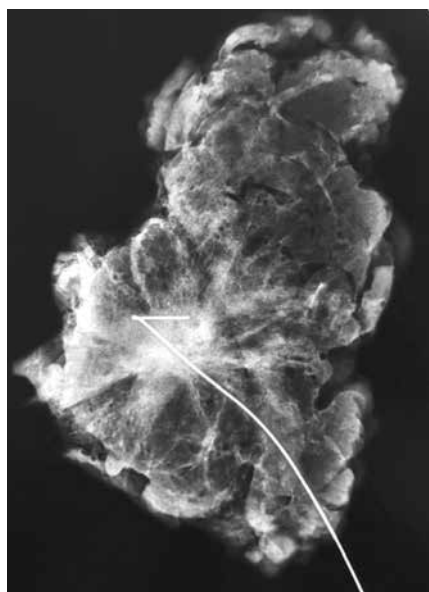


Рис. 8. Рентген-контроль сектора правой молочной железы после удаления

Fig. 8. XR controle of the breast sector with tumor node

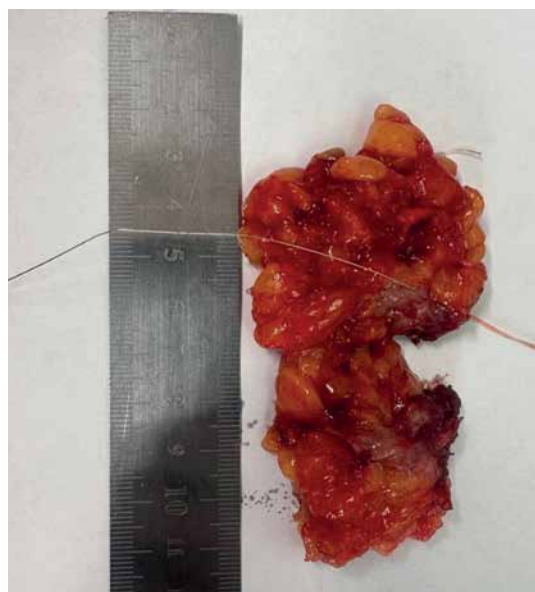


Рис. 9. Макроскопическое исследование. Сектор правой молочной железы с образованием

Fig. 9. Macroscopic study. The breast sector with tumor node

тролем маммографии. Этапы операции представлены на фото ниже (рис. 5–11).

Заключение по морфологическому исследованию операционного материала (макро- и микроскопическое описание): образование размерами 1,5×1×0,7 см. Опухоль представлена широкими переплетающимися пучками соединительной ткани сухожильного типа, сформированными вытянутыми клетками без четких признаков клеточной и ядерной атипии. В ядрах большинства клеток

видны заметные ядрышки (рис. 12, 13). В строме опухоли среди пучков веретеновидных клеток определяются тонкостенные кровеносные сосуды капиллярного типа с периваскулярной умеренно выраженной лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрацией, примесью немногочисленных сегментоядерных лейкоцитов. Также видны немногочисленные «зажатые» атрофичные поперечно-полосатые мышечные волокна (рис. 14). Опухоль инфильтрирует прилежащие поперечно-полосатые мышцы,



Рис. 10. Досечение мышечного фрагмента, ближнего к образованию
Fig. 10. Excision of the muscle fragment closest to the tumor node



Рис. 11. Установка танталовой скрепки в ложе удаленной опухоли
Fig. 11. Installation of a tantalum clip in the place of the removed tumor

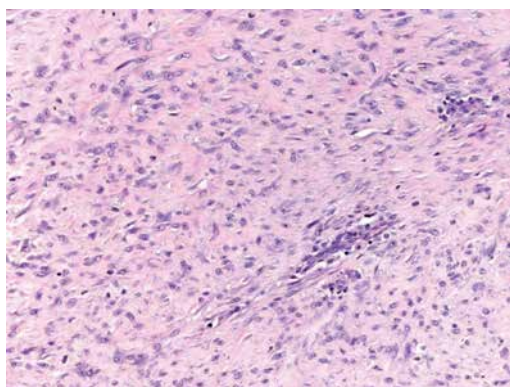


Рис. 12. Пучки соединительной ткани сухожильного типа
Fig. 12. Bundles of tendon-type connective tissue

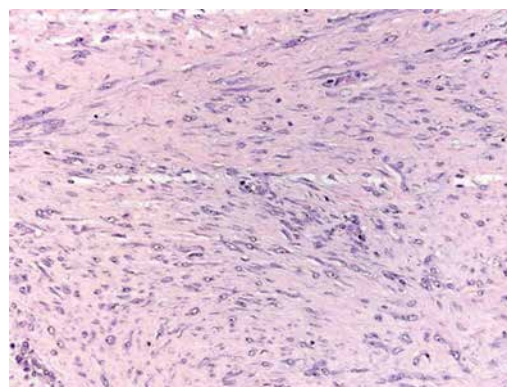


Рис. 13. Пучки соединительной ткани сухожильного типа
Fig. 13. Bundles of tendon-type connective tissue

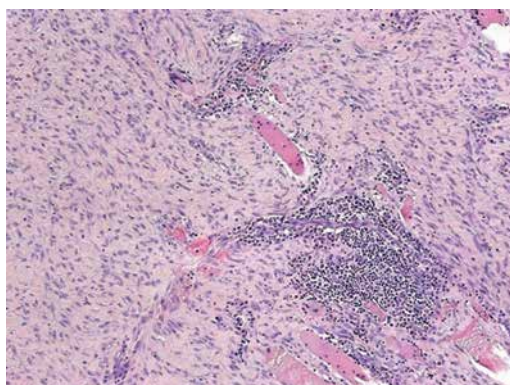


Рис. 14. Атрофичные поперечно-полосатые мышечные волокна
Fig. 14. Atrophic striated muscle fibers

часть волокон которых в состоянии атрофии, с наличием очагово выраженной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации в данной зоне (рис. 15). Опухоль инфильтрирует прилежащую ткань мо-

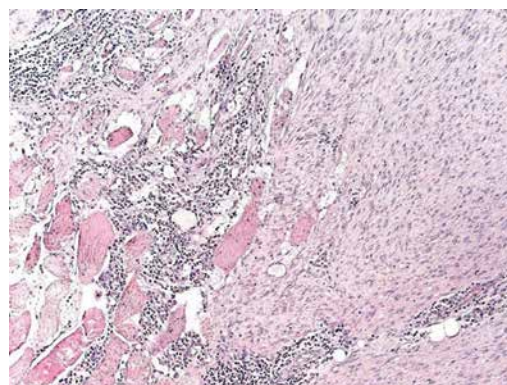


Рис. 15. Лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация
Fig. 15. Lymphoid-plasmacytic infiltration

лочной железы, представленную преимущественно жировой клеткой и немногочисленными протоковыми структурами с пролиферацией эпителия без атипии (рис. 16).

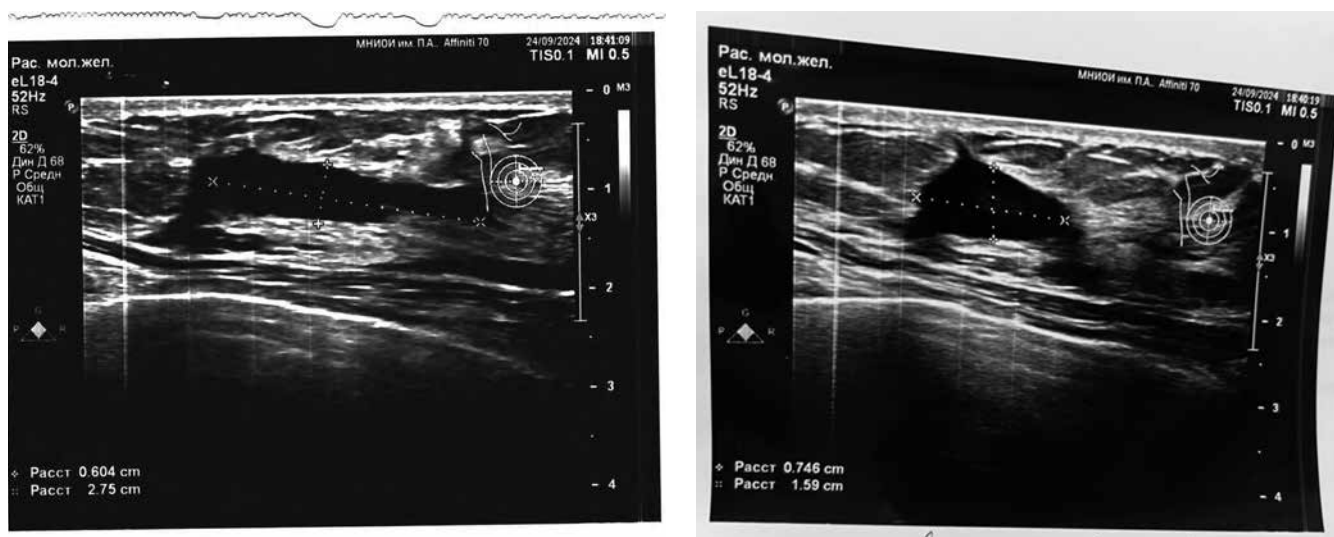


Рис. 16. Ультразвуковая картина новообразования

Fig. 16. Ultrasound image of the tumor

ИГХ: Рецепторы эстрогена: отсутствие экспрессии в веретеновидных клетках новообразования. Рецепторы прогестерона: отсутствие экспрессии в веретеновидных клетках новообразования. B-catenin: позитивная ядерная экспрессия веретеновидных клеток. p40: отсутствие экспрессии в веретеновидных клетках новообразования. panCK: отсутствие экспрессии в веретеновидных клетках новообразования. CK5: отсутствие экспрессии в веретеновидных клетках новообразования. Desmin: позитивная ядерная экспрессия умеренной/высокой интенсивности 80 % клеток новообразования.

Заключение: Десмоидный фиброматоз молочной железы.

Пациентка повторно обсуждена на онкологическом консилиуме в составе десмоидной группы МНИОИ им. П.А. Герцена. Учитывая чистые края резекции, рекомендовано динамическое наблюдение.

Клинический случай № 2

Представляем клинический случай десмоида молочной железы у пациентки 19 лет. Пациентка самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе. По данным биопсии: веретеноклеточная опухоль с формированием коротких пучков, три митоза в 10п/з×40, наличием единичных протоковых структур в ней. Морфологическая картина подозрительна в отношении листовидной опухоли. ИГХ: B-catenin — положительная экспрессия опухолевыми клетками, картина десмоидного фиброматоза. Травм не было, наследственность не отягощена. Беременности не было.

Местный статус: при пальпации на границе внутренних квадрантов правой молочной железы, занимая практически ее половину, пальпируется плотное подвижное образование. В левой молочной железе и региональных зонах без патологических

новообразований. Принято решение о хирургическом лечении с целью определения дальнейшей тактики лечения после получения результатов операционного материала.

УЗИ молочных желез: структура молочных желез однородная с преобладанием железистой ткани, на фоне которой справа определяется жидкостное образование с нечеткими контурами овальной формы 15×7×27 мм с наличием пристеночного гипоэхогенного компонента, занимающего 80 % внутикоистозного пространства (рис. 16). При доплерографии определяются локусы кровотока в образовании. При УЗИ аксиллярных областей увеличенные л/узлы не выявлены.

Заключение по морфологическому исследованию операционного материала (макро- и микроскопическое описание): образование размерами 1,5×1×1 см. Микроскопическая картина фиброматоза, вероятно десмоидного типа.

Пациентка повторно обсуждена на онкологическом консилиуме в составе десмоидной группы МНИОИ им. П.А. Герцена. Учитывая чистые края резекции, рекомендовано динамическое наблюдение.

Клинический случай № 3

Представляем клинический случай десмоида молочной железы у пациентки 65 лет. Пациентка самостоятельно обнаружила образование в складке левой молочной железы год назад, в стороннем онкологическом учреждении выполнена резекция молочной железы, по данным операционного материала картина десмоида молочной железы, позитивные края резекции. Далее пациентке отказали от повторной операции в связи с техническими сложностями, рекомендовано наблюдение. Через год обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с пальпируемым образованием в области послеоперацион-



Рис. 17. Вид пациентки до операции (образование в субмаммарной складке)

Fig. 17. Pre-op (tumor in the submammary fold)

ного рубца (рис. 17). Комплексно обследована. По данным биопсии: Травм не было, наследственность не отягощена.

КТ грудной клетки: под левой молочной железой по ходу послеоперационного рубца в проекции ориентировочно VII ребра (ребро интактно) визуализируется образование неоднородной структуры, с достаточно четкими неровными контурами размерами 37×19×37 мм.

УЗИ молочных желез: при сканировании вдоль послеоперационного рубца кожа без особенностей, подкожно-жировая клетчатка нормальной эхогенности и структуры. В толще визуализируются четыре неправильно-овальной формы гиперэхогенные образования, с четкими ровными контурами,

гомогенной структуры с гиперэхогенными локусами, расположенными центрально. В режиме ЭДК кровотока не дифференцируется. Размеры образований 15×4,5, 8×5 мм и меньше (рис. 18). На 6 часах (по условному циферблату относительно молочной железы) визуализируется узловое образование с четкими ровными контурами, прилежит к мышцам грудной клетки, форма овальная. Структура неоднородная, за счет линейных горизонтальной ориентированных включений. Размеры образования 36×32×20 мм. Кровоток в режиме ЭДК не выявлен интранодулярно, единичные локусы по периферии.

Пациентка обсуждена на онкологическом консилиуме в составе десмоидной группы МНИОИ им. П.А. Герцена. Рекомендовано повторное хирургиче-

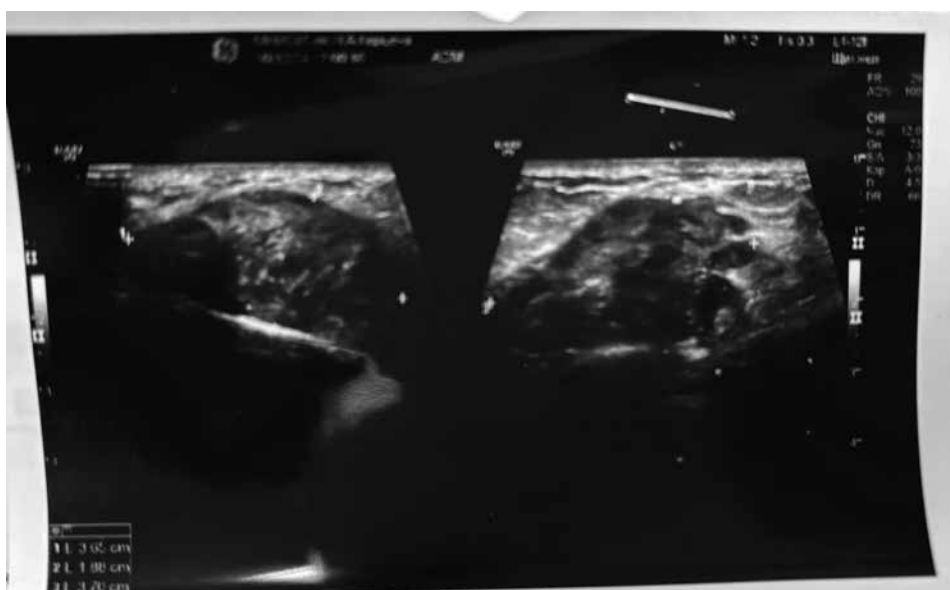


Рис. 18. Ультразвуковая картина новообразований (два образования)

Fig. 18. Ultrasound image of the tumor (two tumor nodes)

ческое лечение — мастэктомия слева с последующим обсуждением тактики лечения и наблюдения соответственно плановому гистологическому исследованию.

Обсуждение

Десмоидный фиброматоз является редкой патологией молочных желез, в связи с чем можно столкнуться с ошибочной оценкой клинической картины. Кроме того, он имеет множество клинических, радиологических и патологических сходств с злокачественными опухолями молочной железы. Действительно, ДФ можно спутать со злокачественными образованиями, такими как: фибросаркома, аденокарцинома молочной железы, веретенноклеточная метастатическая карцинома. Дифференциальная диагностика также включает в себя доброкачественные опухоли молочной железы, такие как: миофибробластома, филоидная опухоль, дерматофибросаркома.

Золотым стандартом диагностики ДФ является морфологическое исследование. Десмоид развивается из моноклональной фибробластной или миофибробластной пролиферации клеток, организованной в клеточных пучках, окруженных обильной фиброзной стромой. Для дифференцировки ДФ от других заболеваний рекомендуется использовать иммуногистохимическое исследование, при котором внутриядерное иммуноокрашивание β -катенина примерно в 80 % случаев положительно.

Лечение в основном основано на хирургическом удалении опухоли. Целью лечения является достижение отрицательных краев резекции (R0). Положительные края резекции (R1) допустимы, если опухоль глубоко инфильтрирует мышцы, и резекция не может быть выполнена по каким-либо техническим причинам. Несмотря на высокий уровень рецидивов (от 20 % до 40 %) после операции, хирургическое лечение в таком случае остается основным вариантом лечения.

На данный момент в случае, когда опухоль имеет бессимптомное течение, рекомендуется динамическое наблюдение. Клиническое обследование и визуализация должны проводиться с интервалом в 3 месяца.

В последнее время в диагностике ДФ достигнут определенный прогресс, но необходимо усовершенствовать возможные методы лечения, в частности, путем проведения большего числа рандомизированных контролируемых исследований и проспективных исследований, а также разработки точных критериев диагностики при постановке диагноза. В результате чего можно снизить риски рецидивирования и улучшить результаты лечения данной патологии.

Список литературы / References

1. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2587-93. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0586-2>
2. Hennuy C, Defrère P, Maweja S, et al. Bilateral breast desmoid-type fibromatosis, case report and literature review. *Gland Surg*. 2022;11(11):1832-41. <https://doi.org/10.21037/gs-22-271>
3. Новикова ОВ. Половые гормоны в этиологии, патогенезе и лечении десмоидных фибром [диссертация]. Москва (Россия): «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2020.
Novikova OV. Sex hormones in the etiology, pathogenesis and treatment of desmoid fibroids [dissertation]. Moscow (Russia): "P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute"; 2020 (In Russ.).
4. Wu M, Hughes TM, Edirimanne S, Ngui N. Breast Desmoid Tumours: A Review of the Literature. *Breast J*. 2024; 2024:5803290. <https://doi.org/10.1155/2024/5803290>
5. Mangla A, Agarwal N, Schwartz G. Desmoid Tumors: Current Perspective and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2024;25(2):161-75. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01177-5>
6. Tao Y, Zeng K, Wan X, et al. Rare desmoid-type fibromatosis of the breast in young female patients: a description of three cases and literature analysis. *Quant Imaging Med Surg*. 2024;14(4):3194-203. <https://doi.org/10.21037/qims-23-1586>
7. Ядрина АВ, Карпенко ВЮ, Новикова ОВ и др. Прогностические факторы рецидивов при хирургическом лечении десмоидных фибром туловища и конечностей. Исследования и практика в медицине. 2019;6(1):21-32.
Yadrina AV, Karpenko VYu, Novikova OV, et al. Prognostic factors of relapses in surgical treatment of desmoid fibromas of the trunk and extremities. *Research and Practice in Medicine*. 2019;6(1):21-32 (In Russ.).
8. Kangas-Dick A, Ali M, Poss M, et al. Diagnosis and Management of Desmoid Fibromatosis of the Breast. *World J Oncol*. 2024;15(3):394-404. <https://doi.org/10.14740/wjon1844>
9. Jang J, Cavallo K, Lee J. Complex Surgical Management of Extensive Chest-Wall Desmoid Fibromatosis. *Cureus*. 2024;16(10):e71670. 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.7167>
10. Mittal M, Pillai S, Monappa V, et al. Desmoid fibromatosis-a diagnostic dilemma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(6):3269-78. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08558-4>
11. Кострыгин А К. Современные подходы в хирургическом лечении пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации [диссертация]. Москва (Россия): Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена; 2018.
Kostrygin AK. Modern approaches to surgical treatment of patients with desmoid fibromas of abdominal localization [dissertation]. Moscow (Russia); 2018. (In Russ.).
12. Huang K, Wang CM, Chen JG, et al. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. *Am J Surg*. 2014;207(6):847-54. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.08.007>
13. Bouab M, Harit A, Boufettal H, et al. Desmoid fibromatosis of the breast occurring after breast reduction surgery mim-

- icking a carcinoma: A rare case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103526. 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103526>
14. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol*. 2017;28(10):2399-2408.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx323>
 15. Notably, Gega M, Yanagi H, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2006; 24(1):102-5.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1923>
 16. Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. *Cancer*. 2003; 97(4):1134-1135.
<https://doi.org/10.1002/cncr.11189>
 17. Kangas-Dick A, Ali M, Poss M, et al. Diagnosis and Management of Desmoid Fibromatosis of the Breast. *World J Oncol*. 2024; 15(3):394-404.
<https://doi.org/10.14740/wjon1844>
 18. Kangas-Dick A, Ali M, Poss M, et al. Diagnosis and Management of Desmoid Fibromatosis of the Breast. *World J Oncol*. 2024; 15(3):394-404.
<https://doi.org/10.14740/wjon1844>
 19. Nuytens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer*. 2000; 88(7):1517-1523.

Вклад авторов

Онофрийчук (Широких) Ирина Михайловна — принимала участие в лечении пациентов, автор статьи.
Зикиряходжаев Азиз Дильшодович — руководитель отделения, принимал участие в лечении пациентов, соавтор статьи.
Михайлов Станислав Игоревич, Олейникова Виктория Дмитриевна — принимал участие в лечении пациентов, написании статьи.

Запиров Гаджимурад Магомедович — принимал участие в лечении пациентов, соавтор статьи.
Запирова Самира Бадрузамановна — принимала участие в диагностике заболевания пациентов, соавтор статьи.
Лаврова Анастасия Михайловна — принимала участие в диагностике заболевания пациентов, соавтор статьи.
Волченко Надежда Николаевна — принимала участие в диагностике заболевания пациентов, соавтор статьи.
Сарибекян Э.К. — принимал участие в диагностике заболевания пациентов, соавтор статьи.

Authors' contributions

Irina M. Onofriychuk (Shirokikh) — participated in the treatment of patients, author of the article.
Aziz D. Zikiryakhodzhaev — head of the department, participated in the treatment of patients, co-author of the article.
Stanislav I. Mikhailov, Victoria D. Oleynikova.- participated in the treatment of patients, writing the article.
Gadzhimurad M. Zapirov — participated in the treatment of patients, co-author of the article.
Samira B. Zapirova — participated in the diagnosis of the disease of patients, co-author of the article.
Anastasia M. Lavrova — participated in the diagnosis of the disease of patients, co-author of the article.
Nadezhda N. Volchenko — participated in the diagnosis of the disease of patients, co-author of the article.
Eric K. Saribekyan — participated in the diagnosis of the disease of patients, co-author of the article.

Information about the authors

Irina M. Onofriychuk (Shirokikh),
<https://orcid.org/0000-0003-1742-3205>
Aziz D. Zikiryakhodzhaev, <https://orcid.org/0000-0001-7141-25-02>
Stanislav I. Mikhailov, <https://orcid.org/0000-0003-4022-6963>
Victoria D. Oleynikova, <https://orcid.org/0000-0002-1304-6046>
Gadzhimurad M. Zapirov, <https://orcid.org/0000-0002-3171-8731>
Samira B. Zapirova, <https://orcid.org/0000-0001-7154-3326>
Anastasia M. Lavrova, <https://orcid.org/0000-0002-8668-6108>
Nadezhda N. Volchenko, <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>
Eric K. Saribekyan, <https://orcid.org/0000-0002-1559-1304>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Клинический случай.

Поступила: 20.01.2025.

Принята к публикации: 04.03.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Case report.

Received: 20.01.2025.

Accepted for publication: 04.03.2025.

Published online: 26.06.2025.

**JOSEF RÖSCH: К СТОЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
(27.04.1925 – 17.01.2016)****Таразов П.Г.¹, Рыжков В.К.²**¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Доктор Josef Rösch родился в Чехии в городе Пльзень в 1925 г. Закончил медицинский факультет Пражского университета в 1950 г. и свою карьеру врача осуществлял в качестве служащего в Чешской армии.

Josef Rösch уже в те годы интересовался сосудистыми исследованиями. Известна его пионерская работа вместе с коллегой и другом Brett по исследованию изменений системы воротной вены при портальной гипертензии. Затем опубликовал две книги, одна из которых была посвящена спленопортографии и очень понравилась одному из основоположников интервенционной радиологии выдающемуся врачу и ученому Charles Dotter. В 1963 г. после личной встречи в Праге Dotter пригласил его на одногодичную стажировку в Oregon Health Sciences University (OHSU) в США по профилю диагностической радиологии для проведения исследований сосудистой системы. Получить разрешение было непросто: в то время Josef Rösch был военнослужащим в звании подполковника.

Ученые плодотворно сотрудничали и опубликовали несколько совместных научных статей. Dotter настоятельно рекомендовал Josef Rösch продолжить карьеру в OHSU, для чего добился продления его научной командировки еще на 2 года.

После событий лета 1968 г., связанных с введением войск стран Варшавского договора в Чехословакию («Пражская весна»), Josef Rösch принял решение не возвращаться и остаться в США. Он был поддержан Charles Dotter и благодаря огромному авторитету и влиянию последнего ему была выдана бессрочная лицензия на медицинскую врачебную практику. До сих пор это остается исключительным и единственным случаем в практике медицинской сертификации в США, во многом связанным с очень высокой квалификацией доктора Rösch. Сотрудники института неоднократно отмечали его выдающиеся мануальные рентгенохирургические навыки.



Внимательно наблюдайте за манипуляционной работой коллег: это позволит лучше понять, как делать хорошо, а как плохо.

Josef Rösch

Если катетеризация не удастся больше 5 минут – замените катетер или руки.

Josef Rösch

Весьма примечательным эпизодом после отказа вернуться в Чехословакию явилось воссоединение с семьей. После оккупации страны его семья не имела возможности выезда за рубеж. Друзья по обе стороны границы сумели организовать поездку супруги Bohunka, старшей дочери Eva и сына Joch в горы для лыжных прогулок и помогли в пересечении границы с Австрией.

В силу различных внутриуниверситетских политических течений и противоборств Josef Rösch вынужден был в начале 1970-х гг. несколько лет работать в соседнем штате Лос-Анджелес и затем вернуться в Портланд (Орегон).

Josef Rösch известен многими пионерскими инновациями в области сосудистых исследований и малоинвазивных методов исследования. Еще в 1969 г. он предложил выполнять внутрипеченочный анастомоз между правой ветвью воротной вены и правой печеночной веной для лечения портальной гипертензии (ТИПС). В силу отсутствия стентов он предложил укреплять стенки канала в печени отрезком металлической трубки, что оказалось технически невыполнимым и пришлось ждать 20 лет, когда появились на-

дежные внутрисосудистые устройства с разрешением для клинической практики. Примечательно, что несколько хирургических журналов отвергли эту первую рукопись с рецензиями о невозможности такой операции; статью опубликовал журнал Radiology.

**Не обязательно делать 100 или 200 процедур, чтобы освоить новый метод.
Сделайте 20 с умом, тщательно продумав, и вы будете иметь представление
об эффективности, технической сложности и возможных осложнениях.**

Josef Rösch

Rösch предложил новые формы нескольких катетеров для висцеральной ангиографии. Совместно с выдающимся исследователем Cezare Gianturco разработал и внедрил стент для эндососудистых и эндо-билиарных лечебных вмешательств. Им были предложены методы лекарственной провокации желудочно-кишечных кровотечений в случаях, когда на период выполнения ангиографической диагностики такие кровотечения прекращались и локализация поражения не могла быть выявлена. Совместно с A. Thurmond разработал инструменты и методику трансцервикальной реканализации окклюзированных маточных труб.

Josef Rösch активно публиковался, участвовал в работе научных обществ и конгрессов, вел активную педагогическую деятельность в университете в качестве профессора. Среди его ближайших коллег – известные специалисты интервенционной радиологии F. Keller, J. Kaufman, B. Uchida, A. Thurmond и многие другие. Josef Rösch — автор 495 журнальных статей, книг и глав в книгах.

**Хотите хорошо изучить вопрос — напишите статью. Хотите разобраться
досконально — напишите книгу.**

Josef Rösch

В 1989 г. в период всемирного потепления политического климата он сумел добиться разрешения и финансирования и организовал на базе OHSU исследовательскую структуру Charles Dotter International Institute for Interventional Radiology. Для работы и стажировки приглашались специалисты из разных стран, включая страны участников Варшавского блока. Такую стажировку, называемую Visiting Professorship, прошел один из авторов (В.Р.), что в дальнейшем позволило впервые в нашей стране и СНГ выполнить и внедрить методику ТИПС, а также способ интервенционной реканализации маточных труб.

В начале 1990-х гг. в Праге Josef Rösch организовал курсы для интервенционных радиологов, привлекая в качестве лекторов известных специалистов из США и Европы. Первая конференция собрала 60 чешских участников. Затем были приглашены врачи из стран СНГ, и число слушателей быстро достигло 500. Участвовали доктора из России, Украины, Белоруссии и других бывших советских республик, участие было бесплатным.

В 1995 г., согласно американским законам о возрасте, J.Rösch передал пост директора Charles Dotter International Institute F.Keller и продолжил работу в качестве Director of Research.

Josef Rösch пережил свою дочь, погибшую в автомобильной аварии в 23 года, и супругу, умершую в возрасте 65 лет. Он умер на 91-м году жизни. Авторам посчастливилось знать Джозефа лично. Это был замечательный человек.

Information about the authors

Tarazov Pavel Gadelgaraevich, tarazovp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9190-116x>

Ryzhkov Vladimir Konstantinovich, vlryzhkov@mail.ru