

2025 • Том 8 • № 3  
2025 • Vol. 8 • № 3

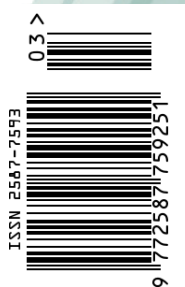
ISSN: 2587-7593 (Print)  
ISSN: 2713-167X (Online)



# 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 К2 по результатам итогового распределения журналов перечня ВАК. Официальный основной журнал Межрегиональной общественной организации содействия развитию ядерной медицины «Общество ядерной медицины» и «Общества интервенционных онкорадиологов».

# ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## лучевая диагностика, лучевая терапия

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- 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

# № 3

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 2018 г.

## Onkologicheskii zhurnal: lucheavaya diagnostika, lucheavaya 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 18.09.2025. Формат 60×88/8.

Печать офсетная. 15,0 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 лаборатории радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Лаптева Мария Георгиевна** — к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения КДЦ, врач-рентгенолог исследовательского центра в сфере искусственного интеллекта в здравоохранении, ученый секретарь НИИ Клинической и экспериментальной радиологии Департамента науки, 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).

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

**Акинфеев Владимир Владимирович** — к.м.н., заведующий отделением ангиографии ГУ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова (Минский район, 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 «Клинической больницы №1» (Смоленск, Россия).

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

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

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

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

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

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

**Кайремо 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 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., директор Института ядерной медицины МРНЦ им. А.Ф.Цыба филиала ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, заведующий отделением радионуклидной терапии, врач-радиолог, вице-президент МОО «Общество ядерной медицины» (Обнинск, Россия).

**Кузук Набир** — магистр наук, главный медицинский физик, Медицинский центр Анадолу (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., ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

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

**Назаренко Алексей Витальевич** — к.м.н., заведующий радиотерапевтическим отделением 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., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

**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, заведующий кабинетом 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 (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 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 имени академика Н. Н. Бурденко» МО РФ (Москва, Россия).

**Чернов Владимир Иванович** — д.м.н., профессор, заведующий отделением радионуклидной диагностики, зам. 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 Лхамцэренович** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск, Россия).

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Бутримова А.С., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В.  
**Значение лучевой терапии в комплексном лечении местно-распространенного рака поджелудочной железы** ..... 9
- Выжигина Б.Б., Долгушин Б.И., Кропотов М.А.  
**Эффективность бор-нейтронзахватной терапии в лечении пациентов злокачественными опухолями головы и шеи, систематический обзор** ..... 18
- Сычева Н.Н., Липенгольц А.А., Скрибицкий В.А., Шпакова К.Е., Финогенова Ю.А., Смирнова А.В., Касьянов А.А., Григорьева Е.Ю.  
**Актуальные направления обеспечения адресной доставки бора для бор-нейтронзахватной терапии** ..... 27
- Тимошкина Е.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Черных М.В., Ткачев С.И., Иванов С.М.  
**Роль и место лучевой терапии в комплексном лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы. Обзор литературы и клинические наблюдения** ..... 35

## ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

- Королева Е.С., Тулин П.Е., Абу-Хайдар О.Б., Коньякова О.А., Гращенко И.С., Соломяный В.В., Филимонов А.В.  
**ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG в оценке регионарного метастазирования плоскоклеточного рака пищевода** ..... 45

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

- Белозерских А.М., Медведева Б.М., Лаптева М.Г., Маркович А.А., Абгарян М.Г.  
**Роль КТ и МРТ в оценке степени злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы** ..... 52
- Борсуков А.В., Шестакова Д.Ю., Бузулуков Ю.П., Марченкова Н.С.  
**Опыт оригинального обучения контраст-усиленному ультразвуковому исследованию на фантоме** ..... 64
- Кодзоева Э.Б., Романова К.А., Медведева Б.М., Дробот Н.Ц.  
**Перспективы и преимущества радиомического анализа при гепатоцеллюлярной карциноме (обзор литературы)** ..... 78
- Ларюков А.В., Ларюкова Е.К., Губайдуллина Ф.Ф., Мазитова З.Ф., Тимерзянова А.М., Хасанов М.З.  
**Костный леонтиаз. Обзор литературы и клиническое наблюдение** ..... 87

## ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

- Акинфеев В.В., Орехов В.Ф.  
**Химиоэмболизация источников экстрапеченочного кровоснабжения при злокачественных опухолях печени: опыт 126 вмешательств, выполненных на базе одного центра** ..... 92

## КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

- Кузнецов Н.О., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Самарцева Е.Е., Мережко Ю.О., Канаев С.В.  
**Опыт применения адъювантной и спасительной комбинированной гормонотерапии в режиме умеренного гипофракционирования дозы при раке предстательной железы** ..... 109

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Парнас А.В., Пронин А.И., Тулин П.Е., Филимонов А.В., Ильяков В.С.  
**Липома в левой плечеголовной вене при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007: клинический случай** ..... 115



Since 2019, «Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy» is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI).  
Since 2019, the journal is included in CrossRef, all articles are indexed with the digital object identifier DOI.  
Since 2020, the journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of the leading peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works.  
Since 2023, according to the results of the final distribution of the journals of Higher Attestation Commission (HAC) list 2023, the journal is included in the final category K2.  
The official main journal of the Association «National Center for Onco-radiological Competence» and the Interregional Public Organization for the Promotion of Nuclear Medicine «Society of Nuclear Medicine»

# JOURNAL OF ONCOLOGY

## Diagnostic Radiology and Radiotherapy

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-CLINICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



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

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

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

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

# 2025

# Volume 8

# No. 3

FOUNDED IN 2018

## Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya

**Founder and Publisher:** Non-Profit Partnership "Society of Interventional Onco-radiologists". 115583, Moscow, Eletskaia str., 15.  
Address of Editorial Board: 115478, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23, build A, 7th floor, office 758. Phone: +7 (903)1990722.  
E-mail: [oncolog.zhurnal@mail.ru](mailto:oncolog.zhurnal@mail.ru). website: <http://www.oncoradjournal.ru>  
The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies and Mass Media.  
Certificate ПИ № ФС77-72406 dated 28.02.2018  
The owner of the rights to the original layout and design of the publication of the publication — the journal "Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy".

Copyright for journal articles belongs to the authors of the articles. No part of this copyrighted work may be reproduced, modified or distributed, without the prior written permission.  
Free price.  
ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)  
*Executive Secretary* M.G. Lapteva  
*Computer design and make-up* V.V. Kolesnichenko  
Signed to the print 18.09.2025. Format 60x88/8.  
Offset printing. 15.0 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 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 Clinical and Diagnostic Center, Radiologist of the Research Center in the Field of Artificial Intelligence in Healthcare, Scientific Secretary of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Department of Science, 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., Director of the Institute of Nuclear Medicine of the A.F. Tsyb Medical Research Center, a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Radionuclide Therapy, Radiologist, Vice President of the International Public Organization “Society of Nuclear Medicine” (Obninsk, Russia).

**Nadir Küçük** — 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., Lead 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. Mishchenko** — 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., Head of the Radiotherapy Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov (Moscow, Russia).

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

**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).

**Oksana 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. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Chief Specialist in Diagnostic Radiology of the Ministry of Health of the Moscow Region (Moscow, Russia).

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

**Andrei D. Kaprin** — Dr. Sci. Med., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director of the FSBI 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 Roentgenradiology 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).

**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. Choynzonov** — 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

- Yulia N. Vinogradova, Luiza I. Korytova, Anastasia S. Butrimova, Oleg V. Korytov, Aleksey V. Meshechkin, Nikolay V. Ilyin*  
**Value of Radiotherapy in Complex Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer** ..... 9
- Bella B. Vyzhigina, Boris I. Dolgushin, Michael A. Kropotov*  
**Efficacy of Boron Neutron Capture Therapy for Head and Neck Cancer: Systematic Review** ..... 18
- Natalia N. Sycheva, Alexey A. Lipengolts, Vsevolod A. Skribitsky, Kristina E. Shpakova, Yulia A. Finogenova, Anna V. Smirnova, Anton A. Kasianov, Elena Yu. Grigorieva*  
**Priority Research Directions in Tumor-Targeted Boron Delivery for Boron Neutron Capture Therapy** ..... 27
- Ekaterina V. Timoshkina, Oxana P. Trofimova, Valeriya V. Glebovskaya, Marina V. Chernykh, Sergey I. Tkachev, Stanislav M. Ivanov*  
**Role and Place of Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with de novo Metastatic Breast Cancer. Literature Review and Clinical Observations** ..... 35

## NUCLEAR MEDICINE

- Elena S. Koroleva, Pavel E. Tulin, Omar B. Abu-Khaidar, Olga A. Konyakova, Igor S. Grashchenko, Viktor V. Solomyany, Aleksandr V. Filimonov.*  
**PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG in the Evaluation of Regional Metastasis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma** ..... 45

## DIAGNOSTIC RADIOLOGY

- Anastasiya M. Belozerskikh, Bela M. Medvedeva, Mariya G. Lapteva, Alla A. Markovich, Mikael G. Abgaryan*  
**The Role of CT and MRI in Assessing the Degree of Malignancy of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas** ..... 52
- Alexey V. Borsukov, Daria Yu. Shestakova, Yuriy P. Buzulukov, Natalia S. Marchenkova*  
**Experience of the Original Phantom-Based Training in Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging** ..... 64
- Elina B. Kodzoeva, Ksenia A. Romanova, Bela M. Medvedeva, Natalya Ts. Drobot*  
**Radiomic Analysis in Hepatocellular Carcinoma: Prospects and Clinical Benefits (Review)** ..... 78
- Andrey V. Laryukov, Elena K. Laryukova, Farida F. Gubaidullina, Zulfiya F. Mazitova, Aigul M. Timerzanova, Marat Z. Hasanov*  
**Leontiasis Ossea** ..... 87

## INTERVENTIONAL RADIOLOGY

- Vladimir V. Akinfeyev, Vitaly F. Orekhov*  
**Chemoembolization for Malignant Hepatic Tumors Supplied by Extrahepatic Feeders: Single-Center Experience of 126 Interventions** ..... 92

## COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

- Nikita O. Kuznetsov, Sergey N. Novikov, Roman V. Novikov, Ekaterina E. Samartseva, Yuriy O. Merezhko, Sergey V. Kanaev*  
**Experience with Postoperative Combined Hormone-Radiation Therapy Using Moderate Hypofractionation for Recurrent Prostate Cancer** ..... 109

## CLINICAL CASES

- Aleksandr V. Parnas, Artem I. Pronin, Pavel E. Tulin, Aleksandr V. Filimonov, Vadim S. Ilyakov*  
**Lipoma in the Left Brachiocephalic Vein on <sup>18</sup>F-PSMA PET/CT 1007: a Clinical Case** ..... 115

## ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Бутримова А.С.✉, Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В.

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

✉ Бутримова Анастасия Сергеевна, butrim2020@gmail.com, +79533244784

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Ознакомить радиационных онкологов и специалистов смежных специальностей с различными аспектами перспективного комплексного подхода к пациентам с местно-распространенным раком поджелудочной железы.

**Материалы и методы:** В обзор включены данные отечественных и зарубежных статей, найденных в PubMed/MEDLINE, клинический случай.

**Результаты:** В качестве клинического примера представлены пациенты с местно-распространенным раком поджелудочной железы, получившие химиотерапевтическое лечение с последующей лучевой терапией, продемонстрированы непосредственные результаты лечения.

**Выводы:** Несмотря на преобладающую роль химиотерапии и хирургии в лечении рака поджелудочной железы (МРРПЖ), лучевая терапия, по-прежнему, занимает важное место в комплексном лечении этого заболевания как метод, способствующий улучшению местного контроля при резектабельном и погранично-резектабельном местно-распространенном РПЖ, а также при рецидивах заболевания. Однако данные о методиках, определении целевого объема и схемах фракционирования различаются в опубликованных российских и зарубежных исследованиях даже для пациентов со схожими исходными данными. Исходя из современных публикаций, возникла необходимость развития новых стратегий лечения РПЖ с обоснованным привлечением ЛТ.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, местно-распространенный рак поджелудочной железы, химиотерапия, лучевая терапия

**Для цитирования:** Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Бутримова А.С., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В. Значение лучевой терапии в комплексном лечении местно-распространенного рака поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):9-17.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-9-17>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-9-17>

## VALUE OF RADIOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER

Yulia N. Vinogradova, Luiza I. Korytova, Anastasia S. Butrimova✉, Oleg V. Korytov, Aleksey V. Meshechkin, Nikolay V. Ilyin

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia; 70, Leningradsкая str., Pesochny settlement, St. Petersburg, Russia, 197758

✉ Butrimova Anastasia Sergeevna, butrim2020@gmail.com, +79533244784

### ABSTRACT

**Purpose:** To familiarize radiation oncologists and specialists of related specialties with various aspects of a promising, comprehensive approach to patients with locally advanced pancreatic cancer.

**Materials and methods:** The review includes data from domestic and foreign articles found in PubMed/MEDLINE, as well as a clinical case.

**Results:** As a clinical example, patients with locally advanced pancreatic cancer who received chemotherapy followed by radiation therapy are presented, and the immediate results of treatment are demonstrated.

**Conclusions:** Despite the predominant role of chemotherapy and surgery in the treatment of pancreatic cancer, radiation therapy still plays an important role in the comprehensive treatment of this disease as a method that improves local control in resectable, borderline resectable, locally advanced, and recurrent pancreatic cancer. However, there is a lack of data on the methods, target volume determination, and fractionation schemes.

**Key words:** malignant tumours, locally advanced pancreatic cancer, chemotherapy, radiation therapy

**For citation:** Vinogradova Yu.N., Korytova L.I., Butrimova A.S., Korytov O.V., Meshechkin A.V., Ilyin N.V. Value of Radiotherapy in Complex Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):9-17. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-9-17>

## Введение

Аденокарцинома поджелудочной железы является одной из самых злокачественных опухолей, занимая шестое место по частоте смертности в мире, четвертое место в Европе и пятое место в России [1, 2]. Заболеваемость достигает пика в возрасте более 70 лет, и почти 90 % случаев диагностируются после 55 лет [2, 3]. Соотношение смертности к заболеваемости составляет 98 % [2]. Показатели общей выживаемости (ОВ) в течение 1 года составляют около 25 %, а в течение 5 лет — 3 % [4]. Анатомическое расположение поджелудочной железы в непосредственной близости к крупным сосудам создает трудности для радикального удаления опухоли, степень резектабельности которой определяется контактом с прилежащими крупными артериями и венами.

Вышесказанное послужило основанием для применения различных вариантов неoadъювантной терапии перед операцией: ХТ, ХЛТ и ЛТ. Непросто складывалась и история неoadъювантной ЛТ у пациентов с аденокарциномой ПЖ. После постановки диагноза примерно у 30 % пациентов уже наблюдается местно-распространенное заболевание. Несмотря на преобладающую роль химиотерапии и хирургического вмешательства при раке поджелудочной железы (РПЖ), лучевая терапия (ЛТ), по-прежнему, занимает важное место в комплексном лечении этого заболевания. ЛТ (химиолучевая терапия и стереотаксическая лучевая терапия) как метод, способствующий улучшению местного контроля, используется и исследуется при резектабельном, погранично-резектабельном, местнораспространенном раке поджелудочной железы, а также при рецидивах заболевания [5].

Раннее метастазирование, радиорезистентность аденокарциномы поджелудочной железы, близкое расположение к органам с низкой толерантностью к ионизирующему излучению ограничивают возможности конвенциональной лучевой терапии и в целом ряде исследований объясняют преимущества химиотерапии. При этом высокий риск локального прогрессирования стимулирует поиск более эффективных методов локального лечения. Новые перспективы связаны с высокопрецизионными технологиями радиотерапии, особое место среди которых занимает стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), позволяющая подвести аблативный уровень доз и преодолеть радиорезистентность целого ряда новообразований, включая рак поджелудочной железы [6]. Возросший интерес к применению ЛТ при РПЖ на новом уровне в последние 15–20 лет является вполне оправданным, учитывая мощный технологический прорыв в радиотерапии [7]. Крайне важно изучить варианты

лечения с применением ЛТ, которые могут иметь хорошую эффективность для пациентов с МРРПЖ.

## Лучевая терапия при местно-распространенном РПЖ

Целью ЛТ при МРРПЖ является улучшение локального контроля заболевания, а в некоторых случаях — увеличение частоты R0-резекции у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство.

Варианты применения ЛТ при МРРПЖ:

— индукционная химиотерапия с последующими ХЛТ или СТЛТ;

— химиолучевая терапия, ЛТ в различных режимах фракционирования у пациентов, которые не являются кандидатами для комбинированного лечения.

При химиолучевой терапии доза ЛТ для местно-распространенного РПЖ обычно составляет 45–54 Гр с использованием традиционного фракционирования (1,8–2,0 Гр). В исследовании LAP07 [8], в котором сравнивали индукционную ХТ с ХЛТ после индукционной ХТ (капецитабин) в стандартном режиме (54 Гр в 30 фракциях), было установлено преимущество в уровне локального контроля при добавлении ЛТ к ХТ (68 % в группе ХЛТ против с 54 % в группе только ХТ,  $p = 0,04$ ), но без улучшения ОВ (15,2 мес. при ХЛТ по сравнению с 16,5 мес. в группе ХТ,  $p = 0,83$ ). Недавно представленные промежуточные результаты исследования CONKO-007 [9] с использованием суммарной дозы 50,4 Гр в 28 фракциях также не выявили улучшения ОВ при добавлении ХЛТ после индукционной ХТ, хотя частота полного патологического ответа (pCR) и R0 резекции при добавлении ХЛТ была выше по сравнению с только индукционной ХТ.

Использование комбинации ХТ и дистанционной ЛТ у пациентов РПЖ увеличивает риск токсичности проводимого лечения. Основной проблемой токсичности в этих случаях являются лучевые реакции и осложнения в соседних с мишенью органах и структурах — желудке, кишечнике, правой почке, что ограничивает применение более высоких суммарных доз (45–54 Гр) [10]. Современные методики ЛТ, такие как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) или СТЛТ (SBRT) позволяют снизить нагрузку на окружающие поджелудочную железу органы и структуры, и лучше переносятся пациентами, чем стандартные схемы фракционированного облучения.

Предполагается, что повышение дозы может улучшить локальный контроль и, в конечном счете, увеличить ОВ у пациентов с локализованным РПЖ, хотя это еще предстоит продемонстрировать в нескольких проспективных исследованиях. Имеются

ретроспективные данные, подтверждающие идею повышения дозы, основанные на исследовании Krishnan S et al [11], которые обнаружили, что увеличение дозы ЛТ до биологически эффективной дозы (БЭД) более 70 Гр приводит к улучшению ОВ (медиана 17,8 мес. против 15,0 мес.,  $p = 0,03$ ) и выживаемости без местного прогрессирования (10,2 мес. против 6,2 мес.,  $p = 0,05$ ) по сравнению со стандартной дозой химиолучевого облучения 54 Гр за 30 фракций, причем в группе с высокими дозами не наблюдалось дополнительной токсичности по сравнению с группой стандартных доз.

Если стандартные разовые и суммарные дозы при химиолучевой терапии определены, то имеющиеся данные по оптимальным суммарным дозам при использовании СТЛТ ограничены. Некоторое время для МРРПЖ «стандартной» дозой, используемой при СТЛТ, являлось 25–33 Гр в 5 фракциях, но многие литературные источники свидетельствовали о том, что для достижения лучших результатов необходимо увеличение дозы выше 25–33 Гр. В проспективном исследовании II фазы, проведенном Негман JM et al [12] при использовании СТЛТ в дозе 33 Гр в 5 фракциях, были получены результаты, аналогичные тем, которые наблюдались при использовании ХЛТ в стандартной дозе: однолетняя ОВ без местного прогрессирования составила 78 %, а медиана ОВ — 13,9 мес. В другом ретроспективном исследовании Park JJ et al [13] получили аналогичные результаты при использовании СТЛТ в дозе 33 Гр в 5 фракциях по сравнению со стандартной дозой ХЛТ; однолетняя ОВ не различалась (56,2 % при СТЛТ и 59,6 % при ХЛТ,  $p = 0,75$ ). Позже сообщалось об эффективности более высоких доз при СТЛТ, состоящих из 3 фракций (суммарная доза 30–45 Гр), 5 фракций (суммарная доза 25–50 Гр) или использовании более длительных курсов (67,5 Гр за 15 фракций или 75 Гр за 25 фракций) [14]. Однако необходимо соблюдать осторожность при такой эскалации, а данный подход оптимально применять в условиях клинических исследований или в крупных научных центрах.

Опыт отечественных ученых [15] продемонстрировал, что применение СТЛТ (РОД 7,5 Гр, СОД 37,5 Гр) при МРРПЖ в составе комплексного лечения по сравнению с традиционной ЛТ (РОД 2,0 Гр, СОД 54–60 Гр) достоверно повышает частоту локального контроля: однолетний повышается с 41 % до 78 % ( $p = 0,02$ ); 2-летний — с 31 % до 59 % ( $p = 0,028$ ); 3-летний — с 5 % до 18 % ( $p = 0,04$ ). При использовании СТЛТ было получено улучшение отдаленных результатов лечения по сравнению с конформной ЛТ: одногодичная ОВ — 95 % и 54 % соответственно ( $p = 0,03$ ); двух- и трехлетняя ОВ — 65 % и 35,1 %, 20 % и 13,5 % соответственно ( $p = 0,008$ ).

При анализе характера и частоты лучевых реакций со стороны органов пищеварительной системы авторами отмечено, что у пациентов с МРРПЖ при проведении СТЛТ преимущественно встречалась токсичность только 1-й и 2-й степеней (32,5 % и 62,5 % соответственно), тогда как при классическом фракционировании была отмечена токсичность 2-й и 3-й степеней (43,2 % и 56,8 % соответственно), что достоверно выше ( $p < 0,05$ ). На рис. 1 представлены данные для ЛТ такого вида из исследования Коуэ EJ et al [22].

На основе опыта исследований других онкологических заболеваний, таких как рак легкого, в которых было показано, что общая доза 50 Гр или более в 5 фракциях (или БЭД > 100 Гр с  $\alpha/\beta$  10) необходима для эффективного контроля над опухолью и больше похожа на аблационную дозу [16], можно считать целесообразным использование СТЛТ при РПЖ в диапазоне более 33 Гр. Однако это сопряжено с риском превышения толерантных доз для близлежащих наиболее чувствительных органов риска, таких как желудок и кишечник. Возможно, выходом из данной ситуации будет увеличение количества фракций и использование техники аблационного гиподифракционирования, зарекомендовавшего себя высокоэффективным и безопасным при других формах рака [17], а также у пожилых пациентов [18].

В ретроспективном исследовании Reungold M et al [19] установлены безопасность и эффективность метода аблационного гиподифракционирования (БЭД ~98 Гр) у 119 пациентов с неоперабельным МРРПЖ. Пациенты с опухолями, расположенными на расстоянии более 1 см от желудка или кишечника, получали 67,5 Гр за 15 фракций, а пациенты с близкорасположенными от желудка или кишечника опухолями — 75 Гр за 25 фракций с одновременным введением фторпиримидина. ЛТ проводили методикой IMRT, в поле облучения включали перипанкреатические узлы в пределах 1 см от опухоли, лимфоколлекторы чревного ствола верхней брыжеечной артерии. При использовании этой методики медиана ОВ составила 18,4 месяца, и 1-летняя ОВ без местного прогрессирования составила 82,4 %, оба показателя были лучше по сравнению с историческим контролем стандартной дозы ХЛТ. Частота токсичности 3-й степени составила 13 %, при этом у 8 % пациентов наблюдалось кровотечение из верхних отделов ЖКТ, у 2 % пациентов — обструкция выхода из желудка, у 3 % — стеноз желчных протоков. Вторичный анализ показал уменьшение токсичности при использовании этой методики по сравнению со стандартными дозами 3D-конформной ЛТ [20, 21]. Необходимы более масштабные проспективные исследования прежде, чем

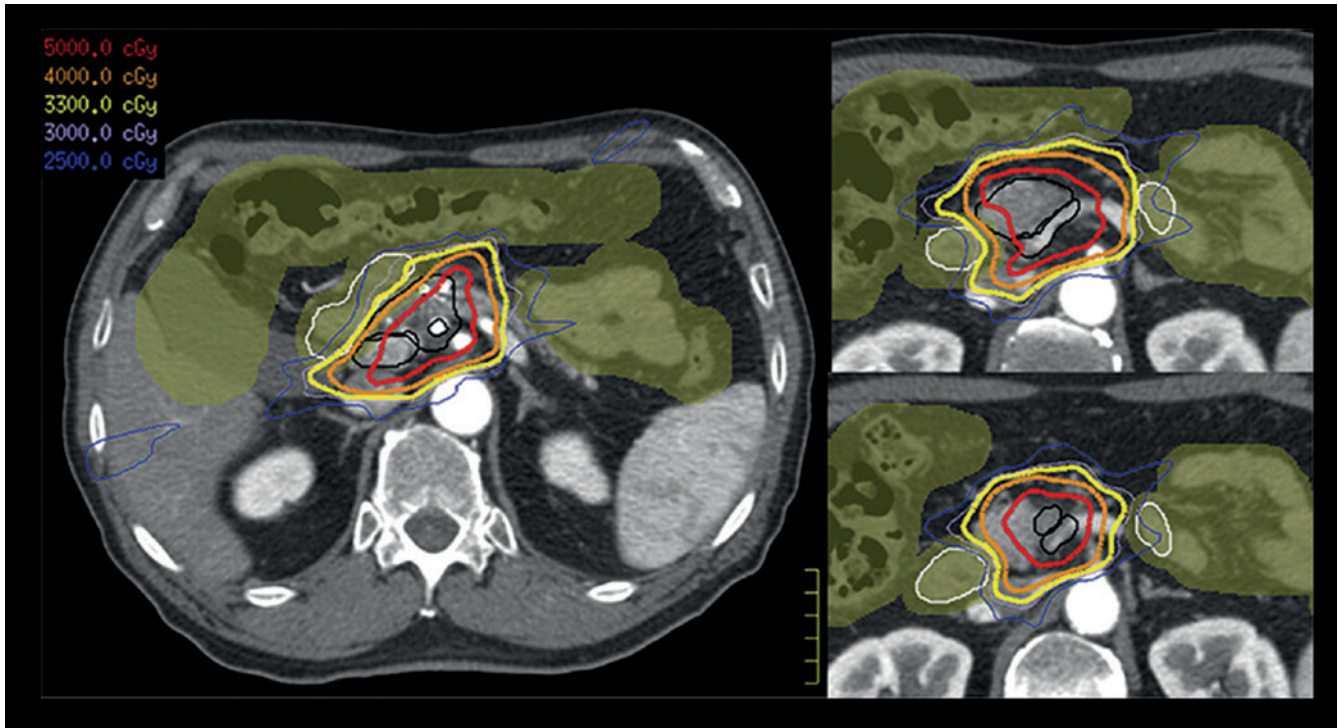


Рис. 1. План лучевой терапии с использованием изодозных кривых. Представлен план стереотаксической лучевой терапии. Следует отметить, что общая доза (50 Гр, изодозная кривая красного цвета) не полностью покрывает опухоль и границу опухоль—сосуд (оба показаны черным цветом) с учетом модификаций zPTV High. При этом низкая доза (33 Гр, желтая изодозная кривая) лишь приближается к полному охвату опухоли и границы опухоль—сосуд, тогда как промежуточная доза (40 Гр, оранжевая изодозная кривая) обеспечивает почти полное покрытие опухоли. План выглядит относительно конформным: доза отодвигается от двенадцатиперстной кишки (белый цвет) и структуры кишечника (оливковый цвет)

Fig. 1. Radiation therapy plan using isodose curves. The plan of stereotactic radiotherapy is presented. It should be noted that the total dose (50 Gy, isodose curve in red) does not fully cover the tumour and the tumour-vessel boundary (both shown in black) given the zPTV High modifications. The low dose (33 Gy, yellow isodose curve) approaches complete coverage of the tumour and tumour-vessel boundary, whereas the intermediate dose (40 Gy, orange isodose curve) provides almost complete tumour coverage. The plan appears relatively conformal, with the dose moving away from the duodenum (white) and the bowel structure (olive)

этот метод будет применяться за пределами научных центров.

Альтернативным способом повышения дозы является использование метода одновременного интегрированного буста (SIB). Преимущество подхода SIB заключается в том, что весь объем опухоли может получить одну дозу, в то время как конкретная область интереса, удаленная от органов риска, может получить более высокую дозу за то же количество фракций. Коау ЕJ et al [22] описали метод использования подхода SIB как для абляционного гипофракционирования, так и для СЛТ.

Еще один способ увеличить дозу — применение СЛТ после химиолучевой терапии. В проспективное исследование Parisi S et al [23] включены 13 пациентов с МРПЖ, которым планировалось провести индукционную ХТ с последующей ХЛТ в стандартной дозе и СЛТ в качестве «буста» [24]. В результате только 8 из 13 пациентов были пролечены

таким образом, средняя доза СЛТ составила 12 Гр (10–21 Гр) в 1–3 фракциях. Ни у одного из пациентов не развилась острая или поздняя токсичность 3-й степени. Медиана ОВ составила 21,5 месяца, с 2-летней частотой локального контроля 73 %, оба показателя были лучше по сравнению с контрольной группой, где подвели стандартные дозы ХЛТ.

Xiaofei Zhu et al [25] представили результаты рандомизированного, контролируемого исследования 2 фазы. Все пациенты получали ХТ с 5-фторурацилом или капецитабином или получали нелфинавир (Nelfinavir). Медиана самого низкого значения лимфоцитов была значимо ниже ( $p < 0,0001$ ), а медиана снижения лимфоцитов с течением времени была наибольшей ( $p < 0,0001$ ) в группе конвенциональной ЛТ по сравнению с группой СЛТ, хотя в медиане ОВ не было значимых различий. Но среди оперированных пациентов ОВ оказалась значимо выше в группе СЛТ и ХТ в сравнении с нелфина-

виром ( $p = 0,03$ ). Была отмечена и незначимая тенденция к увеличению ОБ по сравнению с группой конвенциональной ЛТ. В другом китайском исследовании II фазы пациенты с рецидивом аденокарциномы ПЖ с мутацией KRAS и положительным PD-L1-статусом получали СТЛТ с дозой 35–40 Гр за 5 фракций с ИТ (пембролизумаб 200 мг раз в 3 недели и траметиниб 2 мг в день) или с ХТ (гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни 21-дневного цикла). Медиана ОБ оказалась выше в группе СТЛТ с БЭД 10  $\geq$  65 Гр и ИТ (15,1 мес. против 12,4 мес.), но эти различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,7$ ), хотя выживаемость без прогрессии была значимо выше ( $p = 0,002$ ). Различия в показателях выживаемости между группами с ИТ или гемцитабином и СТЛТ при БЭД10 равной 60–65 Гр отсутствовали [25].

В мире продолжается несколько исследований II–III фазы, изучающие целесообразность применения ЛТ в лечении МРППЖ. Таким является крупное рандомизированное исследование III фазы CONKO-007, включившее 525 пациентов для оценки химиолучевой терапии (50,4 Гр с гемцитабином) после индукционной химиотерапии с FOLFIRINOX ( $n = 402$ ) или химиотерапии гемцитабином ( $n = 93$ ); первичной конечной точкой стала частота резекций с отрицательным краем. Предварительные результаты были опубликованы в 2022 г. и показали более высокую частоту резекции с отрицательным краем в группе химиолучевой терапии ( $n = 168$ , 61 перенес операцию) по сравнению с группой химиотерапии, в которой продолжали folfirinox или гемцитабин ( $n = 167$ , 60 перенесли операцию) [26]. Однако общая частота негативности края хирургической резекции и выживаемость на момент промежуточного анализа не достигли статистической значимости.

Еще три исследования II фазы все еще набирают пациентов (SCALOP-2 [27], MASTERPLAN [28], и GABRINOX-ART [29]). Эти исследования могли бы предоставить больше данных о гемцитабине/наб-паклитакселе и SBRT для местно-распространенного рака поджелудочной железы [30]. Хотя приведенные выше результаты являются обнадеживающими, необходимы дальнейшие проспективные исследования для внедрения этого подхода в повседневную клиническую практику.

## Клинические наблюдения

### Клинический случай № 1

Пациент Л., 1967 г.р. Диагноз: рак поджелудочной железы cT<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, IIb ст. от 10.2022. ГИ №190457232 от 21.10.2022 – аденокарцинома поджелудочной железы. Проведено 9 циклов ПХТ по схеме GemOx. Прогрессирование от 06.2023: мета-

стаз в передний листок почечной фасции слева. Смена ХТ — 6 циклов по схеме FOLFIRI с 07.2023 по 12.2024 г. Прогрессирование от 01.2024 г. Оперативное лечение невозможно, рекомендована консультация радиотерапевта. Принято решение о проведении лучевой терапии в режиме дневного дробления дозы с РОД 2 Гр 2 раза в сутки с интервалом 6 ч до СОД 50 Гр. План лечения представлен на рис. 2–4.

### Клинический случай № 2

Пациент Л., 1947 г.р. Диагноз: Рак головки поджелудочной железы cT<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, IIb ст. от 04.2023 г. Гистологическое заключение № 40670 от 29.04.2023: протоковая аденокарцинома. 8 циклов ПХТ по схеме GEMOX. Прогрессирование от 04.2024 г.: продолженный рост опухоли. Консультирован хирургом, с целью сохранения анастомоза после операции на пищеводе и желудке (2008), оперативное лечение невозможно, рекомендована консультация радиотерапевта.

Принято решение о проведения стереотаксической лучевой терапии опухоли ПЖЖ.

Представлено планирование IMRT на рис. 5 и 6. СТЛТ с дозой за фракцию 7,5 Гр до СОД 37,5 Гр (с 27.05.2024 по 03.06.2024).

## Заключение

После многолетних исследований и обсуждений результатов роль ЛТ в лечении РПЖ можно считать определенной для местного контроля опухолевого роста, однако до конца не выяснено положение о наличии преимуществ в добавлении ЛТ к ХТ. Наиболее перспективной оказалась интеграция гипофракционирования в современные схемы неоадьювантного лечения при МРППЖ. Современные методы ЛТ с увеличением очаговой дозы, предназначенные либо для поддержания результатов химиотерапии, либо для доставки высокой БЭД в области контакта между опухолью и кровеносными сосудами, постепенно меняют картину лечения. Гипофракционированная аблационная ЛТ или СТЛТ — это современные стратегии с обнадеживающими предварительными результатами, открывающими путь к более эффективным комбинациям лечения. СТЛТ при МРППЖ в сравнении с классическим фракционированием может привести к умеренному улучшению 2-летней ОБ со снижением частоты острой токсичности 3/4 степени и без изменений 1-летней ОБ или поздней токсичности. Необходимы дальнейшие исследования по использованию СТЛТ у этих пациентов.

Для группы пациентов с МРППЖ применение ЛТ увеличивает вероятность местного излечения и снижает интенсивность боли. Поэтому следу-

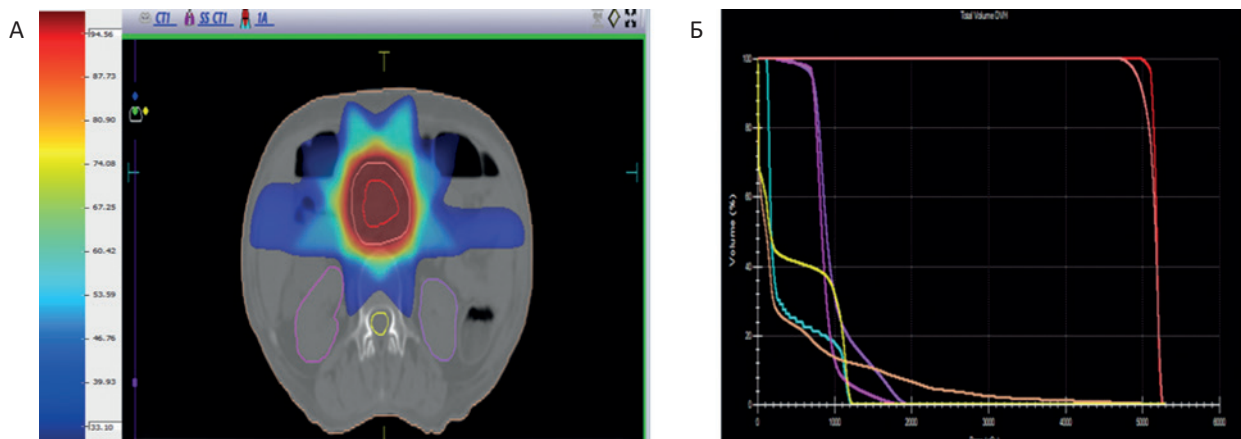


Рис. 2. А — Объемы облучения (аксиальная плоскость). В клинический объем облучения (CTV, красная линия) включен истинный размер опухоли. Планируемый объем облучения (PTV, розовая линия) составляет контур с отступлением на 1 см по всем направлениям от сформированного CTV из-за погрешности смещения органов при дыхании. На шкале представлены цветовые обозначения дозного распределения.

Б — Дозо-объемные распределения на облучаемые органы и ткани: планируемый объем облучения (PTV, розовая линия), клинический объем облучения опухоли (CTV, красная линия) составляет 50 Гр; лучевая нагрузка на соседние органы не превышает стандартные ограничения: средние дозы — на спинной мозг (желтая линия) <15 Гр и почки (два оттенка фуксии) <20 Гр

Fig. 2. A — Irradiation volumes (axial plane). The clinical irradiation volume (CTV, red line) includes the true tumour size. The planned irradiation volume (PTV, pink line) is a contour with a 1 cm margin in all directions from the formed CTV due to organ displacement error during respiration. The scale shows the colour designations of the dose distribution.

Б — Dose-volume distributions to irradiated organs and tissues: planned irradiation volume (PTV, pink line), clinical tumour irradiation volume (CTV, red line) is 50 Gy; radiation exposure to neighbouring organs does not exceed standard limits: average doses to spinal cord (yellow line) <15 Gy and kidneys (two shades of fuchsia) <20 Gy

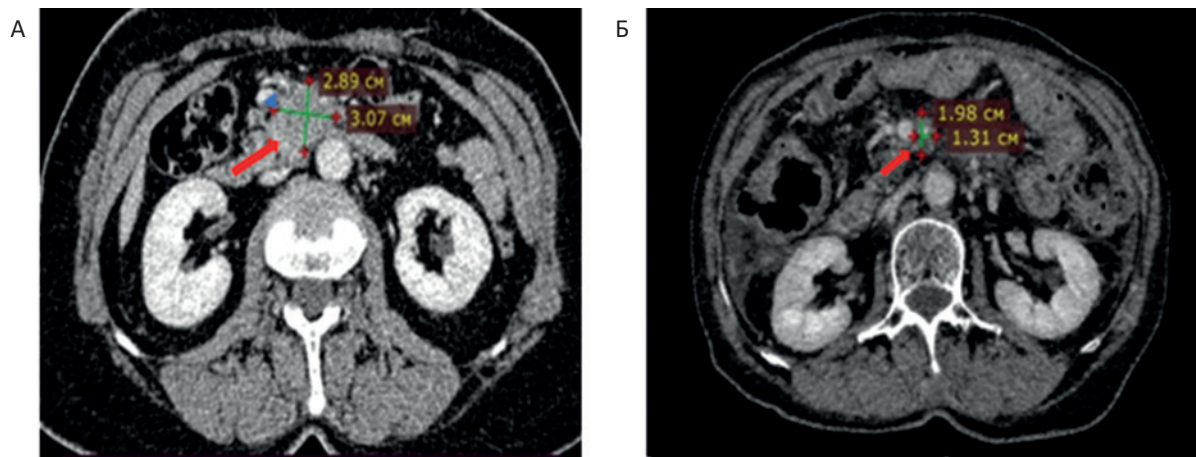


Рис. 3. КТ ОБП с контрастным усилением после лучевой терапии. КТ-изображения поражений поджелудочной железы до и после химиолучевой терапии в режиме дневного дробления дозы, красные стрелки указывают на место поражений головки поджелудочной железы. А — Первоначальное КТ-обследование выявило поражение в головке поджелудочной железы размером около 3,1×2,9×4,3 см; Б — После химиолучевой терапии поражение головки поджелудочной железы раком изменилось по сравнению с предыдущим, отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров зоны поражения около 2,0×1,3×2,4 см

Fig. 3. CT images of pancreatic lesions before and after chemoradiotherapy in daily dose fractionation mode, red arrows indicate the location of lesions in the pancreatic head. A — Initial CT examination revealed a lesion in the head of the pancreas measuring approximately 3.1×2.9×4.3 cm; Б — After chemoradiotherapy, the lesion in the head of pancreas cancer changed from the previous one, there is a positive trend in the form of reduction in the size of the lesion area about 2.0×1.3×2.4 cm

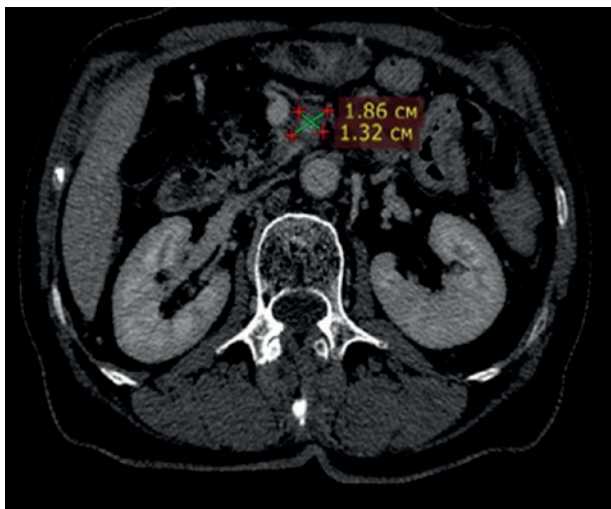


Рис. 4. КТ-изображения поражения поджелудочной железы от 02.12.25 – стабилизация опухолевого процесса. Маркеры в норме от декабря 2025 г.

Fig. 4. CT images of pancreatic lesions from 02.12.25 — stabilisation of the tumour process. Markers are normal from 12.2025

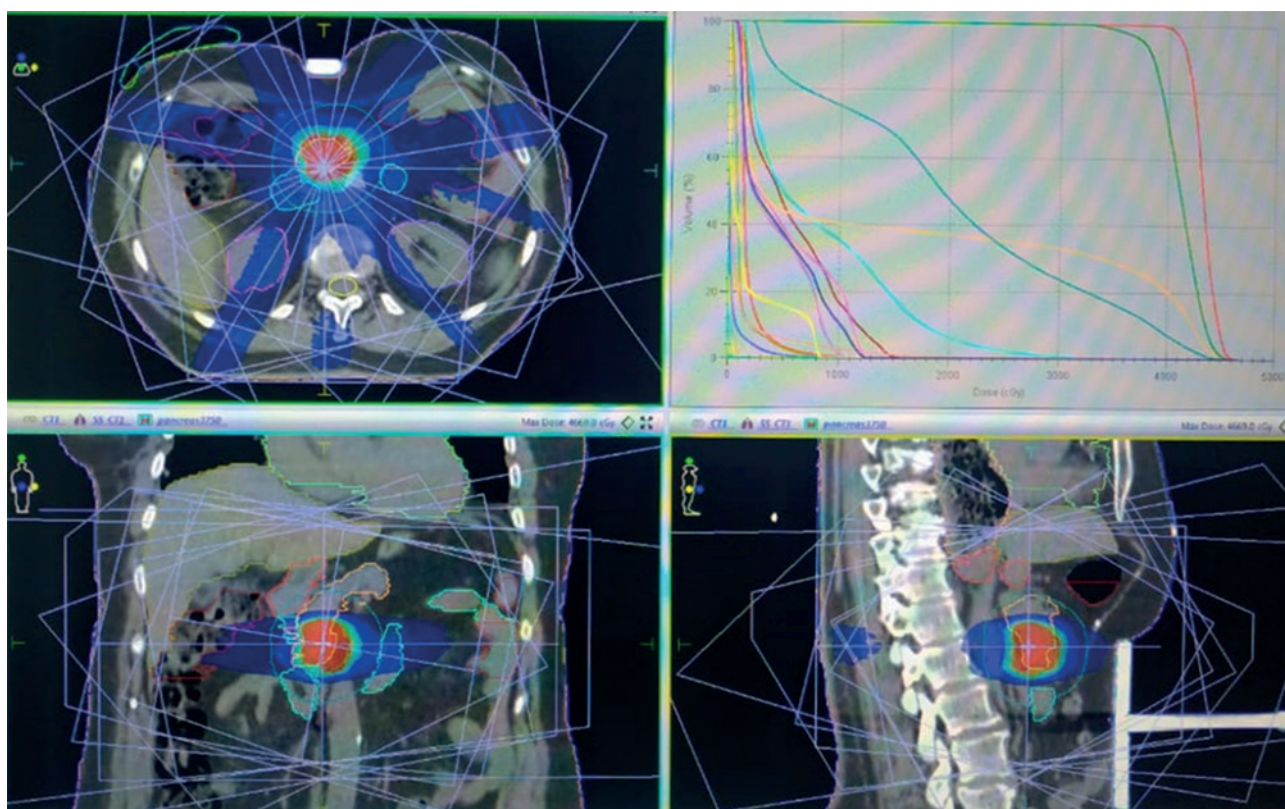


Рис. 5. Распределение дозы при облучении пораженной опухолью головки поджелудочной железы в режиме гипофракционирования IMRT с представленной гистограммой доза—объем

Fig. 5. Dose distribution during irradiation of the tumour-affected head of the pancreas in the IMRT hypofractionation mode with the presented dose—volume histogram

ет рассмотреть возможность использования ЛТ в лечении пациентов с МРРПЖ. Не определены многие факторы комбинированного лечения метастатического РПЖ — применения оптимальных доз, фракционирования и последовательности ЛТ и химиотерапии, что необходимо учитывать при планировании будущих клинических исследований. Также необходимы дальнейшие исследования для

оптимизации схем фракционирования и вариантов сочетания протонной терапии с химиотерапией, обеспечивая баланс между эффективностью и безопасностью. Таким образом, подход к химиолучевой терапии может помочь достичь долгосрочной выживаемости в тщательно отобранной подгруппе пациентов.

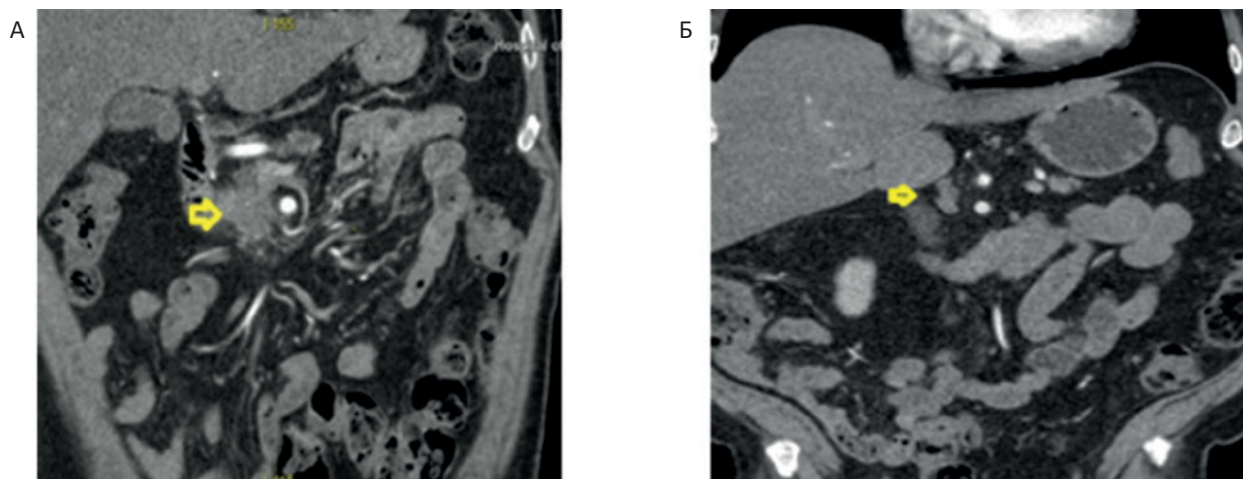


Рис. 6. КТ-изображения поражения поджелудочной железы до и после химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования, желтые стрелки указывают на место поражений головки поджелудочной железы.

А — Первоначальное КТ-обследование выявило поражение в головке поджелудочной железы размером около 25×21×24 мм. Б — После химиолучевой терапии поражение головки поджелудочной железы раком изменилось по сравнению с предыдущим, отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров зоны поражения около 1,0×0,9×1,8 см

Fig. 6. CT images of pancreatic lesions before and after hypofractionated chemoradiation, yellow arrows indicate the location of lesions in the head of the pancreas. A — Initial CT examination revealed a lesion in the head of the pancreas measuring approximately 25×21×24 mm. B — After chemoradiotherapy, the lesion in the head of the pancreas has changed from the previous one, there is a positive trend in the form of a decrease in the size of the lesion area of about 1.0×0.9×1.8 cm

## Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. М., 2024. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The State of Cancer Care in Russia in 2023. PA. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Russian Ministry of Health. – Moscow, 2024. (In Russ.).
- International Agency for Research on Cancer WHO Pancreas Source: Globocan 2020. 2020. Available from: <http://gcoiarc-fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheetpdf>.
- Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology*. 2015;15(1):8-18. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.10.001> PMID: 25547205.
- Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22:9694-705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
- Franko J, Hsu HW, Thirunavukarasu P, et al. Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):351-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.10.021>
- Шарабура ТМ, Бочкарева ТН. Роль лучевых методов лечения рака поджелудочной железы. Практическая онкология. 2025;26(1). <https://doi.org/10.31917/2601058> Sharabura TM, Bochkareva TN. The Role of Radiation Methods in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Practical Oncology*. 2025;26(1). <https://doi.org/10.31917/2601058> (In Russ.).
- Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. Systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: Real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015; 46:201-11. <https://doi.org/10.1007/s12029-015-9724-1>.
- Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled after 4 months of Gemcitabine with or without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844-53. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
- Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlenther Onkol*. 2021;197(1):8-18. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01680-2>
- Morganti AG, Valentini V, Macchia G, et al. 5-fluorouracil-based chemoradiation in unresectable pancreatic carcinoma: Phase I-II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(5):1454-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.01.035>
- Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94:755-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.003>
- Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015;121(7):1128-37. <https://doi.org/10.1002/cncr.29161>
- Park JJ, Hajj C, Reyngold M, et al. Stereotactic body radiation vs. intensity-modulated radiation for unresectable pancreatic cancer. *Acta Oncol*. 2017;56(12):1746-53. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1342863>
- Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2654-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5561>

15. Назаренко АВ, Знаткова ЯР, Сагайдак ИВ и др. Применение стереотаксической лучевой терапии для снятия болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018;11(3):208-12.  
Nazarenko AV, Znatkova YaR, Sagaidak IV, et al. Application of stereotactic radiation therapy for pain relief in patients with unresectable pancreatic cancer. Bulletin of Experimental and Clinical Surgery. 2018;11(3):208-12(In Russ.).
16. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol. 2007;2(7 Suppl 3):S94-S100. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318074de34>
17. Pontoriero A, Iatì G, Cacciola A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy with Simultaneous Integrated Boost in Patients with Spinal Metastases. Technol Cancer Res Treat. 2020;19:1533033820904447. <https://doi.org/10.1177/1533033820904447>
18. Ferini G, Molino L, Bottalico L, et al. A small case series about safety and effectiveness of a hypofractionated electron beam radiotherapy schedule in five fractions for facial non melanoma skin cancer among frail and elderly patients. Rep Pract Oncol Radiother. 2021;26(1):66-72. <https://doi.org/10.5603/RPOR.a2021.0013>
19. Reingold M, O'Reilly EM, Varghese AM, et al. Association of Ablative Radiation Therapy with Survival Among Patients with Inoperable Pancreatic Cancer. JAMA Oncol. 2021;7(5):735-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0057>
20. Colbert LE, Moningi S, Chadha A, et al. Dose escalation with an IMRT technique in 15 to 28 fractions is better tolerated than standard doses of 3DCRT for LAPC. Adv Radiat Oncol. 2017;2(3):403-15. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.02.004>
21. Zhu X, Ju X, Cao Y, et al. Patterns of Local Failure After Stereotactic Body Radiation Therapy and Sequential Chemotherapy as Initial Treatment for Pancreatic Cancer: Implications of Target Volume Design. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(1):101-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.01.075>
22. Koay EJ, Hanania AN, Hall WA, et al. Dose-Escalated Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Simultaneous Integrated Boost Approach. Pract Radiat Oncol. 2020;10(6):e495-e507. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.01.012>
23. Parisi S, Ferini G, Cacciola A, et al. A non-surgical COMBO-therapy approach for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: preliminary results of a prospective study. Radiol Med. 2022;127(2):214-9. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01441-w>
24. Comito T, Massaro M, Teriaca MA, et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Improve the Prognosis of Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. Long-Term Clinical Outcomes, Toxicity and Prognostic Factors on 142 Patients (STEP Study). Curr Oncol. 2023;30(7):7073-88. <https://doi.org/10.3390/curroncol30070513>
25. Zhu X, Liu W, Cao Y, et al. Effect of stereotactic body radiotherapy dose escalation plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy dose escalation plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection on survival outcomes: A secondary analysis of an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. E Clinical Medicine. 2022;55:101764. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101764>
26. Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: first results of the CONKO-007 trial. J Clin Oncol. 2022;40:4008. <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16>
27. Strauss VY, Shaw R, Virdee PS, et al. Study protocol: a multi-centre randomised study of induction chemotherapy followed by capecitabine ± nelfinavir with high- or standard-dose radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP-2). BMC Cancer. 2019;19:121. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5307-z>
28. Oar A, Lee M, Le H, et al. AGITG MASTERPLAN: a randomised phase II study of modified FOLFIRINOX alone or in combination with stereotactic body radiotherapy for patients with high-risk and locally advanced pancreatic cancer. BMC Cancer. 2021;21:936. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08666-y>
29. Portales F, Ychou M, Samalin E, et al. Sequential treatment with gemcitabine/nab-paclitaxel (GA) and FOLFIRINOX (FFX) followed by stereotactic MRI-guided adaptive radiation therapy (SMART) in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC): GABRINOX-ART phase 2, multicenter trial. J Clin Oncol. 2022;40:TPS4191. <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16>
30. Zhang C, Yang H, Chang C, et al. Serplulimab combined with gemcitabine, nab-paclitaxel and stereotactic body radiotherapy as the first-line treatment for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in China: a multicentre, single-arm, phase II trial (ICSBR) protocol. BMJ Open. 2024;14(7):e084274. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084274> PMID: 39013651

#### Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

#### Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

#### Information about the authors

Yulia N. Vinogradova, <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>  
Luiza I. Korytova, <https://orcid.org/0000-0003-0182-4856>  
Anastasia S. Butrimova, <https://orcid.org/0009-0000-0717-7608>  
Aleksey V. Meshechkin, <https://orcid.org/0000-0002-7866-9607>  
Oleg V. Korytov, <https://orcid.org/0000-0002-7472-9676>  
Nikolay V. Ilyin, <https://orcid.org/0000-0003-0182-4856>

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: Обзор литературы.

Поступила: 06.06.2025.

Принята к публикации: 02.08.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: Literature review.

Received: 06.06.2025.

Accepted for publication: 02.08.2025.

Published online: 26.09.2025.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОР-НЕЙТРОНЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ, СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Выжигина Б.Б.<sup>✉1</sup>, Долгушин Б.И.<sup>2</sup>, Кропотов М.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения; Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А

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

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии; Россия, 249031, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

✉ Выжигина Белла Борисовна, [vyz.bella@gmail.com](mailto:vyz.bella@gmail.com)

### РЕФЕРАТ

**Введение:** Рак головы и шеи характеризуется высокой частотой локорегионарных рецидивов. Лечение прогрессирующего заболевания малоэффективно, что существенно ухудшает прогноз пациентов. В связи с этим актуально изучение бор-нейтронзахватной терапии (БНЗТ) как перспективного метода, способного обеспечить селективное уничтожение опухолевых клеток при минимальном повреждении окружающих тканей.

Цель систематического обзора — комплексная оценка эффективности и безопасности БНЗТ при местно-распространенном, рецидивном раке органов головы и шеи.

**Материалы и методы:** Следуя рекомендациям PRISMA (предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов), мы провели систематический поиск в PubMed всех статей по январь 2025 г.

**Результаты:** 22 исследования было включено в систематический обзор: 8 исследований I/II фазы и одно исследование II фазы, а также 11 ретроспективных работ. Поиск выявил 680 пациентов с рецидивными либо местно-распространенными нерезектабельными злокачественными новообразованиями органов головы и шеи. Анализ показал, что БНЗТ демонстрирует многообещающую эффективность при различных видах рака с управляемым профилем безопасности.

**Выводы:** БНЗТ демонстрирует существенные перспективы в качестве метода лечения, предлагая потенциальные преимущества с приемлемыми профилями безопасности. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для совершенствования его клинического применения и обеспечения безопасности и эффективности.

**Ключевые слова:** БНЗТ, бор-нейтронзахватной терапия, лучевая терапия, рак органов головы и шеи

**Для цитирования:** Выжигина Б.Б., Долгушин Б.И., Кропотов М.А. Эффективность бор-нейтронзахватной терапии в лечении пациентов злокачественными опухолями головы и шеи, систематический обзор. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):18-26.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-18-26>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

## EFFICACY OF BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER: SYSTEMATIC REVIEW

Bella B. Vyzhigina<sup>✉1</sup>, Boris I. Dolgushin<sup>2</sup>, Michael A. Kropotov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oncology Center No. 1 of S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health 117152 Moscow, Zagorodnoye Shosse, 18A.

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

<sup>3</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russia, 249031, Obninsk, 10 Zhukova str.

✉ Bella B. Vyzhigina, [vyz.bella@gmail.com](mailto:vyz.bella@gmail.com)

### ABSTRACT

**Introduction.** Head and neck cancer is characterized by a high rate of locoregional relapses. Treatment of progressive disease is ineffective, which significantly reduces the prognosis. The importance to study boron neutron capture therapy (BNCT) as a promising method capable of providing selective destruction of tumor cells with minimal damage to surrounding tissues.

The aim of this systematic review was to comprehensively evaluate the efficacy and safety of BNCT in locally advanced recurrent head and neck cancer.

**Materials and methods:** Following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, we conducted a systematic search of PubMed for all articles up to January 2025.

**Results:** 22 studies were included in the systematic review: 8 phase I/II studies and one phase II study, as well as 11 retrospective studies. The search identified 680 patients with recurrent or locally advanced unresectable head and neck cancer. The analysis showed that BNCT demonstrates promising efficacy in various cancer types with a manageable safety profile.

**Conclusions:** BNCT shows significant promise as a treatment modality, offering potential benefits with acceptable safety. However, further research is needed to improve its clinical application and ensure its safety and efficacy.

**Key words.** BNCT, boron neutron capture therapy, radiation therapy, head and neck cancer

**For citation:** Vyzhigina B.B., Dolgushin B.I., Kropotov M.A. Efficacy of Boron Neutron Capture Therapy for Head and Neck Cancer: Systematic Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):18-26. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-18-26>

## Введение

Рак органов головы и шеи входит в десятку наиболее распространенных злокачественных новообразований [1]. Для некоторых локализаций 5-летняя общая выживаемость не превышает 60 %, а выживаемость без прогрессирования составляет около 50 % [2–4]. Несмотря на достижения современной онкологии, локорегионарные рецидивы представляют серьезную проблему, ввиду ограниченности терапевтических возможностей. Прогноз при рецидиве рака головы и шеи, как правило, неблагоприятный — медиана общей выживаемости составляет от 6 до 12 месяцев [4–9].

Спасательная операция при локорегионарном рецидиве связана с высоким риском осложнений, если она проводится на фоне ранее проведенной химиолучевой терапии (ХЛТ) [10]. Для пациентов с неоперабельными рецидивами одним из вариантов лечения является лучевая терапия (ЛТ), однако повторное облучение представляет значительную сложность, поскольку суммарная доза может превышать максимально переносимый уровень для нормальных тканей [5, 11]. Варианты системного лечения такие как химиотерапия, таргетная и иммунотерапия демонстрируют ограниченную эффективность, так как частота объективного ответа опухоли остается невысокой: 10–36 % при химиотерапии с цетуксимабом или без него [8], 17–36 % при иммунотерапии моно или комбинированном режиме [7, 12, 13], 52 % при сочетании химиотерапии с повторным облучением в высоких дозах [5].

Одним из перспективных направлений в терапии пациентов с рецидивирующим раком органов головы и шеи является бор-нейтрон-захватная терапия (БНЗТ). Этот метод сочетает избирательное накопление бора-10 в опухолевой ткани с последующим облучением низкоэнергетическими нейтронами. Несмотря на более чем 70-летнюю историю клинического применения, БНЗТ продолжает развиваться, демонстрируя многообещающие результаты лечения различных видов опухолей. На сегодняшний день Япония — единственная страна, где БНЗТ официально разрешена для клинического использования с 2020 г. [14]. В других странах метод доступен исключительно в рамках клинических испытаний.

Исследования показали, что БНЗТ обеспечивает высокий уровень локального контроля опухоли у пациентов с местно-распространенным или рецидивирующим раком головы и шеи. Целью данного систематического обзора литературы явилось изучение сравнительно нового метода лечения больных с местно-распространенными неоперабельными или рецидивирующими злокачественными опухолями органов головы и шеи.

## Материалы и методы

Систематический поиск опубликованной литературы производился с использованием базы данных PubMed по различным комбинациям слов: «Boron Neutron Capture Therapy», «BNCT», «Boron Neutron Capture Therapy head and neck cancer», «boron neutron capture therapy», «head and neck cancer». Проведен поиск всех статей с 1982 г. по январь 2025 г. Отбор исследований проводился в соответствии с протоколом для систематических обзоров PRISMA [15].

Критерии включения результатов исследования:

1. Исследования I и II фаз.
2. Ретроспективные исследования.

Критерии исключения:

1. Обзор литературы.
2. Исследование случай—контроль.
3. Абстракты, мета-анализы, рефераты, комментарии и протоколы.

Первоначально все статьи прошли проверку по названию и аннотации. Затем оставшиеся результаты прошли полнотекстовый обзор, чтобы определить, следует ли их включать в исследование, на основе критериев включения и исключения. Была создана таблица Excel с описанием данных, включенных в исследование: характеристика, демографические данные пациентов, эффективность и клинические результаты.

## Результаты

По описанному выше запросу было найдено 218 работ с 1982 по 2025 г. С исключением дублирующих исследований, по изучению особенностей захвата бора, исследований с моделированием Монте-Карло и *in vitro*, под критерии оценивалось 79 исследований. В итоге было отобрано 22 исследования, отвечающих критериям включения. Из них 10 исследований I/II фазы и одно исследование II фазы, а также 11 ретроспективных работ (рис. 1). Исследования были проведены в четырех странах: 11 в Японии, 6 в Тайване, 4 в Финляндии и одно в Германии.

## Характеристика пациентов и проведенного лечения

В 22 исследованиях, включенных в систематический обзор, было 680 пациентов с рецидивными либо местно-распространенными нерезектабельными злокачественными новообразованиями органов головы и шеи. Медиана выборки пациентов, включенных в исследования, составила 16 (4–162) человек. В исследованиях всем 680 пациентам была проведена БНЗТ и были получены данные о ее эф-



Рис. 1. Блок-схема селекции статей для включения в обзор

Fig. 1. PRISMA flow diagram of study selection

фективности, общей и безрецидивной выживаемости, токсичности БНЗТ. Медиана наблюдений составила 15,9 месяцев (3–24,2 мес.). Самые частые локализации опухолей: полость рта ( $n = 151$ ), гортаноглотка ( $n = 77$ ), слюнные железы ( $n = 77$ ), гортань ( $n = 60$ ), полость носа и придаточные пазухи ( $n = 49$ ), ротоглотка ( $n = 34$ ), носоглотка ( $n = 23$ ). В исследовании были включены следующие морфологические варианты злокачественных опухолей: 77,1 % ( $n = 523$ ) плоскоклеточный рак и 22,9 % ( $n = 156$ ) другие различные морфологические варианты (аденокистозный ( $n = 17$ ), меланома ( $n = 12$ ), аденокарцинома ( $n = 6$ ), саркома ( $n = 2$ )). Средний возраст пациентов составлял 61,8 лет. Большинство паци-

ентов ранее получали различное лечение: индукционная химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая или химиолучевая терапия, химиотерапия либо иммунотерапия после рецидива. Средняя доза полученной лучевой терапии составила 69,6 Гр. В табл. 1 включены исследования I и II фаз, так как они обладают наибольшей доказательной базой.

В клинических исследованиях для доставки бора изучались два соединения: борфенилаланин (БФА) и боркапнат натрия (BSH) с изотопом  $^{10}\text{B}$ . Среди проанализированных исследований борфенилаланин (БФА) использовался в 91 %, тогда как боркапнат натрия (BSH), либо отдельно, либо в сочетании с БФА, использовался в 9 %. Это обусловлено тем, что в доклинических и клинических испытаниях БФА продемонстрировал более высокую избирательность накопления в опухолевой ткани по сравнению с BSH [16]. После выхода нерандомизированного исследования II фазы JHN002 [17] используется уже зарегистрированный в 2020 г. лекарственный препарат Steboronine, который представляет собой инфузионный комплекс БФА с D-сорбитом.

### Эффективность

Анализ клинических исследований показал, что частота объективного ответа (ЧОО) варьирует от 58 до 100 %, а полного ответа (ПО) — 16,6–100 %. В исследовании I/II фазы [17, 21–36] 12 пациентов

Таблица 1. Демографические данные исследования, типы борсодержащих агентов и сведения о дозировке во включенных исследованиях I/II фаз

Table 1. Demographic and clinical characteristics types of boron-containing agents and dosage information in included phase I/II studies

Исследование	Год	Фаза	Количество пациентов	Борсодержащий агент	Нейтронная лучевая терапия	Результаты
EORTC, [16]	2004–2007	I	6	БФА/BSH	—	—
T. Aihara et al [18]	2003–2007	I/II	5	500 мг БФА/кг	20 Гр	ПО 100 %
T. Aihara et al [19]	2003–2007	I/II	20	500 мг БФА/кг	20 Гр	ЧОО 90 %, ОВ 2-л — 31,4 %, ВБП 2-л — 22,4 %
L. Kankaanranta et al [20]	2003–2008	I/II	30	400 мг БФА/кг	10 Гр	ЧОО 76 %, ОВ 2-л — 30 %, ВБП 2-л — 20 %
L. Kankaanranta et al [21]	2003–2005	I/II	12	400 мг БФА/кг	20 Гр	ЧОО 83 %
L.W. Wang et al [22]	2010–2015	I/II	17	400 мг БФА/кг	20 Гр	ЧОО 71 %, ОВ 2-л — 47 %, ВБП 2-л — 28 %
L.W. Wang et al [23]	2010–2013	I/II	12	400 мг БФА/кг	—	ЧОО 58 %
JC Lee et al [24]	2013–2019	I/II	9	400 мг БФА/кг	18 Гр	—
L.W. Wang et al [25]	2014–2021	I/II	14	500 мг БФА/кг	21,6 Гр	ЧОО 64 %, ОВ 1-л — 56 %, ВБП 1-л — 21 %
JHN002 [17]	2016–2018	II	21	400 мг БФА/кг	12 Гр	ЧОО — 71 %, ОВ 2-л ПКР — 58 %, НеПКР — 100 %

с рецидивным неоперабельным местно-распространенным (rT<sub>3</sub>, rT<sub>4</sub> или rN<sub>2</sub>) раком головы и шеи прошли БНЗТ. Исследование завершилось в 2013 г., при этом 83 % пациентов показали объективный ответ на лечение, а у 17 % была выявлена стабилизация опухоли в течение 5,5–7,6 месяцев. В другом исследовании той же исследовательской группы [20] было включено 30 пациентов, из которых у 11 опухоль локализовалась в полости рта (рис. 2). Отдельно по локализациям ЧОО не рассматривалась, а у всех пациентов составила 76 %. У 6 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания в течение медианы 8,5 месяцев (диапазон 5,1–20,3 месяцев), а у 1 (3 %) наблюдалось прогрессирование. В исследовании Н.Коичиного et al [26] было включено 69 пациентов, где самыми частыми локализациями злокачественных опухолей были полость рта — 39 и глотки — 22 пациента. Больше половины пациентов — 68 % (47) ответили на лечение, а 36 % (25) достигли ПО с помощью БНЗТ, у 25 % (17) — стабилизация, продолжавшаяся в среднем 4,2 месяца, и у 7 % (5) наблюдалось прогрессирование.

В трех исследованиях с участием пациентов отказавшихся от ларингэктомии и пациентов с остаточными или рецидивными опухолями гортани

ЧОО составил 75–93,3 % с ПО на терапию 25–73,3 % [27–29]. В работе М. Higashino et al [28] было включено 15 пациентов. Всем пациентам была проведена превентивная трахеостомия перед БНЗТ с целью снижения риска стеноза верхних дыхательных путей из-за отека гортани. Отек гортани был выявлен у 9 пациентов (60 %) на следующий день после БНЗТ. Среднее течение отека гортани достигало пика на второй день после БНЗТ и почти полностью восстанавливалось через 1 неделю у всех пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 6,6 месяца, а медиана общей выживаемости — 13,3 месяца после БНЗТ. Один пациент с ПО жив без признаков повторного рецидива с функционирующей гортанью в течение 60 месяцев после БНЗТ.

Другие два исследования были посвящены БНЗТ пациентам с рецидивами или первичными злокачественными новообразованиями слюнных желез [18, 30]. В исследовании Т. Aihara et al [18] было включено 5 пациентов: два из них с рецидивом аденокистозного рака и трое первичных пациентов с IV стадией (рис. 3). У всех был выявлен ПО с локорегионарным контролем более 2 лет (22–38 мес.). Два пациента погибли из-за генерализации процесса и отдаленного метастазирования.

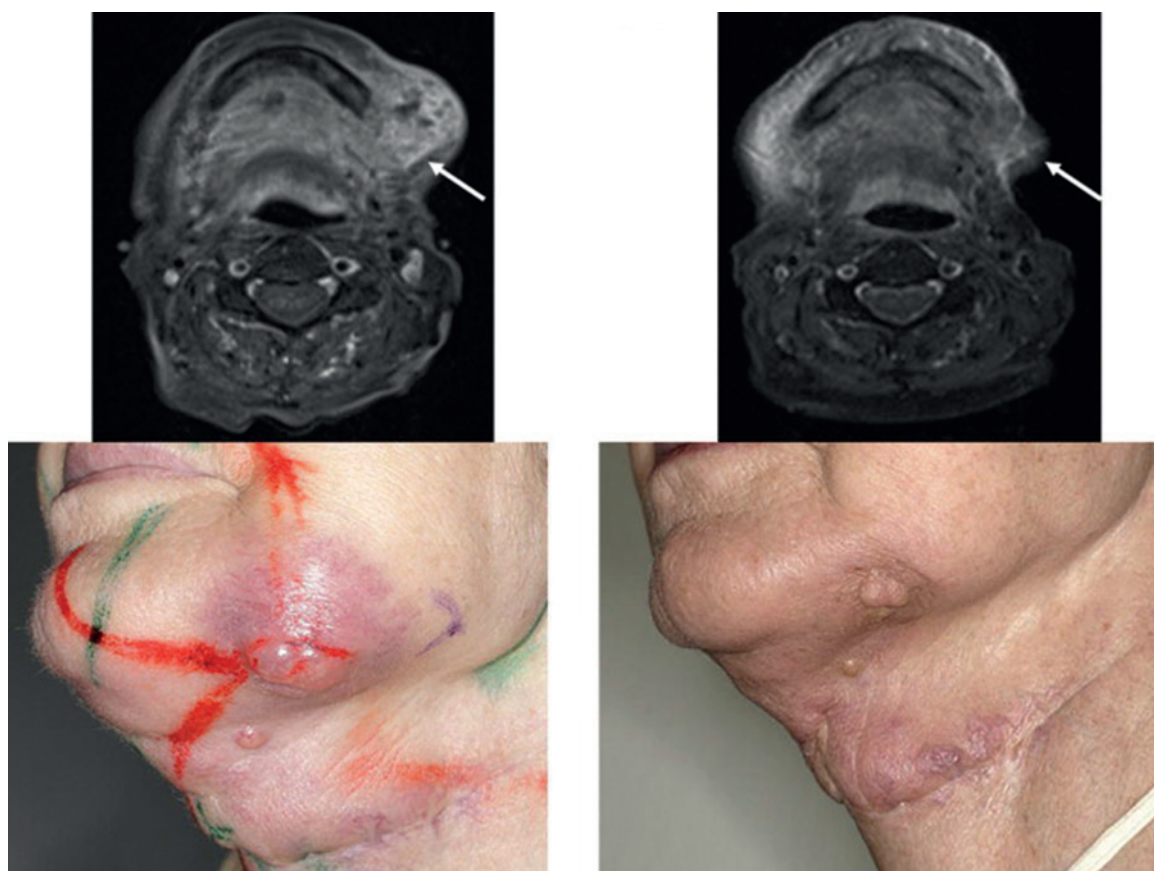


Рис. 2. Частичный ответ после БНЗТ пациентки с рецидивным плоскоклеточным раком альвеолярного края нижней челюсти с распространением на кожу [20]

Fig. 2. Partial response after BNCT of patient with recurrent squamous cell carcinoma of mandible with extension to the skin [20]

Рис. 3. Полный ответ после БНЗТ пациентки с первичной ацинозно-клеточной карциномой сT<sub>4a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> [18]Fig. 3. Complete response after BNCT of patient with primary acinar cell carcinoma сT<sub>4a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> [18]

БНЗТ наиболее эффективна при поверхностно расположенных опухолях или тех, которые доступны для направленного пучка нейтронов. С целью достижения лечебной дозы пучком эпителиальных нейтронов опухолью, максимальная глубина опухоли должна составлять 5 см [2, 31, 32]. При опухолях, находящихся на значительной глубине, эффективность метода снижается из-за рассеяния нейтронов в мягких тканях.

### Клинические результаты

Включение пациентов с различными гистологическими подтипами, стадиями заболевания и предшествующим лечением, а также использование разных источников нейтронов приводит к значительной вариабельности клинических данных. Это затрудняет проведение прямых сравнений между исследованиями и требует осторожности при интерпретации результатов. В клинических исследованиях БНЗТ применялась как для лечения больных с плоскоклеточным раком (ПКР), который является наиболее распространенной гистологической формой опухолей головы и шеи, так и неплакоклеточного рака (НПКР), к которому относятся аденокистозный рак, саркомы и другие редкие подтипы. Различия в биологии этих опухолей могут существенно влиять на общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ЧОО после БНЗТ. В исследовании II фазы JHN002 [17] средний период наблюдения составил 31,2 месяца. Двухлетняя ОВ среди пациентов с ПКР (8 пациентов) и НПКР (13) составила 58 % и 100 % соответ-

ственно, однако ЧОО оказалась выше у пациентов с ПКР (75 % против 63 %). ПО отмечался у 50 % пациентов с ПКР и только у 8 % пациентов с НПКР. Медиана ВБП у пациентов с ПКР составила 11,8 месяца, тогда как у пациентов с НПКР не была достигнута. Крупное ретроспективное исследование M. Sato et al [35], в которое были включены 162 пациента (из них 144 с ПКР), показало двухлетнюю ОВ 60,7 %, что коррелирует с данными предыдущего исследования.

В другом ретроспективном анализе S. Takeno et al [36], включавшем 69 пациентов (из них 59 с ПКР), были получены следующие показатели: однолетняя ОВ — 75,4 %, ВБП — 57,1 %. Авторы отметили, что можно ожидать лучшего локорегионального контроля у пациентов с рецидивом опухолей с распространенностью T<sub>1-2</sub>, в сравнении с T<sub>3-4</sub>,  $p = 0,03$ . Это может быть обусловлено тем, что местно-распространенный рак характеризуется неоднородным и агрессивным ростом, приводящим к неравномерному распределению борсодержащих соединений в опухолевых тканях. Этот фактор может играть ключевую роль в снижении терапевтической эффективности БНЗТ при запущенных формах заболевания.

В исследовании L. Kankaanranta et al [20] были получены менее обнадеживающие результаты: двухлетняя ОВ составила 30 %, ВБП — 20 %. В рамках дальнейшего изучения эффективности метода исследователи инициировали клиническое испытание, в котором цетуксимаб вводился сразу после БНЗТ с целью усиления противоопухолевого эффекта. Другие потенциальные подходы, которые

Таблица 2. Зарегистрированные нежелательные явления 3–4 степени  
Table 2. Toxicity grade 3–4

Исследование	Мукозит, % (n)	Боль в полости рта, % (n)	Ксеростомия, % (n)	Усталость, % (n)	Дисфагия, % (n)	Тошнота и рвота, % (n)	Остеонекроз, % (n)	Некроз мягких тканей, % (n)	Отек гортани, % (n)	Кровотечение из сонной артерии, % (n)
L. Kankaanranta et al [20]	53 (16)	53 (16)	20 (3)	33 (10)	17 (5)	10 (3)	10 (3)	3,3 (1)	—	—
L. Kankaanranta et al [21]	42 (5)	42 (5)	8 (1)	33 (4)	17 (2)	8 (1)	0	—	—	—
L.W. Wang et al [22]	29,4 (5)	—	—	—	—	—	—	—	5,9 (1)	5,9 (1)
L.W. Wang et al [25]	0	—	—	—	14,3 (2)	0	—	—	7 (1)	7 (1)
JHN002, [17]	5 (1)	—	0	0	—	0	5 (1)	—	—	—
M. Sato et al [35]	10,5 (17)	—	0,6 (1)	—	4,9 (8)	1,2 (2)	—	—	—	—
M. Suzuki et al [31]	9,7 (6)	9,7 (6)	1,6 (1)	6,5 (4)	3,2 (2)	—	—	—	3,2 (2)	—
S. Takeno et al [36]	7,2 (5)	—	—	—	5,8 (4)	—	1,4 (1)	—	1,4 (1)	—

могут повысить эффективность БНЗТ, включают последовательное введение БНЗТ с модулированной ЛТ, сопутствующее введение препаратов платины, внутриартериальную или пролонгированную инфузию борсодержащих соединений [37].

### Токсичность

БНЗТ характеризуется высокой селективностью, что позволяет минимизировать повреждение окружающих здоровых тканей, однако метод не лишен побочных эффектов. Наиболее частыми осложнениями являются лучевой мукозит (5–53 %), боль в полости рта (9,7–53 %) и дисфагия (3,2–17 %) (табл. 2). Примечательно, что в ряде исследований нежелательные явления 3–4 степени не были зарегистрированы [18, 19, 23].

Согласно данным T. Aihara et al [18], дерматит I–II степени развивался у всех пациентов с раком головы и шеи непосредственно после БНЗТ и сохранялся в течение трех недель. Мукозит проявлялся уже в первую неделю после лечения и длился от трех до пяти недель. В другом исследовании тяжелая форма мукозита привела к аспирационной пневмонии, вызвавшей повторный рост опухоли и летальный исход [38].

Остеонекроз встречается относительно часто, его частота варьирует в диапазоне 1,4–10 %. Отдельные тяжелые осложнения были зафиксированы в ретроспективных исследованиях: в работе M. Sato et al [35] отмечены один случай анафилактического шока и один случай хондронекроза гортани, а в исследовании S. Takeno et al [36] зарегистрирован еще один случай хондронекроза гортани.

### Обсуждение

Лечение пациентов с рецидивирующим раком органов головы и шеи, который наблюдается более чем у 50 % пациентов в течение трех лет после первоначального лечения, представляет значительную клиническую проблему. У пациентов с резектабельными рецидивными опухолями и удовлетворительным общим статусом хирургическое вмешательство остается наиболее эффективным методом, обеспечивающим высокий уровень локорегионарного контроля. Однако у пациентов с неоперабельными опухолями единственными терапевтическими возможностями остаются системное лечение или повторная ЛТ, при этом частота последующих рецидивов достигает 25–50 % [39]. БНЗТ изначально применялась в лечении больных с злокачественными опухолями головного мозга, в частности глиобластомами, но в последние годы метод находит применение в терапии при рецидивирующих и нерезектабельных опухолях головы и шеи [14]. Потенциально БНЗТ может изменить подход к лечению этих пациентов, обеспечивая новые терапевтические возможности для групп с ограниченными вариантами лечения.

В систематический обзор вошли 22 исследования, соответствующие критериям включения, однако следует отметить, что средний размер выборки составил 16 пациентов, что указывает на сложности в организации и реализации клинических испытаний в данной области.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что ЧОО при БНЗТ превышает показатели, наблюдаемые при лечении пациентов с рецидивирующим раком органов головы и шеи с применением традиционных системных методов терапии,

включая химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию. Так, в исследовании EXTREME [40], в котором применялся режим на основе цетуксимаба в сочетании с дуплетом платины и 5-фторурацила, ЧОО составила 36 %, медиана ВВП — 5,6 месяца, а медиана ОВ — 10,1 месяца. Пембролизумаб, как в комбинации с химиотерапией (платина + 5-фторурацил), так и в монотерапии у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 (CPS)  $\geq 1$ , был одобрен для лечения в первой линии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи. В исследовании В. Patachi et al [13] частота ответа составила 17 % в группе монотерапии пембролизумабом и 33 % в группе комбинированного лечения пембролизумабом с химиотерапией, что сопоставимо с данными исследования KEYNOTE-048 [12], где показатели составили 19 % и 36 % соответственно в популяции пациентов с CPS  $\geq 1$ . Медиана ВВП в исследовании В. Patachi et al [13] составила 5,5 месяца, а медиана ОВ — 12,3 месяца в общей когорте. При этом различия в выживаемости зависели от уровня экспрессии PD-L1: медиана ВВП у пациентов с CPS 1–19 составила 3,9 месяца, а у пациентов с CPS  $\geq 20$  — 6,4 месяца ( $p = 0,09$ ), медиана ОВ в этих же подгруппах составила 7,3 и 14,6 месяца соответственно ( $p = 0,04$ ). В свою очередь, ЧОО при БНЗТ варьировалась от 58 % до 100 %, а частота ПО колебалась в диапазоне 16,6–100 % в зависимости от исследования.

Среди ключевых преимуществ метода выделяют высокую селективность воздействия, позволяющую минимизировать повреждение здоровых тканей, возможность применения у ранее облученных пациентов, для которых повторная традиционная лучевая терапия ограничена, эффективность при радиорезистентных опухолях, что делает метод перспективным в случаях резистентности к стандартной терапии, а также отсутствие необходимости многократных сеансов, что отличает БНЗТ от традиционной ЛТ.

Современные исследования направлены на повышение точности доставки борсодержащих агентов и оптимизацию режимов нейтронного облучения. Разработка новых ускорительных БНЗТ-установок позволяет индивидуально адаптировать параметры облучения, что повышает эффективность лечения и улучшает показатели локального контроля опухоли. Лидерами в разработке ускорительных БНЗТ-установок являются Япония (Sumitomo, NeuCure), Италия (SABINA) и Китай, где ведутся активные испытания новых генераторов нейтронов. Япония остается единственной страной, разрешившей клиническое использование БНЗТ с 2020 г., в то время как учреждения из других стран разрешали БНЗТ только в клинических испытаниях.

БНЗТ имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при ее клиническом применении. Одним из ключевых факторов является необходимость строгой иммобилизации пациента стоя или сидя во время процедуры [17, 18, 25]. Дополнительные сложности связаны с доставкой специфических борсодержащих агентов [16]. Еще одним существенным ограничением является глубина проникновения нейтронного излучения, что делает метод эффективным преимущественно при поверхностно расположенных опухолях ( $\leq 5$  см) [2, 31, 32].

Основные нежелательные явления включают лучевую мукозит (5–53 %), боль в полости рта (9,7–53 %) и дисфагию (3,2–17 %), причем выраженность этих эффектов коррелирует с дозой облучения и глубиной проникновения нейтронов. Во время лечения больных раком гортани часто необходима превентивная трахеотомия, ввиду выраженного отека гортани, который встречается от 1,4 до 60 % [22, 25, 28, 31, 36]. Однако в большинстве исследований нежелательные явления 3–4 степени встречаются редко, что отличает БНЗТ от повторного облучения стандартными методами, где острая и поздняя токсичность 3–4 степени встречается у 23 % и 15 % случаев [5].

Этот систематический обзор не лишен ограничений, так как гетерогенность исследований по БНЗТ, обусловленная различиями в характеристиках пациентов, схемах терапии и параметрах облучения, затрудняет их прямое сравнение. В том числе отсутствие многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) снижает достоверность доступных данных и ограничивает возможность объективного сопоставления БНЗТ с традиционными методами лечения, что требует дальнейшей стандартизации исследований.

## Заключение

Резюмируя вышесказанное, авторы приходят к выводу, что БНЗТ эффективна в лечении больных с локально рецидивирующим, неоперабельным и ранее облученным раком органов головы и шеи. Для рекомендации метода в качестве рутинного требуется проведение дальнейших клинических исследований с достаточным уровнем методологии. Необходимо продолжить исследование безопасности и эффективности БНЗТ в рандомизированном исследовании в сравнении с ЛТ или 1-й линией химиотерапией.

## Список литературы / References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

- for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Dong L, Xue L, Cheng W, et al. Comprehensive survival analysis of oral squamous cell carcinoma patients undergoing initial radical surgery. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):919.  
<https://doi.org/10.1186/s12903-024-04690-z>
  - Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, et al. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):222-28.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.10.033>
  - Yang KL, Chi MS, Hao CY, et al. Phase II clinical trial assessing the addition of hyperthermia to salvage concurrent chemoradiotherapy for unresectable recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2025;20(1):21.  
<https://doi.org/10.1186/s13014-025-02585-z>
  - Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):731-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.055>
  - Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II study of cetuximab plus platinum-based chemotherapy in platinum-refractory metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5568-77.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.119>
  - Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-67.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>
  - Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>
  - Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):382-91.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.005>
  - Sewnaik A, Keereweer S, Al-Mamgani A, et al. High complication risk of salvage surgery after chemoradiation failures. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:96-100.  
<https://doi.org/10.3109/00016489.2011.617779>
  - Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: a literature review. *Oral Oncol.* 2019;98:35-47.  
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.08.017>
  - Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs cetuximab with chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck cancer (KEYNOTE-048). *Lancet.* 2019;394:1915-28.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7)
  - Patachi B, Jensen KH, Gothelf A, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer: single-centre data. *Acta Oncol.* 2025;64:143-46.  
<https://doi.org/10.2340/1651-226X.2025.42128>
  - Zhou T, Igawa K, Kasai T, et al. The current status and novel advances of boron neutron capture therapy clinical trials. *Am J Cancer Res.* 2024;14(2):429-47.  
<https://doi.org/10.62347/HBBE6868>
  - Moher MD, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
  - Wittig A, Collette L, Appelman K, et al. EORTC Trial 11001: distribution of two <sup>10</sup>B-compounds in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *J Cell Mol Med.* 2009;13:1653-65.  
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00856.x>
  - Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. BNCT using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (<sup>10</sup>B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): an open-label phase II trial. *Radiother Oncol.* 2021;155:182-87.  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.001>
  - Aihara T, Morita N, Kamitani N, et al. Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:437-44.  
<https://doi.org/10.1007/s10147-013-0580-3>
  - Aihara T, Morita N. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications.* Springer; 2012:417-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.04.007>
  - Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. BNCT for locally recurrent head and neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e67-e75.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.057>
  - Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. BNCT in the treatment of locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:475-82.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.039>
  - Wang LW, Chen YW, Ho CY, et al. Fractionated BNCT in locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:396-403.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.028>
  - Wang LW, Chen YW, Ho CY, et al. Fractionated BNCT for locally recurrent head and neck cancer: experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor. *Appl Radiat Isot.* 2014;88:23-27.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.134>
  - Lee JC, Chuang KS, Liu YW, et al. Comparison of dose distributions in gross tumor volume between BNCT alone and BNCT plus IMRT for head and neck cancer. *PLoS One.* 2019;14:e0210626.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210626>
  - Wang LW, Liu YH, Chu PY, et al. BNCT followed by image-guided IMRT for locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Cancers (Basel).* 2023;15(10):2762.  
<https://doi.org/10.3390/cancers15102762>
  - Koivunoro H, Kankaanranta L, Seppälä T, et al. BNCT for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of dose response and survival. *Radiother Oncol.* 2019;137:153-58.  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.033>
  - Haapaniemi A, Kankaanranta L, Saat R, et al. BNCT in the treatment of recurrent laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:404-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.010>
  - Higashino M, Aihara T, Takeno S, et al. BNCT as a larynx-preserving treatment for locally recurrent laryngeal carcinoma after conventional radiation therapy: a preliminary report. *Auris Nasus Larynx.* 2024;51(4):792-96.  
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2024.06.007>
  - Sato M, Hirose K. Efficacy and safety of BNCT for hypopharyngeal/laryngeal cancer in previously irradiated patients. *Radiother Oncol.* 2024;198:110382.  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110382>
  - Kikuoka Y, Aihara T, Higashino M, et al. LAT1 expression in high-grade parotid carcinoma and potential of BNCT as a treatment option. *Appl Radiat Isot.* 2025;218:111657.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2024.111657>

31. Suzuki M, Kato I, Aihara T, et al. BNCT outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res.* 2014;55(1):146-53.  
<https://doi.org/10.1093/jrr/rrt098>
32. Wang LW, Wang SI, Chu PY, et al. BNCT for locally recurrent head and neck cancer: preliminary clinical experience from a phase I/II trial. *Appl Radiat Isot.* 2011;69:1803-06.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.03.008>
33. Kimura Y, Ariyoshi Y, Shimahara M, et al. BNCT for recurrent oral cancer and cervical lymph node metastasis. *Appl Radiat Isot.* 2009;67(Suppl 7-8):S47-49.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.019>
34. Lan TL, Chang FC, Wang CW, et al. Prevention and early management of carotid blowout syndrome in patients receiving salvage BNCT. *J Dent Sci.* 2021;16(3):854-60.  
<https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.12.013>
35. Sato M, Hirose K, Takeno S, et al. Safety and efficacy of BNCT with Borofalan (<sup>10</sup>B) for recurrent head and neck cancer: real-world post-marketing outcomes. *Cancers (Basel).* 2024;16(5):869.  
<https://doi.org/10.3390/cancers16050869>
36. Takeno S, Yoshino Y, Aihara T, et al. Preliminary outcomes of BNCT for head and neck cancers under public insurance in Japan: real-world experiences. *Cancer Med.* 2024;13(11):e7250.  
<https://doi.org/10.1002/cam4.7250>
37. Suzuki M, Sakurai Y, Nagata Y, et al. Impact of intra-arterial boron administration on dose-volume histograms in BNCT for recurrent head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1523-27.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.07.1373>
38. Ariyoshi Y, Miyatake SI, Kimura Y, et al. BNCT using epithermal neutrons for recurrent cancer in oral cavity and cervical lymph nodes. *Oncol Rep.* 2007;18(4):861-66.  
<https://doi.org/10.3892/or.18.4.861>
39. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2006;28:107-13.  
<https://doi.org/10.1002/hed.20309>
40. Rivera F, García-Castaño A, Vega N, et al. Cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(10):1421-28.  
<https://doi.org/10.1586/era.09.113>

**Вклад авторов**

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

М.А. Кропотов: научное редактирование.

Б.И. Долгушин: научное редактирование.

**Authors' contributions**

B.B. Vyzhigina: writing the text of the article; data analysis, preparation of illustrative materials.

M.A. Kropotov: scientific editing.

B.I. Dolgushin; scientific editing.

**Information about the authors**

Bella B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>

Michael A. Kropotov, <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

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

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: Систематический обзор, оригинальная статья.

Поступила: 02.06.2025.

Принята к публикации: 20.07.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: Systematic review, original article.

Received: 02.06.2025.

Accepted for publication: 20.07.2025.

Published online: 26.09.2025.

## АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ БОРА ДЛЯ БОР-НЕЙТРОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Сычева Н.Н.<sup>1</sup>, Липенгольц А.А.<sup>2,3,4</sup>, Скрибицкий В.А.<sup>2,3,4</sup>, Шпакова К.Е.<sup>2,3,4</sup>, Финогорова Ю.А.<sup>2,4</sup>, Смирнова А.В.<sup>2,5</sup>, Касьянов А.А.<sup>2,3</sup>, Григорьева Е.Ю.<sup>2</sup>

1 Немецкий центр исследования рака; Германия, 69120 Гейдельберг, Нойенхаймер Фельд, 280.

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

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

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

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

✉ Липенгольц Алексей Андреевич, +7 (903) 173-88-77, lipengolts@mail.ru

### РЕФЕРАТ

Основным препятствием для распространения бор-нейтрозахватной терапии (БНЗТ) злокачественных опухолей в настоящее время является отсутствие высокоэффективных агентов адресной доставки бора. Уже получившие клиническое применение борфенилаланин и боркапнат натрия обладают существенными недостатками и ограничениями в применении, что поднимает вопрос о необходимости разработки новых лекарственных препаратов для БНЗТ. В данном обзоре рассмотрены актуальные направления разработки борсодержащих лекарственных препаратов для БНЗТ, исследованных на лабораторных животных. В целом, можно выделить три основных направления разработки борсодержащих препаратов для БНЗТ: таргетные препараты на основе антител или лигандов к опухолевым рецепторам (EGFR, VEGFR и др.); природные и неприродные борированные аминокислоты; препараты на основе наноструктур — борсодержащие наночастицы и липосомы. Препараты для БНЗТ должны обладать высокой опухолетропностью, то есть обеспечивать концентрацию бора в опухоли не менее не менее 20 мкг на 1 г биологической ткани в течение длительного времени, достаточного для проведения терапевтического облучения, при минимальном накоплении в окружающих здоровых тканях. В обзоре приведен анализ эффективности доставки бора в опухоль данными классами соединений, их перспективности и ограничений. Наиболее перспективным направлением является использование метаболических механизмов доставки бора, например, неприродных циклических аминокислот или трансферрина. Рецептор-опосредованные препараты (лиганды и антитела) к настоящему моменту не подтвердили эффективность доставки бора в количестве, необходимом для проведения БНЗТ.

**Ключевые слова:** бинарная лучевая терапия, нейтрозахватная терапия, борсодержащие препараты, наночастицы, липосомы, агенты доставки бора, циклические аминокислоты

**Для цитирования:** Сычева Н.Н., Липенгольц А.А., Скрибицкий В.А., Шпакова К.Е., Финогорова Ю.А., Смирнова А.В., Касьянов А.А., Григорьева Е.Ю. Актуальные направления обеспечения адресной доставки бора для бор-нейтрозахватной терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):27-34.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-27-34>

## PRIORITY RESEARCH DIRECTIONS IN TUMOR-TARGETED BORON DELIVERY FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

Natalia N. Sycheva<sup>1</sup>, Alexey A. Lipengolts<sup>2,3,4</sup>, Vsevolod A. Skribitsky<sup>2,3,4</sup>, Kristina E. Shpakova<sup>2,3,4</sup>, Yulia A. Finogenova<sup>2,4</sup>, Anna V. Smirnova<sup>2,5</sup>, Anton A. Kasianov<sup>2,3</sup>, Elena Yu. Grigorieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ); 280 Neuenheimer Feld, Heidelberg 69120, Germany

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

<sup>3</sup> National Research Nuclear University MEPHI; 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia

<sup>4</sup> Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry; 31 Leninsky prospect, Moscow 119991, Russia

<sup>5</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

✉ Aleksey Lipengolts, +7 (903) 173-88-77, lipengolts@mail.ru

### ABSTRACT

The primary obstacle to the widespread clinical implementation of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for malignant tumors is the lack of highly efficient tumor-targeted boron delivery agents. Clinically approved compounds – boronophenylalanine (BPA) and sodium borocaptate (BSH) – exhibit significant limitations, necessitating the development of novel boron pharmaceuticals. This review surveys current research directions in boron-containing drug development for BNCT, focusing on preclinical studies in laboratory animals. Three principal strategies are analyzed: targeted agents (antibody- or ligand-based constructs targeting tumor receptors: EGFR, VEGFR, etc.); natural and unnatural boronated amino acids; nanocarrier-based systems – boron-loaded nanoparticles and liposomes. Effective BNCT agents must demonstrate selective tumor accumulation, achieving intratumoral boron concentrations  $\geq 20$   $\mu\text{g/g}$  cancer tissue during neutron irradiation while minimizing accumulation in healthy tissues. We critically evaluate the boron delivery efficacy, the prospects, and limitations of each approach. Current evidence indicates that metabolism-driven delivery systems, such as unnatural cyclic amino acids and transferrin conjugates, show the greatest therapeutic potential. Conversely, receptor-mediated agents (ligands/antibodies) have yet to demonstrate sufficient tumor boron accumulation for clinical BNCT efficacy.

**Key words:** binary radiotherapy, neutron capture therapy, boron-containing drugs, nanoparticles, liposomes, boron delivery agents, cyclic amino acids

**For citation:** Sycheva N.N., Lipengolts A.A., Skribitsky V.A., Shpakova K.E., Finogenova Y.A., Smirnova A.V., Kasianov A.A., Grigorieva E.Y. Priority Research Directions in Tumor-Targeted Boron Delivery for Boron Neutron Capture Therapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):27-34. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-27-34>

## Введение

Нейтронзахватная терапия (НЗТ) — перспективный бинарный метод лучевой терапии, основанный на реакции радиационного захвата тепловых или эпитепловых нейтронов ядрами предварительно доставленных в опухоль нерадиоактивных изотопов. Базовый принцип действия нейтронзахватной терапии заключается в том, что поглощение нейтрона переводит ядро в нестабильное состояние и вызывает его распад с испусканием вторичного ионизирующего излучения, которое повреждает опухолевые клетки. Вероятность этого явления сильно различается для разных изотопов. В частности, для изотопа  $^{10}\text{B}$  вероятность захвата нейтрона на 3–5 порядков больше, чем для основных изотопов биологических тканей (водорода, углерода, кислорода, азота и др.). При захвате нейтронов ядром  $^{10}\text{B}$  испускаются  $\alpha$ -частицы и заряженные тяжелые ионы  $^7\text{Li}$  — они обладают высокой относительной биологической эффективностью, при этом длина их пробега в воде или мягких тканях составляет менее 10 мкм и сопоставима с размером опухолевой клетки, что обеспечивает высокую избирательность терапии [1, 2]. В настоящее время в клинической практике проводится только НЗТ с препаратами на основе  $^{10}\text{B}$  — бор-нейтронзахватная терапия (БНЗТ). Наиболее часто БНЗТ применяется для лечения злокачественных опухолей головного мозга (в частности, глиобластом), рецидивирующих опухолей головы и шеи, и существенно реже — меланомы кожи [3, 4].

Долгое время основной проблемой для широкого применения НЗТ в медицинской практике было отсутствие подходящих источников нейтронов: создавать пучки нейтронов было возможно лишь на ядерных реакторах, размещение которых в медицинских учреждениях не представлялось возможным. Появление ускорительных источников, способных генерировать оптимальные для БНЗТ нейтронные пучки [5], стало прорывом в распространении нейтронзахватной терапии как рутинной клинической процедуры. Так, в 2020 г. Япония включила БНЗТ в перечень процедур, финансируемых национальной системой медицинского страхования [6].

Однако по-прежнему для БНЗТ остается актуальным вопрос эффективной доставки бора в опухоль. Среди основных требований к потенциаль-

ным агентам таргетной доставки бора для БНЗТ выделяются низкая токсичность, высокое и одновременно с этим избирательное накопление бора в опухоли (концентрация бора на уровне 20–50 мкг  $^{10}\text{B}$  на 1 г опухолевой ткани и отношение опухоль/здоровая ткань не ниже 3:1) [7], а также способность удерживаться в опухоли достаточное время — порядка нескольких часов — для проведения облучения. Наибольшие трудности в разработке новых соединений бора создает именно требование к избирательному накоплению и выведению вещества, особенно в случае терапии глиобластом.

В настоящее время в клинической практике БНЗТ применяются два соединения для доставки бора: борфенилаланин (БФА) и боркапнат натрия (BSH). Хотя оба этих соединения показали свою эффективность в клинических исследованиях, отмечено, что их специфичность и уровень накопления в значительной степени зависят от индивидуальных особенностей конкретной опухоли [8].

В данном обзоре рассматриваются основные современные направления разработки новых соединений для доставки бора, в последние двадцать лет показавшие свою перспективность, исследованные на лабораторных животных, но по различным причинам еще не вошедшие в клиническую практику. В частности, будут рассмотрены борированные таргетные агенты, метаболические агенты (синтетические циклические аминокислоты), а также разнообразные наноразмерные средства доставки.

## Рецептор-опосредованные агенты таргетной доставки

Значительный интерес представляют конъюгаты борсодержащих соединений с агентами таргетной доставки: антителами и лигандами рецепторов, сверхэкспрессирующихся в опухолевых тканях.

Характерной особенностью злокачественных глиом является повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) или его мутантных форм (в частности, варианта EGFRvIII). В связи с этим одним из направлений работы в области агентов для направленной доставки бора в БНЗТ стала разработка соединений, связывающихся с рецепторами EGFR. В частности, в качестве потенциальной основы для разработки агентов доставки бора были рассмотрены борированные при помощи борсодер-

жащих дендримеров моноклональные антитела (цетуксимаб C225 и L8A4, конъюгаты — BD C225 и BD L8A4, соответственно), а также эпидермальный фактор роста (BD-EGF), самостоятельно и в комбинации с борфенилаланином [9]. Исследование было проведено на EGFR- и EGFRvIII-положительных глиомах крыс F98<sub>EGFR</sub> и F98<sub>прEGFRvIII</sub>. Введение конъюгатов производилось интратуморально, в том числе с использованием метода конвекционной доставки (convection-enhanced delivery, CED) — инвазивного стереотаксического метода доставки препарата непосредственно в ткань опухоли путем медленной инфузии под давлением через специальный катетер [10]. Конвекционная доставка позволила значительно повысить концентрацию бора в тканях (в случае BD-EGF — в 2 раза по сравнению со стандартным внутривенным введением). Определение концентраций бора в органах производилось методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) через 24 ч после введения конъюгатов и через 2,5 ч после введения БФА в группах с комбинированной терапией. Наилучшие результаты по накоплению и специфичности показали борированные антитела: для BD-C225 содержание бора в опухоли при введении с применением CED составило 77,2 мкг В/г, а в случае комбинации с внутривенным введением БФА достигало 87,9 мкг В/г. В здоровых тканях мозга концентрации бора находились в пределах 2,4–5,1 мкг В/г, в крови не превышали 0,5 мкг В/г. В группе, получившей только БФА, накопление бора в опухоли составило 10,7 мкг В/г, в окружающей здоровой ткани — 3,8 мкг В/г.

На втором этапе исследования [9] животным была проведена БНЗТ. Результаты БНЗТ с новыми конъюгатами без применения конвекционной доставки оказались сопоставимы с таковыми для БФА: медиана увеличения продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой животных составила 68 % для BD-EGF и 58 % для BD-C225, а в группе БФА — 60 %. Использование CED при введении конъюгатов привело к увеличению медианы продолжительности жизни на 100 % и 92 % для BD-EGF и BD-C225, соответственно. Авторы отмечают, что борированный EGF избирательно связывается с клетками глиомы крыс, экспрессирующими ген EGFR дикого типа, но не EGFRvIII. Однако глиомы человека, как правило, экспрессируют оба этих варианта, поэтому для клинического применения желательна разработка моноклональных антител, тропных к обоим типам рецепторов. Кроме того, значительная доля клеток человеческой глиомы EGFR-негативна, и, поскольку диффузия моноклональных антител внутри опухоли затруднена ввиду их массы (~205 кДа), для воздействия на EGFR-негативные клетки может потребоваться

одновременное применение БФА или BSH. Отдельно следует отметить необходимость использования CED — это может стать серьезным препятствием к потенциальному применению конъюгатов в БНЗТ, так как CED является технически сложным методом, требующим инвазивного нейрохирургического вмешательства.

Другой мишенью для агентов таргетной доставки, потенциально применимых в БНЗТ, стал CD133 — белок, часто экспрессирующийся на поверхности опухолевых «стволовых клеток», которые являются одной из основных причин формирования мультилекарственной резистентности глиобластом. Как потенциальный кандидат для применения в БНЗТ было разработано соединение PD CD133/BSH — конъюгат моноклональных антител против CD133 с полиамидоамин-дендримером, заключающим в себе боркапнат натрия. В исследовании [11], проведенном *in vivo* на мышах с ксенографтами CD133-положительных и CD133-отрицательных стволовых клеток глиомы человека SU-2, были получены данные о биораспределении бора и выживаемости после проведения БНЗТ. Помимо случая простой интратуморальной инъекции PD CD133/BSH была рассмотрена двухстадийная схема, в которой через 11 часов после инъекции биоконъюгата мышам дополнительно внутривенно вводили BSH в дозировке 100 мг/кг. Информация о распределении бора в тканях мозга получена спустя 12 часов после введения PD CD133/BSH. Установлено, что биоконъюгат выборочно накапливался в CD133-положительных стволовых клетках, однако без дополнительного введения боркапната натрия концентрация бора в опухоли составляла  $7,7 \pm 2,9$  мкг В/г, что может оказаться недостаточным для успешного проведения БНЗТ. Двухстадийная схема с дополнительным введением BSH привела к небольшому увеличению содержания бора в опухоли ( $25,7 \pm 5,8$  и  $22,6 \pm 3,84$  мкг В/г в CD133-положительных и CD133-отрицательных опухолях, соответственно) по сравнению с введением только BSH ( $21,2 \pm 1,9$  и  $20,8 \pm 3,4$  мкг В/г), причем данный эффект наблюдался только непосредственно в опухоли и не сопровождался значимым повышением концентрации бора в здоровых тканях и в крови. Далее мышам с CD133-положительной глиомой проводилась БНЗТ с применением нового конъюгата изолированно или в комбинации с BSH. БНЗТ с комбинацией PD-CD133/BSH + BSH (двухстадийная схема введения) привела к увеличению средней продолжительности жизни мышей до  $61,8 \pm 11,4$  суток против  $45,9 \pm 9,08$  для BSH и  $35,8 \pm 4,6$  суток для PD-CD133/BSH. Таким образом, PD CD133/BSH может оказаться полезным в комбинации с BSH для торможения роста CDD133-положительных глиом, однако до настоящего момента не установлено, способна ли

БНЗТ с новым соединением приводить к регрессии опухоли.

В 2020 г было описано новое вещество CA-SF, сочетающее в себе функции агента адресной доставки бора для БНЗТ и ингибитора карбоангидразы IX (CAIX) — фермента, участвующего в регуляции уровня pH. Гиперэкспрессия CAIX характерна для клеток злокачественных опухолей, и является одним из механизмов выживания клеток в условиях гипоксии. Биораспределение CA-SF и эффективность БНЗТ с его участием были исследованы на мышах с мезотелиомой АВ22 при внутривенном введении [12]. Инъекции с дозировкой бора 37,5 мг <sup>10</sup>B/кг производились трижды: спустя неделю после трансплантации опухоли (день 0), за 16 ч до облучения (день 2) и через трое суток после облучения (день 6). Накопление бора в опухоли при использовании CA-SF оказалось недостаточно эффективным: наибольшая абсолютная концентрация бора, достигнутая через 6 ч после введения, составила 13,8 мкг В/г, а отношение концентраций бора в опухоли и в нормальных тканях легких оказалось значительно менее 1. В рассматриваемом исследовании новый конъюгат не сравнивали с БФА и BSH. Однако ранее при исследовании на модели, имитирующей метастатическое поражение легких, БФА показал более благоприятные параметры биораспределения по сравнению с CA-SF [13].

Несмотря на потенциально высокую специфичность таргетных препаратов к опухолевым рецепторам и маркерам, применительно к доставке бора для БНЗТ данный подход к настоящему времени себя не оправдал. Опубликованные результаты исследований показывают, что борсодержащие конъюгаты, специфичные к различным рецепторам опухолевых клеток, на современном этапе развития не способны конкурировать с БФА. Это может быть следствием как недостаточного количества рецепторов на поверхности опухолевых клеток, так и нарушения специфичности используемых лигандов при создании борсодержащих конъюгатов.

### Метаболические агенты доставки

В качестве агентов доставки бора в опухоль исследовались борированные синтетические циклические аминокислоты (UNAAs — unnatural amino acids). Этот класс веществ стал областью интереса для БНЗТ после публикации данных ПЭТ-исследований пациентов с рецидивирующими опухолями головного мозга [14], выявивших повышенное накопление циклических аминокислот в опухолевых тканях.

В исследованиях на животных сравнивали цис- и транс-изомеры двух аминокислот: АВСРС (1-амино-3-борциклопентанкарбоновая кислота) и АВСНС (1-амино-3-борциклогептанкарбоновая

кислота) [15]. В отличие от БФА, оба этих соединения водорастворимы и не метаболизируются в организме. Биораспределение АВСРС и АВСНС изучали на мышинной модели меланомы В16 при внутрибрюшинном введении препаратов в дозировке 24 мг В/кг. В обоих случаях цис-изомеры продемонстрировали значительно лучшие показатели концентрации бора в опухоли относительно окружающих тканей, нежели транс-изомеры. Хотя цис-АВСРС уступила БФА по абсолютной концентрации бора в опухоли спустя 2,5 часа после введения (16,4 против 28,6 мкг В/г), соотношение опухоль/кровь оказалось значительно выше (16,4 против 5,4). Цис-АВСНС, в свою очередь, продемонстрировала не только аналогичное превосходство над БФА по соотношению опухоль/кровь (15,1 против 5,4), но и сопоставимую с БФА абсолютную концентрацию бора в опухоли (31,7 мкг В/г).

На втором этапе работы [15] было проведено исследование цис-АВСРС на модели глиомы крыс F98. Концентрации бора в опухоли, почках, крови и ипсилатеральном полушарии были сопоставимы с аналогичными показателями для БФА, однако цис-АВСРС показала более низкую концентрацию бора в контралатеральном полушарии (4,4 против 6,5 мкг В/г), что может свидетельствовать о меньшем накоплении аминокислоты в здоровых тканях мозга по сравнению с БФА.

Таким образом, цис-изомеры АВСНС и АВСРС представляют собой достаточно перспективные потенциальные агенты адресной доставки бора для нейтронозахватной терапии, однако данные о дальнейших исследованиях распределения и токсичности данных соединений (в частности, их энантиомерно чистых вариантов, представляющих наибольший интерес) в настоящий момент отсутствуют.

АВСНС и АВСРС — не единственные циклические аминокислоты, исследованные в качестве потенциальных агентов доставки бора для БНЗТ. На модели глиомы крыс F98 изучалась 1-амино-3-фтороциклобутан-1-карбоновая кислота, (АСВС) BSH — производное боркаптата натрия, однако при стандартных условиях введения (внутривенно без использования CED) поглощение опухолью не превысило соответствующий показатель для БФА [16].

### Конъюгаты наночастиц

Еще одно направление в разработке борсодержащих соединений для БНЗТ — создание функционализированных наночастиц. В качестве носителей бора для БНЗТ в последние десятилетия были предложены разнообразные наноструктуры, такие как нанотрубки [17, 18], мицеллы [19, 20], упомянутые ранее дендримеры, а также магнитные наночастицы [21, 22]. Широко изучаются конъюгаты золотых

наночастиц, стабилизированных, как правило, при помощи полиэтиленгликоля (ПЭГ) или его производных, с различными борсодержащими соединениями [23–25].

В работе [26] был синтезирован тераностический агент  $^{123}\text{I}$ -61-B-AuNP, представляющий собой конъюгат золотых наночастиц с кластером бора, меченный радиоактивным йодом-123. Наночастицы были стабилизированы при помощи ПЭГ и функционализированы антителом 61 IgG, тропным к белку HER2. Исследования биораспределения вещества в сравнении с его аналогом без присоединенных антител ( $^{123}\text{I}$ -B-AuNP) проводились на мышах с подкожным ксенографтом HER2-положительной карциномы желудка N87. ОФЭКТ/КТ-изображения были получены через 12 и 36 ч после внутривенного введения 37 МБк каждого из двух соединений. Показано, что спустя 12 ч после инъекции поглощение опухолью конъюгата  $^{123}\text{I}$ -61-B-AuNP было значительно выше, чем  $^{123}\text{I}$ -B-AuNP (48,32 %ID/мл против 7,43 %ID/мл). Помимо опухоли, оба типа наночастиц накапливались в печени и селезенке, что является характерным для любых наночастиц золота. В целом  $^{123}\text{I}$ -61-B-AuNP меньше накапливался нецелевыми органами, однако спустя 36 ч после введения было отмечено значительное накопление радиоактивности в щитовидной железе — авторы связывают данный факт с высвобождением йода при расщеплении конъюгата в лизосомах.

После получения ОФЭКТ/КТ изображений через 36 ч после введения конъюгата часть мышей была выведена из эксперимента, образцы опухолевой и мышечной ткани были исследованы на ИСП масс-спектрометре для определения содержания бора. Для  $^{123}\text{I}$ -61-B-AuNP и  $^{123}\text{I}$ -B-AuNP концентрация бора в опухоли составила 217,1 и 74,5 мкг/г, а отношение опухоль/мышца — 23,1 и 4,9, соответственно [26]. В данной работе для синтеза соединений использовали природный бор, в котором доля изотопа  $^{10}\text{B}$  составляет 19,8 %. Но даже с учетом этого факта концентрация  $^{10}\text{B}$  в опухоли и отношение опухоль/мышца через 36 ч оказалась достаточны для проведения БНЗТ (необходимая концентрация ~20 мкг  $^{10}\text{B}$ /г опухоли, отношение опухоль/мышца более 3:1). Таким образом,  $^{123}\text{I}$ -61-B-AuNP является перспективным агентом доставки бора для биомедицинских исследований. Дополнительным преимуществом синтезированных наночастиц является возможность неинвазивной визуализации их накопления методом ОФЭКТ/КТ. Для дальнейшего развития направления, основанного на конъюгации борных кластеров с функционализированными наночастицами, требуется подтверждение терапевтической эффективности конъюгата непосредственно в БНЗТ.

## Борсодержащие липосомы

Среди наноразмерных средств доставки лекарственных препаратов липосомы выделяются целым рядом преимуществ. Помимо низкой токсичности и пассивного транспорта в опухоль, липосомы демонстрируют способность к доставке в опухоль широкого спектра соединений, в том числе макромолекул, путем их включения — в зависимости от химической структуры — либо непосредственно внутрь липосомы, либо в ее липидный бислой. Для более прицельной доставки в органы-мишени поверхность липосом функционализируют при помощи различных лигандов [27]. За последние 20 лет для бор-нейтронозахватной терапии разработан целый ряд липосомных систем доставки бора [28–30].

Одним из кандидатов для липосомальной доставки стал уже зарекомендовавший себя в БНЗТ боркапнат натрия. В частности, BSH-содержащие липосомы TF-PEG-BSH, стабилизированные при помощи ПЭГ и функционализированные трансферрином человека, были исследованы на двух различных опухолевых моделях. В работе [31] использовали мышей с сингенной подкожной карциномой толстой кишки СТ26. Наибольшая концентрация бора в опухоли по данным масс-спектрометрии была достигнута через 24 ч после внутривенного введения липосом и составила ~16 мкг/г в случае липосом без покрытия, 35,2 мкг/г для липосом без трансферрина PEG-BSH и 35,5 мкг/г для TF-PEG-BSH. Функционализация трансферрином позволила продлить удержание липосом в опухолевой ткани: за 72 ч после введения концентрация TF-PEG-BSH изменилась незначительно, в то время как содержание PEG-BSH снизилось вдвое. Наилучшие отношения опухоль/плазма также были получены через 72 ч и составили 2,5 и 6,0 для PEG-BSH и TF-PEG-BSH, соответственно. После проведения БНЗТ в группах PEG-BSH и TF-PEG-BSH была достигнута выживаемость 100 % и полная регрессия опухолей в течение 12 суток.

В другой работе исследовали аналогичные липосомы TF-PEG-BSH на мышах с ортотопическим ксенографтом глиомы человека U87A [32]. По данным АЭС-ИСП, максимальная концентрация бора в опухоли (24,07 мкг/г) достигалась через 24 ч после внутривенного введения липосом, что согласуется с результатами для С-26. При этом сопоставимый уровень сохранялся в течение еще как минимум 48 ч — намного дольше, чем при использовании липосом без трансферрина. Соотношение опухоль/здоровая ткань также оставалось высоким длительное время и составило 13,8 и 17,8 через 48 и 72 ч после введения, соответственно. Среднее время выживания после нейтронного облучения в группе TF-PEG-BSH также было увеличено по сравнению с

PEG-BSH и составило 21,8 суток (против 17 суток). Интересно также, что данные исследований *in vitro* для TF-PEG-BSH показали наличие BSH не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток U87Д, чего не наблюдалось в других исследуемых группах.

В качестве альтернативной стратегии доставки бора в опухоль предложено включение липофильных борсодержащих соединений непосредственно в оболочку липосом. Koganei и соавт. синтезировали борсодержащий липид DSBL и разработали BSH-инкапсулирующие липосомы, содержащие 10 % DSBL в оболочке [33]. Эффективность 10 % DSBL липосом для БНЗТ была исследована на подкожной модели карциномы СТ26. Препарат вводили внутривенно в трех различных дозировках: 50, 30 и 15 мг В/кг. Данные АЭС-ИСП показали значительное накопление бора в ткани опухоли: 174, 93 и 29 ppm соответственно. Следует отметить, что высокое содержание бора определялось также в крови, печени и селезенке (например, для дозировки 50 мг В/кг концентрация бора в печени через 72 ч после инъекции составила 279 ppm).

Стратегия включения борсодержащих соединений одновременно в ядро и в оболочку липосом применялась и с другими соединениями бора помимо BSH. В частности, перспективные результаты получены для липосом, инкапсулирующих  $\text{Na}_3[1(2^{10}\text{B}_9\text{H}_9)2\text{NH}_3\text{B}_{10}\text{H}_8]$  (ТАС) и содержащих в своей оболочке  $\text{K}[\text{нидо-7-CH}_3(\text{CH}_2)_{15}7,8\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]$  (МАС). В работе [34] биораспределение данных липосом изучали на мышах с подкожной моделью карциномы молочной железы ЕМТ6. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании протокола из двух внутривенных инъекций 200 мкл липосом в дозировке 18,6 мг  $^{10}\text{B}$ /кг с интервалом 24 ч. Спустя 54 ч после первой инъекции концентрация бора в опухоли составила 67,8 мкг/г, а соотношение опухоль/кровь — 1,88:1; спустя 96 ч — 43,0 мкг/г и 5,66:1, соответственно, что позволяет говорить о достаточно широком временном окне для проведения нейтронного облучения. БНЗТ с применением протокола из двух инъекций позволила значительно замедлить прогрессию опухолей: в группе БНЗТ медианное время достижения опухолью объема 500 мм<sup>3</sup> составило 22 суток, а в контрольной группе, не получившей никакого лечения — 12 суток.

В последующей работе той же группы авторов эффективность применения МАС/ТАС липосом изучали на мышах с моделью карциномы СТ26 [35]. Исследования биораспределения по вышеописанному протоколу [34] показали менее убедительные результаты по сравнению с ЕМТ6: в среднем максимальная концентрация бора в опухоли была достигнута через 42 ч после первой инъекции и составила 36 ppm, а максимальное соотношение опухоль/кровь было получено через 96 ч и оказалось

равно 3,1:1. Тем не менее, после проведения БНЗТ на модели СТ26 отмечено более выраженное замедление роста опухолей: в среднем время достижения объема 500 мм<sup>3</sup> составило 41 суток. В половине случаев удалось добиться как минимум временной регрессии опухолей, а в двух из них ремиссия сохранялась до окончания эксперимента (в течение 73 суток после облучения).

## Заключение

За длительную историю развития БНЗТ было проведено множество исследований, направленных на поиск новых агентов доставки бора. Однако до настоящего момента клиническое применение получили только два из них — борфенилаланин и боркапнат натрия. Сложности с подбором соединения связаны с целым рядом требований, выдвигаемых для носителей бора в БНЗТ: вещество должно обладать достаточной туморотропностью, чтобы обеспечить необходимую концентрацию в опухоли (более 20 мкг  $^{10}\text{B}$ /г ткани) и задерживаться в ней достаточно долгое время, при этом имея низкую токсичность для окружающих здоровых тканей и минимально накапливаясь в них.

За прошедшие двадцать лет можно выделить три основных направления разработки борсодержащих препаратов для БНЗТ. Во-первых, это таргетные препараты на основе антител или лигандов к различным сигнальным рецепторам, сверхэкспрессируемым многими видами злокачественных опухолей (такими как EGFR, VEGFR и другие). Во-вторых, препараты, использующие природные и неприродные аминокислоты. В-третьих, препараты на основе наноструктур (борсодержащие наночастицы и липосомы).

Лиганды к рецепторам, сверхэкспрессируемым опухолевыми клетками, активно используются в химиотерапии и биотерапии опухолей, однако применительно к БНЗТ данный подход не показал убедительных результатов. В большинстве опубликованных работ накопление бора за счет рецептор-опосредованных взаимодействий оказалось ниже, чем при использовании БФА. Это связано либо с недостаточным количеством целевых рецепторов на поверхности опухолевых клеток, либо с недостаточной биодоступностью исследованного конъюгата в опухоли, либо с его недостаточной специфичностью к целевым рецепторам. Возможно, увеличение удельного содержания бора в конъюгате могло бы исправить ситуацию.

Применение борсодержащих наноструктур для доставки бора в опухоль подтвердило свою перспективность. Полученные в ряде работ результаты как по накоплению бора, так и по противоопухолевой эффективности БНЗТ с борсодержащими наноструктурами показывают высокий

потенциал данного класса соединений. Основным недостатком наноструктур является их значительное накопление в печени и селезенке, что накладывает ограничение на их применение при БНЗТ опухолей печени, а также органов, близко к ней расположенных.

Использование метаболических механизмов доставки бора в опухоль (который также задействуется препаратами на основе БФА) выглядит наиболее перспективным направлением разработки. Неприродные циклические аминокислоты, а также трансферрин, продемонстрировали в ряде исследований на животных эффективную доставку бора в различные опухолевые модели, подтвержденную в том числе противоопухолевым действием БНЗТ.

Для расширения области применения БНЗТ на большее количество нозологий потребуется целая линейка препаратов с разными (в том числе комбинированными) биологическими механизмами доставки бора в опухолевые очаги.

### Список литературы / References

- Lipengolts AA, Finogenova YA, Skribitsky VA, et al. Binary technologies of malignant tumors radiotherapy. *J Phys Conf Ser.* 2021;2058(1):012039. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2058/1/012039>
- Шейно ИН, Ижевский ПВ, Липенгольц АА, и др. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(3):192-209. Sheino IN, Izhevskiy PV, Lipengolts AA, et al. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(3):192-209. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-192-209>
- Fukuda H. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Cutaneous Malignant Melanoma Using 10B-p-Boronophenylalanine (BPA) with Special Reference to the Radiobiological Basis and Clinical Results. *Cells.* 2021;10(11):2881. <https://doi.org/10.3390/cells10112881>
- Липенгольц АА, Григорьева ЕЮ, Иванов СМ, и др. Современное состояние клинической нейтрон-захватной терапии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2018;1(1):15-18. Lipengolts AA, Grigorieva EY, Ivanov SM, et al. Current Status of Clinical Neutron Capture Therapy. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2018;1(1):15-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-1-15-18>
- Taskaev SY. Boron neutron capture therapy. *Phys At Nucl.* 2021;84(2):207-11. <https://doi.org/10.1134/S106377882101021X>
- Matsumura A, Asano T, Hirose K, et al. Initiatives toward clinical boron neutron capture therapy in Japan. *Cancer Biother Radiopharm.* 2023;38(3):201-7. <https://doi.org/10.1089/cbr.2022.0056>
- Barth RF, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Commun.* 2018;38(1):35. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0299-7>
- Barth RF, Gupta N, Kawabata S. Evaluation of sodium borocaptate (BSH) and boronophenylalanine (BPA) as boron delivery agents for neutron capture therapy (NCT) of cancer: an update and a guide for the future clinical evaluation of new boron delivery agents for NCT. *Cancer Commun.* 2024;44(8):893-909. <https://doi.org/10.1002/cac2.12582>
- Yang W, Barth RF, Wu G, et al. Boron neutron capture therapy of EGFR or EGFRVIII positive gliomas using either boronated monoclonal antibodies or epidermal growth factor as molecular targeting agents. *Appl Radiat Isot.* 2009;67(7-8):S328-S331. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.030>
- Bobo RH, Laske DW, Akbasak A, et al. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(6):2076-80. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.6.2076>
- Sun T, Li Y, Huang Y, et al. Targeting glioma stem cells enhances anti-tumor effect of boron neutron capture therapy. *Oncotarget.* 2016;7(28):43095-108. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9355>
- Alberti D, Michelotti A, Lanfranco A, et al. In vitro and in vivo BNCT investigations using a carborane containing sulfonamide targeting CAIX epitopes on malignant pleural mesothelioma and breast cancer cells. *Sci Rep.* 2020;10:19274. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76370-1>
- Trivillin VA, Garabalino MA, Colombo LL, et al. Biodistribution of the boron carriers boronophenylalanine (BPA) and/or decahydrodecaborate (GB-10) for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an experimental model of lung metastases. *Applied Radiation and Isotopes.* 2014;88:94-8. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.115>
- Hübner KF, Thie JA, Smith GT, et al. Positron Emission Tomography (PET) with 1-Aminocyclobutane-1-[<sup>11</sup>C]carboxylic Acid (1-[<sup>11</sup>C]-ACBC) for detecting recurrent brain tumors. *Clinical Positron Imaging.* 1998;1(3):165-73.
- Barth RF, Kabalka GW, Yang W, et al. Evaluation of unnatural cyclic amino acids as boron delivery agents for treatment of melanomas and gliomas. *Applied Radiation and Isotopes.* 2014;88:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.133>
- Futamura G, Kawabata S, Nonoguchi N, et al. Evaluation of a novel sodium borocaptate-containing unnatural amino acid as a boron delivery agent for neutron capture therapy of the F98 rat glioma. *Radiation Oncology.* 2017;12:26. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0765-4>
- Nakamura H, Koganei H, Miyoshi T, et al. Antitumor effect of boron nitride nanotubes in combination with thermal neutron irradiation on BNCT. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2015;25(2):172-4. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.005>
- Menichetti L, De Marchi D, Calucci L, et al. Boron nitride nanotubes for boron neutron capture therapy as contrast agents in magnetic resonance imaging at 3T. *Applied Radiation and Isotopes.* 2011;69(12):1725-7. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.02.032>
- Sumitani S, Oishi M, Yaguchi T, et al. Pharmacokinetics of core-polymerized, boron-conjugated micelles designed for boron neutron capture therapy for cancer. *Biomaterials.* 2012;33(13):3568-77. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.039>
- Zhang T, Li G, Li S, et al. Asialoglycoprotein receptor targeted micelles containing carborane clusters for effective boron neutron capture therapy of hepatocellular carcinoma. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019;182:110397. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110397>
- Zhu Y, Lin Y, Zhu YZ, et al. Boron drug delivery via encapsulated magnetic nanocomposites: a new approach for BNCT in cancer treatment. *J Nanomater.* 2010;2010(1):409320. <https://doi.org/10.1155/2010/409320>

22. Oleshkevich E, Morancho A, Saha A, et al. Combining magnetic nanoparticles and icosahedral boron clusters in biocompatible inorganic nanohybrids for cancer therapy. *Nanomedicine*. 2019;20:101986.  
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.008>
23. Feiner IVJ, Pulagam KR, Gómez-Vallejo V, et al. Therapeutic pretargeting with gold nanoparticles as drug candidates for boron neutron capture therapy. *Particle & Particle Systems Characterization*. 2020;37(12):2000200.  
<https://doi.org/10.1002/ppsc.202000200>
24. Pulagam KR, Gona KB, Gómez-Vallejo V, et al. Gold nanoparticles as boron carriers for boron neutron capture therapy: synthesis, radiolabelling and *in vivo* evaluation. *Molecules*. 2019;24(19):3609.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24193609>
25. Wu CY, Hsieh HH, Chang TY, et al. Development of MRI-detectable boron-containing gold nanoparticle-encapsulated biodegradable polymeric matrix for boron neutron capture therapy (BNCT). *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8050.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22158050>
26. Wu CY, Lin JJ, Chang WY, et al. Development of theranostic active-targeting boron-containing gold nanoparticles for boron neutron capture therapy (BNCT). *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;183:110387.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110387>
27. Jain A, Jain SK. Advances in tumor targeted liposomes. *Curr Med Chem*. 2018;18(1):44-57.  
<https://doi.org/10.2174/1566524018666180416101522>
28. Tachikawa S, Miyoshi T, Koganei H, et al. Spermidinium closo-dodecaborate-encapsulating liposomes as efficient boron delivery vehicles for neutron capture therapy. *Chem Commun*. 2014;50(82):12325-8.  
<https://doi.org/10.1039/C4CC04344H>
29. Lee W, Sarkar S, Ahn H, et al. PEGylated liposome encapsulating nido-carborane showed significant tumor suppression in boron neutron capture therapy (BNCT). *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;522(3):669-75.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.144>
30. Li J, Sun Q, Lu C, et al. Boron encapsulated in a liposome can be used for combinational neutron capture therapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):2143.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29780-w>
31. Maruyama K, Ishida O, Kasaoka S, et al. Intracellular targeting of sodium mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) to solid tumors by transferrin-PEG liposomes, for boron neutron-capture therapy (BNCT). *J Control Release*. 2004;98(2):195-207.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.04.018>
32. Doi A, Kawabata S, Iida K, et al. Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes: a modality for boron neutron capture therapy. *J Neurooncol*. 2008;87:287-94.  
<https://doi.org/10.1007/s11060-008-9522-8>
33. Koganei H, Ueno M, Tachikawa S, et al. Development of high boron content liposomes and their promising antitumor effect for neutron capture therapy of cancers. *Bioconjug Chem*. 2013;24(1):124-32.  
<https://doi.org/10.1021/bc300527n>
34. Kueffer PJ, Maitz CA, Khan AA, et al. Boron neutron capture therapy demonstrated in mice bearing EMT6 tumors following selective delivery of boron by rationally designed liposomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(16):6512-7.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1303437110>
35. Maitz CA, Khan AA, Kueffer PJ, et al. Validation and comparison of the therapeutic efficacy of boron neutron capture therapy mediated by boron-rich liposomes in multiple murine tumor models. *Transl Oncol*. 2017;10(4):686-92.  
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.05.003>

#### Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

#### Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

#### Information about the authors

Natalia N. Sycheva, <https://orcid.org/0000-0001-5398-0565>  
Alexey A. Lipengolts, <https://orcid.org/0000-0002-5631-9016>  
Vsevolod A. Skribitsky, <https://orcid.org/0000-0003-2942-7895>  
Kristina E. Shpakova, <https://orcid.org/0000-0003-0246-1794>  
Yulia A. Finogenova, <https://orcid.org/0000-0002-5144-1039>  
Anna V. Smirnova, <https://orcid.org/0000-0003-0386-9732>  
Anton A. Kasianov, <https://orcid.org/0009-0004-0248-9126>  
Elena Yu. Grigorieva, <https://orcid.org/0000-0001-7726-7991>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки  
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 05.07.2025.

Принята к публикации: 15.08.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature Review.

Received: 05.07.2025.

Accepted for publication: 15.08.2025.

Published online: 26.09.2025.

## РОЛЬ И МЕСТО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Тимошкина Е.В.<sup>✉1</sup>, Трофимова О.П.<sup>1,3</sup>, Глебовская В.В.<sup>2</sup>, Черных М.В.<sup>1</sup>, Ткачев С.И.<sup>1</sup>, Иванов С.М.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ; Россия, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86

<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

✉ Тимошкина Екатерина Валерьевна, doctoretim@gmail.com, +79104040067

### РЕФЕРАТ

Согласно актуальным клиническим рекомендациям ведущим методом лечения при первично-диссеминованном раке молочной железы (ПДРМЖ) является лекарственная терапия. Однако в настоящее время активно изучается возможность и целесообразность проведения локальных методов лечения первичного очага у вышеуказанных пациенток, таких как хирургическое вмешательство и лучевая терапия. В статье представлен обзор данных современной литературы, связанных с вопросами проведения дистанционной лучевой терапии у больных ПДРМЖ, и собственные клинические наблюдения.

**Ключевые слова:** первично-диссеминованный рак молочной железы, лучевая терапия, радикальный курс

**Для цитирования:** Тимошкина Е.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Черных М.В., Ткачев С.И., Иванов С.М. Роль и место лучевой терапии в комплексном лечении больных первично-диссеминованным раком молочной железы. Обзор литературы и клинические наблюдения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):35-44. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-35-44>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-35-44>

## ROLE AND PLACE OF RADIATION THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC BREAST CANCER. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATIONS

Ekaterina V. Timoshkina<sup>✉1</sup>, Oxana P. Trofimova<sup>1,3</sup>, Valeriya V. Glebovskaya<sup>2</sup>, Marina V. Chernykh<sup>1</sup>, Sergey I. Tkachev<sup>1</sup>, Stanislav M. Ivanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe highway, Moscow 115478, Russia

<sup>2</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Enthusiasts sh., Moscow 111123, Russia

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 b1, Barrikadnaya str., Moscow 125993, Russia

✉ Ekaterina V. Timoshkina, doctoretim@gmail.com, +79104040067

### ABSTRACT

According to state-of-art clinical guidelines, the leading method of treatment for de novo metastatic breast cancer is systemic therapy. However, the possibility and feasibility of performing local methods in treating the primary lesion in the above mentioned patients, such as surgery and radiation therapy, is currently being actively studied. This article provides a review of modern literature data related to the issues of external beam radiation therapy in patients with de novo metastatic breast cancer and presents our own clinical observations.

**Key words:** de novo primary breast cancer, radiotherapy, radical course

**For citation:** Timoshkina E.V., Trofimova O.P., Glebovskaya V.V., Chernykh M.V., Tkachev S.I., Ivanov S.M. Role and Place of Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with de novo Metastatic Breast Cancer. Literature Review and Clinical Observations. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):35-44. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-35-44>

### Введение

Ведущим методом лечения при первично-диссеминованном раке молочной железы (ПДРМЖ), согласно как отечественным, так и международным клиническим рекомендациям, является лекарственная терапия, включающая химиотерапию, гормонотерапию, таргетную терапию в различных комбинациях [1, 2].

Однако в Клинических рекомендациях по лечению рака молочной железы Минздрава России

(2021 г.) рекомендуется «для оптимального лечения диссеминованной болезни и улучшения качества жизни пациента при наличии показаний в дополнение к системной терапии рассмотреть проведение локальных видов лечения (лучевого или хирургического)» [1].

Обоснованием рациональности применения локальных методов лечения у больных метастатическим раком молочной железы служат данные о том, что уменьшение биологической массы опухоли

способствует большей эффективности лекарственной терапии; уменьшение общей опухолевой массы может вызвать усиление иммунных реакций — в частности, увеличения количества CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, — а также истощение пула раковых стволовых клеток и прекращение отсева опухолевых клеток из первичной опухоли, снижающих появление новых отдаленных метастазов [3–6].

Прогноз у больных ПДРМЖ в первую очередь определяется распространенностью и локализацией отдаленных метастазов, и в большинстве клинических ситуаций видится рациональным начинать лечение именно с системных методов лечения в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Возможность и целесообразность проведения локальных методов лечения следует рассматривать на мультидисциплинарном консилиуме при условии достижения стабилизации болезни [6].

### Обзор литературы

В настоящее время проводятся клинические исследования целесообразности проведения локальных методов лечения, в частности, выполнения хирургического вмешательства на первичном очаге при ПДРМЖ, и уже получены определенные данные, демонстрирующие возможность их успешного применения. Опубликованы результаты как ретроспективных, так и проспективных исследований, в рамках которых были выявлены статистически достоверное увеличение медианы выживаемости и снижение относительного риска смерти у больных ПДРМЖ после проведения оперативного лечения.

Так, в исследовании MF07-01 были включены 274 пациентки, до начала лечения рандомизированные 1:1 в группу хирургического лечения с последующей системной терапией (N = 138) и группу системного лечения (N = 136). Продемонстрировано, что в первой группе риск смертности был ниже на 34 % (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88;  $p = 0,005$ ); трехлетняя общая выживаемость (ОВ) достигла 60 % в группе хирургического лечения и 51 % в группе системного лечения ( $p = 0,10$ ), однако пятилетняя выживаемость была достоверно выше в группе хирургического лечения (41,6 % и 24,4 % соответственно,  $p = 0,005$ ) [7].

В ретроспективном анализе, выполненном S.A. Khan et al, среди включенных в исследование 16023 пациенток, хирургическое лечение не проводилось 6861 больной (42,8 %); органосохраняющее лечение было выполнено у 3513 пациентки (38,3 %), из них лимфодиссекция была выполнена у 18,9 %; операция в объеме мастэктомии была проведена у 5649 (61,7 %), из них лимфодиссекция была проведена у 78,5 %. Трехлетняя ОВ среди всех включенных в исследование пациенток составила 24,9 %. При анализе подгрупп были получены следующие

результаты: в подгруппе без хирургического лечения ОВ составила 17,3 % (медиана выживаемости 19,3 месяца), в подгруппе органосохраняющего хирургического лечения — 27,7 % (медиана выживаемости 26,9 месяца), в подгруппе радикальной мастэктомии — 31,8 % (медиана выживаемости 31,9 месяца) [8].

Среди отечественных публикаций, касающихся возможности и целесообразности выполнения хирургического вмешательства при ПДРМЖ, также представлены аналогичные результаты. Так, А.А. Божок и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения 191 пациенток ПДРМЖ, 96 из которых проводилось только системное лечение, а у 95 больных системная терапия была дополнена хирургическим этапом лечения. В группе хирургического лечения в сочетании с системной терапией трехлетняя ОВ составила 71 %, пятилетняя — 49 %; в группе только системной терапии — 47 % и 18 % соответственно ( $p < 0,001$ ); десятилетняя ОВ составила 9 % и 0 % соответственно. Авторами было выявлено достоверное различие выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди вышеуказанных групп больных: прогрессирование заболевания через три года наблюдалось у 59 % пациенток из группы с выполненным хирургическим лечением и у 95 % пациенток из группы только системного лечения ( $p < 0,01$ ). Зарегистрировано снижение риска смерти на 34 % в группе пациенток с хирургическим этапом лечения [9].

В работу Е.В. Черновой и соавт. были включены 197 больных ПДРМЖ. Хирургическое удаление первичной опухоли было выполнено у 91 (46,2 %) пациентки, контрольную группу составили 106 (53,8 %) больных, которым проводилось только химиотерапевтическое лечение. Медиана ОВ составила 51 месяц в группе пациенток с хирургическим этапом лечения и 39 месяцев в контрольной группе ( $p = 0,054$ ). Одно-, двух- и пятилетняя ОВ в основной и контрольной группах составила: 83,1 % и 71,5 % соответственно; 71,1 % и 57,2 % соответственно; 50 % и 33,8 % соответственно ( $p = 0,054$ ). Медиана ВБП среди больных, которым была выполнена операция, составила 27 месяцев, в контрольной группе — 11 месяцев ( $p = 0,024$ ). Однолетняя ВБП в первой группе составила 71,9 %, во второй — 40,2 %; двухлетняя ВБП составила 56,2 % и 31,1 %; пятилетняя ВБП — 42,7 % и 21 % соответственно ( $p = 0,024$ ) [10].

Наконец, в 2016 г. были опубликованы результаты многоцентровой научно-исследовательской работы Российского общества онкоммаммологов (РООМ), в рамках которой были проанализированы результаты лечения 607 больных ПДРМЖ. В исследуемую группу, пациенткам которой проводили хирургическое лечение и системную тера-

пию, была включена 321 пациентка, в контрольную (проведена только системная противоопухолевая терапия) — 287 пациенток. Уже на первом году наблюдения были выявлены различия в показателях выживаемости между группами: в группе мастэктомии трехлетняя ОВ составила 65 %, в группе контроля — 47 %; пятилетняя ОВ составила 45 % и 21 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 35 месяцев, в контрольной — 23 месяца ( $p < 0,01$ ). Частота прогрессирования заболевания за три года в группе хирургического лечения составила 54 %, в группе только системного лечения — 77 %; за пять лет — 71 % и 90 % соответственно ( $p < 0,01$ ). Среднее время до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составило 12 месяцев, в контрольной — 8 месяцев ( $p < 0,02$ ) [11].

Следует отметить, что по-прежнему нет ясности в показаниях к проведению и сроках выполнения хирургического вмешательства как этапа комплексного лечения больных ПДРМЖ. В отдельных работах в качестве значимых факторов, влияющих на принятие решения о проведении хирургического лечения, упоминаются рецепторный статус опухоли, количество метастатических очагов и их локализация. Так, в качестве наиболее вероятных кандидатов на выполнение оперативного вмешательства при ПДРМЖ рассматриваются женщины с гормонопозитивным молекулярным подтипом опухоли и с метастатическим поражением костей [6–10, 12, 14].

В отдельных работах продемонстрировано, что достижение чистых краев резекции также способствует увеличению общей выживаемости. В указанном выше исследовании при выявлении по данным послеоперационного гистологического исследования опухолевых клеток в краях резекции, 3-летняя ОВ составила 26,4 % после органосохраняющей операции и 26,1 % после мастэктомии; среди пациенток, у которых не было выявлено опухолевых клеток в краях резекции, 3-летняя ОВ составила 34,7 % и 35,7 % соответственно [8]. Аналогичные результаты получены в работе E. Rapiti et al. — пятилетняя выживаемость, связанная с заболеванием, составила 27 % (95 % ДИ 16 %–39 %) среди женщин с невовлеченным краем резекции и 16 % (95 % ДИ 3 %–28 %) с вовлеченным краем резекции [15].

Неясна необходимость выполнения аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с ПДРМЖ — так, упомянутая выше группа авторов под руководством S.A. Khan продемонстрировала в своей работе, что удаление аксиллярных лимфоузлов не оказало влияния на выживаемость, тогда как в работе J. Lang et al была выявлена тенденция к достоверному увеличению выживаемости ( $p = 0,06$ ) [8, 14].

Кроме того, у многих онкологов возникает дискуссия о необходимости проведения адъювантной лучевой терапии у больных ПДРМЖ, которым был проведен хирургический этап лечения, аналогично тактике лечения больных с ранними и местно-распространенными стадиями.

В 2021 г. D. Reinhorn et al был опубликован мета-анализ 4 исследований, оценивший результаты лечения 970 пациенток ПДРМЖ. В двух исследованиях хирургическое вмешательство проводилось после химиотерапии на фоне отсутствия прогрессирования заболевания, в двух других — хирургическое лечение было первым этапом лечения. Во всех четырех исследованиях части включенных в них больных (от 20 % до 80 %) проводилась адъювантная дистанционная лучевая терапия. В рамках данного мета-анализа не было продемонстрировано влияния лучевой терапии на увеличение ОВ во всех подгруппах, однако было отмечено увеличение срока до локорегионарного прогрессирования у пациенток, которым была проведена лучевая терапия в рамках проведенного комбинированного лечения ( $p = 0,04$ ). Однако авторы мета-анализа акцентируют внимание на том, что полученные ими результаты должны быть аккуратно интерпретированы в связи с многочисленными ограничениями, которые были выявлены во включенных исследованиях — например, различной тактикой комплексного лечения [16].

Напротив, в работе E. Pons-Tostivint et al. 2020 г. было достигнуто значимое улучшение показателей ОВ у больных как после проведения только лучевой терапии на первичный очаг (ОР = 0,46 [0,25, 0,85]), так и после операции с последующей лучевой терапией (ОР = 0,47 [0,27, 0,84]) в сравнении с пациентами, которым проводилось только системное лечение. Снижение риска смерти составило 46 % (ОР = 0,54 [0,43, 0,68]) в подгруппе пациенток с проведенной лучевой терапией и 44 % (ОР = 0,56 [0,45, 0,70]) в подгруппе пациенток после комбинированного лечения. Интересно отметить, что в рамках данной работы проведение только хирургического вмешательства не привело к снижению риска смерти (ОР = 0,87 [0,61, 1,26]) [17].

В.Н. Kim et al проанализировали результаты комплексного лечения 4473 больных ПДРМЖ и продемонстрировали эффективность проведения послеоперационной лучевой терапии (3-летняя ОВ составила 54,1 % в группе только хирургического лечения и 63,5 % в группе хирургического лечения с последующей лучевой терапией ( $p < 0,001$ ) при медиане прослеженности 34 месяца). На основе анализа данных был составлен онлайн-калькулятор, позволяющий оценить предполагаемые медиану выживаемости и 3-летнюю общую выживаемость при условии проведения или отказа от адъювант-

ной лучевой терапии у пациенток в зависимости от ряда параметров: возраста, стадий T и N, гистологического и молекулярного подтипов опухоли, а также локализации и числа отдаленных метастазов. Это позволит в перспективе принимать обоснованное и индивидуализированное решение о проведении адъювантной лучевой терапии у каждой отдельной больной ПДРМЖ после выполнения хирургического лечения [18].

У отдельных больных диссеминированным раком молочной железы в ряде исследовательских работ предлагают исключить из комплексного лечения хирургический этап, демонстрируя эффективность проведения лучевой терапии на область первичного очага как альтернативы хирургическому вмешательству. Отмечается, что выбор лучевого метода воздействия обладает преимуществом в виде менее выраженных осложнений по сравнению с хирургическим, который несет в себе риски развития инфекционного процесса, образования гематомы и лимфорреи. Кроме того, хирургическое вмешательство потенциально способно привести к выделению факторов роста опухоли из-за хирургической травмы и общему иммуносупрессивному воздействию [6, 13, 17, 19]. На данный момент накоплена достаточная доказательная база эффективности проведения лучевой терапии на область первичной опухоли у больных ПДРМЖ.

Так, в статье С. Bourgier et al. приведены результаты лечения 239 больных ПДРМЖ, разделенных на две группы: в первой группе ( $n = 147$ ) пациенткам после неoadъювантной ПХТ проводилась только локорегионарная лучевая терапия, во второй ( $n = 92$ ) — удаление первичной опухоли и аксиллярная лимфодиссекция с или без адъювантной лучевой терапии. При медиане прослеженности 6,5 лет показатели трехлетней ВБП составили 20 % и 39 % соответственно; показатели трехлетней ОБ — 39 и 57 % соответственно. Важно отметить, что статистически значимых различий по показателям выживаемости между двумя группами не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) [20].

Крупное ретроспективное исследование, выполненное R. LeScodan et al, включило 581 пациентку с ПДРМЖ. В одной подгруппе, в которую было включено 320 больных, была проведена локорегионарная лучевая терапия с РД 1,8–2 Гр, СД 45–50 Гр; в отдельных случаях дополнительно проводился «буст» на первичную опухоль дистанционным методом с применением электронного или фотонного пучка либо брахитерапии с имплантацией иридия-192. Суммарная доза на «буст» составила 20–30 Гр, общая СД за весь курс лечения 70–80 Гр. На регионарные лимфоузлы также проводился «буст»: на аксиллярную область — при  $N_0$  СД составила 9 Гр, при  $N_{1-2}$  — 18 Гр. На надключичную

область «буст» проводился при  $N_{2-3}$  или при цитологически верифицированном надключичном лимфоузле, СД составила 9 Гр. Пациентам второй группы (281 пациентка) проводилась только системная терапия. Авторы продемонстрировали достоверное увеличение показателей ОБ и БРВ: медиана выживаемости в группе проведенного локорегионарного лечения составила 32 месяца, трехлетняя ОБ — 43,4 %; в группе, в которой пациенткам проводилось только системное лечение, медиана выживаемости составила 21 месяц, трехлетняя ОБ — 26,7 % [21].

Отдельно следует отметить, что на данный момент нет единого мнения среди радиотерапевтов о режиме фракционирования и требуемой суммарной дозе для проведения лучевого лечения у больных ПДРМЖ. В рамках исследования R. LeScodan et al применялось классическое фракционирование. Суммарная доза, как уже указывалось ранее, составляла 45–50 Гр, широко применялся «буст» как на первичную опухоль, так и на метастатически пораженные регионарные лимфоузлы [21]. С. Bourgier et al применяли не только классическое фракционирование, но и гипофракционный режим с разовой дозой 3 Гр до суммарной дозы 30 Гр. У более чем половины включенных в исследование пациенток также было проведено локальное облучение первичной опухоли в качестве «буста» [20].

Таким образом, очевидно, что при радикальном лечении первичной опухоли показано применение больших суммарных доз в сравнении с послеоперационным курсом, но необходимые суммарные дозы для облучаемых объемов и оптимальный режим фракционирования еще предстоит установить.

Безусловно, целесообразно обсуждать тактику лечения больных ПДРМЖ и, в частности, проведение лучевой терапии как локального метода лечения, на мультидисциплинарном консилиуме. Применение лучевой терапии должно быть обосновано увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости пациенток, а также уменьшения симптомов заболевания в случае их наличия. Представленные ниже клинические случаи демонстрируют целесообразность проведения как радикальной, так и адъювантной лучевой терапии у больных ПДРМЖ.

### Клинический случай 1. Адъювантная дистанционная лучевая терапия

Пациентка Ш., 38 лет. Рак левой молочной железы  $T_4N_3M_1$  IV стадии (метастазы в контралатеральные надключичные, аксиллярные лимфоузлы).

Считает себя больной с февраля 2021 г., когда начало беспокоить увеличение левой молочной железы в размерах, появление ее отека, в связи с чем обратилась к врачу по месту жительства.

Состояние было расценено как мастит (роды в июне 2021 г.), назначенное консервативное лечение — без эффекта. Была выполнена core-биопсия образования в левой молочной железе, диагностирован рак молочной железы. Самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дообследования и дальнейшего лечения.

По данным КТ органов грудной клетки от 19.08.21: в правой подмышечной области определяются увеличенные лимфатические узлы 1,0×0,8 см; на уровне малой грудной мышцы 1,8×1,8 см. В левой подмышечной области определяются увеличенные лимфоузлы размерами — 1,7×1,6 см, ниже два сливающихся лимфоузла 1,4×2,4 см и 1,6×1,2 см; ближе к грудной стенке — лимфатический узел размерами 1,1×0,9 см.

Визуализируются многочисленные подключичные лимфоузлы: слева — 0,3–0,8 см; справа — 0,4–0,5 см; надключичные лимфоузлы: слева — 0,4–0,5 см, справа надключичные лимфоузлы не увеличены.

По данным ММГ+УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов от 26.08.21: правая молочная железа не деформирована. Кожа не изменена. Сосок не изменен. Ареола не изменена. III тип плотности ткани молочной железы. Образований в ткани молочной железы не выявлено. Злокачественных кальцинатов нет. Левая молочная железа деформирована. Кожа и ареола утолщены. III тип плотности ткани молочной железы. В верхне-наружном квадранте — образование с нечетким контуром, размером 8,0×4,0 см. В окружающей образовании ткани определяются микрокальцинаты на площади 12,0×11,5 см.

Регионарные зоны: в левой аксиллярной области определяются увеличенные лимфатические узлы размерами до 3,3 см (метастазы). В левой подключичной области визуализируются множественные метастатические лимфатические узлы размерами до 1,6 см.

В левой надключичной области лимфоузел размером 0,6 см (реактивный?).

В правой аксиллярной области с переходом на наружную треть правой подключичной области лимфоузлы размером до 2,0 см (метастазы?).

Данные гистологического исследования биопсийного материала из опухолевого узла в левой молочной железе: разрастания злокачественной опухоли, более всего соответствующей инвазивному раку молочной железы неспецифического типа.

Иммуногистохимическое исследование: инвазивный рак молочной железы неспецифического типа 3 степени злокачественности. Суррогатный молекулярный подтип — нелюминальный, HER2neu позитивный (PЭ — 0 баллов, РП — 0 баллов, Her2/neu — 3+, Ki-67 — 90 %).

Мутации BRCA1, BRCA 2, CHEK2 методом ПЦР и секвенирования методом NGS не выявлены.

По данным дообследования (КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, сцинтиграфия + ОФЭКТ) отдаленных метастазов иных локализаций не выявлено.

Консультирована химиотерапевтом, рекомендовано проведение 6 курсов ПХТ по схеме ТСНР (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>+карбоплатин АUC6, трастузумаб первое введение 8 мг/кг, последующие — 6 мг/кг, пертузумаб первое введение 840 мг, последующие — 420 мг). Лечение проведено с 14.09.21 по 16.12.21.

Повторно обсуждена с химиотерапевтом, решено продолжить таргетную терапию по схеме трастузумаб 6 мг/кг, пертузумаб 420 мг.

Дальнейшая тактика лечения обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: у пациентки олигометастатическая болезнь, достигнута выраженная положительная динамика в виде уменьшения отека кожи; по данным ММГ+УЗИ от 28.12.21 опухолевый узел в настоящий момент не определяется, в левой аксиллярной области лимфоузел с гипоехогенным ободком до 1,1 см в диаметре, в правой аксиллярной области лимфоузел с сохраненной структурой 1,5 см. За последний месяц сохраняется достигнутый ответ, дальнейшей положительной динамики не отмечено. Рекомендовано хирургическое лечение.

20.01.2022 выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц с пластикой подмышечной области композитным мышечным трансплантатом, лимфаденэктомия справа.

По данным послеоперационного гистологического исследования: в ткани левой молочной железы в области макроскопически описанных изменений среди разрастаний рыхлой соединительной ткани с очагами ксантоматоза, отложениями солей кальция, очаговыми воспалительными инфильтрациями определяются единичные фокусы протокового рака *in situ*. В 4 из 13 лимфатических узлов регионарной клетчатки очаги фиброза с ангиоматозом и единичными гемосидерофагами. Гистологическая картина не противоречит полному лечебному патоморфозу. В 1 подключичном лимфоузле — без признаков опухолевого роста. В 1 из 14 лимфатических узлов регионарной клетчатки справа — полный лечебный патоморфоз.

Пациентка консультирована радиотерапевтом, рекомендовано проведение адъювантного курса дистанционной лучевой терапии на левую половину передней грудной стенки, все зоны регионарного лимфооттока слева и шейно-надподключичную и аксиллярную области справа, РД 2,67 Гр, СД 40,05 Гр, 15 фракций.

С 21.03.2022 по 08.04.2022 была проведена дистанционная лучевая терапия по методике 3D CRT на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 2300 фотонным пучком 6 и 18 МВ на левую половину передней грудной стенки и зону регионарного лимфооттока слева и на шейно-над-подключичные и аксиллярные лимфоузлы справа, РД 2,67 Гр, СД

40,05 Гр. (рис. 1, 2) Лечение проводилось на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений (RPM Respiratory Gating). На СД 32,04 Гр отмечена умеренная эритема кожи облучаемой области (I степень лучевых реакций по СТСАЕ).

16.06.2022 выполнена отсроченная реконструкция левой молочной железы ТРАМ-лоскутом.

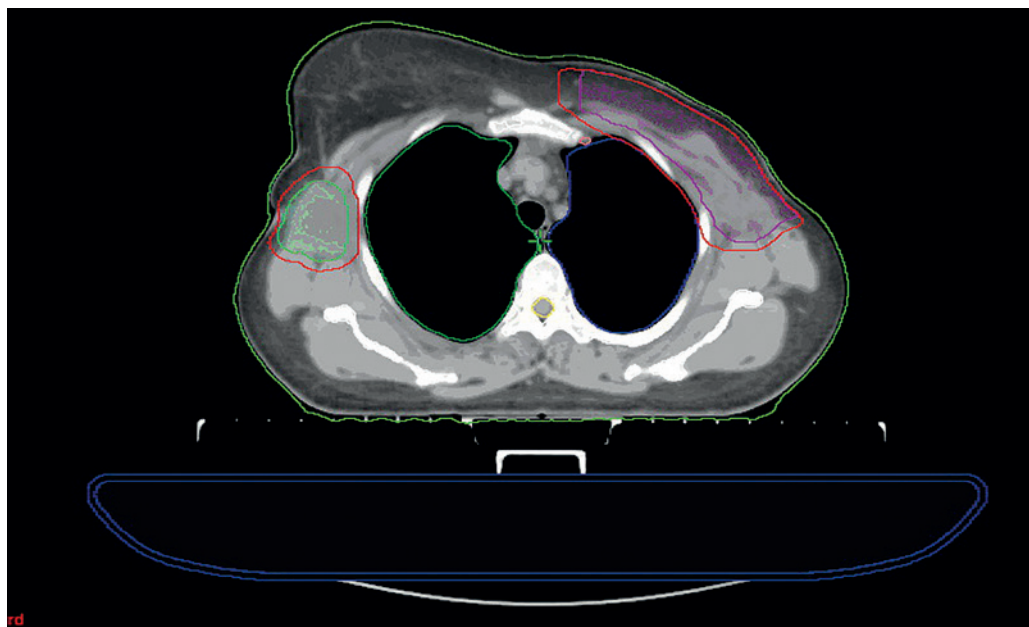


Рис. 1. Оконтуривание для создания лечебного плана пациентки Ш. Фиолетовая линия соответствует объему CTV для мягких тканей левой половины передней грудной стенки, зеленая — объему CTV для аксиллярных лимфоузлов справа; красные линии соответствуют объему PTV (отступ от CTV 0,5 см)

Fig. 1. Delineation for making the treatment plan for patient S. Violet line is for CTV for soft tissues of the chest wall left half, green line is for right axillary nodes: red lines are for PTV volumes (outer margin from CTV is 0.5 cm)

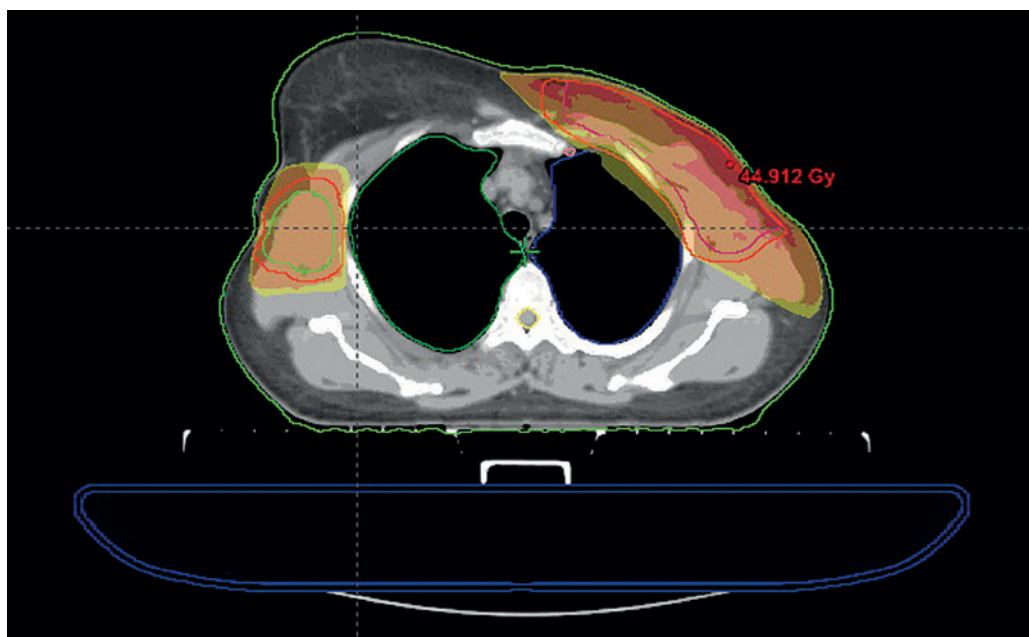


Рис. 2. Изодозное распределение лечебного плана пациентки Ш. Закрашенные объемы соответствуют объемам, включенным в изодозу 95 %

Fig. 2. Isodose levels of the treatment plan for patient S. Painted volumes are included in isodose 95 %

С 08.08.2022 по 19.08.2022 находилась в ООХМЛ ФГБУ 'Клиническая больница' Управления делами Президента Российской Федерации в связи с развитием некроза ТРАМ-лоскута, 08.08.22 выполнена некрэктомия, отсроченная реконструкция левой молочной железы кожно-мышечным лоскутом, антибактериальная терапия.

В январе 2023 г. выполнено контрольное обследование, данных за прогрессирование не получено.

## Клинический случай 2. Радикальная дистанционная лучевая терапия

Пациентка З., 46 лет. Рак правой молочной железы T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> IIIС стадии.

Считает себя больной с февраля 2021 г., когда впервые самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе. По месту жительства выполнено УЗИ, заподозрен рак молочной железы. Самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России для дообследования.

По данным гистологического исследования от 23.03.21 (core-биопсия молочной железы): фрагменты ткани молочной железы с разрастаниями инвазивного рака неспецифического типа 2 степени злокачественности (3/3/2 — 7/9 баллов), TILs — 1 %.

ИГХ от 25.03.2021: РЭ — 0 баллов, РП — 0 баллов, Her-2/neu-2+ (FISH — амплификация выявлена), Ki-67 — 90 %.

Мутации BRCA1, BRCA 2, CHEK2 методом ПЦР и секвенирования методом NGS не выявлены.

По данным ММГ+УЗИ зон регионарного лимфооттока от 04.03.21: правая молочная железа не деформирована. Кожа не изменена. Ареола утолщена. III тип плотности ткани молочной железы (около 50–75 % фиброзно-железистой ткани).

В верхне-наружном квадранте определяются множественные доброкачественные кальцинаты. На границе всех квадрантов (центрально) определяется гиперденное образование неправильной формы с лучистым контуром, с перифокальной инфильтрацией ткани молочной железы. Размеры образования составляют 3,6×3,1 см. При УЗИ в нижне-наружном квадранте определяется гипоехогенное образование 4,5×2,5 см.

Левая молочная железа не деформирована. Кожа не изменена. Сосок не изменен. Ареола не изменена. III тип плотности ткани молочной железы (около 50–75 % фиброзно-железистой ткани). Образований в ткани молочной железы не выявлено. В молочной железе определяются множественные доброкачественные кальцинаты. При УЗИ узловые образования не определяются.

В правой аксиллярной области определяется метастатически измененный лимфоузел размером до 1,8 см.

В правой надключичной области гипоехогенный лимфоузел до 0,6 см (метастаз?)

Другие регионарные лимфоузлы не визуализируются.

По данным МРТ молочных желез от 19.03.22: левая молочная железа не деформирована. Кожа, сосок, ареола не изменены. Ткань молочной железы характеризуется преобладанием фиброзно-железистого компонента. На пре- и постконтрастных томограммах зон патологического усиления интенсивности сигнала, патологических образований в ткани молочной железы не выявлено.

Правая молочная железа: не деформирована. Ареола, кожа на всем протяжении утолщена. Ткань молочной железы инфильтрирована. На пре- и постконтрастных томограммах в центральном отделе с переходом в нижне-наружный квадрант определяется образование неправильной формы, с бугристым контуром, неоднородной структуры, размером 5,0×4,0×3,6 см.

На границе внутренних квадрантов на коже гиперваскулярное образование — невул.

В правой аксиллярной области множественные mts л/узлы до 2,4 см. Парастернально слева, на уровне верхне-внутреннего квадранта, определяется образование неоднородной структуры, размером 1,4×0,8 см — вероятнее всего, метастатически измененный лимфоузел.

Тактика лечения больной обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, рекомендовано проведение неoadъювантной ХТ по схеме: 4 курса ddAC, затем 4 курса по схеме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб. С 27.04.21 по 06.09.21 проведена НАХТ по указанной выше схеме.

При контрольном обследовании после завершения НАХТ (данные маммографии и УЗИ от 15.09.21, КТ ОГК от 21.09.21) выявлено прогрессирование заболевания в виде появления множественных метастазов в правой молочной железе, опухолевого узла 1,1×1,0 см в мягких тканях передней грудной стенки справа на уровне 6 межреберья, в подмышечных лимфоузлах с обеих сторон, метастазы в легких (?).

Пациентка повторно обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. Рекомендовано проведение таргетной терапии по схеме трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования.

С 27.09.2021 по 29.11.2021 пациентке проведено 4 курса таргетной терапии по запланированной программе. При контрольном КТ ОГК с внутривенным контрастированием от 27.10.2021 (после 2 курсов таргетной терапии) отмечается разнонаправленная динамика с уменьшением метастазов в лимфоузлах и увеличением размеров части опухолевых очагов в правой молочной железе.

10.11.21 выполнена биопсия растущего узла в правой молочной железе.

Гистологическое исследование + ИГХ: инфильтративный протоковый рак 3 степени злокачественности; РЭ 2 балла, РП 0 баллов, HER2/neu 3+, Ki-67 — 95 %.

Тактика лечения больной обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, принято решение о целесообразности проведения дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу и зоны лимфооттока справа. С 30.11.2021 по 21.12.2021 проведен курс дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу и зоны регионарного лимфооттока справа, РД 2,67 Гр, СД 42,72 Гр, с выраженной положительной динамикой в виде уменьшения «растущего» узла в правой молочной железе (рис. 3–5).

22.12.21 пациентка повторно обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: в связи с распространенностью процесса рекомендовано продолжить лучевую терапию по радикальной программе на фоне проведения таргетной терапии. С 23.12.21 продолжены введения трастузумаб-этанзина 3,6 мг/кг 1 раз в 21 день.

При контрольном обследовании после шестого курса таргетной терапии (КТ ОГК с внутривенным контрастированием от 19.01.22) отмечена положительная динамика: множественные опухолевые узлы в правой молочной железе перестали отчетливо определяться на фоне железистой ткани, уменьшились в размерах подмышечные лимфоузлы с

обеих сторон, однако увеличился очаг в передней грудной стенке до 1,7×1,5 см, рядом появился новый до 1 см в диаметре; очаг в S8 левого легкого без динамики.

С 26.01.22 по 04.02.22 проведен II этап ДЛТ: облучение правой подмышечной зоны РД 2,67 Гр, СОД 16,02 Гр, суммарно 60 иГр за оба этапа лечения с учетом перерыва, и облучение всей правой молочной железы (с учетом мультифокальности ее поражения), РД 2,67 Гр, СД 21,36 Гр, суммарно за оба этапа лечения — 66 иГр (рис. 6).

Пациентка обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, рекомендовано продолжить таргетную терапию по прежней схеме. С 09.02.22 по 07.06.22 проведены суммарно 7–12 курсы таргетной терапии.

После 12 курса у пациентки появилось чувство жжения в области правой молочной железы, железа стала отечной и гиперемированной. 20.06.22 выполнена ММГ+УЗИ: при сравнении с ММГ от 15.09.22, а также непрямым сравнении с КТ ОГК от 13.05.22 — отрицательная динамика в виде нарастания инфильтрации правой молочной железы, появления очагов в левой молочной железе.

С 28.06.2022 по октябрь 2022 г. по месту жительства получала химиотерапию по схеме капецитабин 1500 мг/м<sup>2</sup> в два приема 1–14 дни каждые 21 день + лапатиниб. 1000 мг/сут ежедневно.

По данным ПЭТ/КТ от 10.10.2022 выявлено прогрессирование заболевания: появились метастазы

Рис. 3



Рис. 4



Рис. 5



Рис. 3-5. Пациентка З., первично-диссеминированный рак правой молочной железы. Проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии на область правой молочной железы и зоны регионарного лимфооттока справа с применением тканеэквивалентного болюса. Внешний вид пациентки в начале курса лучевого лечения (рис. 3), в середине курса (рис. 4) и в конце курса (рис. 5)

Fig. 3-5. Patient Z., de novo metastatic breast cancer. A radical course of radiotherapy was performed to the right breast and regional lymph nodes with the usage of bolus. Patient's appearance at the beginning (Fig. 3), in the middle (Fig. 4) and in the end (Fig. 5) of the course



Рис. 6. Оконтурирование для создания II этапа лечебного плана пациентки З. Розовая линия соответствует объему CTV для всей молочной железы, красная — объему PTV; оранжевая линия соответствует объему CTV для локального «буста» на опухолевые узлы. На поверхность молочной железы уложен тканезквивалентный болус для увеличения дозы на коже (включен в структуру Body)

Fig. 6. Delineation for making the II stage treatment plan for patient Z. Pink line is for CTV for the whole breast, red line is for PTV; orange line is for CTV for local “boost” to tumor. On the breast surface a bolus equivalent to soft tissues is placed to increase the dose to skin (included in Body structure)

в печени, по плевре справа, в лимфоузлах средостения, во внутрибрюшинных и забрюшинных лимфоузлах, плеврит справа.

Пациентка осмотрена химиотерапевтом, рекомендовано проведение химио-таргетной терапии по схеме гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни + карбоплатин AUC 5 в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день; цикл 21 день. Продолжено системное лечение по указанной ранее схеме по месту жительства, с ноября 2022 г. пациентка выбыла из-под наблюдения.

### Заключение

Не вызывает сомнения, что ведущей в лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы является системная терапия, позволяющая воздействовать как на первичный опухолевый узел, так и на отдаленные проявления болезни. В настоящее время наличие в арсенале онколога широкого спектра химиотерапевтических, таргетных и гормональных лекарственных препаратов позволяет достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости среди пациентов данной категории. Добавление локальных методов лечения — хирургического и лучевого — позволяет

также увеличить безрецидивную выживаемость. Однако на данный момент не установлено, у каких именно пациенток с ПДРМЖ проведение локальных этапов лечения позволит добиться оптимальных результатов, и поиск критериев, согласно которым будет приниматься коллегиальное решение о тактике лечения, должен стать целью новых клинических исследований.

### Список литературы / References

1. Клинические рекомендации по лечению рака молочной железы, 2021 г. Clinical guidelines for breast cancer treatment. 2021
2. Breast cancer. NCCN guideline version 4.2025.
3. Rashid OM, Nagahash M, Ramachandran S, et al. Resection of the Primary Tumor Improves Survival in Metastatic Breast Cancer by Reduction of Overall Tumor Burden. *Surgery*. 2013;153(6):771-8. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.02.002>.
4. Liu H, Patel MR, Prescher JA, et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(42):18115-20. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006732107>
5. Fehm T, Sagalowky A, Clifford E, et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. *Clinical Cancer Research*. 2002;8(7):2073-84. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006732107>.

6. Pons-Tostivint E, Alouani E, Kirova Y, et al. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer in the era of tailored therapies? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021;157:103-6. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103146>.
7. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(11):3141-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6>
8. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132:620-7. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.127544>.
9. Божок АА, Топузев ЭЭ, Семиглазов ВФ и др. Возможности хирургического лечения при диссеминированном раке молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013;59(3):320-7. Vozhok AA, Topuzov EE, Semiglazov VF, et al. Possibilities of surgical treatment for disseminated breast cancer. *Problems in Oncology*. 2013;59(3):320-7. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2013-59-3-320-327>
10. Чернова ЕВ, Хайленко ВА, Артамонова ЕВ и др. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2013;(2):27-31. Chernova EV, Khaylenko VA, Artamonova EV, et al. Reasonability of the primary tumor removal in metastatic breast cancer patients at initial presentation. *Russian Oncological Journal*. 2013;(2):27-31. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/onco39969>
11. Божок АА, Топузев ЭЭ, Зирияходжаев АД и др. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2016;4(12):17-24. Vozhok AA, Topuzov EE, Zikiryakhodzhaev AD, et al. Evaluation of the scientific results of the study entitled "Opportunities for surgical treatment of patients with stage IV breast cancer" performed by Russian Society of Oncomammalogists (RSOM). *Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12(4):17-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24>
12. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck S, et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Annals of Surgery*. 2008;247(5):732-8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181656d32>.
13. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(6):776-82. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.033>.
14. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(6):1893-99. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2844-y>.
15. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2743-49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2226>.
16. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, et al. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;58:173-81. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.05.003>.
17. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, et al. Radiation therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. *Radiotherapy & Oncology*. 2020;145:109-16. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.12.019>.
18. Kim BH, Kim S, Kim YI, et al. Development of an Individualized Prediction Calculator for the Benefit of Postoperative Radiotherapy in Patients with Surgically Resected De Novo Stage IV Breast Cancer. *Cancers*. 2020;12(8):2103. <https://doi.org/10.3390/cancers12082103>.
19. Блиганов ПИ, Иванов ВА, Черных МВ и др. Стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге: эффективность и токсичность лечения. *Хирургия и онкология*. 2025;15(2):32-40. Bliganov PI, Ivanov VA, Chernykh MV et al. Stereotactic radiation therapy of brain metastases: efficacy and toxicity of treatment. *Surgery and Oncology*. 2025;15(2):32-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-32-40>
20. Bourgie C, Khodari W, Vataire AL, et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96:199-203. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.02.028>.
21. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:1375-81. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5396>

**Вклад авторов**

Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Authors' contributions**

Article was prepared with equal participation of the authors.

**Information about the authors**

Timoshkina Ekaterina, [orcid.org/0000-0003-0504-1488](https://orcid.org/0000-0003-0504-1488)  
Trofimova Oksana, [orcid.org/0000-0002-7204-370X](https://orcid.org/0000-0002-7204-370X)  
Glebovskaya Valeria, [orcid.org/0000-0002-8062-570X](https://orcid.org/0000-0002-8062-570X)  
Chernykh Marina, [orcid.org/0000-003-4944-4035](https://orcid.org/0000-003-4944-4035)  
Sergey Tkachev, <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>  
Stanislav Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-1958-7262>

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: Обзор литературы.

Поступила: 02.06.2025.

Принята к публикации: 28.07.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: Literature review.

Received: 02.06.2025.

Accepted for publication: 28.07.2025.

Published online: 26.09.2025.

## ПЭТ/КТ С <sup>18</sup>F-FDG В ОЦЕНКЕ РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

Королева Е.С.✉, Тулин П.Е., Абу-Хайдар О.Б., Коньякова О.А., Гращенко И.С., Соломяный В.В., Филимонов А.В.

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

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

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценка диагностических возможностей ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG в регионарном стадировании первичного рака пищевода.

**Материалы и методы:** В исследование ретроспективно было включено 70 пациентов с верифицированным плоскоклеточным раком пищевода. Все пациенты на предоперационном этапе проходили ПЭТ/КТ-исследование с <sup>18</sup>F-FDG в период с 2020 по 2024 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. Оценивалась визуализация метастатического поражения лимфатических узлов при сопоставлении с данными гистологического исследования постоперационного материала и данных клинического наблюдения.

**Результаты:** В нашем исследовании ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG продемонстрировала чувствительность 86 % и специфичность 78 % в оценке пораженных регионарных лимфатических узлов.

**Заключение:** ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG является ценным методом визуализации при первичном N-стадировании плоскоклеточного рака пищевода, за счет обнаружения структурно неизмененных пораженных лимфатических узлов. Имеющиеся ограничения метода требуют комплексного диагностического подхода в сочетании с динамическим наблюдением.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ, <sup>18</sup>F-FDG, рак пищевода, регионарные метастазы

**Для цитирования:** Королева Е.С., Тулин П.Е., Абу-Хайдар О.Б., Коньякова О.А., Гращенко И.С., Соломяный В.В., Филимонов А.В. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG в оценке регионарного метастазирования плоскоклеточного рака пищевода. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):45-51.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-45-51>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА | NUCLEAR MEDICINE

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-45-51>

## PET/CT WITH <sup>18</sup>F-FDG IN THE EVALUATION OF REGIONAL METASTASIS OF ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Elena S. Koroleva✉, Pavel E. Tulin, Omar B. Abu-Khaidar, Olga A. Konyakova, Igor S. Grashchenko, Viktor V. Solomyany, Aleksandr V. Filimonov.

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

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

### ABSTRACT

**Purpose:** To study the diagnostic value of PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG in evaluation of metastases in lymph nodes of esophageal cancer.

**Materials and methods:** The retrospective study included 70 patients with squamous cell esophageal cancer. All patients underwent PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG from 2020 to 2024 in the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Metastases in the regional lymph nodes were evaluated by PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG. Histological verification was performed in all cases.

**Results:** PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG demonstrated sensitivity 86 % and specificity 78 % of visualization of metastases in the regional lymph nodes.

**Conclusion:** PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG is a promising imaging method in evaluation of cancer extent squamous cell esophageal carcinoma, detecting metastases in unchanged lymph nodes. PET/CT limitations require a comprehensive diagnostic approach.

**Key words:** PET/CT, <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose, esophageal cancer, regional lymph nodes

**For citation:** Koroleva E.S., Tulin P.E., Abu-Khaidar O.B., Konyakova O.A., Grashchenko I.S., Solomyany V.V., Filimonov A.V. PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG in the Evaluation of Regional Metastasis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):45-51. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-45-51>

### Введение

Рак пищевода (РП), по данным GLOBOCAN (2022), является значимой проблемой общественного здравоохранения, занимая 11-е место по распространенности и 7-е по смертности среди всех злокачественных опухолей в мире [1]. За период

2013–2023 гг. в России, несмотря на улучшение показателей смертности (снижение на 7,18 %), отмечается увеличение на 2,19 % «грубого» показателя заболеваемости [2]. Спектр гистологических вариантов рака пищевода характеризуется преобладанием плоскоклеточного рака, который диагностируется в 97,1 % случаев. Оставшиеся

2,9 % представлены аденокарциномой и другими редкими гистологическими вариантами [3]. Эпидемиологические, патогенетические и молекулярные различия между плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода обуславливают их классификацию как отдельные типы рака, требующие индивидуализированных стратегий лечения [4, 5].

Точное определение стадии РП на начальном этапе имеет решающее значение. Оно включает в себя выявление и местную оценку первичной опухоли, определение поражения регионарных лимфатических узлов и исключение или подтверждение отдаленных метастазов. На основании полученных данных разрабатывается план лечения. Использование неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) или химиотерапии (ХТ), как часть комплексного подхода, у больных со стадией cT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> или T<sub>1-4a</sub>N<sub>+</sub>M<sub>0</sub> позволяет существенно увеличить продолжительность жизни при плоскоклеточном раке пищевода. В исследовании CROSS медиана общей выживаемости увеличилась с 20 до 84 мес, а выживаемость без прогрессирования увеличилась в 7 раз [6]. Неточное стадирование заболевания влечет за собой неадекватное лечение, что напрямую сказывается на выживаемости пациента.

Для постановки диагноза и стадирования применяется комплексный поэтапный подход, включающий различные методы визуализации. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с последующим гистологическим анализом считается эталонным методом для обнаружения и локальной оценки первичного образования [7]. Эндосонография (эндоУЗИ) используется для определения глубины инвазии опухолевой ткани. Хотя эндоУЗИ показывает неплохие результаты в диагностике поражения лимфатических узлов (N-стадия) с чувствительностью 59–97 % и специфичностью 40–100 %, его использование становится невозможным, когда опухолевая ткань достигает больших размеров, поскольку толстый зонд эндоскопа не может пройти через зону стеноза. Альтернативой для установления глубины инвазии (T) в таких случаях служит компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) [8, 9]. Для выявления регионарных и отдаленных метастазов используются КТ, МРТ и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). Методы используются как по отдельности, так и в комбинации, чтобы получить наиболее полную и точную картину заболевания [10].

Метастазы в регионарных лимфатических узлах при РП обнаруживаются в 74–88 % случаев, у половины пациентов на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы (M-стадия)

[11, 12]. Идентификация регионарного вторичного поражения остается сложной диагностической задачей, обусловленной потенциальными ограничениями стандартных методов визуализации. Общая чувствительность и специфичность КТ в обнаружении пораженных лимфатических узлов составляет около 50 % и 83 % соответственно, при использовании порогового значения размеров лимфатического узла 1 см по короткой оси (КО) [10]. МРТ для стадирования РП используется реже, но позволяет получить дополнительную информацию в оценке лимфатических узлов малых размеров с чувствительностью 67 % [13]. Из-за отсутствия четких критериев диагностики метастазов в лимфатических узлах стандартные методы визуализации часто оказываются недостаточно чувствительными для их выявления.

ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG при РП применяется для определения объема лучевой терапии (ЛТ), исключения/подтверждения регионарного и отдаленного метастазирования, а также в качестве дополнительного метода при неоднозначных результатах КТ и МРТ [14]. В отличие от КТ, ПЭТ/КТ обладает повышенной чувствительностью в отношении обнаружения метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, в то же время показатель метаболической активности опухоли является значимым прогностическим фактором при РП [15]. По данным Shi W. et al. (2013), чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG для обнаружения метастазов в лимфатических узлах составили 62 % и 96 % соответственно [16]. В мета-анализе Bunting D et al (2017) продемонстрировали сопоставимую точность КТ и ПЭТ/КТ в определении локорегионарной стадии опухолевого процесса (74,5 % и 75,6 % соответственно) [16].

В настоящем исследовании мы освещаем собственный опыт применения ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG в оценке метастазирования в регионарные лимфатические узлы плоскоклеточного РП.

## Материалы и методы

В исследование ретроспективно включены 70 пациентов (44 мужчины и 26 женщин) с установленным диагнозом плоскоклеточного рака пищевода, в возрасте от 41 до 77 лет. Все пациенты на этапе первичного стадирования проходили ПЭТ/КТ-исследование с <sup>18</sup>F-FDG в период 2020–2024 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.

Распределение по локализации первичной опухоли:

- верхнегрудной отдел — 1 пациент;
- среднегрудной отдел — 41 пациент;
- нижнегрудной отдел — 28 пациентов.

Пациенты с локализацией опухоли в шейном отделе пищевода или с распространением на кардиоэзофагеальный отдел, а также пациенты с отдаленными метастазами не были включены в исследование.

Распределение по проведенному лечению:

- исключительно хирургическое лечение (операция Льюиса) — 10 пациентов;
- НАПХТ (доцетаксал, цисплатин, фторурацил) с последующим хирургическим лечением (операция Льюиса) — 34 пациента;
- ХЛТ (плакситаксел + карбоплатин, СОД 44 Гр) с последующим хирургическим лечением (операция Льюиса) — 26 пациентов.

Динамический ПЭТ/КТ-контроль после проведенной ХЛТ или НАПХТ проводился 49 пациентам.

Критерии включения в исследование:

- гистологически подтвержденный диагноз плоскоклеточного рака пищевода;
- отсутствие предшествующего хирургического лечения, химиотерапии (ХТ) и/или лучевой терапии перед первичным ПЭТ/КТ-исследованием;
- отсутствие противопоказаний к проведению ПЭТ/КТ.

Оценка локализации опухоли пищевода и биопсия с последующим гистологическим исследованием осуществлялись с помощью ЭГДС не менее чем за 5 дней перед ПЭТ/КТ-сканированием.

ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG выполнялась через 60 мин после внутривенного введения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП), от верхнего края глазницы до средней трети бедра, 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 начала исследования, отсутствие физических нагрузок в день исследования. Всем пациентам перед исследованием измеряли уровень глюкозы. При отсутствии противопоказаний проводилось внутривенное введение рентгеноконтрастного препарата.

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

- наличие повышенного накопления <sup>18</sup>F-FDG;
- округлая форма;
- увеличенные размеры (более 1 см по КО).

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:

- факт визуализации первичной опухоли при ПЭТ/КТ-исследовании с сопоставлением данных ЭГДС по локализации опухоли;
- факт визуализации вторично пораженных регионарных лимфатических узлов с дальнейшей оценкой наличия ложноположительных и ложноотрицательных результатов по данным постоперационного гистологического исследования и динамического контроля.

Система стадирования РП осуществлялась согласно классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC) и международного противоракового союза (UICC), в последней 8-й редакции от 2017 г. [18].

## Результаты

У всех 70 пациентов была визуализирована первичная опухоль по данным ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG, которая соответствовала локализации по ЭГДС.

Согласно результатам гистологического исследования, у 39 из 70 пациентов была диагностирована стадия N<sub>0</sub>. У 28 пациентов данные ПЭТ/КТ соответствовали стадии N<sub>0</sub>, в остальных случаях (11 пациентов) наблюдалось неспецифическое повышенное накопление РФЛП в лимфатических узлах, что повлияло на точность интерпретации результатов.

После ХЛТ или НАПХТ у 8 из 11 пациентов динамический ПЭТ/КТ-контроль выявил стабильность изменений в реактивной лимфаденопатии. У оставшихся 3 пациентов уровень накопления РФЛП повысился на фоне положительной динамики в опухолевой ткани (рис. 1).

Также в ходе динамического ПЭТ/КТ-мониторинга определялось появление реактивных внутригрудных лимфатических узлов, которые изначально не проявляли признаков метаболической активности (рис. 2). Изменения подтверждены результатами гистологического исследования.

При гистологическом исследовании у 31 из 70 пациентов было обнаружено метастатическое по-

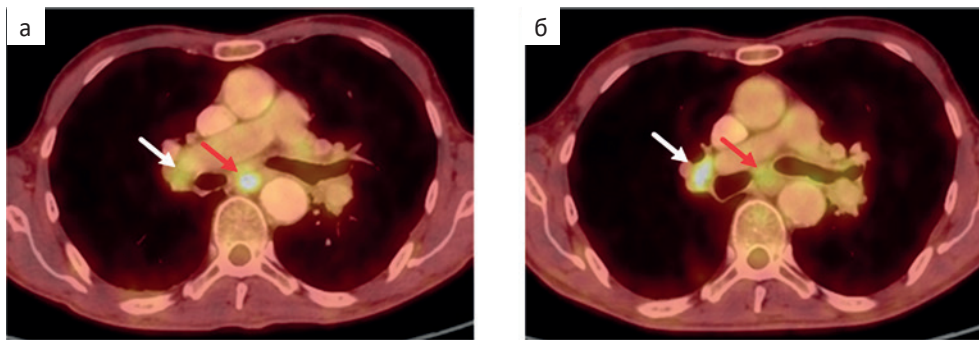


Рис. 1. Плоскоклеточный рак пищевода. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG в аксиальной проекции до лечения (а) и после НАПХТ (б). Повышенное накопление РФЛП в первичной опухоли (а) со снижением уровня накопления РФЛП (б) (красные стрелки). Повышенное накопление РФЛП во внутригрудных лимфатических узлах (а, б) (белые стрелки) — реактивные / воспалительные изменения

Fig. 1. Squamous cell esophageal cancer. PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG (axial projections) before the treatment (a) and after the neoadjuvant chemotherapy (б). PET/CT showed increased accumulation of <sup>18</sup>F-FDG in the esophageal lesion (a) and low level of accumulation of <sup>18</sup>F-FDG (б) after chemotherapy (red arrows). Also PET/CT showed increased accumulation of <sup>18</sup>F-FDG in the intrathoracic hilar lymph nodes (a, б) (white arrows) — reactive changes

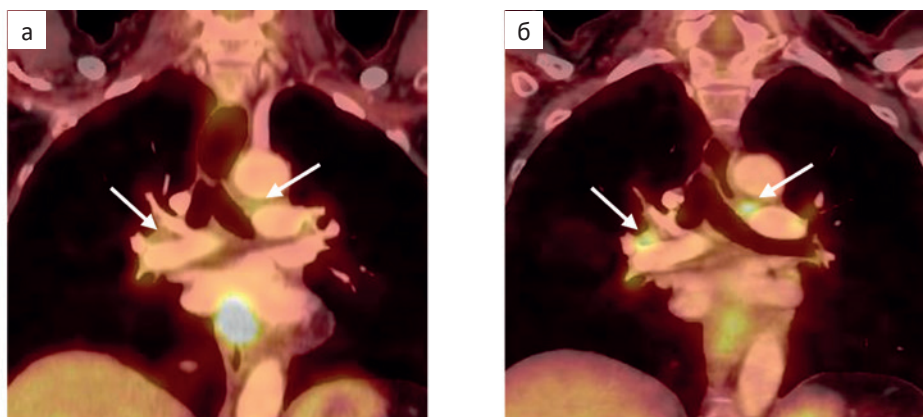


Рис. 2. Плоскоклеточный рак пищевода. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG во фронтальной проекции до лечения (а) и после ЛТ (б). На изображении (б) появились внутригрудные лимфатические узлы с повышенным накоплением РФЛП, не определявшиеся до лечения (а) (белые стрелки) — реактивные / воспалительные изменения

Fig. 2. Squamous cell esophageal cancer. PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG (frontal projections) before the treatment (a) and after the radiation therapy (б). PET/CT showed increased accumulation of radiopharmaceutical in the intrathoracic lymph nodes (б). Changes were not detected before the treatment (a) (white arrows) — reactive changes

ражение регионарных лимфатических узлов. У 26 из 31 пациента отмечалось повышенное накопление РФЛП по ПЭТ/КТ (рис. 3).

У 5 из 31 пациентов ПЭТ/КТ оказалась неинформативна для точной оценки N-стадии. Во всех случаях лимфатические узлы имели малые размеры или располагались вблизи «активной» опухолевой ткани пищевода, что не позволило должным образом оценить наличие патологического накопления РФЛП (рис. 4).

Таким образом, в рамках нашего исследования у 70 пациентов с плоскоклеточным РП ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG позволила выявить пораженные регионарные лимфатические узлы с чувствительностью 86 % и специфичностью 78 % на этапе первичного N-стадирования.

## Обсуждение

Первичное N-стадирование РП является определяющим фактором в выборе оптимальной стратегии лечения. На этом этапе крайне важно точно оценить состояние регионарных лимфатических узлов и исключить или подтвердить наличие отдаленных метастазов. Согласно классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC) и Международного противоракового союза (UICC) в последней 8-й редакции от 2017 г., N-стадия связана с количеством пораженных лимфатических узлов и выживаемостью пациентов с РП [18]. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастазами в лимфатических узлах составляет менее 15 % и более 40 % при отсутствии регионарных метастазов [19]. В исследовании Yamashita K. et

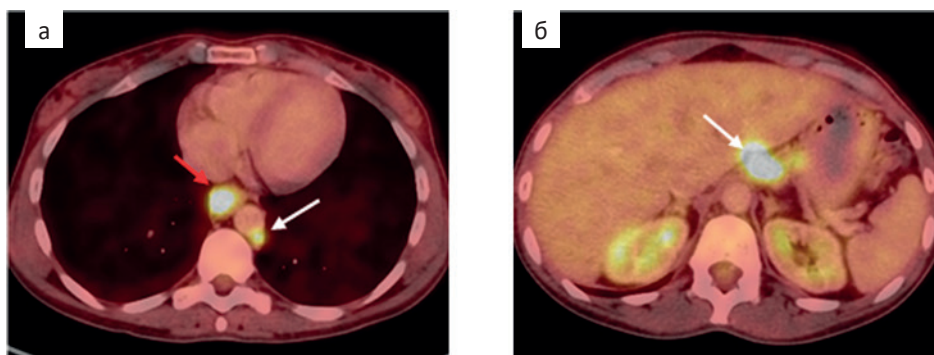


Рис. 3. Плоскоклеточный рак пищевода. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -FDG в аксиальной проекции до лечения (а, б). Отмечается патологическое накопление РФЛП в стенках пищевода (красная стрелка) и пораженных лимфатических узлах (белые стрелки)

Fig. 3. Squamous cell esophageal cancer. PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG (axial projections) before the treatment (a, b). PET/CT showed high accumulation of radiopharmaceuticals in the esophageal lesion (red arrows) and metastases in the lymph nodes (white arrows)

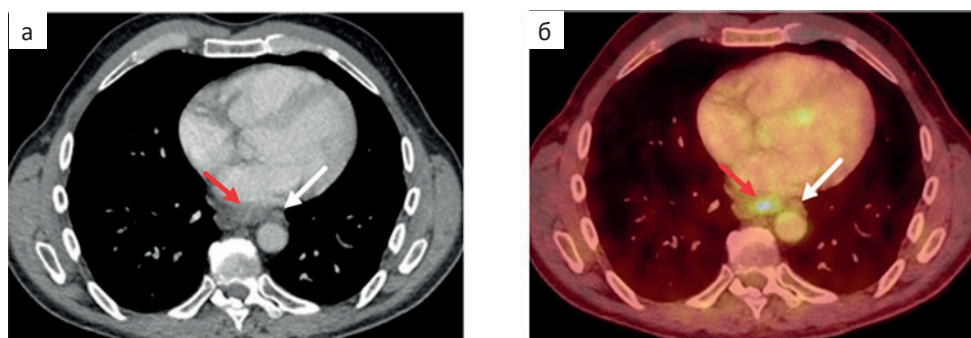


Рис. 4. Плоскоклеточный рак пищевода. КТ (а) и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -FDG (б) в аксиальной проекции. На КТ и ПЭТ/КТ-изображениях определяются утолщенные стенки пищевода с патологическим накоплением РФЛП (а, б) (красные стрелки) и пораженный неувеличенный параэзофагеальный лимфатический узел без очагового накопления РФЛП (б) (белые стрелки)

Fig. 4. Squamous cell esophageal cancer. CT (a) and PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG (б) (axial projections). PET/CT showed the esophageal lesion with high accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG (a, б) (red arrows) and metastasis in the paraesophageal lymph node without focal accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG (б) (white arrows)

al (2017) авторы пришли к выводу, что около 59,7 % всех случаев рецидива РП были вызваны поражением лимфатических узлов после радикального хирургического лечения [20]. Рутинные методы визуализации, основанные на морфологических изменениях лимфатических узлов, часто недостаточно информативны для точного определения N-стадии.

В рамках нашего исследования диагностической эффективности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -FDG в оценке первичного N-стадирования плоскоклеточного РП мы проанализировали ретроспективные данные 70 пациентов. Гистологическое подтверждение наличия метастазов в лимфатических узлах было получено у 31 пациента. У 26 из 31 пациента отмечалось повышенное накопление РФЛП по ПЭТ/КТ. При раке средне- и нижнегрудного отделов пищевода чаще поражались лимфатические узлы параэзофагеальной, паракардиальной областей и вдоль левой желудочной артерии. Стоит отметить, что у

22 из 26 пациентов пораженные лимфатические узлы характеризовались изменением размеров и структуры по данным КТ с контрастным усилением. У оставшихся 4 пациентов идентификация пораженных лимфатических узлов была произведена только за счет патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -FDG.

У 5 из 31 пациента ПЭТ/КТ продемонстрировала ложноотрицательное накопление  $^{18}\text{F}$ -FDG. Наибольшую сложность в диагностике представляли лимфатические узлы, тесно прилегающие к пораженной стенке пищевода. Интенсивное поглощение  $^{18}\text{F}$ -FDG первичной опухолью затрудняет оценку патологического накопления РФЛП в близлежащих лимфатических узлах, снижая точность результатов исследования. Помимо этого, разрешающая способность ПЭТ/КТ-диагностики ограничивает оценку лимфатических узлов малых размеров. В нашем исследовании метастатические лимфати-

ческие узлы с отсечкой размеров до 4 мм по КО не продемонстрировали патологического накопления <sup>18</sup>F-FDG.

Гистологическое подтверждение отсутствия метастазов было получено у 39 из 70 пациентов. У 11 пациентов наблюдались ложноположительные результаты по ПЭТ/КТ, обусловленные накоплением <sup>18</sup>F-FDG в реактивных внутригрудных лимфатических узлах. При проведении дифференциальной диагностики наибольшие трудности вызывали лимфатические узлы паратрахеальной, бифуркационной областей и корней легких. Симметричное расположение реактивных лимфатических узлов и отсутствие динамики при повторном ПЭТ/КТ-сканировании могут служить дополнительными критериями для дифференциальной диагностики. В группе из 60 пациентов, получавших предоперационную ХТ и / или ЛТ, у 12 пациентов наблюдалось появление повышенного накопления РФЛП в ранее «неактивных» лимфатических узлах, в то время как опухолевые изменения адекватно отвечали на терапию. Гистологическое исследование подтвердило реактивный характер подобных изменений. В связи с этим необходимо учитывать возможность ложноположительных результатов ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG, особенно после проведения неoadъювантной терапии. Неспецифичность ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG, приводящая к повышенному накоплению <sup>18</sup>F-FDG в воспалительных изменениях, является значимым фактором, ограничивающим специфичность метода. Перспективным направлением является исследование роли ПЭТ/КТ с другими РФЛП, нацеленными на специфические маркеры опухолевых клеток, что может повысить точность диагностики и стратификации пациентов [21, 22].

В отличие от данных, представленных в литературе, в нашем исследовании ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG продемонстрировала значительно более высокую чувствительность (86 %) в диагностике метастазов в регионарных лимфатических узлах, чем, например, в мета-анализе Hu J. et al (2018) (57 %) и в другом исследовании Meltzer C. et al (2000) (41 %). При этом специфичность в нашей работе (78 %) оказалась ниже, чем в вышеупомянутых отчетах (91 % и 90 % соответственно) несмотря на общие ограничения метода [23, 24]. Специфичность метода в нашем исследовании значительно снизилась до 53 % у пациентов, получавших неoadъювантную терапию за счет появления повышенного накопления <sup>18</sup>F-FDG во внутригрудных лимфатических узлах. Однако все лимфатические узлы по совокупности параметров были корректно интерпретированы как реактивные.

## Заключение

ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG является ценным диагностическим инструментом в оценке поражения регионарных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке пищевода, особенно при отсутствии структурных изменений по данным КТ. Тем не менее, из-за ограниченной специфичности <sup>18</sup>F-FDG и пространственного разрешения метода, результаты исследования могут неточно отображать истинную локорегионарную распространенность опухолевого процесса. В случаях, когда интерпретация ПЭТ/КТ затруднена, целесообразно проводить динамический контроль или подтверждать диагноз с помощью гистологического исследования.

## Список литературы / References

1. 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.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 276 с. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institut. Moscow, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. 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.
4. Zhang X, Wang Y, Meng L. Comparative genomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: New opportunities towards molecularly targeted therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2022 Mar;12(3):1054-67. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.028>. PMID: 35530133.
5. Deboever N, Jones CM, Yamashita K, et al. Advances in diagnosis and management of cancer of the esophagus. *BMJ.* 2024 Jun 3;385:e074962. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074962>. PMID: 38830686.
6. 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.
7. Dawsey SM, Wang GQ, Weinstein WM, et al. Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China: distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology.* 1993 Nov;105(5):1333-40. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90137-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90137-2). PMID: 8224637.
8. Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* 2001 Oct;49(4):534-9. <https://doi.org/10.1136/gut.49.4.534>. PMID: 11559651.
9. 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.

10. Van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12;98(3):547-57. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604200>. PMID: 18212745.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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». Москва, 2024. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/07/kr\\_rak-pishhevoda-i-kardii\\_aor\\_28.06.2024-bez-kommentariiev-s-pravkami\\_final.docx](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/07/kr_rak-pishhevoda-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-pishhevoda-i-kardii\\_aor\\_28.06.2024-bez-kommentariiev-s-pravkami\\_final.docx](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/07/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_28.06.2024-bez-kommentariiev-s-pravkami_final.docx).
15. Lee S, Choi Y, Park G, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Parameters for Predicting Prognosis in Esophageal Cancer Patients Treated With Concurrent Chemoradiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2021 Jan-Dec;20:15330338211024655. <https://doi.org/10.1177/15330338211024655>. PMID: 34227434.
16. Shi W, Wang W, Wang J, et al. Meta-analysis of <sup>18</sup>FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surg Oncol*. 2013;22(2):112-16. <https://doi.org/10.1016/j.suonc.2013.02.003>. PMID: 23478047.
17. Bunting D, Bracey T, Fox B, Berrisford R, Wheatley T, Sanders G. Loco-regional staging accuracy in oesophageal cancer — How good are we in the modern era? *Eur J Radiol*. 2017;97:71-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.015>. PMID: 29153370.
18. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, et al. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):36-42. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.016>. PMID: 27810391.
19. Liao S, Wei W, Zhang S, et al. Modified method to improve the diagnostic efficiency of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in regional lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Transl Med*. 2021 Oct;9(20):1549. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4926>. PMID: 34790755; PMCID: PMC8576671.
20. Yamashita K, Watanabe M, Mine S, et al and Outcomes of Recurrent Esophageal Cancer After Curative Esophagectomy. *World J Surg*. 2017 Sep;41(9):2337-2344. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4024-5>. PMID: 28432391.
21. Liu H, Hu Z, Yang X, et al. Comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F]FDG uptake in esophageal cancer. *Front Oncol*. 2022;12:875081. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.875081>. PMID: 35785188.
22. Liu H, Yang X, You Z, et al. Role of <sup>68</sup>Ga-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.
23. Hu J, Zhu D, Yang Y. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node metastasis of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(50):e13722. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013722>. PMID: 30558091.
24. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med*. 2000 Nov;25(11):882-7. <https://doi.org/10.1097/00003072-200011000-00005>. PMID: 11079584.

#### 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.

Коньякова О.А., Абу-Хайдар О.Б., Гращенко И.С., 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.

Olga A. Konyakova, Omar B. Abu-Khaidar, Igor S. Grashchenko, 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 <http://orsid.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>

Olga A. Konyakova <https://orcid.org/0009-0007-8258-073X>

Igor S. Grashchenko <https://orcid.org/0009-0006-7656-7363>

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: 30.05.2025.

Принята к публикации: 22.07.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: 30.05.2025.

Accepted for publication: 22.07.2025.

Published online: 26.09.2025.

## РОЛЬ КТ И МРТ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Белозерских А.М.✉, Медведева Б.М., Лаптева М.Г., Маркович А.А., Абгарян М.Г.

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

✉ Анастасия Михайловна Белозерских, nastiabelozerka@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценка диагностической значимости КТ и МРТ в определении степени злокачественности нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы.

**Материалы и методы:** В исследование включены 89 пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) поджелудочной железы. Диагноз устанавливался на основании морфологического исследования после выполненного хирургического вмешательства или биопсии опухоли. 54 пациента прошли КТ с контрастированием, 71 — МРТ с контрастированием. По данным КТ и МРТ оценивали размеры, форму, структуру и признаки некроза опухолей, а также измеряли количественные показатели плотности при КТ и интенсивности сигнала (ИС) при МРТ в опухолевой ткани в различных фазах контрастирования, вычисляли абсолютный и относительный проценты вымывания МР-контрастного средства (МРКС). Дополнительно по данным КТ определялось наличие кальцинатов в НЭО, по данным МРТ — ИС на T<sub>2</sub>-взвешенных изображениях (ВИ), на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) с b-фактором 50, 400 и 800 с/мм<sup>2</sup>, на ИКД-картах измерялось значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на ИКД-картах.

**Результаты:** При анализе данных КТ и МРТ выявлено, что размер опухоли не зависит от степени злокачественности и не коррелирует с индексом Ki-67. Количество узлов статистически значимо различалось: множественные поражения чаще встречались при Grade 1, а солитарные — при Grade 2. Форма и контуры опухолей также зависели от степени злокачественности: при Grade 1 преобладали овальные или округлые опухоли с четкими контурами, при Grade 3 — неправильной формы с нечеткими контурами, что сопровождалось более высоким уровнем Ki-67. Накопление контрастного препарата снижалось с увеличением степени злокачественности, особенно в артериальной и венозной фазах по данным КТ, при этом наблюдалась обратная связь с индексом Ki-67. Вымывание контрастного препарата по КТ было значительно ниже при Grade 3. По МРТ значимых различий в ИС и значении ИКД не выявлено, за исключением умеренной обратной связи ИС на T<sub>1</sub> FS с Ki-67. Накопление и вымывание МРКС имели обратную корреляцию с Ki-67.

**Заключение:** КТ и МРТ могут быть использованы в оценке степени злокачественности НЭО ПЖ, что улучшает предоперационную стратификацию риска. Наиболее надежные визуализируемые маркеры агрессивности включают нечеткие контуры, неправильную форму, гиповаскулярность, выраженный некроз, слабый или отрицательный процент вымывания КС и снижение ИС на T<sub>1</sub> FS.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, нейроэндокринные опухоли, МРТ, КТ

**Для цитирования:** Белозерских А.М., Медведева Б.М., Лаптева М.Г., Маркович А.А., Абгарян М.Г. Роль КТ и МРТ в оценке степени злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):52-63.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-52-63>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

## THE ROLE OF CT AND MRI IN ASSESSING THE DEGREE OF MALIGNANCY OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS

Anastasiya M. Belozerskikh✉, Bela M. Medvedeva, Mariya G. Lapteva, Alla A. Markovich, Mikael G. Abgaryan

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

✉ Anastasiya M. Belozerskikh, nastiabelozerka@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** Assessment of the diagnostic value of CT and MRI in determining the malignancy grade of pancreatic neuroendocrine tumors (NETs).

**Materials and methods:** The study included 89 patients with pancreatic NETs. The diagnosis was established based on morphological examination after surgery or tumor biopsy. 54 patients underwent CT with contrast agent, 71 patients underwent MRI with MR contrast agent (MRCA). Based on CT and MRI data, the size, shape, structure, and signs of tumor necrosis were assessed, and quantitative indicators of density on CT and signal intensity on MRI in tumor tissue in different contrast phases were measured, and the absolute and relative percentages of contrast agent washout were calculated. Additionally, the presence of calcifications in NETs was determined using CT data, IS on T<sub>2</sub>-weighted images (WI), on diffusion-weighted images (DWI) with a b-factor of 50, 400 and 800 s/mm<sup>2</sup> was determined using MRI data, and the value of the apparent diffusion coefficient (ADC) was measured on ADC-maps.

**Results:** The analysis of CT and MRI data revealed that the tumor size did not depend on the degree of malignancy and did not correlate with the Ki-67 index. The number of nodes statistically significantly differed: multiple lesions were more common in Grade 1, and solitary ones in Grade 2. The shape and contours of the tumors also depended on the degree of malignancy: oval or round tumors with clear contours prevailed in Grade 1, while irregularly shaped tumors with unclear contours prevailed in Grade 3, which was accompanied by a higher Ki-67 level. Contrast agent accumulation decreased with increasing malignancy degree, especially in

the arterial and venous phases according to CT data, while an inverse relationship with the Ki-67 index was observed. Contrast agent washout according to CT was significantly lower in Grade 3. No significant differences in contrast agent washout and ADC values were found in MRI, with the exception of a moderate inverse relationship between MRCA accumulation on T1-WI FS and Ki-67. MRCA accumulation and washout were inversely correlated with Ki-67.

**Conclusion:** CT and MRI can be used to assess the grade of pancreatic NETs, improving preoperative risk stratification. The most reliable imaging markers of aggressiveness include poor margins, irregular shape, hypovascularity, severe necrosis, poor or negative washout, and decreased SI on T<sub>1</sub>-WI FS.

**Key words:** pancreas, neuroendocrine tumors, MRI, CT

**For citation:** Belozerskikh A.M., Medvedeva B.M., Lapteva M.G., Markovich A.A., Abgaryan M.G. The role of CT and MRI in assessing the degree of malignancy of neuroendocrine tumors of the pancreas. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):52-63. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-52-63>

## Введение

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) поджелудочной железы представляют собой гетерогенную группу опухолей, развивающихся из нейроэндокринных клеток островкового аппарата. Эти опухоли обладают уникальными клинико-морфологическими характеристиками, что обуславливает их особое место в онкологии пищеварительного тракта [1–3].

По данным литературы, частота выявления НЭН поджелудочной железы составляет от 0,2 до 2 случаев на 100 тыс. населения в год, однако в последние два десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к росту заболеваемости [4–6]. Это обусловлено как объективным увеличением числа заболевших, так и усовершенствованием диагностических подходов, включая широкое внедрение высокотехнологичных методов визуализации и молекулярно-биологических маркеров [7].

Классификация НЭН гастроинтестинальных органов и гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019–2022 гг.) определяет три основные группы: НЭО, нейроэндокринные карциномы (НЭК/NEC) и смешанные нейроэндокринные/неэндокринные новообразования (MiNEN) [8]. НЭО подразделяются по степени дифференцировки (Grade 1–3) на основании митотического индекса и индекса Ki-67, который отражает уровень пролиферативной активности опухоли [9]. Высокодифференцированные опухоли Grade 1 характеризуются медленным ростом и благоприятным прогнозом, тогда как низкодифференцированные формы (НЭК, Grade 3) демонстрируют агрессивное течение, высокую метастатическую активность и требуют немедленно системного лечения [10, 11]. Таким образом, предоперационная оценка степени злокачественности опухоли имеет решающее значение при выборе тактики лечения [12].

Ранняя неинвазивная оценка степени злокачественности НЭО поджелудочной железы имеет важное клиническое значение при выборе лечебной тактики и определении прогноза [13]. В этой связи особую ценность приобретают методы луче-

вой диагностики, в первую очередь компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют не только визуализировать новообразование, но и косвенно оценить его морфологические и функциональные характеристики [14].

КТ обладает высокой пространственной разрешающей способностью, эффективна при оценке инвазивного роста и метастатического поражения, особенно печени и лимфатических узлов [15]. МРТ, в свою очередь, обладает высокой тканевой контрастностью, предоставляет ценную информацию о характеристиках мягких тканей, включая данные диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ), которые могут отражать плотность расположения клеток [16].

Ряд исследований указывает на наличие статистически значимых различий в показателях визуализации (таких как индекс относительной плотности, коэффициент контрастного усиления, сигнал на ДВИ и значения ИКД между НЭО различной степени злокачественности) [14, 17–19]. Однако данные литературы остаются противоречивыми, отсутствуют стандартизированные визуализирующие критерии, позволяющие с высокой точностью прогнозировать степень дифференцировки до получения результатов иммуногистохимического исследования.

Таким образом, представляется актуальным выявление критериев определения степени злокачественности НЭО поджелудочной железы с помощью КТ и МРТ.

Целью настоящего исследования является оценка диагностической значимости КТ и МРТ в определении степени злокачественности нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы.

## Материалы и методы

В исследование были включены 89 пациентов (31 мужчина и 58 женщин) с НЭО поджелудочной железы в возрасте от 18 до 74 лет (медиана — 60 лет) на момент исследования. Морфологическая

верификация была получена во всех случаях. Степень дифференцировки опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2019–2022 гг.

54 пациентам была выполнена КТ на аппарате Somatom Score 16 (Siemens, Германия) с предварительным нативным сканированием (до контрастирования), с последующим внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата «Омнипак» (йогексол) — 350 мг йода/мл, в объеме 100 мл, с контрастным усилением в артериальную (ФА, 25–30 с), венозную (ВФ, 60–70 с) и отсроченную (ОФ, до 5 мин.) фазы. Степень злокачественности опухолевой ткани была определена как G1 в 12 наблюдениях, как G2 в 32 наблюдениях и как G3 в 9 наблюдениях. По данным КТ оценивался наибольший размер опухоли, характер поражения (одиночное или множественное), форма (округлая/овальная или неправильная), контуры (четкие/нечеткие), структура (солидная или кистозно-солидная), наличие КТ-признаков некроза опухолевой ткани, наличие кальцинатов. В области интереса, которая соответствовала округлому участку в солидной части опухоли поджелудочной железы площадью не менее 0,3 см<sup>2</sup>, мы измеряли количественные показатели плотности в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы.

71 пациент был обследован с помощью МРТ на аппарате Magnetom Espree 1.5T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела» и получением T<sub>2</sub>-ВИ, ДВИ с b-фактором 50, 400 и 800 с/мм<sup>2</sup>, с построением ИКД-карт, 3D T<sub>1</sub>-ВИ с применением импульсной последовательности Volumetric Interpolated Breath-hold Examination (VIBE) с подавлением сигнала от жира (FS) до внутривенного введения МРКС и после: в артериальную (11–13 с), портальную (30–45 с) и отсроченную (2–5 мин) фазы. Для внутривенного контрастирования использовалось МРКС гадолиния в стандартной дозировке 0,5 ммоль/мл 15 мл. Степень злокачественности опухолевой ткани была определена как G1 в 15 наблюдениях, как G2 в 43 наблюдениях и как G3 в 13 наблюдениях. По данным МРТ оценивался наибольший размер опухоли, характер поражения (одиночное или множественное), форма (округлая/овальная или неправильная), контуры (четкие/нечеткие), структура (солидная или кистозно-солидная), наличие МРТ-признаков некроза опухолевой ткани. Область интереса выделялась в опухоли поджелудочной железы аналогичным образом с получением данных об ИС на T<sub>1</sub>-FS VIBE в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы, на T<sub>2</sub>-взвешенных изображениях (ВИ), на ДВИ с b-фактором 50, 400 и 800 с/мм<sup>2</sup>, на ИКД-картах измерялось значение ИКД.

Для определения степени накопления МРКС в разные фазы КУ вычислялось разность плотности по КТ или ИС по МРТ между постконтрастной серией и нативным изображением.

Абсолютный процент вымывания рассчитывался по формуле  $[(ВФ - ОФ) / (ВФ - НФ)] \times 100 \%$ , где НФ — плотность в НУ при измерении на КТ или ИС при измерении на МРТ в нативную фазу, ВФ — аналогичные показатели в венозную фазу, ОФ — в отсроченную. Относительный процент вымывания рассчитывался по формуле  $[(ВФ - ОФ) / ВФ] \times 100 \%$ .

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 и StatTech v. 4.8.0.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, при нормальном распределении — с помощью однофакторного дисперсионного анализа (F-критерий Уэлча). Для сравнения процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При анализе полученных данных КТ нами было выявлено следующее.

### Размер и количество узлов

Размер опухоли не различался в группах с различной степенью злокачественности НЭО и не коррелировал с уровнем индекса Ki-67.

В результате сравнительного анализа количества узлов в зависимости от степени злокачественности (Grade) были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,018$ ): у пациентов с НЭО Grade 1 чаще встречалось множественное поражение ПЖ по сравнению с пациентами с НЭО Grade 2 ( $p = 0,014$ ), у которых во всех случаях выявлялось солитарное образование.

### Качественные характеристики

При статистическом анализе формы были выявлены достоверные различия в зависимости от Grade ( $p = 0,02$ ): в группе Grade 1 в 91,7 % случаев отмечались опухоли овальной или округлой формы, тогда как при Grade 3 такая форма наблюдалась в 33,3 % случаев, с преобладанием образований с нечеткими контурами ( $p = 0,015$ ). Кроме того, выявлен более высокий уровень индекса Ki-67 среди опухолей с неправильной формой ( $p = 0,001$ ) (рис. 1).

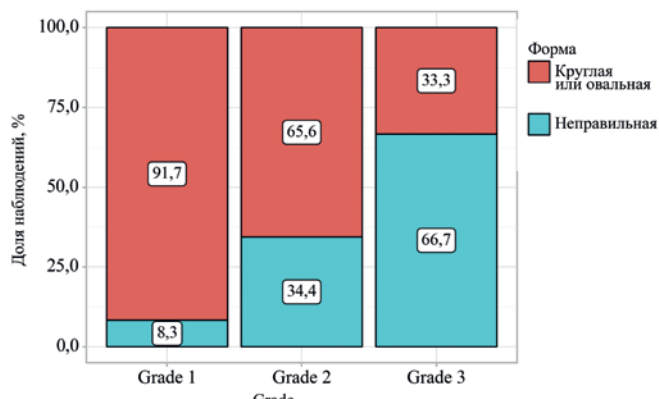


Рис. 1. Распределение частоты встречаемости различной формы НЭО поджелудочной железы по данным КТ в зависимости от степени злокачественности

Fig. 1. Distribution of the frequency of occurrence of various forms of pancreatic NETs according to CT data depending on the degree of malignancy

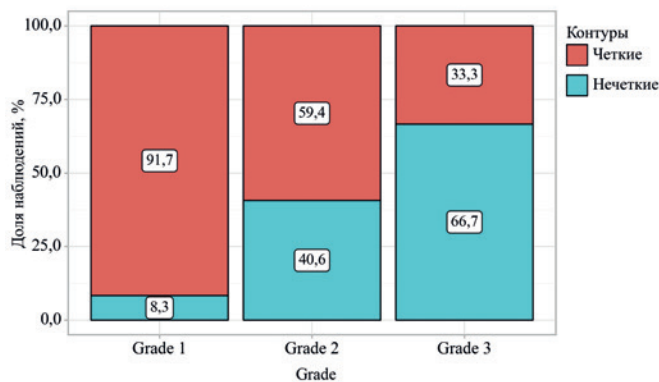


Рис. 2. Распределение частоты встречаемости четких и нечетких контуров НЭО поджелудочной железы по данным КТ в зависимости от степени злокачественности

Fig. 2. Distribution of the frequency of occurrence of clear and fuzzy contours of pancreatic NETs according to CT data depending on the degree of malignancy

Установлены статистически значимые различия ( $p = 0,021$ ) в характере контуров новообразований в зависимости от степени злокачественности ( $p = 0,021$ ). Различия были достоверны при сравнении опухолей Grade 1, у которых в 91,7 % случаев наблюдались четкие контуры, с группой Grade 3, где 66,7 % составляют опухоли с нечеткими контурами, ( $p = 0,015$ ). Кроме того, выявлен более высокий уровень индекса Ki-67 среди опухолей с нечеткими контурами ( $p = 0,001$ ) (рис. 2).

Отмечался более высокий уровень индекса Ki-67 в НЭО неправильной формы (по сравнению с округлой или овальной,  $p = 0,001$ ), с нечеткими контурами (по сравнению с четкими,  $p = 0,001$ ) и с наличием признаков некроза ( $p = 0,023$ ) по данным КТ. Статистически значимых различий уровня Ki-67 от характера поражения (единичное или множественное), структуры опухоли (солидная или кистозно-солидная), а также наличия кальцинатов не было выявлено.

### Плотность опухоли и накопление контрастного препарата

Полученные результаты показали снижение накопления контрастного препарата опухолевой тканью с увеличением степени злокачественности. Статистически значимые различия наблюдались по плотности опухоли и накоплению контрастного препарата по данным КТ в АФ ( $p = 0,004$  и  $p = 0,015$  соответственно) и в ВФ ( $p = 0,042$  и  $p = 0,008$  соответственно). В АФ плотность была ниже в группе Grade 3 по сравнению с группами Grade 2 ( $p = 0,011$ ) и Grade 1 ( $p = 0,011$ ), а также отмечалось более низкое накопление контрастного средства в группе Grade 3 по сравнению с группами Grade 2 ( $p = 0,026$ )

и Grade 1 ( $p = 0,017$ ). Выявлено более низкое накопление контрастного препарата в ВФ в группе Grade 3 по сравнению с группами Grade 2 ( $p = 0,007$ ) и Grade 1 ( $p = 0,02$ ), однако плотность опухоли в ВФ при попарном сравнении групп статистически значимо не различалась (рис. 3).

При оценке индекса Ki-67 были установлены обратная связь слабой тесноты со степенью накопления КС в АФ ( $p = 0,031$ ,  $\rho = -0,296$ ), обратная связь слабой тесноты с плотностью НЭО в ВФ ( $p = 0,033$ ,  $\rho = -0,294$ ), обратная связь умеренной тесноты ( $p = 0,011$ ,  $\rho = -0,348$ ) со степенью накопления КС в ВФ ( $p = 0,011$ ,  $\rho = -0,348$ ).

Не отмечалось статистически достоверных различий в группах по плотности НЭО в НФ, плотности и накоплению КС в ОФ. Не было выявлено значимой корреляции уровня индекса Ki-67 с плотностью в НФ, АФ и ОФ и с накоплением в ОФ.

### Вымывание контрастного препарата

При оценке абсолютного и относительного процента вымывания по данным КТ в зависимости от Grade, были выявлены существенные различия ( $p = 0,012$  и  $p = 0,002$  соответственно). Более низкий процент вымывания отмечался в группе Grade 3 по сравнению с группами Grade 2 ( $p = 0,02$  и  $p = 0,015$  соответственно) и Grade 1 ( $p = 0,015$  и  $p = 0,002$  соответственно). Показательно, что повышение плотности опухоли в ОФ по сравнению с ВФ, приводящее к отрицательным значениям вымывания (как абсолютного, так и относительного процентам) наблюдалось только при опухолях Grade 3 (рис. 4).

При оценке связи индекса Ki-67 с относительным процентом вымывания была установлена обратная связь слабой тесноты ( $p = 0,045$ ,  $\rho = -0,277$ ),

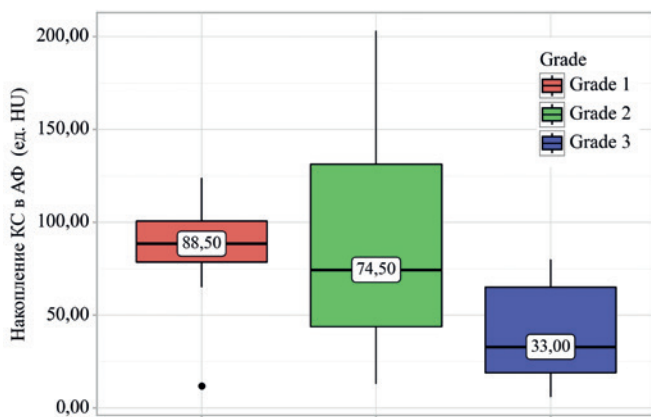


Рис. 3. Диаграмма размаха степени накопления КС в АФ по данным КТ в НЭО поджелудочной железы в зависимости от степени злокачественности

Fig. 3. Diagram of the range of the degree of accumulation of CS in AF according to CT data in pancreatic NETs depending on the degree of malignancy

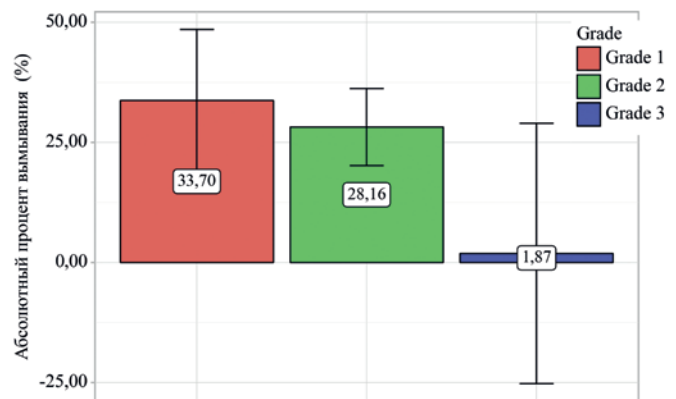


Рис. 4. Диаграмма размаха абсолютного процента вымывания КС в НЭО ПЖ по данным КТ в зависимости от степени злокачественности

Fig. 4. Diagram of the range of the absolute percentage of CL washout in NETs of the pancreas according to CT data depending on the degree of malignancy

Таблица 1. Описательная статистика количественных переменных по данным КТ в зависимости от степени злокачественности НЭО поджелудочной железы

Table 1. Descriptive statistics of quantitative variables according to CT data depending on the degree of malignancy of pancreatic NET

Показатели	Grade			p
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Размер наибольшего узла (см), Me [IQR]	2,95 [1,88; 5,05]	3,10 [2,58; 4,17]	3,70 [3,10; 4,7]	0,338
Плотность в НФ (ед. HU), M (SD)	36,17 (7,8)	35,56 (7,4)	40,44 (6,88)	0,224
Плотность в АФ (ед. HU), M (SD)	122,5 (33,03)	121,47 (55,99)	79,89 (26,69)	0,004* p <sub>Grade 1 — Grade 3</sub> = 0,011 p <sub>Grade 2 — Grade 3</sub> = 0,011
Плотность в ВФ (ед. HU), Me [IQR]	112,5 [100,25; 118]	106 [84,25; 117]	88 [72; 98]	0,042*
Плотность в ОФ (ед. HU), Me [IQR]	80,5 [76; 85]	83,5 [70; 89,25]	80 [72; 84]	0,806
Накопление КС в АФ (ед. HU), Me [IQR]	88,5 [78,5; 100,75]	74,5 [43,75; 131,25]	33 [19; 65]	0,015* p <sub>Grade 3 — Grade 1</sub> = 0,017 p <sub>Grade 3 — Grade 2</sub> = 0,026
Накопление КС в ВФ (ед. HU), M (SD)	68,92 (17,85)	68,53 (25,17)	41,56 (17,46)	0,008* p <sub>Grade 1 — Grade 3</sub> = 0,02 p <sub>Grade 2 — Grade 3</sub> = 0,007
Накопление КС в ОФ (ед. HU), Me [IQR]	42,5 [35; 46,5]	42,5 [35; 55]	35 [32; 48]	0,515
Абсолютный процент вымывания (%), M (SD)	33,70 (23,23)	28,16 (22,18)	1,87 (35,24)	0,012* p <sub>Grade 1 — Grade 3</sub> = 0,015 p <sub>Grade 2 — Grade 3</sub> = 0,02
Относительный процент вымывания (%), M (SD)	22,61 (15,14)	18,97 (15,66)	2,26 (18,48)	0,013* p <sub>Grade 1 — Grade 3</sub> = 0,016 p <sub>Grade 2 — Grade 3</sub> = 0,021

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

Таблица 2. Описательная статистика категориальных переменных по данным КТ в зависимости от степени злокачественности и уровня Ki 67 % НЭО поджелудочной железы

Table 2. Descriptive statistics of categorical variables in CT data depending on the grade of malignancy and Ki level 67 % of pancreatic NETs

Показатели	Категории	Grade			p (при сравнении групп различной степени злокачественности)	Индекс Ki; 67 (%); Me (Q1 — Q3)	p (при сравнении индекса Ki; 67)
		Grade 1	Grade 2	Grade 3			
Характер поражения ПЖ	Единичное	9 (75)	32 (100)	8 (88,9)	0,018* p <sub>Grade 1 — Grade 2</sub> = 0,010	7 (3; 15)	0,211
	Множественное	3 (25)	0	1 (11,1)		2 (1,75; 16,5)	
Форма, абс. (%)	Круглая или овальная	11 (91,7)	21 (65,6)	3 (33,3)	0,020* p <sub>Grade 1 — Grade 3</sub> = 0,015	3 (2; 8,5)	0,001*
	Неправильная	1 (8,3)	11 (34,4)	6 (66,7)		15 (6,25; 30)	
Контур, абс. (%)	Четкие	11 (91,7)	19 (59,4)	3 (33,3)	0,021* p <sub>Grade 1 — Grade 3</sub> = 0,015	3 (2; 8)	0,001*
	Нечеткие	1 (8,3)	13 (40,6)	6 (66,7)		15 (6,7; 30)	
Структура, абс. (%)	Солидная	11 (91,7)	31 (96,9)	9 (100,0)	0,584	6 (3; 15)	0,673
	Кистозно-солидная	1 (8,3)	1 (3,1)	0 (0,0)		5 и 13	
Некроз, абс. (%)	Наличие	5 (41,7)	22 (68,8)	8 (88,9)	0,068	8 (3,5; 17,5)	0,023*
	Отсутствие	7 (58,3)	10 (31,2)	1 (11,1)		3 (2; 9,75)	
Кальцинаты, абс. (%)	Наличие	4 (33,3)	7 (21,9)	3 (33,3)	0,652	6 (2,25; 14,25)	0,7
	Отсутствие	8 (66,7)	25 (78,1)	6 (66,7)		6 (3; 15)	

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

с относительным процентом вымывания — обратная связь умеренной тесноты ( $p = 0,014$ ,  $\rho = -0,344$ ) (табл. 1, 2).

По данным МРТ (рис. 5, 6) было выявлено следующее.

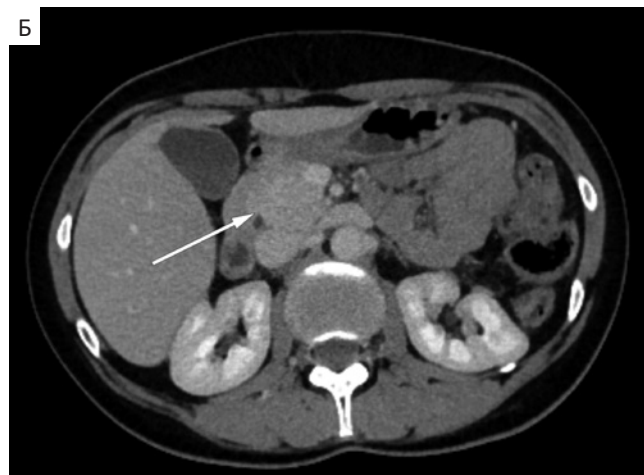


Рис. 5. Компьютерные томограммы абдоминальной области с в/в контрастированием (а — артериальная фаза, б — венозная фаза) женщины 53 лет, с НЭО головки поджелудочной железы G2, Ki-67 — 7 %. В головке поджелудочной железы определяется опухолевое образование, активно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу сканирования, с четкими и ровными контурами, овальной формы. В венозную фазу образование становится изоплотной паренхиме самой поджелудочной железы (стрелки)

Fig. 5. Computer tomograms of the abdominal area with intravenous contrast (a — arterial phase, б — venous phase) of a 53-year-old woman with a NET of the head of the pancreas G2, Ki-67 — 7 %. In the head of the pancreas, a tumor formation is determined that actively accumulates a contrast agent in the arterial phase of scanning, with clear and even contours, oval in shape. In the venous phase, the formation becomes isodense to the parenchyma of the pancreas itself (arrows)

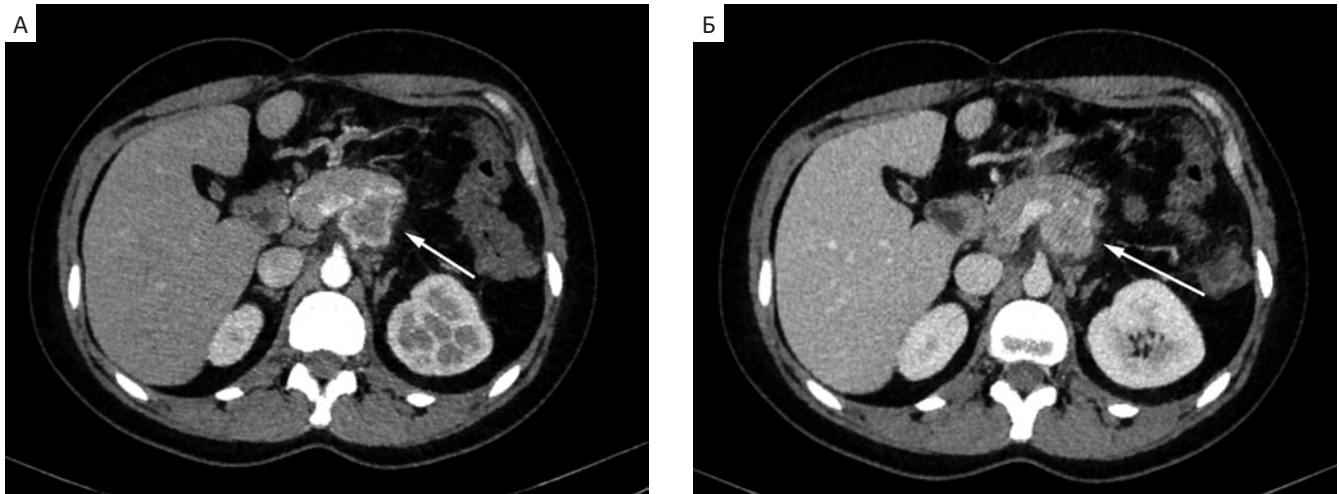


Рис. 6. Компьютерные томограммы абдоминальной области с в/в контрастированием (А — артериальная фаза, Б — венозная фаза) женщины 28 лет, с НЭО тела поджелудочной железы G3, Ki-67 — 35 %. В теле поджелудочной железы определяется опухолевое образование неправильной формы с нечеткими и тяжистыми контурами, преимущественно гиповаскулярного характера контрастирования (стрелки)

Fig. 6. Computed tomograms of the abdominal region with intravenous contrast (A — arterial phase, Б — venous phase) of a 28-year-old woman with a NET of the body of the pancreas G3, Ki-67 — 35 %. In the body of the pancreas, a tumor formation of irregular shape with unclear and stringy contours, predominantly of a hypovascular nature of contrast (arrows) is determined

#### Размер и количество узлов

Не было выявлено статистически достоверных различий в группах по степени злокачественности НЭО ПЖ в зависимости от размера опухоли, единичного или множественного характера поражения. Зависимости от уровня Ki-67 по данным показателям также не установлено.

#### Качественные характеристики

Исходя из полученных данных при сопоставлении контуров образования по данным МРТ в зависимости от степени злокачественности, были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,003$ ). Различия были достоверны при сравнении опухолей Grade 1, у которых в 93,3 % случаев наблюдались четкие контуры, с опухолями Grade 2 (53,5 % опухолей с нечеткими контурами,  $p = 0,005$ ) и Grade 3 (61,5 % опухолей с нечеткими контурами,  $p = 0,005$ ). По характеру поражения (единичное или множественное), структуре опухолевой ткани (кистозная или кистозно-солидная) а также наличию признаков некроза достоверных различий не было выявлено.

Согласно полученным данным при сопоставлении индекса Ki-67 в зависимости от формы и характера контуров по данным МРТ, были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,028$

и  $p < 0,001$  соответственно): более низкий индекс Ki-67 был характерен для опухолей с круглой или овальной формой и четкими контурами.

#### ИС на нативных МР-последовательностях и ИКД

Не было выявлено статистически достоверных различий в группах по степени злокачественности НЭО ПЖ в зависимости от ИС на T<sub>1</sub>-ВИ FS, на T<sub>2</sub>-ВИ, на ДВИ с b-фактором 50, 400 и 800 с/мм<sup>2</sup>, значения ИКД не было выявлено.

При оценке связи ИС опухоли на T<sub>1</sub> FS в нативную фазу и индекса Ki-67 была установлена умеренной тесноты обратная связь ( $p = 0,011$ ,  $\rho = -0,306$ ). Достоверных корреляции ИС на T<sub>2</sub>-ВИ, на ДВИ с b-фактором 50, 400 и 800 с/мм<sup>2</sup>, значения ИКД с индексом Ki-67 не было выявлено.

#### Накопление и вымывание МРКС

При оценке индекса Ki-67 была установлена обратная связь слабой тесноты с ИС опухоли в АФ ( $p = 0,043$ ,  $\rho = -0,244$ ), ИС опухоли в ВФ ( $p = 0,013$ ,  $\rho = -0,296$ ), накоплением МРКС опухолевой тканью в ВФ ( $p = 0,024$ ,  $\rho = -0,271$ ), ИС опухоли в ОФ ( $p = 0,04$ ,  $\rho = -0,248$ ). Не было выявлено значимой корреляции уровня индекса Ki-67 с накоплением МРКС в АФ и ОФ, абсолютным и относительным процентом вымывания МРКС (табл. 3, 4).

**Таблица 3. Описательная статистика количественных переменных по данным МРТ в зависимости от степени злокачественности НЭО поджелудочной железы**

**Table 3. Descriptive statistics of quantitative variables according to MRI data depending on the degree of malignancy of pancreatic NET**

Показатели	Grade			p
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Размер (см) наименьшего узла (см), M (SD)	0,7 (0,1)	0,93 (0,42)	1,73 (1,27)	0,3
Размер наибольшего узла (см), Me [IQR]	3 [2; 5]	3 [2; 4]	3 [3; 4]	0,782
Нативная фаза, Me [IQR]	138 [110,5; 204,5]	120 [108,5; 15]	117 [97; 135]	0,244
Артериальная фаза, Me [IQR]	290 [202; 563,5]	260 [176; 366]	221 [181; 298]	0,415
Накопление МРКС в артериальную фазу, Me [IQR]	178 [71; 262]	130 [82,5; 228]	96 [86; 168]	0,485
Венозная фаза, Me [IQR]	285 [239; 563]	272 [214,5; 428]	250 [191; 29]	0,404
Накопление МРКС в венозную фазу, Me [IQR]	170 [116,5; 261,5]	150 [111,5; 243]	128 [94; 168]	0,448
Отсроченная фаза, Me [IQR]	273 [203,5; 519]	230 [200; 416,5]	251 [165; 299]	0,655
Накопление МРКС в отсроченную фазу, Me [IQR]	131 [93; 245,5]	122 [88,5; 216]	142 [72; 164]	0,904
Относительный процент вымывания, Me [IQR]	22,25 [17,37; 29,38]	15,13 [2,75; 28,22]	-0,60 [-14,52; 20,62]	0,156
Абсолютный процент вымывания, Me [IQR]	12,45 [10,08; 14,51]	7,42 [1,42; 15,69]	-0,35 [-7,2; 11,24]	0,155
ИС на T <sub>2</sub> -ВИ, Me [IQR]	241 [186; 34]	262 [189,5; 365,5]	209 [139; 279]	0,285
ИС на ДВИ (b-фактор 50), Me [IQR]	235 [137,5; 28]	233 [144; 365]	212 [143; 229]	0,452
ИС на ДВИ (b-фактор 400), Me [IQR]	152,5 [67,75; 180,25]	141,5 [103; 212,25]	135 [78; 156]	0,47
ИС на ДВИ (b-фактор 800), Me [IQR]	75,5 [45,5; 101,5]	101 [69; 134,75]	90 [60; 106]	0,204
Значение ИКД, Me [IQR]	1100,5 [934,25; 1236]	1092,5 [956,5; 1273]	1100 [1007; 1126]	0,648

Примечание: \* — различия показателя статистически значимы (p < 0,05)

**Таблица 4. Описательная статистика категориальных переменных по данным МРТ в зависимости от степени злокачественности и уровня Ki-67 % НЭО поджелудочной железы**

**Table 4. Descriptive statistics of categorical variables in MRI data depending on the grade of malignancy and Ki level 67 % of pancreatic NETs**

Показатели	Категории	Grade			p (при сравнении групп различной степени злокачественности)	Индекс Ki; 67 [%]; Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	p (при сравнении индекса Ki; 67)
		Grade 1	Grade 2	Grade 3			
Характеристика поражения	Единичное	11 (73,3)	39 (90,7)	8 [3; 17,25]	0,184	8 [3; 17,25]	0,102
	Множественное	4 (26,7)	4 (9,3)	3 [1; 9]			
Форма, абс. (%)	Овальная или круглая	11 (73,3)	26 (60,5)	5 [2; 14]	0,167	5 [2; 14]	0,028*
	Неправильная	4 (26,7)	17 (39,5)	9,5 [5; 23]			
Контур, абс. (%)	Четкие	14 (93,3)	20 (46,5)	3 [2; 11]	0,03*	3 [2; 11]	0,003*
	Нечеткие	1 (6,7)	23 (53,5)	9,5 [2; 20,75]			
Структура, абс. (%)	Солидная	9 (60,0)	35 (81,4)	7 [3; 15,5]	0,184	7 [3; 15,5]	0,575
	Кистозно-солидная	6 (40,0)	8 (18,6)	7 [2; 16,5]			
Некроз, абс. (%)	Наличие	5 (33,3)	20 (46,5)	8 [3,5; 16,5]	0,642	8 [3,5; 16,5]	0,332
	Отсутствие	10 (66,7)	23 (53,5)	5 [3; 15,5]			

Примечание: \* — различия показателя статистически значимы (p < 0,05)

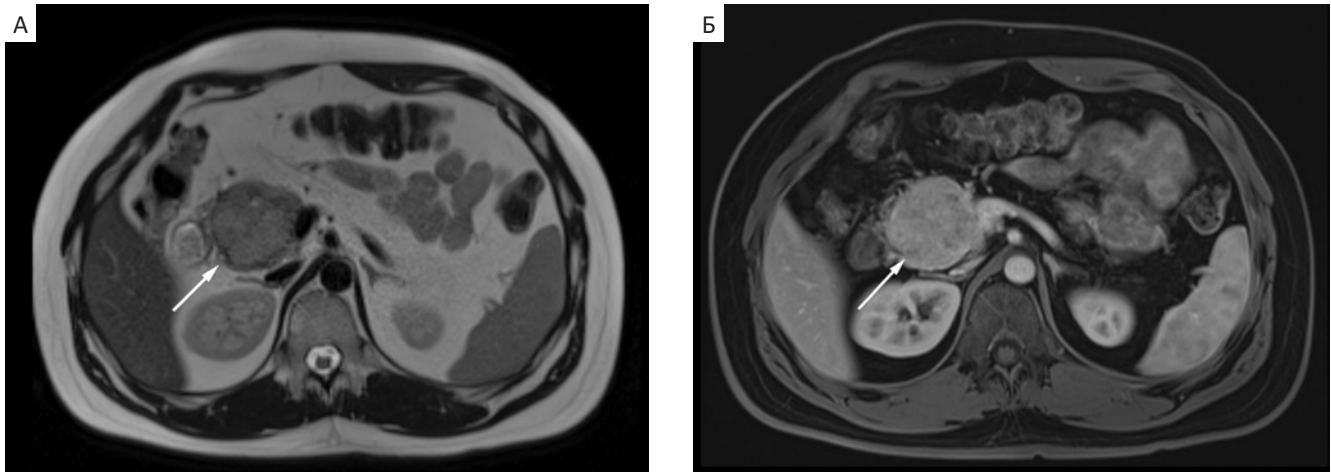


Рис. 7. МР-томограммы абдоминальной области (А —  $T_2$ -ВИ, Б — артериальная фаза) мужчины 24 лет с НЭО головки поджелудочной железы G1, Ki-67 — 2 %. В головке поджелудочной железы определяется опухолевое образование, с четкими и ровными контурами, округлой формы, солидной структуры (стрелки), активно накапливающее МРКК

Fig. 7. MR tomograms of the abdominal region (A —  $T_2$ -WI, Б — arterial phase) of a 24-year-old man with a NET of the head of the pancreas G1, Ki-67 — 2 %. A tumor formation with clear and even contours, rounded shape, solid structure (arrows) is determined in the head of the pancreas

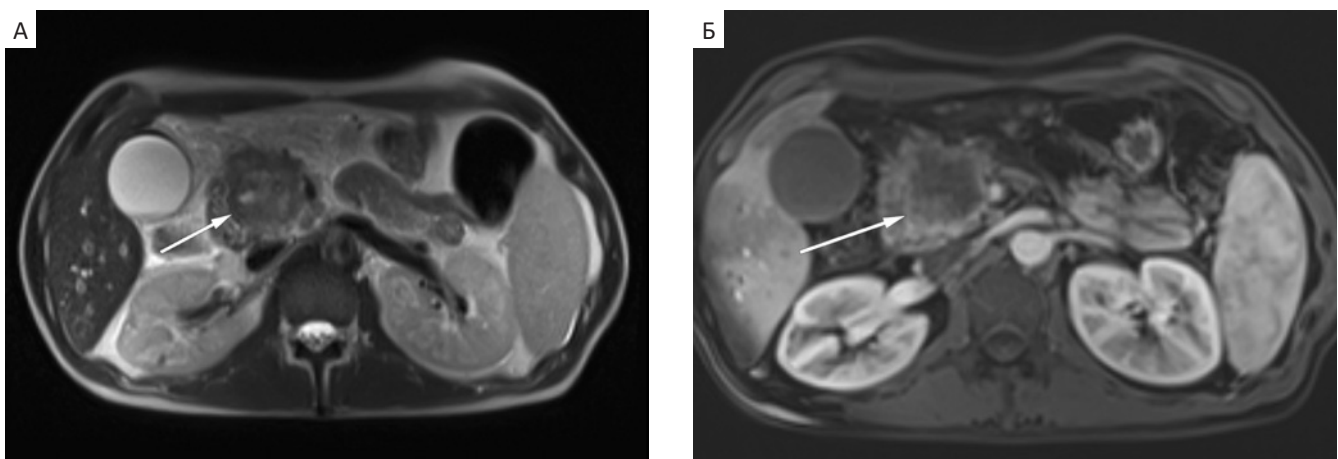


Рис. 8. МР-томограммы абдоминальной области (А —  $T_2$ -ВИ, Б — артериальная фаза) мужчины 51 года с НЭО головки поджелудочной железы G3, Ki-67 — 44 %. В головке поджелудочной железы определяется опухолевое образование (стрелки), с нечеткими и тяжистыми контурами, неправильной формы, с наличием в структуре опухолевых масс зон некроза

Fig. 8. MR tomograms of the abdominal region (A —  $T_2$ -WI, Б — arterial phase) of a 51-year-old man with a NET of the head of the pancreas G3, Ki-67 — 44 %. In the head of the pancreas, a tumor formation is determined, with unclear and stringy contours, irregular in shape, with the presence of necrotic zones in the structure of the tumor masses (arrows)

## Обсуждение

Визуализационная оценка НЭО поджелудочной железы представляет собой важнейший этап в предоперационной диагностике и стратификации риска. Наше исследование продемонстрировало, что как КТ, так и МРТ с применением ДВИ обладают значительным потенциалом в неинвазивной дифференциации опухолей различной степени злокачественности, особенно при корреляции с индексом пролиферации Ki-67.

Размер опухоли, выявляемый при КТ и МРТ, влияет на оценку риска и выбор тактики лечения, однако результаты исследования показали, что его роль как надежного предиктора степени злокачественности остается спорной [20]. Согласно рекомендациям ENETS Consensus Guidelines (2016) [21], опухоли размером более 2–3 см требуют более внимательного подхода из-за повышенного риска метастазирования и прогрессирования, но размер не всегда отражает биологическую агрессивность опухоли. В нашем исследовании было также отме-

чено, что множественные поражения чаще встречались при НЭО Grade 1, тогда как солитарные образования преобладали в Grade 2, что может указывать на различные пути развития опухолей с разной степенью дифференцировки. Однако этот аспект требует дальнейшего изучения на больших выборках.

Среди наиболее информативных признаков по данным КТ можно выделить: форму и контуры образования, наличие некроза, плотностные характеристики опухоли в артериальную и венозную фазы, а также абсолютный и относительный процент вымывания контрастного препарата. В проведенном нами исследовании была установлена статистически значимая ассоциация между рядом количественных и качественных признаков визуализации и степенью злокачественности опухолей.

В частности, в опухолях G3 наблюдалось снижение накопления контрастного вещества в артериальную и венозную фазы на КТ, что подтверждает данные Yano et al (2017), указывающие на гиповаскулярную природу низкодифференцированных НЭО [22]. Сходные выводы приводятся и в работе D'Assignies et al (2009), где отмечено, что опухоли с более высокой степенью злокачественности (G3) имеют меньшую плотность и накопление контрастного препарата в артериальную фазу, что объясняется снижением микроваскулярной перфузии вследствие клеточной атипии и некроза [23]. Текстурированный анализ опухолей поджелудочной железы позволил дифференцировать НЭО 1 от НЭО G2 с точностью 84% [24].

Кроме того, нами впервые показано, что отрицательный показатель вымывания контрастного вещества, отражающий повышение плотности опухоли в отсроченную фазу, встречается исключительно у опухолей G3, что может рассматриваться как дополнительный визуализируемый маркер низкой дифференцировки.

Полученные нами данные также подтверждают, что опухоли с G1 характеризуются чаще округлой формой, четкими контурами и более выраженным артериальным усилением. Это соответствует результатам Lee et al (2018), где подчеркивается, что высокодифференцированные НЭО поджелудочной железы имеют четкую капсулу и богатую сосудистую сеть, в отличие от низкодифференцированных опухолей [25].

Также результаты исследования показали, что опухоли с нечеткими контурами, неправильной формой и признаками некроза по данным КТ и МРТ имеют более высокий уровень Ki-67. Это может служить индикатором агрессивного течения, как указывалось ранее в исследованиях De Robertis et al (2017) и Hu et al (2022) [18, 26].

В отличие от КТ, при МРТ не было выявлено статистически значимых различий в группах по степени злокачественности в зависимости от характеристик сигнала на нативных МР-последовательностях ( $T_1$ -ВИ,  $T_2$ -ВИ, ДВИ) и значения ИКД. Выявленная обратная корреляция ИС опухоли на постконтрастных изображениях с уровнем Ki-67 может отражать снижение микроциркуляции и плотности сосудистой сети при высокозлокачественных образованиях, что также упоминается в работе De Robertis et al (2017) [18]. В проведенном исследовании была установлена статистически значимая обратная корреляция между уровнем Ki-67 и ИС на  $T_1$  FS в нативную фазу ( $p = 0,011$ ), что, вероятно, отражает повышение клеточной плотности в более агрессивных опухолях. Подобные наблюдения были зафиксированы и в ряде других исследований, где снижение сигнала на  $T_1$ -ВИ, а также уменьшение значений ИКД коррелировали с более высокой степенью злокачественности нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы и другими опухолями [27, 28]. Кроме того, уменьшение степени накопления МРКС в артериальную и венозную фазы опухолевой тканью наблюдалось по мере снижения степени злокачественности метастазов НЭО в печени [29].

В дополнение к описанным нами корреляциям сигналов на  $T_1$  FS, результаты Guo et al (2017) демонстрируют значимое снижение ИКД по мере возрастания степени злокачественности (G1→G3), с высокими показателями AUROC ( $\approx 0,95-0,96$ ) для различения G3-опухолей от G1-2. Это подчеркивает потенциал ДВИ как функционального маркера агрессивности НЭН поджелудочной железы и дополняет наблюдения по сигналам на  $T_1$  и контрастированию [30].

Сравнение наших результатов с данными литературы выявляет как сходства, так и различия, что отражает многообразие клинико-морфологических проявлений НЭО поджелудочной железы и вариабельность данных визуализации. Несмотря на это, наше исследование подтверждает, что КТ и МРТ способны предоставлять ценную информацию о биологических характеристиках опухоли, хотя изолированно не могут заменить гистологическую верификацию.

Таким образом, как КТ, так и МРТ обладают значительным потенциалом в комплексной визуализационной оценке степени злокачественности нейроэндокринных новообразований. Наибольшую прогностическую ценность представляют качественные характеристики опухоли, данные контрастирования и их связь с Ki-67. Эти параметры следует рассматривать как важное дополнение к

морфологическим методам при планировании лечения и прогнозировании течения заболевания.

## Заключение

КТ и МРТ могут быть использованы в оценке степени злокачественности НЭО ПЖ. Наиболее надежные визуализируемые маркеры агрессивности включают нечеткие контуры, неправильную форму, гиповаскулярность, выраженный некроз, слабый или отрицательный процент вымывания контрастного препарата и снижение ИС на T<sub>1</sub> FS. Комплексное использование этих признаков может существенно повысить точность предоперационной стратификации риска.

## Список литературы / References

1. Коханенко НЮ, Моргошия ТШ. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(2):100-10. Kokhanenko NYu, Morgoshiya TSh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: etio-pathogenesis, diagnosis, current treatment. *Annals of HPB Surgery*. 2018;23(2):100-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20182100-110>.
2. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol*. 2010 Dec;37(6):594-618. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.10.014>.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70410-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70410-2).
4. 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>
5. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. 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>.
6. Rossi RE, Massironi S. The Increasing Incidence of Neuroendocrine Neoplasms Worldwide: Current Knowledge and Open Issues. *J Clin Med*. 2022;11:3794. <https://doi.org/10.3390/jcm11133794>.
7. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-60. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>.
8. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8. <https://doi.org/10.1111/his.13975>.
9. La Rosa S. Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role of Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine and Endocrine Neoplasms: Past, Present, and Future. *Endocr Pathol*. 2023;34(1):79-97. <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09755-3>.
10. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev*. 2020;41(2):371-403. <https://doi.org/10.1210/endo/bnz004>.
11. Melhorn P, Raderer M, Mazal P, et al. NEC versus NET G3—is there a grey zone? Case report of pancreatic NET G3 with rapid disease progression. memo – Magazine of European Medical Oncology. 2024;17:310-4. <https://doi.org/10.1007/s12254-024-00976-8>.
12. Zappi A, Persano I, Galvani L, et al. Chemotherapy in Well Differentiated Neuroendocrine Tumors (NET) G1, G2, and G3: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023;12:717. <https://doi.org/10.3390/jcm12020717>.
13. Toshima F, Inoue D, Komori T, et al. Is the combination of MR and CT findings useful in determining the tumor grade of pancreatic neuroendocrine tumors? *Jpn J Radiol*. 2017;35(5):242-53. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0627-x>.
14. Chiti G, Grazzini G, Cozzi D, et al. Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):8895. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178895>.
15. Azoulay A, Cros J, Vullierme M-P, et al. Morphological imaging and CT histogram analysis to differentiate pancreatic neuroendocrine tumor grade 3 from neuroendocrine carcinoma. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2020;101(12):821-30. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.06.006>
16. Xie Y, Zhang S, Liu X, et al. Minimal apparent diffusion coefficient in predicting the Ki-67 proliferation index of pancreatic neuroendocrine tumors. *Jpn J Radiol*. 2022;40:823-30. <https://doi.org/10.1007/s11604-022-01262-5>
17. Wang Y, Chen ZE, Yaghami V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1071-9. <https://doi.org/10.1002/jmri.22541>.
18. De Robertis R, Cingarlini S, Tinazzi Martini P, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Magnetic resonance imaging features according to grade and stage. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 14;23(2):275-85. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i2.275>.
19. Manfredi R, Bonatti M, Mantovani W, et al. Non-hyperfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas: MR imaging appearance and correlation with their biological behaviour. *Eur Radiol*. 2013;23:3029-39. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2929-4>
20. Лозовая ВВ, Малихова ОА, Водолеев АС и др. Эндоскопическая радиочастотная абляция под контролем ультрасонографии как новый метод лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и вариант анальгезии при местно-распространенных формах рака поджелудочной железы. Первый опыт в России. *Хирургия и онкология*. 2023;13(3):11-20. Lozovaya VV, Malikhova OA, Vodoleev AS et al. Endoscopic radiofrequency ablation under the control of ultrasonography as a new method of treatment of neuroendocrine pancreatic tumors and analgesia option for locally advanced forms of pancreatic cancer. First experience in Russia. *Surgery and oncology*. 2023;13(3):11-20. <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-3-11-20>
21. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. (2016). ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103:153-71. <https://doi.org/10.1159/000443171>.
22. Yano M, Misra S, Carpenter DH, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Computed Tomography Enhancement, But Not Histological Grade, Correlates With Tumor Aggression. *Pancreas*. 2017;46(10):1366-72. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000922>.
23. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT

- reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology*. 2009;250(2):407-16. <https://doi.org/10.1148/radiol.2501080291>.
24. Груздев ИС, Тихонова ВС, Замятина КА и др. Компьютерная томография в прогнозировании степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: текстурный анализ и характеристики контрастирования. *REJR*. 2021;11(4):105-14. Gruzdev IS, Tikhonova VS, Zamyatina KA, et al. Computed tomography in prediction of hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors grade: texture analysis and contrast enhancement features. *REJR*. 2021; 11(4):105-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-4-105-114>
25. Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(9):837-60. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1496822>.
26. Hu HF, Li Z, Chen K, et al. Multimodality imaging differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors and solid pseudopapillary tumors with a nomogram model: A large single-center study. *Front Surg*. 2022;9:970178. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.970178>.
27. Mebis W, Snoeckx A, Corthouts B, et al. Correlation Between Apparent Diffusion Coefficient Value on MRI and Histopathologic WHO Grades of Neuroendocrine Tumors. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 2020;104(1):7. Available at: <https://doi.org/10.5334/jbsr.1925>.
28. Kulali F, Semiz-Oysu A, Demir M, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in predicting the grade of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99(5):301-9. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.10.012>.
29. Лаптева МГ, Сергеева ОН, Шориков МО, Долгушин БИ. Возможности МРТ с контрастным усилением в оценке степени дифференцировки метастазов нейроэндокринных опухолей в печени. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2020;14(1);11-7. Lapteva MG, Sergeeva ON, Shorikov MO, Dolgushin BI. The role of MRI with contrast enhancement in assessment of differentiation grade of liver metastases of neuroendocrine tumors. *Journal Diagnostic & interventional radiology*. 2020;14(1);11-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.25512/DIR.2020.14.1.01>.
30. Guo C, Zhuge X, Chen X, et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting World Health Organization grade in G1/G2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4141-6. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6029>.

#### Вклад авторов

А.М. Белозерских: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; получение данных для статистического анализа, написание текста рукописи.

Б.М. Медведева: утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста, участие в окончательном утверждении версии статьи для печати.

М.Г. Лаптева: анализ и интерпретация полученных статистических данных.

А.А. Маркович: участие в сборе данных.

М.Г. Абгарян: 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.

Markovich A.A.: participation in data collection.

Abgaryan M.G.: 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>

Alla A. Markovich, <https://orcid.org/0000-0002-5548-1724>

Mikael G. Abgaryan, <https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>

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: 29.06.2025.

Принята к публикации: 23.08.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: 29.06.2025.

Accepted for publication: 23.08.2025.

Published online: 26.09.2025.

## ОПЫТ ОРИГИНАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ КОНТРАСТ-УСИЛЕННОМУ УЛЬТРАЗВУКОВОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ НА ФАНТОМЕ

Борсуков А.В.<sup>1</sup>, Шестакова Д.Ю.<sup>✉1</sup>, Бузулуков Ю.П.<sup>2</sup>, Марченкова Н.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России; Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; Россия, 123098, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

✉ Дарья Юрьевна Шестакова, [daria@venidiktova.ru](mailto:daria@venidiktova.ru), +79107850371

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценить работоспособность учебной программы по контраст-усиленному ультразвуковому исследованию с использованием обучения на фантоме.

**Материалы и методы:** 24 специалиста (13 врачей, 6 ординаторов, 5 студентов; 0–21 год стажа) прошли однодневный 10-часовой курс обучения контраст-усиленному ультразвуковому исследованию. Практика выполнялась с использованием отечественного двухконтурного фантома (патент RU 2611905 C2), имитирующем нормальный кровоток и три очага: аневризму, кавернозную гемангиому и гиперваскулярный метастаз с контрастными препаратами. Оценку эффективности проводили до и после обучения с применением теоретического теста, практического чек-листа, командного индекса.

**Результаты:** После курса все показатели достоверно улучшились: тест:  $5,0 \pm 1,0 \rightarrow 8,0 \pm 1,0$  ( $\Delta = +3,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 2,0$ ); чек-лист:  $7,0 \pm 2,0 \rightarrow 17 \pm 1,0$  ( $\Delta = +10,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 6,3$ ); командный индекс:  $2,0 \pm 1,0 \rightarrow 4,0 \pm 1,0$  ( $\Delta = +2,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 1,0$ ).

Проходной порог ( $\geq 70\%$  тест,  $\geq 80\%$  чек-лист) преодолели 22/24 (92 %) участников ( $\chi^2 = 20,2$ ;  $p < 0,001$ ). Внутренняя согласованность:  $\alpha = 0,80$  (тест) и  $0,86$  (чек-лист); межэкспертное согласие чек-листа  $0,92$ ; 95 % ДИ  $0,86–0,97$ .

Связь стажа с практическими баллами уменьшилась:  $p = 0,45$  до курса ( $p = 0,03$ ) против  $0,28$  после ( $p = 0,18$ ); Различий между четырьмя группами опыта не обнаружено ( $p > 0,10$ ). Суммарный индекс удовлетворенности обучения составил  $9,1 \pm 0,7$ , наивысшие оценки получили «практика на фантоме» (9,5) и «обратная связь наставников» (9,3).

**Заключение:** Однодневный образовательный 10-часовой модуль, основанный на первом отечественном фантоме, обеспечивает крупный прирост теоретических знаний и практических навыков в проведении контраст-усиленного ультразвукового исследования и позволяет быстро достигать требований подготовки уровня 1 европейских и мировых рекомендаций. Отечественный фантом дешевле импортных аналогов, не подпадает под ограничения Постановления Правительства РФ № 616 и может быть рекомендован как обязательный симуляционный этап сертификации врачей ультразвуковой диагностики при освоении контраст-усиленного ультразвука.

**Ключевые слова:** контраст-усиленный ультразвук, обучение на фантоме, симуляционное обучение, подготовка врачей

**Для цитирования:** Борсуков А.В., Шестакова Д.Ю., Бузулуков Ю.П., Марченкова Н.С. Опыт оригинального обучения контраст-усиленному ультразвуковому исследованию на фантоме. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):64-77.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-64-77>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА | DIAGNOSTIC RADIOLOGY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-64-77>

## EXPERIENCE OF THE ORIGINAL PHANTOM-BASED TRAINING IN CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IMAGING

Alexey V. Borsukov<sup>1</sup>, Daria Yu. Shestakova<sup>✉1</sup>, Yuriy P. Buzulukov<sup>2</sup>, Natalia S. Marchenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University; Frunze 40, Smolensk, Russia, 214006.

<sup>2</sup> National Research Centre "Kurchatov Institute"; Academician Kurchatov Square 1, Moscow, Russia, 123098.

✉ Daria Yu. Shestakova, [daria@venidiktova.ru](mailto:daria@venidiktova.ru), +79107850371

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the effectiveness of a contrast-enhanced ultrasound (CEUS) training program that incorporates a phantom-based learning module.

**Materials and methods:** Twenty-four participants (13 practicing sonographers, 6 residents, 5 senior medical students; clinical experience 0–21 years) completed a one-day, 10-hour learning CEUS course. Hands-on practice was performed on a proprietary Russian dual-circuit phantom (patent RU 2611905 C2) that reproduces normal perfusion and three focal lesions—aneurysm, cavernous haemangioma and hyper-vascular metastasis—using standard microbubble contrast agents. Training efficacy was assessed pre- and post-course with a multiple-choice test, a 10-item practical checklist (0–20) and the Team Performance Observation Tool (team index 1–5).

**Results:** All metrics improved significantly: test  $5,0 \pm 1,0 \rightarrow 8,0 \pm 1,0$  ( $\Delta = +3,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 2,0$ ); checklist  $7,0 \pm 2,0 \rightarrow 17 \pm 1,0$  ( $\Delta = +10,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 6,3$ ); team index  $2,0 \pm 1,0 \rightarrow 4,0 \pm 1,0$  ( $\Delta = +2,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 1,0$ ). The pass threshold ( $\geq 70\%$  test and  $\geq 80\%$  checklist) was reached by 22/24 (92 %) participants (McNemar  $\chi^2 = 20,2$ ;  $p < 0,001$ ). Internal consistency was good (Cronbach's  $\alpha = 0,80$  for the test,  $0,86$  for the checklist); inter-rater reliability of the checklist was excellent (ICC =  $0,92$ ; 95 % CI  $0,86–0,97$ ). The correlation between years of experience and practical score decreased from  $p = 0,45$  ( $p = 0,03$ ) pre-course to  $p = 0,28$  ( $p = 0,18$ ) post-course; one-way ANOVA revealed no post-course differences across four experience groups ( $p > 0,10$ ). Overall satisfaction (VAS) was  $9,1 \pm 0,7$ , with highest ratings for “phantom practice” (9.5) and “mentor feedback” (9.3).

**Conclusion:** A single-day, 10-hour module based on the first domestic CEUS phantom produces a large gain in theoretical knowledge and practical skills and enables rapid attainment of Level 1 competence specified by EFSUMB/WFUMB guidelines. The Russian-made

phantom is less expensive than imported analogues, is exempt from Government Decree No. 616 import restrictions, and can be recommended as a mandatory simulation stage in the certification of ultrasound physicians learning CEUS.

**Key words:** contrast-enhanced ultrasound, phantom-based training, simulation-based learning, physician training

**For citation:** Borsukov A.V., Shestakova D.Yu., Buzulukov Yu.P., Marchenkova N.S. Experience of the Original Phantom-Based Training in Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):64-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-64-77>

## Введение

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) на протяжении последних двух десятилетий превратилось из экспериментальной методики в неотъемлемую часть повседневной визуализации печени, почек, сосудистого русла и ряда других органов [1–5]. Его клиническая ценность подтверждена серией международных рекомендаций — от первых европейских рекомендаций EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology — Европейская федерация обществ ультразвука в медицине и биологии) 2004 г. до актуального глобального консенсуса WFUMB (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology — Всемирная федерация ультразвука в медицине и биологии), EFSUMB, AFSUMB (Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology — Азиатская федерация обществ ультразвука в медицине и биологии), AIUM (American Institute of Ultrasound in Medicine — Американский институт ультразвука в медицине), FLAUS (Federation of Latin American Ultrasound Societies — Латиноамериканская федерация обществ ультразвука в медицине и биологии) 2020 г. Ключевыми вехами развития стали:

1. Рекомендации EFSUMB 2004 г. — первый фундаментальный документ, сфокусированный на оценке очаговых поражений печени. Введение стандартизированного трехфазного окна наблюдения, определение безопасного диапазона механического индекса  $\leq 0,2$  и рекомендованные дозировки контрастных препаратов SonoVue®/Levovist®; подчеркивание крайне низкой частоты серьезных нежелательных явлений ( $\approx 0,01\%$ ) и необходимость наличия письменного информированного согласия [6];
2. Рекомендации EFSUMB 2008 г. — расширение сферы применения за пределами печени (почки, селезенка, сосуды, урология, педиатрия); впервые была сформулирована классификация контрастных препаратов 2-го поколения; обозначены требования к обучению операторов, стандарт отчетности и архивации видеопетель; алгоритм управления нештатными ситуациями (аллергические реакции, кардиопатии) [7];
3. Рекомендации EFSUMB 2011 г. — первое крупное обновление внепеченочных показаний [8];

4. Рекомендации EFSUMB–WFUMB 2012 г. — расширение печеночных протоколов и введение унифицированной терминологии фаз контрастирования [9];
5. Рекомендации EFSUMB 2017 г. — систематизация внепеченочного применения, а также формализация требований к обучению операторов, подчеркивающая, что оператор КУУЗИ должен обладать подтвержденной компетенцией не менее 1-го уровня, то есть он должен уметь безопасно выполнять рутинные исследования ограниченной сложности под контролем наставника, уметь распознавать норму и типичные отклонения, знать показания, противопоказания к применению контрастирования, правила оказания первой помощи [10];
6. Рекомендации WFUMB-EFSUMB-AFSUMB-AIUM-FLAUS 2020 г. — глобальный консенсус по КУУЗИ печени объединил международный опыт, утвердил единые протоколы, расширил рекомендации на область педиатрии и внутрисосудистых применений, стандартизировал документацию и обучение, заложил основу для количественного динамического КУУЗИ и подходов использования искусственного интеллекта [11];
7. Технический обзор EFSUMB 2023 г. — фокус на динамическом КУУЗИ при онкологическом мониторинге, основа для стандартизации параметров кривой время—интенсивность и внедрения аналитики, основанной на искусственном интеллекте [12].

Во всех документах и обзорах к ним подчеркиваются преимущества КУУЗИ: отсутствие нефротоксичности, возможность многократных инъекций в одном сеансе, высокая временная разрешающая способность и безопасность (частота тяжелых реакций  $\approx 0,01\%$ ) [13, 14]. Параллельно документы формируют повестку в сфере образования: от требования низкого режима использования механического индекса до описания типичных фазовых паттернов. Несмотря на признанные клинические преимущества КУУЗИ, во всех рекомендациях подчеркивается, что эффективное обучение операторов осложнено дефицитом стандартизированных симуляторов [15, 16]. На сегодняшний день на международном рынке доступны три принципиально разные модели:

1. Проточный фантом для КУУЗИ — две силиконовые трубки  $\varnothing 2\text{--}5$  мм, перистальтический насос

- (16–256 мл/мин). Предназначен для калибровки кинетики болюса и расчета показателей кривой время—интенсивность. Моделируется только линейный ламинарный поток; отсутствует симуляция паренхиматозной микроциркуляции и патологических очагов; требуется настольный насос и постоянное обслуживание [17].
2. Простой пульсирующий фантом для обучения КУУЗИ — одна диагональная трубка  $\varnothing$  0,5 мм в водяной ванне; шприцевой насос, механический модулятор для создания пульсации. Подходит для базовой визуализации в В-режиме и спектрального, цветового доплера; не предназначен для контрастных препаратов — микропузырьки быстро разрушаются; отсутствует симуляция паренхимы и очаговых образований [18].
  3. CAE Blue Phantom™ — литые силиконовые блоки для проведения пункций, создания сосудистого доступа; статические полости ( $\varnothing$  4–6 мм) без активной циркуляции. Фокус на навигации при миниинвазивных вмешательствах, сканах в рамках протокола FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma — фокусированная ультразвуковая оценка при травме); не поддерживает режим для оценки КУУЗИ, т.к. силикон подавляет нелинейный отклик микропузырьков; высокая стоимость (от 600 долларов и выше).

Несмотря на наличие ряда зарубежных симуляторов, ни один из них не обеспечивает полного спектра фаз КУУЗИ, не моделирует одновременный нормальный и патологический кровоток и, что особенно важно для клинической практики, остается труднодоступным из-за валютных и логистических ограничений. Ожидается, что предлагаемый группой авторов фантом для КУУЗИ позволит не только отрабатывать технику сканирования, но и эмулировать микроциркуляторные изменения, характерные, например, для ранних стадий неалкогольного стеатогепатита. КУУЗИ особенно чувствительно к изменениям микрососудистой сети печени: на этапе перехода от стеатоза к стеатогепатиту возникает капилляризация синусоидов, усиление артериального компонента и раннее нарушение венозного оттока задолго до выраженного паренхиматозного повреждения.

Разработка, тестирование и серийное производство отечественных фантомов, адаптированных к требованиям современных международных рекомендаций, позволяют гарантировать устойчивое обучение врачей уровня 1 и снизить зависимость медицинских организаций от импортных фантомов. Следовательно, создание и использование отечественных фантомов симуляционного тренинга по КУУЗИ является не только научной, но и стратегической задачей, напрямую влияющей на качество

диагностики и доступность высокотехнологичной помощи пациентам в России [19].

Цель исследования — оценить работоспособность учебной программы по контраст-усиленному ультразвуковому исследованию с использованием обучения на отечественном фантоме.

## Материалы и методы

На клинической базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России (Клиническая больница № 1 г. Смоленска) в период ноябрь 2024 — июль 2025 г. проведено исследование с участием 24 специалистов с высшим медицинским образованием в возрасте от 23 до 65 лет, среди них врачей ультразвуковой диагностики (УЗД) — 13 (54 %), ординаторов, обучающихся по специальности «Ультразвуковая диагностика» — 6 (25 %), студентов старших курсов высшего медицинского учебного заведения — 5 (21 %). Врачи УЗД были подобраны с разным опытом работы — 0–3 года — 3 специалиста (12,5 %), 4–10 лет — 4 специалиста (16,5 %), 11–20 лет — 3 специалиста (12,5 %), более 21 года — 3 специалиста (12,5 %)). Ни один из участников исследования ранее не имел опыта проведения КУУЗИ. Выборка специалистов была случайной, от каждого участника получено добровольное информированное согласие.

В качестве наставников в исследовании приняли участие 4 врача УЗД, имеющих опыт работы с КУУЗИ 3–15 лет, уровень подготовки 1 (2 наставника), уровень подготовки 2 (1 наставник), уровень подготовки 3 (1 наставник). Описание общепринятых уровней подготовки представлено в табл. 1 [20].

Фантом выполнен согласно патенту RU 2611905 C2 «Устройство для обучения диагностике патологии внутренних органов методом эхоконтрастирования» с соблюдением базовой структуры основных элементов (разработан в Смоленском государственном медицинском университете Минздрава России) [23]. Его назначение — выступить в качестве реалистичного симулятора, позволяющего врачу безопасно отрабатывать все фазы КУУЗИ и манипуляции под его контролем.

Контрастные препараты: микропузырьковый препарат на основе серосфлуорана (SonoVue®), 1,2 мл — для патологического контура (минимальный объем, разрешенный международными рекомендациями), 2,4 мл для сосудистого контура, физиологический раствор, 5 мл; экспериментальный образец — микропузырьковый препарат на основе тетрафторбутана с возможностью вариации разме-

**Таблица 1. Уровни подготовки врачей ультразвуковой диагностики в сфере использования контраст-усиленного ультразвукового исследования**

**Table 1. Training levels of ultrasound physicians in the field of contrast-enhanced ultrasound**

Уровень / Level	Цели и сфера компетенции / Goals and scope of competence	Минимальный объем обучения* / Minimum training volume*	Роль КУУЗИ / Role in CEUS
Уровень 1 — базовый / Level 1 — Basic	Безопасно выполнять рутинные исследования ограниченной сложности под контролем наставника; уметь распознавать норму и типичные отклонения, знать показания/противопоказания к контрасту и правила оказания первой помощи / Safely perform routine, low-complexity ultrasound examinations under direct supervision; recognize normal findings and common variants; understand indications, contraindications for contrast agents, and basic emergency management	Очно-дистанционный курс и практический журнал реальных сканов-эхограмм, выполненных на пациентах ( $\approx 300$ стандартных протоколов УЗИ, из них $\geq 25$ КУУЗИ под наблюдением наставника) / Combination of in-person and online coursework plus a logbook of real patient scans ( $\approx 300$ standard ultrasound studies, including $\geq 25$ supervised CEUS examinations)	EFSUMB и WFUMB подчеркивают, что для самостоятельной работы с контрастным препаратом нужно выйти выше уровня подготовки 1; на этом этапе КУУЗИ выполняется только под присмотром наставника с уровнем 2-3 / EFSUMB and WFUMB state that independent use of contrast agents requires attainment of Level 2; at Level 1, CEUS may only be performed under the supervision of a Level 2 or 3 mentor
Уровень 2 — продвинутый / Level 2 — Advanced	Работать с исследованиями средней и высокой сложности; вести документацию, участвовать в обсуждениях клинических решений, обучать врачей уровня подготовки 1 / Independently conduct moderate- to high-complexity CEUS studies; maintain documentation; participate in multidisciplinary case discussions; teach Level 1 practitioners	Дополнительные курсы/семинары, журнал реальных сканов-эхограмм, выполненных на пациентах $\geq 200$ КУУЗИ (или $\geq 400$ суммарно с первым уровнем), непрерывное повышение квалификации / Additional courses and workshops; a logbook documenting $\geq 200$ unsupervised CEUS examinations (or $\geq 400$ total including Level 1); ongoing continuing education	Допустим самостоятельный прием пациентов с использованием КУУЗИ; специалист обязан контролировать качество выполнения исследований в отделении / At this level, physicians may see CEUS patients independently and are responsible for quality control of departmental CEUS studies
Уровень 3 — эксперт / Level 3 — Expert	Региональный/ национальный референт, руководит сложными вмешательствами и научными проектами; разрабатывает протоколы, ведет курсы, проводит аудит качества / Serve as a regional or national reference; lead complex interventional and research projects; develop protocols; conduct courses; perform quality audits	Многолетний стаж ( $\geq 3$ лет активной практики), $\geq 500$ КУУЗИ в год или доказанный эквивалент, публикации/преподавание / $\geq 3$ years of active CEUS practice; $\geq 500$ CEUS examinations per year or equivalent experience; peer-reviewed publications and teaching roles	Проводит экспертное КУУЗИ, интервенционные процедуры, организует обучение и сертификацию специалистов уровней 1-2 / Perform expert-level CEUS and interventional procedures; organize the training and certification of Level 1 and Level 2 practitioners

\*Примечание: конкретные цифры различаются между национальными обществами — приведены усредненные значения из «Minimum Training Recommendations 2006» и «Appendix 14 (CEUS) 2010», на которые ссылаются все современные рекомендации [21, 22]

ра пузырьков на этапе производства (разработан научной группой Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»), 1,2 мл — для патологического контура, 2,4 мл для сосудистого контура, физиологический раствор, 5 мл.

Протокол сканирования: ультразвуковое оборудование с поддержкой блока КУУЗИ (Hitachi Preirus, Япония), линейный датчик 7,5–12 МГц для поверхностных структур и конвексный датчик 3,5–5 МГц для глубоко расположенных структур, механический индекс (МИ) 0,08–0,14, общее окно наблюдения и записи видеопетли не менее 4 мин.

Процесс обучения: в тренинге каждого участника ( $n = 24$ ) принимали участие все наставники ( $n = 4$ ) по количеству практических станций. Учебная программа, разработанная специально под это исследование, представлена в табл. 2, инструменты оценки усвоения этапов 1, 3, 4 использовались как до, так и после обучения.

Дополнительные организационные детали учебной программы:

- Материалы до старта курса: участники получали теоретические материалы — клинические рекомендации по КУУЗИ в формате pdf.

**Таблица 2. Учебная программа 10-часового модуля по контраст-усиленному ультразвуковому исследованию**  
**Table 2. Training program of the 10-hour contrast-enhanced ultrasound module**

Этап / Stage	Длительность, формат, методика / Duration, format, methodology	Цели обучения (по Bloom)* / Learning objectives (Bloom's taxonomy)*	Краткое содержание / Brief content	Оценка усвоения / Assessment of learning
Этап 1. Онлайн вебинар «Базовая теория КУУЗИ» / Stage 1. Online Webinar "Fundamentals of CEUS"	4 ч (2 сессии по 120 минут, онлайн), онлайн лекция, опросы с использованием онлайн программ / 4 hours (2 x 120-min online sessions); lecture with live polls via online platforms	Запоминание → Понимание / Remember → Understand	Физика микропузырьков, механический индекс; контрастные препараты: классификация, дозировки; фазы контрастирования; показания/противопоказания, алгоритм оказания экстренной помощи; стандартизированная отчетность / Microbubble physics; mechanical index; contrast agents (classification, dosing); phases of enhancement; indications/contraindications and emergency management; standardized reporting	Тест из 10 вопросов (приложение 2) (проходной балл ≥ 70 %) / 10-question test (Appendix 2), pass ≥ 70 %
Этап 2. Очная мини-лекция «Ключевые нюансы КУУЗИ» / Stage 2. In-Person Mini-Lecture "Key CEUS Nuances"	30 минут, оф-лайн мини-лекция, интерактивный формат взаимодействия с участниками / 30 min, face-to-face interactive lecture	Применение / Apply	Подготовка пациента, особенности введения и видео-фиксации контрастного препарата; настройка режима низкого механического индекса на ультразвуковом оборудовании; типичные артефакты и пути их устранения / Patient preparation; contrast injection and video capture techniques; low-MI settings on ultrasound machines; common artifacts and troubleshooting	Нет / No
Этап 3. Практика на фантоме / Stage 3. Phantom Practice	3 ч, 4 станции с фантомами по 6 участников с выбором лидера и распределения ролей в каждой команде, ротация каждые 40 мин; 4 наставника / 3 hours, 4 phantom stations with 6 participants each, team leader rotation every 40 min; 4 mentors	Применение → Анализ / Apply → Analyze	Станция А. Постановка датчика, оптимизация окна интереса в В-режиме. Станция Б. Качественный захват артериальной и портальной фаз контрастирования, измерение количественных показателей ( $T_{max}$ — Time to peak — время до максимума, Peak intensity — пиковая интенсивность, Wash-in slope — наклон фазы накопления, Wash-out slope — наклон фазы вымывания, AUC — Area Under Curve — площадь под кривой, MTT — Mean Transit Time — среднее время транзита). Станция В. Освоение паттернов контрастирования очаговых образований. Станция Г. Пункция очагового образования под контролем КУУЗИ (игла 21G) / Station A: Probe positioning, optimization of B-mode window. Station B: Qualitative capture of arterial and portal phases; quantitative measurements ( $T_{max}$ , Peak Intensity, Wash-in slope, Wash-out slope, AUC, Mean Transit Time). Station C: Recognition of focal lesion enhancement patterns. Station D: CEUS-guided lesion puncture (21G needle).	Чек-лист из 10 пунктов (приложение 1), видеозапись петель / 10-item checklist (Appendix 1) and cine-loop recording

Таблица 2. Продолжение  
Table 2. Continued

Этап / Stage	Длительность, формат, методика / Duration, format, methodology	Цели обучения (по Bloom)* / Learning objectives (Bloom's taxonomy)*	Краткое содержание / Brief content	Оценка усвоения / Assessment of learning
Этап 4. Разбор ошибок / Stage 4. Debriefing	1 ч 30 минут, групповой очный разбор / 1 hour 30 min, group review session	Оценка / Evaluate	Коллективный просмотр 4 сложных клинических случаев каждой команды; разбор допущенных артефактов, выбор альтернативных решений / Team review of 4 challenging cases; artifact critique and alternative solutions	Командный индекс — по шкале TPOT (Team Performance Observation Tool) — Инструмент наблюдения за эффективностью работы команды / Team Performance Observation Tool (TPOT) team index [23–25]
Этап 5. Сессия «Вопрос-ответ» / Q&A Session	1 ч, открытый микрофон / 1 hour, open-mic discussion	Создание / Create	Индивидуальные клинические сценарии; обсуждение дальнейших сценариев обучения на уровнях 2–3 / Individual clinical scenarios; planning advanced training (Levels 2–3)	Создание реестра вопросов и ответов для последующих курсов / Creation of a Q&A registry for future courses
Этап 6. Оценка удовлетворенности / Satisfaction Survey	Анкета удовлетворенности участников / Participant satisfaction questionnaire	Оценка / Evaluate	Определение общего индекса удовлетворенности (0–10) / Overall satisfaction index (0–10)	Шкала VAS (Visual Analogue Scale) — Визуальная аналоговая шкала (приложение 3) / Visual Analogue Scale (VAS) (Appendix 3) [26–28]

\*Примечание: таксономия учебных целей В. Bloom — иерархическая модель, разбивающая когнитивное обучение на шесть уровней сложности: Remember (запоминание), Understand (понимание), Apply (применение), Analyze (анализ), Evaluate (оценка), Create (создание) [29,30].

- Итоговая теоретическая аттестация: суммарный результат теста с вопросами на этапе 1 (приложение 1, доступ к документу по ссылке <https://disk.yandex.ru/d/zn7V11t5SnYSMw>), имеющих несколько вариантов ответа, при достижении показателя правильных ответов  $\geq 70\%$ , участник исследования получает зачет 1; данные фиксируются в протоколе исследования.
- Итоговая практическая аттестация: каждая станция этапа 3 оснащена ноутбуком с DICOM просмотрщиком; наставники ведут чек-лист, ставят подпись при достижении минимума 8/10 пунктов, при достижении показателя  $\geq 80\%$ , участник исследования получает зачет 2 (приложение 2, доступ к документу по ссылке <https://disk.yandex.ru/d/zn7V11t5SnYSMw>).
- На этапе 4 наставниками последовательно были продемонстрированы по 4 видео-петли с каждой станции (А–Г), где были допущены характерные ошибки. Все наставники и сами участники одновременно выставляли баллы по каждому домену, основанных на официальной шкале TPOT, где 1 балл — очень плохо, 2 балла — плохо, 3 балла — приемлемо, 4 балла — хорошо, 5 баллов — отлично. Оценивались четкое распределение ролей в команде (Team Structure); лидерство (Leadership), коммуникация — использование общепринятой терминологии КУУЗИ (Communication); реакцию на изменение фаз контрастирования (Situation Monitoring), взаимная поддержка (Mutual Support). Для каждой видео-петли выводился средний балл по доменам (0–5); Суммарный командный индекс = (сумма всех пунктов)/(максимально возможный)  $\times 100\%$ . На основании этого наставники давали обратную связь — подчеркивали сильные и слабые стороны и формулировали, что можно улучшить на следующей практике.
- Шкала VAS позволила объективно оценить обратную связь от участников исследования (приложение 3, доступ к документу по ссылке <https://disk.yandex.ru/d/zn7V11t5SnYSMw>). Такой модуль при сдаче зачетов 1, 2 обеспечивает базовое завершение уровня подготовки 1 по требованиям EFSUMB/WFUMB за один день, после чего

участники могут быть допущены к клиническим сканам под контролем наставника  $\geq 25$  КУУЗИ.

Статистическая обработка [31–38]. Все расчеты выполнены в Microsoft Excel 365 (надстройка анализ данных и стандартные формулы).

- Описание данных. Для количественных показателей приведены среднее  $\pm$  SD; для баллов чек-листа и командного индекса также указана медиана и межквартильный размах.
- Сравнение «до/после». Изменения тестового балла (0–10), суммарной оценки чек-листа (0–20) и командного индекса (0–5) оценивали парным t-критерием Стьюдента.
- Сравнение групп опыта (< 3; 4–10; 11–20; > 21 год): применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA через оценку дисперсии пост-хок Тьюки–Крамера (формулы для критерия достоверно значимой разницы Тьюки).
- Корреляции. Связь стажа работы с баллами теста, чек-листа и командным индексом оценивали ранговым коэффициентом Спирмена.
- Размер эффекта рассчитывали с помощью коэффициента  $d$  Коэна (разница средних, деленная на объединенное стандартное отклонение двух зависимых выборок — 0,2–0,49 малый эффект, 0,5–0,79 средний эффект,  $\geq 0,8$  большой эффект).
- Надежность инструментов. Для оценки внутренней согласованности чек-листа и теста — Alpha Кронбаха, межэкспертная согласованность наставников — ICC — внутриклассовый коэффициент корреляции по Шрауту-Флейссу (двусторонняя модель абсолютного совпадения).
- Сравнение долей. Разницу долей успешно прошедших зачет 1 и зачет 2 проверяли критерием Мак-Немара.
- Множественные проверки. Для всех наборов  $r$ -значений применяли коррекцию Бенджамини–Хохберга (функция сортировки  $r$ -значений и расчет критических порогов).
- Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (двусторонний критерий).

## Результаты исследования

Фантом (рис. 1) для проведения практической части учебного процесса был реализован по на основе опыта научной группы [39–43] и анатомических особенностей паренхиматозных органов по следующим правилам: устройство состоит из герметичного резервуара (рекомендуемый размер 30×20×15 см) с прозрачной эластичной крышкой-мембраной, обеспечивающей акустический контакт с датчиком. Внутри резервуара смонтирована система трубок с диаметром, постепенно уменьшающимся от 10 мм на периферии до 2 мм в центре, что имитирует ветвление сосудистого рус-

ла. Система образует два независимых замкнутых контура:

- Сосудистый контур А — ряд парно соединенных гексагональных элементов, воспроизводящих нормальное кровоснабжение паренхиматозных органов; он установлен на вращающихся муфтах, поэтому может поворачиваться вокруг оси, меняя угол и обучая оператора правильному позиционированию датчика.
- Патологический контур Б — пара гексагональных элементов, между которыми контраст движется в противоположных направлениях, имитируя артериальный и венозный потоки. На отводящей трубке контура Б размещены три специальные петли, имитирующие очаговые образования паренхиматозного органа: эллипсоидное расширение-аневризма, «клубок»-метастаз (вход артерии в центр, выход по периферии) и «клубок»-гемангиома (вход по периферии, выход из центра).

Подача микропузырькового контраста осуществляется через общий ручной дозатор; скорость и частота инъекций регулируются, что позволяет формировать ламинарный или турбулентный поток и более точно воспроизводить кривые для количественного анализа показателей. Конструкция изготовлена из доступных материалов (ПВХ-трубки), а резервуар заполняется раствором желатина с последующим охлаждением и застыванием, благодаря чему модель не требует дорогостоящих расходных материалов.

Общий вид проведения 3-го этапа обучения с фантомом представлен на рис. 2.

Пример качественной и количественной оценки эхограмм фантома представлен на рис. 3.

По завершении 10-часового модуля отмечено достоверное улучшение всех изученных учебных показателей. Средний тестовый балл теста вырос на 2 пункта. Практическая компетентность, оцененная суммарным чек-листом, увеличилась более чем вдвое — 10 пунктов, что эквивалентно большому эффекту Коэна  $d = 6,3$ , тогда как командное взаимодействие улучшилось на 1 пункт ( $d = 1,0$ ). Все различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о высокой эффективности фантомно-ориентированного обучения. Сводные численные данные представлены в табл. 3.

Доля слушателей, превысивших совместный порог зачетов 1 и 2 ( $\geq 70$  % по итогам теста и  $\geq 80$  % чек-листа), возросла с 0 % до 22 из 24 (92 %); критерий Мак-Немара  $\chi^2 = 20,2, p < 0,001$ .

На рис. 4 приведены диаграммы, иллюстрирующие распределение индивидуальных баллов до и после прохождения модуля.

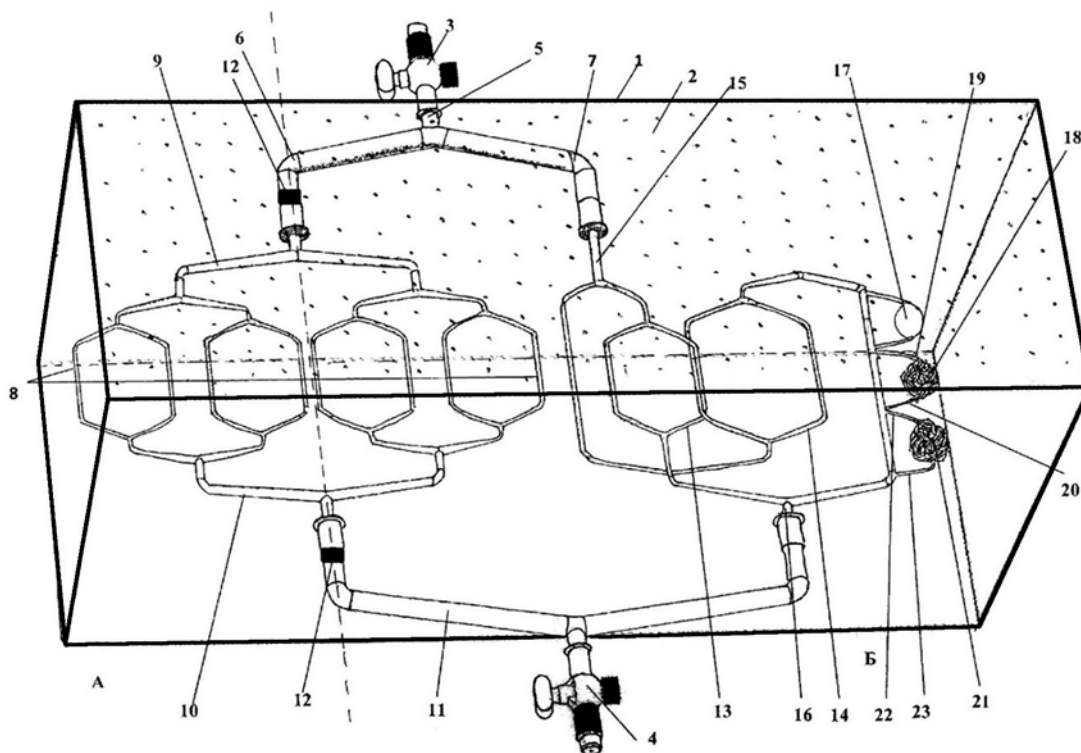


Рис. 1. Общий вид фантома для обучения контраст-усиленному ультразвуковому исследованию.

А — сосудистый контур; Б — патологический контур.

1 — резервуар; 2 — прозрачная эластичная крышка; 3 — вход для подачи эхоконтрастного препарата с краном; 4 — выпускной патрубков (слив) с краном; 5 — общая раздваивающаяся подающая трубка; 6 — ветвь подачи контура А; 7 — ветвь подачи контура Б; 8 — гексагональные трубчатые элементы контура А; 9 — подающая трубка контура А; 10 — отводящая трубка контура А; 11 — общая отводящая трубка; 12 — вращающиеся муфты контура А; 13, 14 — гексагональные элементы контура Б; 15 — подающая трубка контура Б; 16 — отводящая трубка контура Б с моделями очагов; 17 — петля-аневризма; 18 — «клубок»-метастаз; 19 — входящая трубка метастаза; 20 — выходящая трубка метастаза; 21 — «клубок»-гемангиома; 22 — входящая трубка гемангиомы; 23 — выходящая трубка гемангиомы

Fig. 1. General view of the phantom for training in contrast-enhanced ultrasound.

A — vascular circuit; B — pathological circuit. 1 — reservoir; 2 — transparent elastic lid; 3 — inlet for injecting the contrast agent with stop-cock; 4 — outlet (drain) with stop-cock; 5 — common bifurcated supply tube; 6 — supply branch of circuit A; 7 — supply branch of circuit B; 8 — hexagonal tubular elements of circuit A; 9 — supply tube of circuit A; 10 — return tube of circuit A; 11 — common return tube; 12 — rotating couplings of circuit A; 13, 14 — hexagonal elements of circuit B; 15 — supply tube of circuit B; 16 — return tube of circuit B bearing the lesion models; 17 — aneurysm loop; 18 — metastasis “coil”; 19 — afferent tube of the metastasis; 20 — efferent tube of the metastasis; 21 — hemangioma “coil”; 22 — afferent tube of the hemangioma; 23 — efferent tube of the hemangioma



Рис. 2. Общий вид проведения этапа обучения на фантоме

Fig. 2. General view of the phantom training session

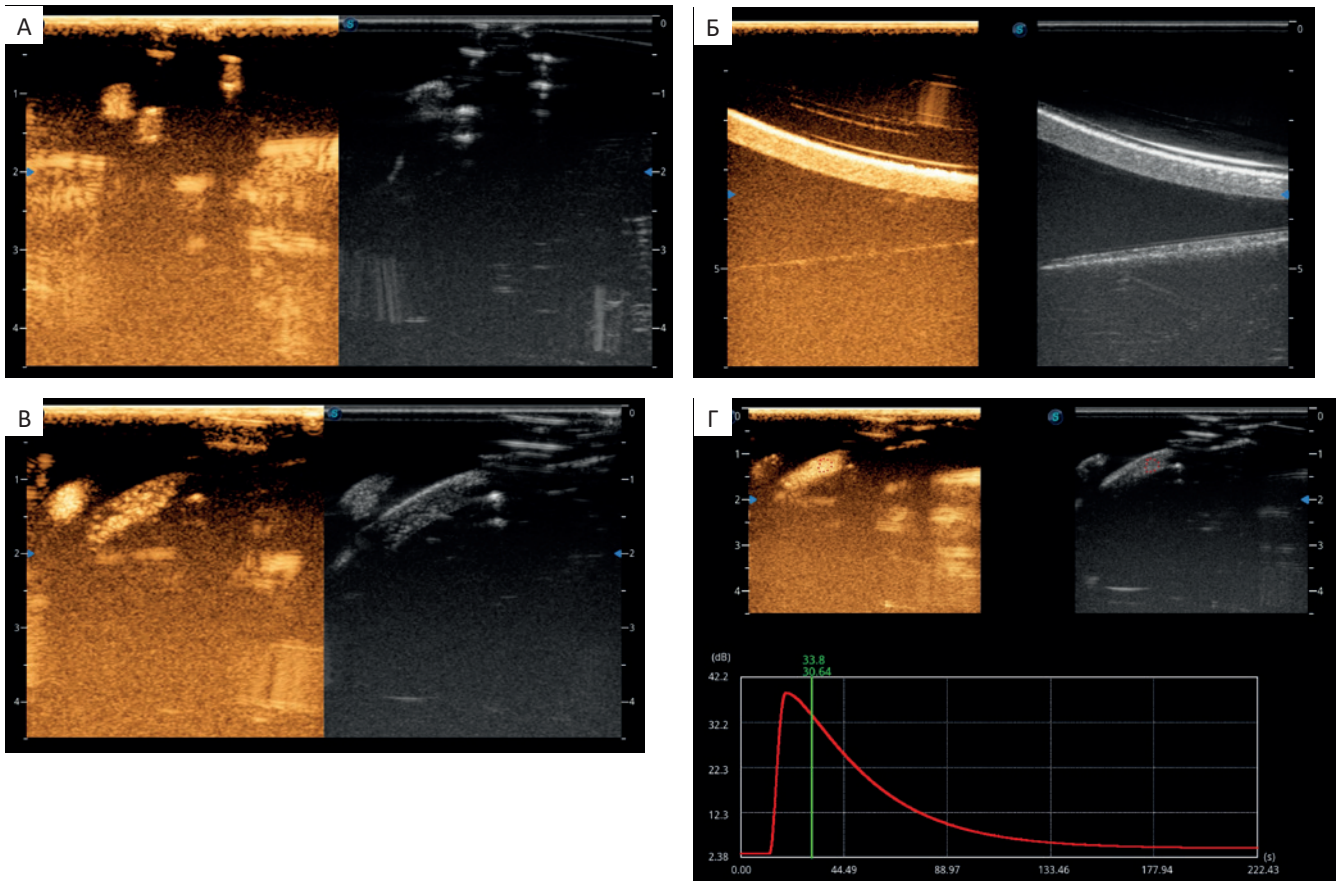


Рис. 3. Пример оценки качественных (А–В) и количественных (Г) параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования на фантоме: А — поперечный срез трубчатых структур модели очагового образования гемангиомы, Б — продольный срез сосуда из сосудистого контура А, В — продольный срез приводящего сосуда к модели очагового образования метастаза; Г — с использованием кривой время—интенсивность

Fig. 3. Example of assessing qualitative (A–B) and quantitative (Г) parameters of contrast-enhanced ultrasound on the phantom: A — transverse section of the tubular structures representing a hemangioma model; Б — longitudinal section of a vessel from vascular circuit A; В — longitudinal section of the feeding vessel to the metastasis model; Г — time–intensity curve for quantitative analysis

Медиана теста сместилась с 6 до 8 баллов, а межквартильный размах сузился, отражая более однородный уровень теоретических знаний. Для чек-листа практических навыков середина распределения сдвинулась с 7 до 17 баллов, причем почти весь интерквартильный диапазон оказался выше проходного порога. Командный индекс также существенно вырос: медиана повысилась с 3 до 4 баллов, а верхний квартиль достиг максимальных значений шкалы. Таким образом, график наглядно подтверждает статистически значимое ( $p < 0,001$ )

и клинически важное улучшение всех трех метрик после однодневного фантомного обучения.

Результаты анализа ANOVA показали, что после завершения обучения различий между четырьмя категориями опыта не осталось, а ранговая корреляция Спирмена между годами стажа и практическим баллом уменьшилась с  $\rho = 0,45$  ( $p = 0,03$ ) до  $\rho = 0,28$  ( $p = 0,18$ ). Рис. 5 наглядно подтверждает эти выводы: синие маркеры и линия тренда демонстрируют малую зависимость стаж—балл до обучения с легким положительным восходящим наклоном ли-

Таблица 3. Динамика учебных показателей до и после обучения  
Table 3. Dynamics of learning performance before and after training

Показатель / Metric	До обучения / Before training	После обучения / After training	Δ	p (t-тест) / p (t-test)	d Коэна / Cohen's d
Тест (0–10) / Test (0-10)	6,0 ± 1,0	8,0 ± 1,0	+2,0	< 0,001	2,0
Чек-лист (0–20) / Checklist (0-20)	7,0 ± 2,0	17,0 ± 1,0	+10,0	< 0,001	6,3
Командный индекс (1–5) / Team index (1-5)	3,0 ± 1,0	4,0 ± 1,0	+1,0	< 0,001	1,0

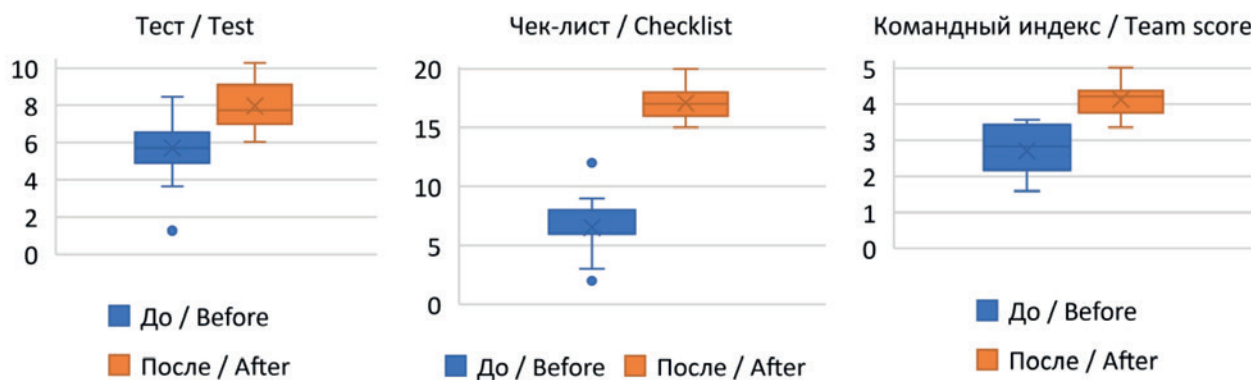


Рис. 4. Характеристика распределения участников исследования с учетом полученных баллов до и после обучения при использовании теста, чек-листа, командного индекса

Fig. 4. Distribution of study participants' scores before and after training according to the test, checklist, and team index

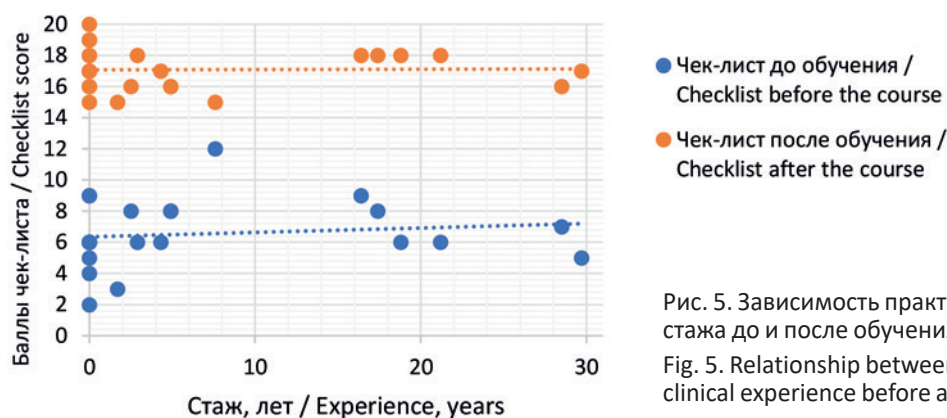


Рис. 5. Зависимость практических баллов от клинического стажа до и после обучения при использовании чек-листа  
Fig. 5. Relationship between checklist practical scores and clinical experience before and after training

нии тренда в нижней зоне шкалы (2–12 баллов), тогда как после тренинга оранжевые маркеры и линия тренда демонстрируют распределение участников, сфокусированное в верхней зоне шкалы (15–20 баллов) без выраженного наклона.

Тем самым визуализация подчеркивает выравнивание практических навыков и отсутствие статистически значимого влияния клинического стажа после прохождения фантомного модуля.

Надежность инструментов — Alpha Кронбаха: тест = 0,8; чек-лист = 0,86, командный индекс = 0,81. ICC (2,1) — внутриклассовый коэффициент корреляции для чек-листа (где 2 — двухфакторная случайная модель, где и объекты, и эксперты считаются случайной выборкой из большей популяции, 1 — оценка строится для одного наблюдения каждого эксперта) = 0,92 (95 % ДИ — доверительный интервал 0,86–0,97) — отличная межэкспертная согласованность, наставники выставляли максимально близкие баллы чек-листа. Это подтверждает, что инструмент надежен и результаты участников не зависят от того, кто их оценивал.

Интегральный VAS-индекс —  $9,1 \pm 0,7$ ; наивысшие оценки получили «Практика на фантоме» ( $9,5 \pm 0,6$ ) и «Обратная связь наставников» ( $9,3 \pm 0,7$ ).

### Обсуждение

Для объективной оценки реалистичности разработанного фантома его внутренние элементы были сопоставлены с клинической морфологией и гемодинамическими характеристиками наиболее распространенных очаговых образований, выявляемых при КУУЗИ. Сводная критическая сверка анатомии, динамики накопления контраста и полученных ультразвуковых паттернов приведена в табл. 4, что позволяет наглядно показать сильные стороны и потенциальные зоны доработки модели перед переходом к анализу обучающего эффекта.

Преимущества модели. Критическая сверка (табл. 4) подтверждает, что геометрия сосудов, направление потоков и очаговые «петли», «клубки» имитируют типовые для КУУЗИ паттерны аневризмы, кавернозной гемангиомы и гиперваскулярного

метастаза. За счет встречного кровотока фантом позволяет одновременно демонстрировать нормальную и патологическую перфузию, что отсутствует у существующих зарубежных симуляторов. Кроме того, себестоимость прототипа составляет менее 20 % минимальной стоимости импортного аналога, а все комплектующие доступны на внутреннем рынке, что критично в условиях Постановления Правительства РФ № 616 от 30.04.2020 «Об установлении запрета на допуск промышленных товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для государственных и муниципальных

нужд, а также промышленных товаров, происходящих из иностранных государств, работ (услуг), выполняемых (оказываемых) иностранными лицами, для целей осуществления закупок для нужд обороны страны и безопасности государства».

Настоящее исследование впервые продемонстрировало, что однодневный 10-часовой модуль, основанный на отечественном двухконтурном фантоме для обучения КУУЗИ, обеспечивает существенный прирост как теоретической осведомленности, так и практических навыков у слушателей с нулевым опытом КУУЗИ. Большой эффект Коэна ( $d > 2$  для теста,  $d > 6$  для чек-листа,  $d > 1$  для

**Таблица 4. Критическая сверка анатомии и гемодинамики очаговых образований с их реализацией в модели фантома**

**Table 4. Critical comparison of the anatomy and hemodynamics of focal lesions with their implementation in the phantom model**

Очаговое образование / Focal lesion	Реальная сосудистая архитектура и поведение при КУУЗИ / Actual vascular architecture and CEUS behavior	Модель в фантоме / Representation in the phantom	Соответствие / Correspondence
Аневризма (саккулярная/фузиформная) / Aneurysm (saccular/fusiform)	Локальное расширение стенки той же артерии; приток и отток идут по ее же просвету. При КУУЗИ заполняется сразу / Localized dilation of the arterial wall; inflow and outflow occur through the same lumen. On CEUS, the aneurysm sac fills immediately [44, 45]	Эллипсоидное расширение- «петля» на магистральной трубке / Ellipsoidal dilation “loop” on the main supply tube	Полное — хорошо имитирует дилатацию и непрерывный поток / Complete — accurately mimics the dilation and continuous flow
Гемангиома (кавернозная) / Cavernous hemangioma	Капиллярные лакуны питаются множеством мелких артерий по периферии; кровь продвигается к центру, отмечается периферическое узловое усиление, медленное центрипетальное заполнение / Capillary lacunae fed by numerous small peripheral arteries; blood advances centripetally, showing peripheral nodular enhancement with slow centripetal fill-in [46, 47]	«Клубок»: вход артериальной трубки по периферии, отток/выход в центре / “Coil” with arterial inlet at the periphery and outflow at the center	Полное — такая схема воспроизводит классический контрастный ультразвуковой паттерн rim → fill-in и позднюю изо/гиперэхогенность / Complete — reproduces the classic rim → fill-in CEUS pattern and late iso/hyperechogenicity
Метастаз (гиперваскулярный) / Hypervascular metastasis	При КУУЗИ — ранняя равномерная гиперэхогенность, постепенное вымывание контрастного препарата, возможное сохранение центральных сосудов / On CEUS: early homogeneous hyperenhancement, gradual wash-out of contrast agent, possible persistence of central vessels [48, 49]	«Клубок»: вход артериальной трубки в центр, отток/выход по периферии (возможна установка дополнительного шара «некроза» в виде гелевого цилиндра без циркуляции) / “Coil” with arterial inlet at the center and outflow around the periphery (optionally with an additional “necrotic” gel cylinder around it with no circulation)	Полное — центральный приток создаст внутренний гиперинтенсивный пик и задержку выведения контрастного препарата / Complete — central inflow creates an internal hyperintense peak and delayed wash-out consistent with hypervascular metastases on CEUS

командного индекса) сопоставим, а по практической части превосходит опубликованные данные Rominger M.B. et al. (2016), где прирост навыка определения начала наступления артериальной фазы и количественного показателя  $T_{max}$  не превышал 40 % [18].

*Учебный эффект обучения.* Уже после одной сессии 92 % слушателей выполнили базовые требования уровня подготовки 1 EFSUMB/WFUMB, тогда как традиционные программы [53] требуют 3–6 недель. Отсутствие достоверного влияния стажа на итоговые баллы подчеркивает, что фантом нивелирует стартовые различия и обеспечивает унифицированную базу для последующего клинического наставничества.

*Надежность шкал.* Значения  $\text{Alpha} > 0,8$  и  $\text{ICC} > 0,9$  свидетельствуют о высокой внутренней и межэкспертной согласованности; данный показатель превосходит отчеты Sawyer T. et al. (2013) для подобных модулей ( $\text{ICC} \approx 0,85$ ) [26].

*Ограничения.*

1. Небольшой размер выборки специалистов ( $n = 24$ ).
2. Использовались только две формулы контрастных препаратов; результаты могут отличаться при использовании других контрастных препаратов — например, Sonazoid®.
3. Не оценивалась длительная ретенция навыка. Планируется повторная проверка на описанной выборке через 3 и 6 мес.

*Перспективы.* Добавление быстросъемных моделей очаговых образований разного типа (LI-RADS 3–5), интеграция автоматике болюс-триггера и экспорт DICOM файлов в пакеты анализа кривой время—интенсивность расширят применение фантома до уровней подготовки 2–3. Внедрение фантомного модуля КУУЗИ в образовательный процесс может открыть новые перспективы для своевременного распознавания неалкогольного стеатогепатита: многократные симуляции позволяют операторам научиться выделять умеренные приросты синусоидального кровотока и повышения внутрипеченочного сопротивления, характерные для раннего воспаления. Регулярная практика на фантоме способствует стандартизации протоколов и уменьшению межнаблюдательной вариабельности, что критично для начала терапии на доклинической стадии заболевания и предупреждения прогрессирования к фиброзу и циррозу печени.

Вариант предлагаемого фантома сокращает время обучения и упрощает методику: оператор быстро осваивает определение трех классических фаз КУУЗИ, распознает характерные паттерны очаговых образований и отрабатывает пункцию под ультразвуковым контролем иглой 21G. В усло-

виях импортозамещения устройство имеет стратегическое значение: оно может быть полностью произведено в России, не подпадает под ограничения Постановления Правительства РФ № 616 от 30.04.2020 «Об установлении запрета на допуск промышленных товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для государственных и муниципальных нужд, а также промышленных товаров, происходящих из иностранных государств, работ (услуг), выполняемых (оказываемых) иностранными лицами, для целей осуществления закупок для нужд обороны страны и безопасности государства» и потенциально закрывает дефицит специализированных КУУЗИ-симуляторов, отсутствующих в серийной линейке отечественных производителей».

## Заключение

Разработанный отечественный двухконтурный фантом достоверно воспроизводит ключевые гемодинамические паттерны контраст-усиленного ультразвукового исследования, что позволяет закрыть дефицит специализированных симуляторов, сократить обучение операторов первого уровня подготовки до одного 10-часового цикла, быстро, безопасно и экономично сформировать базовые компетенции, в связи с чем может быть рекомендован как обязательный этап сертификации врачей ультразвуковой диагностики при освоении контраст-усиленного ультразвукового исследования в российских симуляционных центрах.

## Список литературы / References

1. Dietrich CF, Albrecht T, Becher H, et al. History of contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Med Ultrason*. 2024;26(4):405-16. <https://doi.org/10.11152/mu-4366>
2. Frinkin P, Segers T, Luan Y, et al. Three decades of ultrasound contrast agents: review of the past to inform the future. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(4):892-908. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.008>
3. Toshikazy I, Hironobu M, Michiyo K, et al. Current status and future perspectives of contrast-enhanced ultrasound diagnosis of breast lesions. *J Med Ultrason*. 2024;51(4):611-25. <https://doi.org/10.1007/s10396-024-01486-0>
4. Козубова КВ, Королева ТА, Белов ДВ. Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом. *Медицинская визуализация*. 2023;69(5):897-907. Kozubova KV, Koroleva TA, Belov DV. Comparative efficiency of contrast-enhanced ultrasound and CT in differentiating focal liver lesions in oncologic patients. *Medical Imaging*. 2023;69(5):897-907. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-897-907>
5. Пеняева ЭИ, Камалов ЮР, Сенча ЮН. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени.

- Медицинская визуализация. 2017;(2):36-52. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-2-36-52>
- Peniaeva EI, Kamalov YR, Sencha YN. Contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of hepatic tumors. *Medical Imaging*. 2017;(2):36-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-2-36-52>
6. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med*. 2004;25:249-256. <https://doi.org/10.1055/s-2004-813245>
  7. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) — update 2008. *Ultraschall Med*. 2008;29(1):28-44. <https://doi.org/10.1055/s-2007-963785>.
  8. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, et al. EFSUMB clinical practice guidelines for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications — update 2011. *Ultraschall Med*. 2012;33:33-59. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281676>
  9. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver — Update 2012. A WFUMB-EFSUMB Initiative in Cooperation With Representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall in Med*. 2013;34:11-29. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325499>
  10. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines on non-hepatic contrast-enhanced ultrasound: update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2-e44. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>
  11. Dietrich CF, Nolsøe C, Barr RG, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver — Update 2020. WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound in Med. & Biol*. 2020;46(10):2579-2604. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030>. Epub 2020 Jul 24
  12. Dietrich CF, Correias JM, Cui XW, et al. EFSUMB technical review 2023: dynamic CEUS for perfusion quantification. *Ultraschall Med*. 2024;45(1):36-46. <https://doi.org/10.1055/a-2157-2587>
  13. Strom JB, Appis A, Barr RG, et al. Multi-societal expert consensus on the safe administration of ultrasound contrast agents. *Echo Res Pract*. 2025;12(1):4. <https://doi.org/10.1186/s44156-024-00068-7>
  14. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB, et al. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):55-60. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2553>.
  15. Bredahl KK, Taudorf M, Lönn L, et al. Contrast Enhanced Ultrasound can Replace Computed Tomography Angiography for Surveillance After Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(6):729-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.07.007>.
  16. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, et al. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. *Med Teach*. 2005 Jan;27(1):10-28. <https://doi.org/10.1080/01421590500046924>.
  17. Rominger MB, Müller-Stuler EM, Pinto M, et al. Easy Pulsatile Phantom for Teaching and Validation of Flow Measurements in Ultrasound. *Ultrasound Int Open*. 2016;2(3):E93-7. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106396>.
  18. Rudakovskaya PG, Barmin RA, Kuzmin PS, et al. Microbubbles Stabilized by Protein Shell: From Pioneering Ultrasound Contrast Agents to Advanced Theranostic Systems. *Pharmaceutics*. 2022;14: 12-36. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061236>
  19. Ho LM, Ronald J, Wildman-Tobriner B. Increasing utilization of contrast-enhanced ultrasound during abdominal biopsies: impact of an educational training program. *J Ultrasound*. 2024;27(2):329-34. <https://doi.org/10.1007/s40477-023-00862-9>.
  20. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med*. 2006;27(1):79-105. <https://doi.org/10.1055/s-2006-933605>.
  21. Minimum training requirements for the practice of Medical Ultrasound in Europe. *Ultraschall Med*. 2010;31(4):426-7. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263214>.
  22. Вендиктова ДЮ, Борсуков АВ, Титов СВ. Устройство для обучения диагностике патологии внутренних органов методом эхоконтрастирования. Патент РФ №2611905; 2017. Venidiktova DY, Borsukov AV, Titov SV. Device for training in diagnosing internal organ pathology using echo-contrast. Patent RU 2611905; 2017. (In Russ.).
  23. Kheawwan P, Thanomlikhit C, Narajeeenron K. et al. Translation and psychometric validation of the Thai version of TeamSTEPS® team performance observation tool. *Journal of Interprofessional Care*, 2023;38(3):573-82. <https://doi.org/10.1080/13561820.2024.2307547>.
  24. Zhang C, Miller C, Volkman K, et al. Evaluation of the team performance observation tool with targeted behavioral markers in simulation-based interprofessional education. *J Interprof Care*. 2015;29(3):202-8. <https://doi.org/10.3109/13561820.2014.982789>.
  25. Sawyer T, Laubach VA, Hudak J, et al. Improvements in teamwork during neonatal resuscitation after interprofessional TeamSTEPS training. *Neonatal Netw*. 2013;32(1):26-33. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.32.1.26>.
  26. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med*. 1988;18(4):1007-19. <https://doi.org/10.1017/s0033291700009934>.
  27. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x>.
  28. Terkamp C, Kirchner G, Wedemeyer J, et al. Simulation of abdomen sonography. Evaluation of a new ultrasound simulator. *Ultraschall Med*. 2003;24(04):239-44. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41713>
  29. Bloom BS, Engelhart MD, Furst EJ, et al. Taxonomy of educational objectives. Vol. 2. New York: Longmans, Green, 1964.
  30. Anderson LW, Krathwohl DR. A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives: complete edition. Addison Wesley Longman, Inc., 2001, 352 p.
  31. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall; 1990. 611 p.
  32. Bland JM, Altman DG. Statistics Notes: The use of transformation when comparing two means. *BMJ*. 1996;312:1153. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7039.1153>.
  33. Tukey JW. Comparing individual means in the analysis of variance. *Biometrics*. 1949;5(2):99-114.
  34. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc B*. 1995;57(1):289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>.
  35. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Am J Psychol*. 1904;15(1):72-101. <https://doi.org/10.2307/1412159>.
  36. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16(3):297-334. <https://doi.org/10.1007/BF02310555>.

37. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979;86(2):420-8. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.86.2.420>.
38. McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika.* 1947;12(2):153-7. <https://doi.org/10.1007/BF02295996>.
39. Тиханкова АВ, Борсуков АВ, Буеверов АО и др. Усовершенствованная методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. *Клиническая практика.* 2019;10(1):4-9. Tikhankova AV, Borsukov AV, Buyeverov AO, et al. Improved methods of the contrast-enhanced ultrasound in patient with chronic viral hepatitis. *Journal of Clinical Practice.* 2019;10(1):4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract1014-9/>
40. Горбатенко ОА, Борсуков АВ. Способ определения длительности артериальной фазы контрастирования при контраст-усиленном ультразвуковом исследовании почек у пациентов с ангионепросклерозом. *Молодежь и медицинская наука.* 2022;11-12. Gorbatenko OA, Borsukov AV. Method for determining arterial-phase duration in renal contrast-enhanced ultrasonography in patients with angioneurosis. *Youth and Medical Science.* 2022;11-12. (In Russ.).
41. Тиханкова АВ, Борсуков АВ. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования при диффузных заболеваниях печени (на примере хронических вирусных гепатитов). *Гепатология и гастроэнтерология.* 2022;6(1):25-31. Tikhankova AV, Borsukov AV. Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in diffuse liver diseases: a chronic viral hepatitis model. *Hepatology and Gastroenterology.* 2022;6(1):25-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-25-31>.
42. Борсуков АВ, Буеверов АО, Тиханкова АВ. Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. *Доктор.ру.* 2019;8(163):28-34. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-28-34>. Borsukov AV, Buyeverov AO, Tikhankova AV. Semiquantitative assessment of contrast-enhanced ultrasonography in chronic viral hepatitis. *Doctor.ru.* 2019;8(163):28-34. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-28-34>. (In Russ.).
43. Борсуков АВ, Горбатенко ОА. Изменения почечной гемодинамики по данным контраст-усиленного ультразвукового исследования у больных сахарным диабетом 2-го типа с различным клиническим течением. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2023;22(1):24-33. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-1-24-33>. Borsukov AV, Gorbatenko OA. Renal hemodynamic changes assessed by contrast-enhanced ultrasound in type 2 diabetes patients with different clinical courses. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2023;22(1):24-33. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-1-24-33>. (In Russ.).
44. Schwarze V, Marschner C, de Figueiredo GN, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnostic evaluation of popliteal artery aneurysms, a single-center study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;76(2):191-7. <https://doi.org/10.3233/CH-209214>.
45. Bredahl KK, Taudorf M, Lönn L, et al. Contrast Enhanced Ultrasound can Replace Computed Tomography Angiography for Surveillance After Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(6):729-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.07.007>.
46. Sandulescu LD, Urhut CM, Sandulescu SM, et al. One stop shop approach for the diagnosis of liver hemangioma. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):1892-908. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1892>.
47. Kacala A, Dorochowicz M, Matus I, et al. Hepatic Hemangioma: Review of Imaging and Therapeutic Strategies. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(3):449. <https://doi.org/10.3390/medicina60030449>.
48. Bhayana D, Kim TK, Jang HJ, et al. Hypervascular liver masses on contrast-enhanced ultrasound: the importance of wash-out. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):977-83. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3375>.
49. Kong WT, Ji ZB, Wang WP, et al. Evaluation of Liver Metastases Using Contrast-Enhanced Ultrasound: Enhancement Patterns and Influencing Factors. *Gut Liver.* 2016;10(2):283-7. <https://doi.org/10.5009/gnl14324>.

#### Вклад авторов

А.В. Борсуков: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, сбор данных.  
Д.Ю. Шестакова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, написание текста рукописи, статистическая обработка.  
Ю.П. Бузулюков: создание экспериментальной версии отечественного эхоконтраста, сбор данных.  
Н.С. Марченкова: создание экспериментальной версии отечественного эхоконтраста, сбор данных.

#### Authors' contributions

A.V. Borsukov: review of publications on the topic of the article, development of the study design, data collection.  
D.Yu. Shestakova: review of publications on the topic of the article, data collection, writing the manuscript, statistical processing.  
Yu.P. Buzulukov: creation of an experimental version of the domestic echocontrast, data collection.  
N.S. Marchenkova: creation of an experimental version of the domestic echocontrast, data collection.  
Conflict of interests. Authors declare the absence of conflict of interests.

#### Information about the authors

Alexey V. Borsukov, <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>  
Daria Yu. Shestakova, <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>  
Yuriy P. Buzulukov, <https://orcid.org/0000-0003-3833-0884>  
Natalia S. Marchenkova, <https://orcid.org/0000-0003-0323-2731>

Финансирование. Работа выполнена с использованием личных средств авторов, а также частично за счет средств государственного задания НИЦ «Курчатовский институт»  
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: 18.04.2025.  
Принята к публикации: 10.06.2025.  
Опубликована online: 26.09.2025.

Funding. This work was carried out using the authors' personal funds and was partially supported by the State Assignment of the National Research Center 'Kurchatov Institute'.  
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: 18.04.2025.  
Accepted for publication: 10.06.2025.  
Published online: 26.09.2025.

## ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРЕИМУЩЕСТВА РАДИОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кодзоева Э.Б.✉, Романова К.А., Медведева Б.М., Дробот Н.Ц.

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

✉ Кодзоева Элина Багаудиновна, elinakodzoeva@gmail.com, +79856472554

### РЕФЕРАТ

**Введение:** Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) отличается высокой летальностью из-за трудностей ранней диагностики, субъективности оценки визуализации и отсутствия надежных неинвазивных методов прогнозирования агрессивности и ответа на терапию.

**Цель:** Оценить возможности и доказательную базу радиомического анализа диагностических изображений для решения ключевых клинических задач при ГЦК.

**Материалы и методы:** Анализ современных научных данных (российские и зарубежные исследования 2023–2025 гг.). Рассмотрена методология радиомики и ее эффективность для: дифференциальной диагностики ГЦК; прогнозирования микрососудистой инвазии (МСИ); оценки/прогноза эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) и радиочастотной абляции (РЧА).

**Результаты:** Радиомические модели показали высокую точность (до 96 % чувствительности) в дифференциальной диагностике ГЦК. Интеграция 3D-радиомических признаков с клинико-лабораторными данными позволяет прогнозировать МСИ (чувствительность 76–82 %, специфичность 82–85 %). Комбинированные клинико-радиомические модели эффективнее предсказывают ответ на ТАХЭ (AUC до 0,92) и РЧА (AUC до 0,87), а также риск рецидива, чем традиционные подходы.

**Заключение:** Радиомический анализ — перспективный инструмент для неинвазивной оценки агрессивности ГЦК и выбора тактики лечения, превосходящий стандартную визуализацию в прогнозировании МСИ и ответа на локальную терапию (ТАХЭ, РЧА). Перспективы: стандартизация, 3D-анализ, мультимодальность, валидация в проспективных исследованиях для внедрения в клинические алгоритмы.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, радиомика, микрососудистая инвазия, трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция, эффективность лечения

**Для цитирования:** Кодзоева Э.Б., Романова К.А., Медведева Б.М., Дробот Н.Ц. Перспективы и преимущества радиомического анализа при гепатоцеллюлярной карциноме (обзор литературы). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):78-86.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-78-86>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА | DIAGNOSTIC RADIOLOGY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-78-86>

## RADIOMIC ANALYSIS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA: PROSPECTS AND CLINICAL BENEFITS (REVIEW)

Elina B. Kodzoeva✉, Ksenia A. Romanova, Bela M. Medvedeva, Natalya Ts. Drobot

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

✉ Elina B. Kodzoeva, elinakodzoeva@gmail.com, +79856472554

### ABSTRACT

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is associated with high mortality due to challenges in early diagnosis, the subjectivity of imaging assessments, and the lack of reliable, non-invasive methods for predicting tumor aggressiveness and treatment response.

**Purpose:** To evaluate the potential and evidence base of radiomic image analysis in addressing key clinical challenges in HCC.

**Materials and methods:** A review of current scientific literature, including Russian and international studies from 2023 to 2025, was conducted. The methodology of radiomics and its effectiveness were analyzed for the following applications: differential diagnosis of HCC, prediction of microvascular invasion (MVI), and evaluation or prediction of the effectiveness of transarterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA).

**Results:** Radiomic models demonstrated high accuracy (with sensitivity up to 96 %) in the differential diagnosis of HCC. The integration of 3D radiomic features with clinical and laboratory data enabled the prediction of MVI, achieving sensitivity rates of 76–82 % and specificity of 82–85 %. Combined clinical–radiomic models showed strong performance in predicting response to TACE (AUC up to 0.92) and RFA (AUC up to 0.87), as well as in assessing recurrence risk—outperforming traditional approaches.

**Conclusion:** Radiomic analysis is a promising non-invasive tool for assessing HCC aggressiveness and guiding treatment selection. It outperforms conventional imaging in predicting MVI and therapeutic response to local treatments such as TACE and RFA.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, radiomics, microvascular invasion, transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, effectiveness of treatment

**For citation:** Kodzoeva E.B., Romanova K.A., Medvedeva B.M., Drobot N.T. Radiomic Analysis in Hepatocellular Carcinoma: Prospects and Clinical Benefits (Review). Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):78-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-78-86>

## Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает третье место среди причин смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. При этом ГЦК составляет более 90 % всех случаев первичных злокачественных новообразований печени [2].

Географическое распределение демонстрирует значительную вариабельность: в странах Южной Европы, эндемичных по вирусу гепатита С (ВГС), регистрируются повышенные показатели, около 6,7 случаев на 100 тыс. населения. В то время как Центральная и Восточная Европа характеризуются одним из самых низких уровней — около 4,3 случаев на 100 тыс. В целом, европейский регион составляет около 9,7 % от глобальной заболеваемости ГЦК. По данным GLOBOCAN 2020, США занимают примерно 5,1 % от глобальной заболеваемости ГЦК [3].

Патогенез ГЦК ассоциирован с рядом доказанных факторов риска: цирроз печени, хронический вирусный гепатит В или С (ВГВ или ВГС) [4, 5], длительное злоупотребление алкоголем, метаболический синдром, сахарный диабет и ожирение [6].

Хотя радикальные методы (трансплантация, резекция, абляция) демонстрируют высокую эффективность на ранних стадиях, общая 5-летняя выживаемость при ГЦК остается неудовлетворительной и составляет приблизительно 18 % [7]. Рост показателей смертности при ГЦК отчасти обусловлен ограниченными возможностями скрининга и ранней диагностики этого заболевания. В большинстве случаев ГЦК выявляется на поздних стадиях, когда применение радикальных методов технически невозможно или клинически нецелесообразно [8], что подчеркивает необходимость разработки более точных методов прогнозирования и стратификации риска.

В настоящее время для стандартизации диагностики ГЦК широко применяется система LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), которая обеспечивает структурированную интерпретацию данных визуализации [9]. Однако клиническое применение данной системы сталкивается с рядом существенных ограничений, включая субъективность интерпретации пограничных случаев (категории LR-3 и LR-4) [10], недостаточную чувствительность при ранних формах ГЦК [11], а также невозможность точного прогнозирования биологического поведения опухоли. Эти ограничения актуализируют необходимость разработки новых диагностических подходов, способных преодолеть существующие методологические барьеры.

Учитывая эти диагностические сложности, особую перспективу представляют методы искусственного интеллекта, и в частности — радиомика, которая позволяет извлекать количественные

радиологические признаки из медицинских изображений [12]. Данная методика может быть охарактеризована как «цифровая биопсия», позволяющая проводить неинвазивный и воспроизводимый анализ как опухолевой ткани, так и зоны вокруг нее, что обеспечивает комплексную оценку биологических особенностей выявленного новообразования [13].

## Материалы и методы

Именно эти уникальные возможности радиомического анализа нашли свое отражение в современных исследованиях. В частности в мета-анализе Miranda et al (2023) [14] подробно рассматривается методологическая основа радиомического анализа, применяемого в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. Авторы подчеркивают, что радиомика представляет собой принципиально новый диагностический подход, основанный на всестороннем количественном анализе медицинских изображений, который трансформирует визуальные данные в сложные математические модели высокой размерности, способные выявлять скрытые диагностические признаки, недоступные при традиционной визуальной оценке.

Согласно исследованию, методический процесс радиомического анализа начинается с тщательной предварительной обработки изображений, включающей нормализацию интенсивности сигнала, коррекцию возможных артефактов и пространственную регистрацию данных для обеспечения сопоставимости результатов. Затем следует критически важный этап сегментации, где с использованием различных методик осуществляется точное выделение не только самой опухолевой массы, но и окружающей ее зоны, что имеет принципиальное значение для оценки опухолевой гетерогенности.

На следующем этапе выполняется извлечение многочисленных количественных характеристик, включающих гистограммные параметры первого порядка, текстурные характеристики второго порядка, анализируемые через матрицы GLCM и GLSZM, а также морфометрические показатели формы и объема. Особую значимость приобретает интеллектуальный анализ полученных данных с применением современных алгоритмов машинного обучения, таких как LASSO-регрессия для оптимального отбора наиболее информативных признаков и методы ансамблевого обучения для построения надежных прогностических моделей.

По мнению авторов, главное преимущество радиомики — уникальная возможность объединять данные разных методов визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ), клинические и гистопатологические показатели, что открывает путь к принципиально новым комплексным диагностическим алгоритмам. Завершающим и крайне важным этапом является строгая валидация разработанных моделей на не-

зависимых группах пациентов, имеющая решающее значение для подтверждения их клинической применимости и надежности.

### **Радиомика в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярной карциномы: современные достижения и перспективы**

Радиомика представляет собой активно развивающееся направление медицинской визуализации, занимающее важное место в неинвазивной диагностике очаговых поражений печени. Многочисленные исследования демонстрируют высокую диагностическую эффективность радиомического анализа при дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) с другими опухолевыми образованиями, включая гемангиомы, фокальную нодулярную гиперплазию (ФНГ), холангиокарциному и метастазы. В то время как зарубежные исследователи достигли значительных успехов в этой области, российская наука только начинает осваивать потенциал радиомики.

Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность радиомических моделей, основанных на данных медицинской визуализации. В работе Nie P. et al (2021) [15] была разработана КТ-радиомическая модель для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярной аденомы и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов без цирроза печени. Модель показала впечатляющие результаты: чувствительность 85,0 % в обучающей выборке из 93 пациентов и еще более высокая чувствительность 96,0 % в тестовой группе из 38 пациентов. Эти данные подтверждают потенциал радиомики в решении сложных диагностических задач. В более раннем исследовании (Nie P. et al, 2020) [16] разработанная модель для дифференциации фокальной нодулярной гиперплазии и гепатоцеллюлярной карциномы продемонстрировала стабильно высокую чувствительность на уровне 92,86 % в основной выборке (119 случаев) и 92,31 % в тестовой когорте (37 случаев). Оба исследования проводились с использованием стандартизированного протокола мультифазной компьютерной томографии, что подчеркивает важность унифицированных методик сбора данных.

Значительный вклад в развитие радиомической диагностики внесло исследование Wu J. et al (2019) [17], в котором впервые была предложена модель для дифференциации гепатоцеллюлярной карциномы и гемангиомы печени на основе бесконтрастной магнитно-резонансной томографии. В этом масштабном исследовании участвовали 369 пациентов с 446 очаговыми поражениями (222 ГЦК и 224 гемангиомы). При разделении данных на обучающую (80 % или примерно 295 пациентов с 356–357 очагами) и тестовую (20 % или около 74 пациентов с 89–90 очагами) выборки модель показала

чувствительность 0,76 и 0,822 соответственно. Эти результаты демонстрируют возможность применения радиомики даже при отсутствии контрастного усиления.

В российской науке также достигнуты значительные успехи в этой области. Исследование Васильева Ю.А. и соавт. (2024) [18] представило комплексную КТ-радиомическую модель для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы и гемангиомы печени. На репрезентативной выборке, включавшей 219 случаев ГЦК, 67 случаев холангиоцеллюлярного рака и 233 гемангиомы, исследователи разработали высокоточную модель машинного обучения на основе 428 количественных радиомических признаков, извлеченных из нативной и трех постконтрастных фаз КТ-исследования. Модель показала отличную диагностическую эффективность с чувствительностью 86 %, что соответствует лучшим мировым аналогам. Особого внимания заслуживает разработка алгоритма для дифференциации двух типов злокачественных новообразований печени — гепатоцеллюлярного рака и холангиокарциномы, где достигнута исключительно высокая чувствительность 94 % в выявлении ГЦК.

В ретроспективном исследовании Молостовой Ю.В. и соавт. (2024) [19] на базе выборки из 72 пациентов были разработаны радиомические модели, основанные на данных МРТ с контрастным усилением гадооксетовой кислотой. Полученные модели продемонстрировали высокую диагностическую точность при дифференциальной диагностике: показатель площади под кривой (AUC) составил 0,91 для диспластических узлов и раннего гепатоцеллюлярного рака (ГЦК), а также 0,89 — для дифференциальной диагностики раннего и атипичного ГЦК. Хотя в данной работе не приводились показатели чувствительности, AUC > 0,8 соответствует высокой способности к дифференциальной диагностике, сопоставимой с результатами других исследований, где чувствительность достигала 85–95 %.

Эти результаты подтверждают, что российские разработки в области радиомики не уступают зарубежным аналогам и могут успешно применяться в клинической практике.

### **Радиомические предикторы агрессивного течения ГЦК: микрососудистая инвазия, эффективность локальных методов лечения и прогнозирование рецидивов**

#### **Прогнозирование наличия микрососудистой инвазии**

Особый исследовательский интерес представляют работы, посвященные прогнозированию микрососудистой инвазии (МСИ) — ключевого фактора агрессивного течения гепатоцеллюляр-

ной карциномы (ГЦК). В крупном ретроспективном исследовании Xu et al. (2019) [20], включившем 495 пациентов с ГЦК (2009–2017 гг.), была разработана радиомическая модель, основанная на данных контрастированной компьютерной томографии (КТ). Модель включила 8 значимых предикторов: уровень АСТ ( $> 40$  Ед/л), уровень альфа-фетопротейна (АФП  $> 400$  нг/мл), нечеткие края опухоли, экстрапеченочный рост, нечеткая капсула, периопухолевое усиление и признаки инвазии в воротную вену. Высокая диагностическая эффективность модели (чувствительность 88,0 % в обучающей выборке ( $n = 350$ ) и 89,8 % в тестовой ( $n = 145$ )) подтверждает ее клиническую значимость для идентификации пациентов с высоким риском агрессивного течения.

В отличие от этого, исследование Zhao Zhang et al (2024) [21] на выборке из 198 пациентов показало, что комбинированная радиомическая модель (контрастная МРТ + клинические данные) достигла чувствительности лишь 65 % при прогнозировании МСИ в тестовой когорте. Авторы связывают этот результат с методологическими особенностями: 1) ограниченная сегментация (ручная 2D-разметка только на одном срезе максимального диаметра опухоли вместо 3D-анализа, что не позволило учесть полную пространственную гетерогенность), 2) приоритет специфичности (сознательная оптимизация для достижения высокой специфичности (81 %) в ущерб чувствительности с целью минимизации ложноположительных результатов), 3) отсутствие ключевых морфологических признаков (исключение визуальных радиологических критериев, таких как периопухолевое усиление и нечеткие края, важных для выявления МСИ).

Последующее исследование Zhong et al (2025) [22], проведенное на выборке из 202 пациентах с опухолями диаметром  $\geq 3$  см, применило автоматизированные методы 3D-сегментации, что позволило учесть внутриопухолевую гетерогенность и пространственную структуру новообразования. Модель интегрировала клинико-лабораторные параметры (включая уровень АФП и показатели функции печени) и радиологические признаки (нечеткие края, периопухолевое усиление, признаки венозной инвазии), достигнув чувствительности 82 % (обучающая выборка) и 76 % (тестовая выборка) при специфичности 85 % и 82 % соответственно.

Таким образом, представленные данные указывают на то, что радиомические модели, основанные на автоматизированной 3D-сегментации и интеграции клинико-лабораторных данных с ключевыми радиологическими признаками, демонстрируют более высокие и сбалансированные показатели чувствительности и специфичности. Такой подход имеет принципиальное значение для индивидуализации тактики лечения (включая выбор и планирование локальных методов) и оценки прогноза (риска рецидивов) у пациентов с ГЦК.

### Прогнозирование ответа на ТАХЭ

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) остается стандартом лечения для пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦК) промежуточной стадии (BCLC B) и отдельных пациентов с распространенной стадией. Низкая частота объективного ответа (что привело к появлению термина «рефрактерность к ТАХЭ») и гепатотоксичность повторных процедур обуславливают необходимость исследований, направленных на повышение эффективности данного метода [23].

В исследовании Masthoff et al (2025) [24] предложен подход к персонализированному выбору техники ТАХЭ на этапе первичного вмешательства, основанный на интеграции клинических факторов (стадия BCLC, этиология заболевания печени) и радиомического признака «Контраст», отражающего неоднородность текстуры опухоли на предоперационных КТ-изображениях, для прогнозирования краткосрочного ответа по критериям mRECIST через 4–6 недель и определения оптимальной методики ТАХЭ (стандартная ТАХЭ, ТАХЭ с липиодол-эмульсией митомицина (ТАХЭ-ЛЭМ) или ТАХЭ с лекарственно-элюирующими микросферами (ТАХЭ-РКМ)) для индивидуального пациента. Ретроспективный анализ 151 пациента с ГЦК (ТАХЭ:  $n = 33$ , ТАХЭ-ЛЭМ:  $n = 69$ , ТАХЭ-РКМ:  $n = 49$ ) продемонстрировал статистически значимо более высокую частоту объективного ответа при использовании ТАХЭ-ЛЭМ по сравнению с ТАХЭ. Мультивариантный анализ определил три независимых предиктора ответа: радиомический признак «Контраст» (высокие значения ассоциированы с увеличением вероятности ответа), стадия BCLC B (ассоциирована со снижением вероятности ответа) и вирусная этиология заболевания печени (ассоциирована со снижением вероятности ответа). Эффективность различных техник ТАХЭ существенно варьировала в зависимости от индивидуального профиля пациента, определяемого указанными предикторами. Сопоставление фактически использованных техник ТАХЭ с оптимальными по модели (с максимальной прогнозируемой вероятностью ответа) выявило расхождения в 66,2 % случаев. Это говорит о частом несовпадении клинических решений и рекомендаций модели, ориентированной на краткосрочный ответ, и подтверждает ценность интегрированных клинико-радиомических моделей для индивидуального подбора техники ТАХЭ.

В контексте адъювантной терапии Guo et al (2025) [25] провели комплексный анализ 149 пациентов, разделенных на обучающую ( $n = 81$ ), внутреннюю ( $n = 36$ ) и внешнюю валидационную ( $n = 32$ ) когорты. Все пациенты после радикальной R0-резекции получали стандартную процедуру ТАХЭ в течение 2 месяцев после операции, при этом

собирались клиничко-демографические данные, включая показатели по шкале Чайлд—Пью, стадию BCLC, лабораторные маркеры и гистопатологические характеристики. Результаты исследования продемонстрировали, что радиомическая модель на основе мультипараметрической МРТ показала AUC 0,84, 0,87 и 0,88 для прогнозирования 1-, 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости соответственно в обучающей когорте, что значительно превосходило показатели клинической модели (AUC 0,53, 0,61 и 0,63). Особого внимания заслуживает комбинированная модель, интегрирующая радиомические и клинические параметры, которая достигла AUC 0,82, 0,89 и 0,91 на указанные сроки наблюдения, демонстрируя статистически значимое превосходство над изолированными моделями. Аналогичные тенденции были подтверждены во внутренней и внешней валидационных когортах.

Для прогноза первичного ответа на ТАХЭ в работе Zhao et al (2025) [26] предложена комбинированная клиничко-радиомическая модель для пациентов с промежуточно-продвинутой стадией ГЦК (BCLC B-C). На ретроспективной выборке из 122 пациентов (85 в обучающей когорте, 37 в валидационной) авторы определили ключевые предикторы: уровень АФП > 400 нг/мл и 10 радиомических признаков венозной фазы КТ. Комбинированная модель продемонстрировала превосходную прогностическую способность с AUC 0,92 в обучающей и 0,815 в валидационной когортах, значительно превосходя изолированные клиническую (AUC 0,65/0,60) и радиомическую (AUC 0,86/0,75) модели. Разработанная номограмма на основе АФП и радиомического сора (Rad-score — интегрального показателя на основе радиомических признаков) позволяет стратифицировать пациентов по риску неэффективности ТАХЭ, что обосновывает целесообразность раннего перехода на системную терапию для группы высокого риска.

### **Прогнозирование ответа на РЧА при гепатоцеллюлярной карциноме**

Как указано в действующих клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), радиочастотная абляция (РЧА) признана стандартом лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) стадий BCLC 0–А, не пригодных для хирургического вмешательства. При этом ключевыми факторами, определяющими эффективность РЧА, являются достижение абляционного края  $\geq 0.5$  см, минимизация эффекта теплового сифона (особенно при периваскулярной локализации) и агрессивные биологические характеристики опухоли. В контексте оптимизации прогноза терапевтического ответа значительный интерес представляют современные радиомические подходы.

Исследование Tabari et al (2023) [27] подтверждает этот интерес. В ретроспективную когорту были включены 97 пациентов с ранней стадией ГЦК, которым была выполнена МРТ с внутривенным контрастированием в течение трех месяцев до абляции (76 опухолей подверглись РЧА, 41 — микроволновой абляции) и последующая трансплантация печени (2005–2015 гг.). На основе анализа 117 опухолевых очагов (средний размер 2,4 см) была разработана прогностическая модель, интегрирующая клинические параметры (сывороточный креатинин как наиболее значимый предиктор, возраст, альбумин, пол) и радиомические признаки, извлеченные из артериальной фазы (25–35 с постконтрастного усиления)  $T_1$ -взвешенных МРТ-изображений (максимальная интенсивность сигнала вокселей и максимальное значение вокселя в исходном изображении). Валидация модели продемонстрировала высокую диагностическую точность: AUC = 0,83, чувствительность 82 %, специфичность 67 %, при этом низкий уровень креатинина и молодой возраст были определены как ключевые детерминанты полного патологического ответа.

Дополнительную перспективу прогнозирования оценки эффекта РЧА предлагает исследование Zhang et al (2022) [28], направленное на разработку предоперационной радиомической номограммы для прогнозирования раннего (в течение 2 лет) рецидива у пациентов с малым гепатоцеллюлярным раком (одиночные узлы или до 3 узлов  $\leq 3$  см). В ретроспективном исследовании участвовали 90 пациентов, получавших РЧА (38 с ранним рецидивом, 52 без рецидива). Исследователи собрали клинические данные (возраст, уровень альбумина, количество и размер опухолей, АФП) и предоперационные мультипараметрические МРТ-изображения ( $T_1WI$ ,  $T_2WI$ , DWI, динамическое контрастное усиление в артериальную, портальную и отсроченную фазы). Из области опухоли на срезе ее максимального сечения на каждой последовательности МРТ было извлечено 1316 радиомных признаков, описывающих гистограммы, форму, текстуру и высокоуровневые характеристики. После отбора наиболее значимых признаков были построены радиомные модели для отдельных МРТ-последовательностей и их комбинаций. Многовариантный анализ выявил, что низкий уровень предоперационного альбумина и наличие множественных опухолей ( $\geq 2$ ) являются независимыми факторами риска раннего рецидива. Модель, интегрирующая радиомные признаки  $T_1WI$ ,  $T_2WI$  и всех фаз контрастирования, превзошла другие по прогностической способности (AUC 0,822 обучение / 0,812 валидация). Объединение ее rad-score с клиническими факторами риска (уровень альбумина, количество опухолей) в номограмму позволило достичь еще более высокой эффек-

тивности прогноза: AUC 0,869 (обучение) и 0,812 (валидация). Таким образом, радиомика мультипараметрической МРТ выявляет скрытую опухолевую гетерогенность, связанную с риском рецидива после РЧА, а комбинированная номограмма (радиомные признаки + уровень альбумина + количество опухолей) позволяет стратифицировать пациентов по риску для персонализации тактики ведения (усиленное наблюдение, расширенные аблации, адъювантная терапия или альтернативные методы для группы высокого риска). Основными ограничениями работы являются ее ретроспективный одноцентровой дизайн, относительно малая выборка, использование МРТ-сканеров разного поля (1,5 Тл и 3,0 Тл) и проведение анализа только на одном (максимальном) срезе опухоли вместо полного 3D-анализа.

Современное развитие этого направления демонстрирует исследование Ludong Zhao et al (2025) [29], где разработана клинко-радиомическая номограмма, интегрирующая сывороточные биомаркеры (АФП, АФП-Л3) и мультимодальные МРТ-радиомические признаки для прогнозирования плохого прогноза после РЧА у пациентов с ГЦК. Для этапа радиомического анализа и построения прогностических моделей из основной когорты была случайным образом выделена подгруппа из 160 пациентов (1:1 в обучающую и валидационную группы). Помимо стандартных данных, исследование реализовало инновационный подход: два опытных радиолога выполнили 3D-сегментацию всего опухолевого объема, перитуморальных зон и нормальной паренхимы на семи МРТ-последовательностях ( $T_1WI$ -FS,  $T_2WI$ -FS, ADC, артериальная, портальная, переходная и гепатобилиарная фазы) с последующей экстракцией 5185 признаков на пациента. Многоэтапный отбор признаков выявил ключевые предикторы плохого исхода: АФП > 200 нг/мл, АФП-Л3 > 10 %, внутритуморальное кровоизлияние, перитуморальное артериальное усиление и низкий сигнал вокруг опухоли в гепатобилиарной фазе. Особый интерес представляет концепция радиомического сосудистого изображения, объединяющая три визуальных признака: внутритуморальные артерии, перитуморальный ободок низкой интенсивности и разница сигнала опухоль-печень. Анализ прогностической эффективности отдельных МРТ-последовательностей показал превосходство  $T_1WI$ -FS (AUC 0,874 в обучающей/0,823 в валидационной когорте) и гепатобилиарной фазы (AUC 0,863/0,756). Финальная комбинированная номограмма, включившая клинические факторы, биомаркеры и отобранные радиомические признаки, продемонстрировала высокую точность (89 %), чувствительность (76 %) и специфичность (94 %) в прогнозировании неблагоприятного исхода. Важным методологическим преимуществом данной работы является при-

менение 3D-радиомики вместо анализа единичного среза, что обеспечило более полное отражение опухолевой гетерогенности. Полученные результаты подчеркивают клиническую ценность интеграции динамики сывороточных маркеров (особенно АФП-Л3) с мультипараметрической радиомикой, включая инновационные сосудистые характеристики, для стратификации риска и персонализации ведения пациентов после РЧА, несмотря на имеющиеся ограничения.

Представленные данные подтверждают, что радиомика дополняет и превосходит традиционные методы в прогнозировании ответа на РЧА и риска рецидива ГЦК. Ее ключевое преимущество — способность неинвазивно выявлять биологическую агрессивность опухоли и гетерогенность, критичные для успеха аблации. Перспективы лежат в развитии 3D-подходов и создании клинических инструментов для стратификации пациентов.

## Обсуждение

Гепатоцеллюлярная карцинома сохраняет статус одного из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Для данного заболевания характерен крайне неблагоприятный прогноз, сопровождающийся высокой летальностью. Эта проблема обусловлена двумя основными факторами. Во-первых, существуют значительные трудности с выявлением ГЦК на ранних клинически значимых стадиях. Во-вторых, возможности точного прогнозирования индивидуального течения патогенеза и вероятного ответа на терапию остаются ограниченными. Традиционно используемые методы лучевой диагностики, включая стандартизированные подходы в рамках системы LI-RADS, сталкиваются с целым рядом существенных ограничений, среди которых можно выделить неизбежную субъективность визуальной интерпретации изображений, недостаточную чувствительность при обнаружении очаговых изменений на ранних, доклинических стадиях развития, а также неспособность полноценно и количественно оценить ключевые аспекты биологической агрессивности опухолевой ткани. Именно в этом контексте радиомический анализ, представляющий собой современный метод так называемой «цифровой биопсии», открывает принципиально новые диагностические и прогностические перспективы, предлагая пути преодоления указанных ограничений.

Ключевое преимущество радиомического подхода заключается, прежде всего, в его абсолютной неинвазивности и высокой воспроизводимости анализа уже стандартно получаемых диагностических изображений, таких как рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Не менее важным аспектом является

уникальная способность радиомики количественно оценивать сложную пространственную структуру, включая внутриопухолевую и перипухолевую гетерогенность тканей, выявляя скрытые, не различимые глазом признаки, которые коррелируют с биологическими характеристиками выявляемого новообразования. Многочисленные научные исследования, включая исследования, проведенные в российских медицинских центрах, последовательно демонстрируют высокую диагностическую точность разрабатываемых радиомических моделей в сложной задаче дифференциальной диагностики ГЦК с другими распространенными доброкачественными (такими как гемангиомы и фокальная нодулярная гиперплазия) и злокачественными (в частности, холангиокарцинома и метастазы) образованиями печени, достигающую впечатляющих значений в диапазоне 85–96 % по показателю чувствительности.

Одним из наиболее значимых и клинически востребованных направлений практического применения радиомики является дооперационное прогнозирование наличия микрососудистой инвазии (МСИ), признаваемой ключевым гистопатологическим фактором, напрямую определяющим степень агрессивности ГЦК и связанный с этим высокий риск раннего рецидива заболевания после проведенного радикального лечения [30]. Наибольшую прогностическую эффективность в решении этой задачи продемонстрировали комплексные модели, основанные на применении методов автоматизированной трехмерной (3D) сегментации всего объема опухоли и последующей интеграции извлеченных радиомических признаков с доступными клинико-лабораторными данными (такими как уровень альфа-фетопротейна — АФП, аспартатаминотрансферазы — АСТ) и общепринятыми визуальными критериями, оцениваемыми при стандартном описании снимков (например, нечеткость контуров опухоли, наличие перипухолевого усиления). Подобные интегрированные, комбинированные подходы демонстрируют сбалансированные и клинически приемлемые показатели как чувствительности (76–82 %), так и специфичности (82–85 %), что объективно превосходит диагностические возможности, предоставляемые исключительно традиционной визуальной оценкой изображений опытным специалистом.

Особую роль радиомика начинает играть в сфере персонализации лечебной стратегии при ГЦК, особенно в ситуациях, требующих выбора между различными методами локально-регионарной терапии. Комбинированные клинико-радиомические модели показывают высокую точность (значения площади под ROC-кривой, АУС, в пределах 0,8–0,92) в прогнозировании ответа на такую распространенную процедуру, как трансартериальная химио-

эмболизация. Это касается оценки как краткосрочного эффекта (согласно общепринятым критериям mRECIST), так и долгосрочных результатов лечения, в частности, показателей безрецидивной выживаемости. Подобные предиктивные модели предоставляют клиницистам реальную возможность стратифицировать пациентов на группы для обоснованного выбора оптимальной техники эмболизации или, что не менее важно, для своевременного рассмотрения вопроса о переходе на методы системной лекарственной терапии в случаях с прогнозируемо низкой вероятностью эффективного ответа на ТАХЭ.

Аналогичные успехи в плане прогностической ценности были достигнуты и в области оценки ожидаемой эффективности другого широко применяемого метода локального воздействия — радиочастотной абляции, а также в предсказании риска развития локального рецидива после ее выполнения. Радиомический анализ данных мультипараметрической МРТ, особенно при использовании методик трехмерной оценки всего объема опухолевого узла и прилегающей перипухоловой зоны, демонстрирует стабильное превосходство над традиционными визуальными и измерительными подходами (АУС 0,81–0,87). Дальнейшая интеграция получаемых радиомических данных с клиническими факторами риска (уровень АФП и его изоформы АФП-Л3, концентрация альбумина в сыворотке крови, количество опухолевых очагов) и инновационными характеристиками, описывающими «сосудистые паттерны» опухоли, при построении комплексных прогностических номограмм открывает новые перспективы для углубленной персонализации не только самого лечения, но и последующего динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде.

Несмотря на впечатляющие и обнадеживающие результаты, широкое внедрение радиомических технологий в рутинную клиническую практику сталкивается на текущем этапе с рядом серьезных методологических и технических вызовов, требующих скоординированных усилий научного сообщества. К числу ключевых сохраняющихся ограничений относятся отсутствие унифицированных, общепринятых стандартов протоколов сегментации опухолевых образований, значительная вариабельность параметров получения и обработки изображений между различными диагностическими центрами, а также острая необходимость независимой валидации разработанных прогностических моделей на репрезентативных независимых когортах пациентов. Следует также отметить, что подавляющее большинство опубликованных на сегодняшний день исследований носят ретроспективный характер, что объективно подчеркивает исключительную важность организации и прове-

дения масштабных проспективных мультицентровых клинических испытаний для подтверждения полученных результатов.

Перспективы дальнейшего развития и повышения клинической значимости радиомики тесно связаны с активной интеграцией методов искусственного интеллекта и глубокого машинного обучения для автоматизации трудоемких этапов анализа изображений, а также с комбинированием извлекаемых радиомических данных с информацией, получаемой из других «омиксных» источников, таких как геномные и протеомные маркеры. Такой мультимодальный подход позволит в перспективе создавать значительно более точные и комплексные мультидисциплинарные предиктивные модели, способные отражать истинную биологическую агрессивность конкретной опухоли и индивидуальную чувствительность пациента к различным методам противоопухолевого воздействия. Уже в настоящее время радиомика выступает ценным дополнением к традиционным методам лучевой диагностики, предоставляя врачу уникальные количественные параметры и характеристики, принципиально недоступные при стандартной визуальной оценке снимков.

## Заключение

Таким образом, радиомический анализ зарекомендовал себя как мощный и перспективный инструмент для реализации принципов персонализированного подхода в диагностике и лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Он предлагает неинвазивные, количественные методы для прогнозирования ключевых аспектов заболевания: агрессивности опухолевого роста, вероятного ответа на специфические виды терапии и индивидуального риска развития рецидива. Дальнейшая работа по стандартизации методологии, алгоритмов анализа и строгой валидации существующих моделей в условиях реальной клинической практики позволит в полной мере реализовать значительный потенциал этого динамично развивающегося направления. Это приобретает особую актуальность для российской онкологии, где углубленное изучение радиомики ГЦК становится важной исследовательской задачей.

## Список литературы / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. PMID: 30207593.
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>. PMID: 33479224.
3. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00825-3>. PMID: 37884736.
4. Jiang Y, Han Q, Zhao H, et al. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021;8:435-50. <https://doi.org/10.2147/JHC.S307962>. PMID: 34046368.
5. D'Ambrosio R, Lampertico P. Is it time to refine HCC surveillance strategies in HCV cured patients? *Hepatology.* 2022;76(1):9-11. <https://doi.org/10.1002/hep.32430>. PMID: 35218241.
6. Banini BA, Sanyal AJ. Chapter Four — NAFLD-related HCC. *Adv Cancer Res.* 2021;149:143-69. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.11.001>. PMID: 33579423.
7. Kim DY. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. *Journal of Liver Cancer.* 2024;24(1):62-70. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.03.13>. PMID: 38523466.
8. Matsumoto MM, Mouli S, Saxena P, et al. Comparing real world, personalized, multidisciplinary tumor board recommendations with BCLC algorithm: 321-patient analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44:1070-80. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02810-8>. PMID: 33825060.
9. American College of Radiology (US). LI-RADS: Liver Imaging Reporting and Data System [Internet]. Reston (VA): American College of Radiology; c2024 [updated 2024 May]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>.
10. Dumbadze, A Tavartkiladze, A Kutateladze, et al. Multi-modal assessment of LI-RADS 3 and 4 lesions: Integrating serum biomarkers, liquid biopsy, and imaging for early hepatocellular carcinoma detection and management. *JJ Oncol Clin Res.* 2024;5:1-25. <https://doi.org/10.17303/jocr.2024.5.201>.
11. Liang Y, Xu F, Guo Y, et al. Diagnostic performance of LI-RADS for MRI and CT detection of HCC: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2021;134:1094-04. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109404>. PMID: 33276248.
12. Huang EP, O'Connor JPB, McShane LM, et al. Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(2):69-82. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00707-0>. PMID: 36443594.
13. Bera K, Braman N, Gupta A, et al. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(2):132-46. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00560-7>. PMID: 34663898.
14. Miranda J, Horvat N, Fonseca GM, et al. Current status and future perspectives of radiomics in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2023;29(1):43-60. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.43>. PMID: 36683711.
15. Nie P, Wang N, Pang J, et al. CT-based radiomics nomogram: a potential tool for differentiating hepatocellular adenoma from hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *Acad Radiol.* 2021;28(6):799-807. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.027>. PMID: 32386828.
16. Nie P, Yang G, Guo J, et al. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Cancer Imaging.* 2020 Feb 24;20(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00297-z>. PMID: 32093786.
17. Wu J, Liu A, Cui J, et al. Radiomics-based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on pre-contrast magnetic resonance images. *BMC Med Imaging.* 2019;19:23. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0321-9>. PMID: 30866850.
18. Васильев ЮА, Савкина ЕФ, Борисов АА, и др. Использование радиомических признаков для классификации ново-

- образований печени различной этиологии по данным компьютерной томографии. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2024;18(2.1):79-86.
- Vasil'ev YA, Savkina EF, Borisov AA, et al. Use of radiomic signs for classification of liver neoplasms of various etiology based on computer tomography data. *Journal Diagnostic & Interventional Radiology*. 2024;18(2.1):79-86. (In Russ.)
19. Молостова ЮВ, Медведева БМ, Кондратьев ЕВ, и др. Возможности текстурного анализа и машинного обучения в МРТ-диагностике раннего ГЦР. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2024;7(4):68-73. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-68-73>.  
Molostova YuV, Medvedeva BM, Kondratyev EV, et al. Capabilities of texture analysis and machine learning in MRI diagnosis of early GCR. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2024;7(4):68-73. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-68-73>. (In Russ.)
  20. Xu X, Zhang HL, Liu QP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;70(6):1133-44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.023>. PMID: 30876945.
  21. Zhang Z, Jia X-F, Chen X-Y, et al. Radiomics-based prediction of microvascular invasion grade in nodular hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Hepatocell Carcinoma*. 2024;11:1185-92. <https://doi.org/10.2147/JHC.S461420>. PMID: 38933179.
  22. Zhong H, Zhang Y, Zhu G, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion and relapse-free survival in hepatocellular carcinoma  $\geq 3$  cm using CT radiomics: Development and external validation. *BMC Med Imaging*. 2025;25:141. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01677-2>. PMID: 40312321.
  23. Li J, Liu Y, Zheng R, et al. Molecular mechanisms of TACE refractoriness: Directions for improvement of the TACE procedure. *Life Sci*. 2024;42. Art. 122540. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122540>. PMID: 38428568.
  24. Masthoff M, Irle M, Kaldewey D, et al. Integrating CT Radiomics and Clinical Features to Optimize TACE Technique Decision-Making in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2025;17(5):893. <https://doi.org/10.3390/cancers17050893>. PMID: 40075740.
  25. Guo X, Song J, Zhu L, et al. Multiparametric MRI-based radiomics and clinical nomogram predicts the recurrence of hepatocellular carcinoma after postoperative adjuvant transarterial chemoembolization. *BMC Cancer*. 2025;25(1):683. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14079-y>. PMID: 40229712.
  26. Zhao KF, Xie CB, Wu Y. Prediction of the efficacy of first transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma via a clinical-radiomics model. *World J Clin Cases*. 2025;13(23):101742. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v13.i23.101742>.
  27. Tabari A, D'Amore B, Cox, M, et al. Machine Learning-Based Radiomic Features on Pre-Ablation MRI as Predictors of Pathologic Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Underwent Hepatic Transplant. *Cancers*. 2023;15(7), 2058. <https://doi.org/10.3390/cancers15072058>. PMID: 37046718.
  28. Zhang X, Wang C, Zheng D, et al. Radiomics nomogram based on multi-parametric magnetic resonance imaging for predicting early recurrence in small hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Front Oncol*. 2022;12:1013770. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1013770>. PMID: 36439458.
  29. Zhao L, Wang J, Song J, et al. Combining serum biomarkers and MRI radiomics to predict treatment outcome after thermal ablation in hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res*. 2025;17(3):2031-43. <https://doi.org/10.62347/TFRF1430>. PMID: 4022601.
  30. Сакибов БИ, Подлужный ДВ, Патютко ЮИ и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной стадии (CLC): одноцентровое ретроспективное исследование. *Хирургия и онкология*. 2025;15(2):62-73.  
Sakibov BI, Podluzhnyi DV, Patyutko Yul, et al. Long-term results of surgical treatment in patients with intermediate stage (CLC) hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study. *Surgery and Oncology*. 2025;15(2):62-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-62-73>

**Вклад авторов**

Э.Б. Кодзоева: обзор литературы, написание текста статьи  
К.А. Романова: автор идеи, написание текста статьи  
Б.М. Медведева: рецензирование текста статьи, общее руководство  
Н.Ц. Дробот: рецензирование текста статьи, общее руководство

**Authors' contributions**

E.B. Kodzoeva: literature review, writing the text of the article  
K.A. Romanova: author of the idea, writing the text of the article  
B.M. Medvedeva: reviewing the text of the article, general management  
N.T. Drobot: reviewing the text of the article, general management

**Information about the authors**

Elina B. Kodzoeva, <https://orcid.org/0009-0005-3596-3661>  
Ksenia A. Romanova, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>  
Bela M. Medvedeva, <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>  
Natalya Ts. Drobot, <https://orcid.org/0000-0001-6566-8085>

Финансирование. Договор о предоставлении гранта из федерального бюджета в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 апреля 2025 г., № 139-15-2025-008, IGK 000000C313925P3R0002.

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: Обзор литературы.  
Поступила: 30.06.2025.  
Принята к публикации: 12.08.2025.  
Опубликована online: 26.09.2025.

Funding. Funding. Grant Agreement from the Federal Budget in the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, dated April 16, 2025 г., № 139-15-2025-008, State Contract ID 000000C313925P3R0002.

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: Literature Review  
Received: 30.06.2025.  
Accepted for publication: 12.08.2025.  
Published online: 26.09.2025.

## КОСТНЫЙ ЛЕОНТИАЗ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ларюков А.В.<sup>1,2,3</sup>, Ларюкова Е.К.<sup>1,2</sup>, Губайдуллина Ф.Ф.<sup>1</sup>, Мазитова З.Ф.<sup>1</sup>,  
Тимерзянова А.М.<sup>1</sup>, Хасанов М.З.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский Тракт, 31

<sup>2</sup> Казанская государственная медицинская академия; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36

<sup>3</sup> Казанский государственный медицинский университет; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

✉ Ларюков Андрей Викторович, [larioukov@mail.ru](mailto:larioukov@mail.ru), +79600324296

### РЕФЕРАТ

Костный леонтиаз (львиный лик) — специфическая форма гиперостоза костей мозгового и лицевого черепа, которое зачастую приводит к обезображиванию. Термин «леонтиаз» является сборным понятием. Изменения чаще обусловлены фиброзной дисплазией, но может наблюдаться при болезни Педжета, болезни Реклингхаузена и при почечной остеодистрофии (синдром Сигликера).

В статье представлены сравнительные клиничко-анатомические и лабораторные показатели, имеющие значение при выявлении причины костного леонтиаза. Так же представлены данные о характере рентгенологических изменений в костях черепа при вышеперечисленных заболеваниях, подходы к дифференциальной рентгенодиагностике и выбору дальнейшей диагностической тактики.

Приведенное наблюдение подчеркивает важное значение рентгенологического исследования, особенно в случаях первичной рентгенодиагностики, оценки характера изменений в костях черепа у больных с костным леонтиазом.

**Ключевые слова:** костный леонтиаз, рентгенодиагностика, дифференциальная диагностика

**Для цитирования:** Ларюков А.В., Ларюкова Е.К., Губайдуллина Ф.Ф., Мазитова З.Ф., Тимерзянова А.М., Хасанов М.З. Костный леонтиаз. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):87-91.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-87-91>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА | DIAGNOSTIC RADIOLOGY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-87-91>

## LEONTIASIS OSSEA

Andrey V. Laryukov<sup>1,2,3</sup>, Elena K. Laryukova<sup>1,2</sup>, Farida F. Gubaidullina<sup>1</sup>, Zulfiya F. Mazitova<sup>1</sup>,  
Aigul M. Timerzanova<sup>1</sup>, Marat Z. Hasanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Prof. M.Z.Sigal Republic Clinical Oncology Dispensary of Ministry of health of Tatarstan Republic; 31 Sibirskiy Trakt Str., Kazan, Russia, 420029

<sup>2</sup> Kazan State Medical Academy — a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36 Butlerova Str., Kazan, Russia, 420012

<sup>3</sup> Kazan State Medical University, 420012; 49 Butlerova Str., Kazan, Russia, 420012

✉ Andrey V. Laryukov, [larioukov@mail.ru](mailto:larioukov@mail.ru), +79600324296

### ABSTRACT

Leontiasis ossea (lion's face) is a specific form of hyperostosis of the bones of the cranial and facial skull, which often leads to disfigurement. The term leontiasis is a collective concept. Changes are most often caused by fibrous dysplasia, but can be observed in Peget's disease, Recklinghausen's disease and renal osteodystrophy (Siglyker syndrome).

The article presents comparative clinic-anatomical and laboratory parameters that are important in identifying the cause of leontiasis ossea. It also presents data on the nature of radiographic changes in the bones of the skull in the above diseases, approaches to differential radiographic diagnostics and the choice of further diagnostic tactics.

The above observation emphasizes the importance of radiographic examination, especially in cases of primary radiodiagnostics, assessment of the nature of changes in the bones of the skull in patients with leontiasis ossea.

**Key words:** leontiasis ossea, radiodiagnostics, differential diagnosis

**For citation:** Laryukov A.V., Laryukova E.K., Gubaidullina F.F., Mazitova Z.F., Timerzanova A.M., Hasanov M.Z. Leontiasis Ossea. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):87-91. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-87-91>

Термин Leontiasis ossea (леонтиаз, «львиный лик») впервые предложил R. Virchow (1864) [цитируется по Косинской Н.С. 1973] [1], отмечая, что этот термин подчеркивает внешние особенности лица, возникающие при различных заболеваниях. Кости черепа, в большей степени лицевого, разрастаются, лицо расширяется и уплощается.

«Leontiasis ossea» — специфическая форма гиперостоза (краниосклероза и гемикраниоза). Кости мозгового и лицевого черепа «разрастаются», сдавливая и заполняя естественные полости и отверстия, что влечет за собой обезображивание лица. Поражение чаще одностороннее, а при двусторонней локализации — несимметричное [2].

Leontiasis ossea является не нозологической формой, а сборным понятием. В подавляющем большинстве случаев это черепная локализация фиброзной дисплазии, но может также встречаться при деформирующей остеодистрофии (болезни Педжета), гиперпаратиреодной остеодистрофии (болезни Реклингхаузена) и при почечной остеодистрофии (вторичной гиперпаратиреодной остеодистрофии, синдром Сигликера). Патологоанатомические и рентгенологические изменения соответствуют тому типу патологического процесса, который лежит в основе каждого конкретного случая [3].

Практический интерес представляет сравнительная клинко-рентгенологическая характеристика различных патологических процессов, приводящих к развитию Leontiasis ossea. Этот вопрос является актуальным, так как в ряде случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику между болезнью Педжета, фиброзной дисплазией и гиперпаратиреодной остеодистрофией [4]. При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать клинко-anamнестические, лабораторные данные и результаты рентгенологического исследования.

*Фиброзная дисплазия* — процесс, связанный с нарушением развития скелета, при котором остеобластическая мезенхима утрачивает способность преобразовываться в хрящевую и костную ткань и замещается фиброзной тканью. Различают монооссальную, полиоссальную и черепно-лицевую форму фиброзной дисплазии, при последней форме поражается несколько костей черепа [5, 6].

Фиброзная дисплазия — врожденный диспластический процесс, проявляется чаще в детском возрасте. Нередко, со слов больных, в качестве причины указывается травма. Характерно медленное развитие процесса. Болевая симптоматика отсутствует, общее состояние не изменено, биохимические показатели крови без особенностей. На первый план выступают косметические изменения. Однако в связи с медленным нарастанием изменений пациенты «свыкаются» с ними. При черепно-лицевой форме фиброзной дисплазии в процесс вовлекаются височно-орбитальные области — наружный отдел орбиты, лобный отросток скуловой кости, скуловой отросток лобной кости. При переходе на мозговой череп в процесс вовлекаются лобная и теменная кость. Процесс может быть, как односторонним, так и двусторонним. В случае двустороннего поражения характерно асимметричное поражение. Нередко поражается нижняя челюсть [1].

При рентгенологическом исследовании для черепно-лицевой формы фиброзной дисплазии характерен фиброзно-склеротический и гиперости-

ческий характер изменений костной структуры. На фоне преобладающего склероза могут выявляться нечетко ограниченные очаги деструкции с симптомом «матового стекла» [7]. Деформация обычно носит диффузный характер, наблюдается расширение диплоического слоя с бухтообразным выпячиванием наружной пластинки и незначительными изменениями внутренней. Придаточные пазухи носа уменьшаются, заполняются костной тканью, теряют воздушность (в отличие от болезни Педжета и гиперпаратиреодной остеодистрофии). Подобные изменения обнаруживаются у взрослых пациентов, когда возникают головные боли [8]. При поражении нижней челюсти определяется деформация, утолщение одной половины. Процесс распространяется кнаружи, нижний край челюсти неровный, бугристый. На фоне преобладающего остеосклероза могут выявляться участки ячеистой перестройки костной структуры.

*Болезнь Педжета* (деформирующая остеодистрофия) — метаболическая патология, при которой нарушается равновесие резорбции остеокластов и активности остеобластов, что приводит к патологическому ремоделированию грубоволокнистой, чрезмерно васкуляризованной костной ткани [9].

Болезнью Педжета страдают в большинстве случаев пожилые мужчины. Процесс преимущественно (85 % случаев) имеет полиоссальный характер. Поражаются длинные трубчатые кости нижних конечностей, которые искривляются и укорачиваются, могут наблюдаться патологические переломы.

Череп при болезни Педжета поражается либо изолированно, либо в сочетании с другими костями скелета. Отмечается увеличение размеров и формы головы и лица, головные боли, снижение слуха [10]. При лабораторном исследовании отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы и ее костной фракции в сыворотке крови, увеличение содержания С и N-телопептидов в крови, увеличение выделения с мочой оксипролина [11].

При рентгенологическом исследовании черепа обращает на себя внимание увеличение размеров черепа, преимущественно передне-заднего. Наружная и внутренняя пластинки утолщены. В проекции диплоического слоя отмечается бесструктурный рисунок за счет участков остеопороза и участков склероза неправильной округлой формы. Контур наружной пластинки становится волнистым. Костный рисунок смазан, густорасположенные пятнистые уплотнения напоминают «хлопья ваты» или «курчавую голову». Придаточные пазухи увеличены за счет повышения пневматизации [12, 13].

*Гиперпаратиреодная остеодистрофия* — болезнь Реклингхаузена, заболевание связано с усилением функции паращитовидных желез с выделением паратгормона, что приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и перестройке костной структуры. Паратгормон высвобождает кальций из основного депо — костей, что приводит к декальцинации [13].

Гиперпаратиреодная остеодистрофия встречается в возрасте 30–40 лет, женщины болеют в 2–3 раза чаще мужчин. Пациентов беспокоят боли в костях, деформация конечностей, челюстей, возможны патологические переломы. Иногда на первый план выступает симптом двусторонней почечно-каменной болезни.

При лабораторных исследованиях определяется повышение уровня общего кальция в сыворотке крови в 2 раза и более и понижение фосфора.

Частота поражения скелета при гиперпаратиреодной остеодистрофии достигает 91 %. Наиболее часто поражаются кости таза, длинные трубчатые кости, кости черепа. Поражение костей черепа относится к числу наиболее частых (до 89,6 %), но во всех случаях сочетается с изменениями в других отделах скелета [14].

При рентгенологическом исследовании выявляется диффузный остеопороз, деформация длинных трубчатых костей, расширение костномозгового канала, наличие солитарных или множественных, сливающихся между собой костных кист.

При поражении черепа в костях свода на фоне остеопороза, который имеет характер крупнозернистой перестройки, выявляются кистоподобные просветления различных размеров и формы с деформацией и вздутием пораженного участка и наличием экстраоссального компонента. Наружная и внутренняя костные пластинки истончены, неоднородные. Нередко наблюдается смазанность рельефа внутренней пластинки крыши черепа [15, 16].

Нередко наблюдаются изменения в лицевом черепе, чаще в нижней челюсти и скуловых костях. Выявляется диффузный остеопороз или «зернистая» перестройка костной структуры. Характерным для поражения верхней и нижней челюсти при гиперпаратиреодной остеодистрофии является наличие эпюлиды (кистоподобные образования, напоминающие гигантоклеточную опухоль или адантиному). На рентгенограмме эпюлиды представлены очагами деструкции костной ткани неправильной округлой формы с четкими контурами, размером до 5–6 см, которые вызывают вздутие кости [17].

*Уремический костный леонтиаз* (синдром Сагликера).

Деформация черепа, верхней и нижней челюсти может наблюдаться у больных с хроническими заболеваниями почек и выраженной уреимией как проявление почечной остеодистрофии. В основе изменений в скелете лежат нарушения фосфорно-кальциевого обмена с развитием вторичного гиперпаратиреоза.

При рентгенологическом исследовании изменения костной структуры аналогичны таковым при первичной гиперпаратиреодной остеодистрофии. При поражении нижней челюсти отмечается деформация, вздутие за счет неоднородных очагов деструкции, возможно ячеистого характера, кортикальный слой истончен [18, 19].

### **Клиническое наблюдение**

Мужчина 60 лет обратился по месту жительства к терапевту по поводу головных болей и к стоматологу с целью протезирования зубов. Направлен на рентгенографию черепа. Выявлены изменения в костях свода черепа и нижней челюсти. Поступил в РКОД МЗ РТ им проф. М.З. Сигала с предварительным диагнозом: Множественные остеомы черепа и нижней челюсти.

При осмотре отмечается двусторонняя несимметричная деформация головы и лица (теменной и скуловой области справа и нижней челюсти слева). Пальпируются плотные неподвижные безболезненные образования, связанные с костью.

Со слов пациента, эти образования впервые заметили в возрасте 5 лет, связывает с травмой. Образования медленно увеличивались в размерах, приводя к деформации черепа и лица. По поводу косметических изменений к врачу не обращался.

Проведено УЗИ мягких тканей и л/узлов шеи. Очаговой патологии и увеличения шейных л/узлов не выявлено.

Проведена краниография и рентгенография нижней челюсти, рентгеновская компьютерная томография.

Обращает внимание деформация костей свода черепа, лицевого черепа, нижней челюсти. Кости свода утолщены за счет гиперостатических изменений. Преобладает диффузный склероз, выпячивание наружной пластинки с бугристыми четкими наружными контурами. Нижняя челюсть утолщена, преимущественно справа, нижний край неровный, бугристый, контуры четкие, структура однородно уплотнена.

По данным остеосцинтиграфии отмечается повышенное накопление радиофармпрепарата в костях черепа.

Отклонений при биохимическом исследовании крови не выявлено.

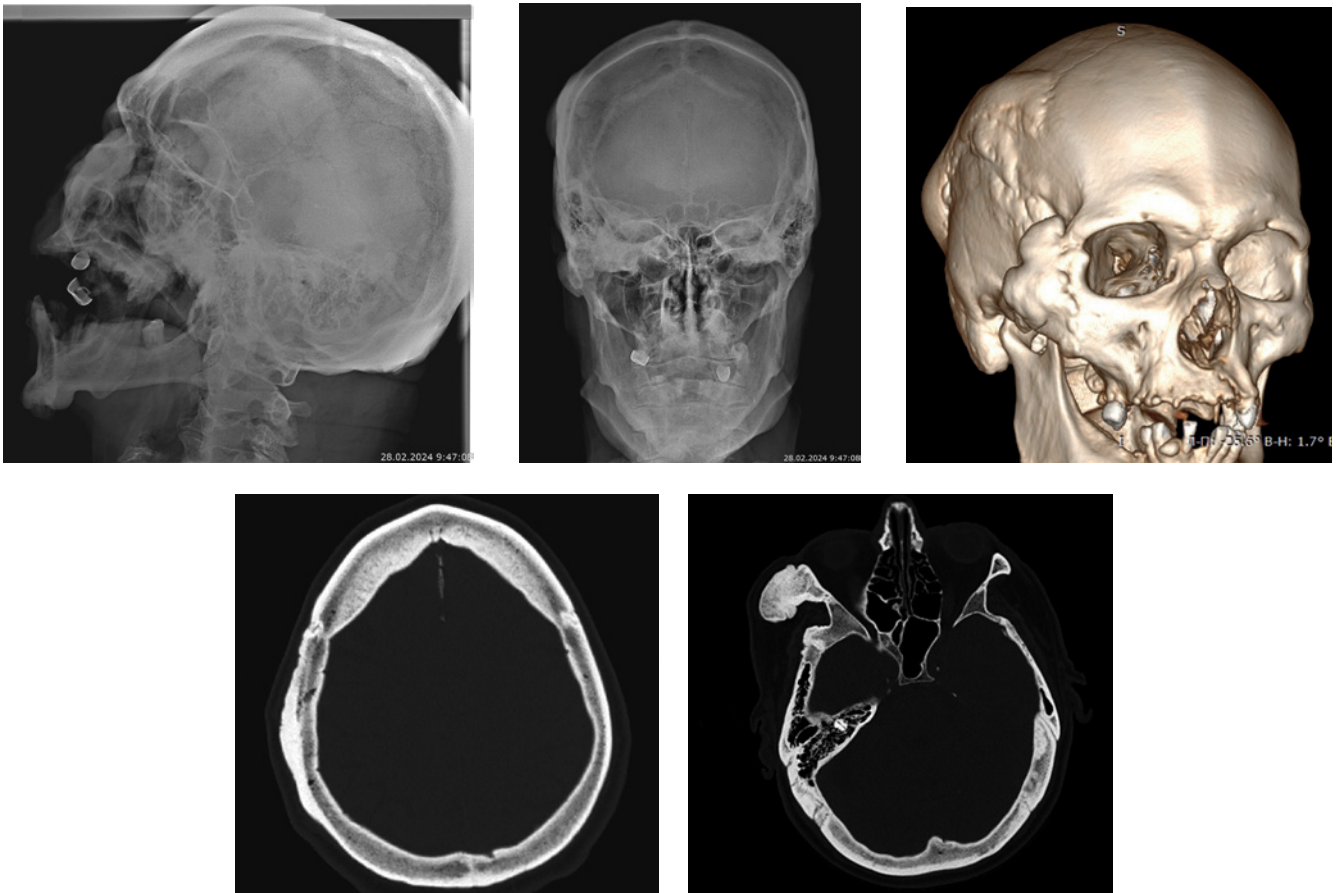


Рис. 1. Рентгенография и РКТ черепа. Костный леонтиаз  
Fig. 1. Radiography and CT scan of the skull. Leontiasis ossea

## Заключение

Анализ данных литературы и собственные наблюдения позволяют утверждать о значимости рентгенологических методов исследования в диагностике, а главное, в выявлении причины такой не часто встречающейся патологии, как костный леонтиаз.

Адекватная оценка характера рентгенологических изменений с учетом анамнестических и клинико-лабораторных данных способствует уточнению диагноза, либо является направляющим фактором для выбора диагностической тактики.

## Список литературы / References

1. Косинская НС. Фиброзная дисплазия скелета. Медицина. Ленинград. 1973:458.  
Kosinskaya NS. Fibrous skeletal dysplasia. Medicine. Leningrad. 1973:458. (In Russ.)
2. Литваковская ГА. Рентгенодиагностика некоторых форм костного леонтиаза. Вестник рентгенологии и радиологии. 1966;3:23.  
Litvakovskaya GA. X-ray diagnostics of certain forms of bone leontiasis. Bulletin of Radiology and Nuclear Medicine. 1966;3:23. (In Russ.)
3. Chang J, Som P, Lawson W. Unique imaging findings in the facial bones of renal osteodystrophy. American Journal of Neuroradiology. 2007;28:608-9.
4. Башкова ИБ, Николаев НС, Безлюдная НВ, Кичигин ВА. Диагностические аспекты костной болезни Педжета в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):690-7.  
Bashkova IB, Nikolaev NS, Bezlyudnaya NV, Kichigin VA. Diagnostic aspects of Paget's disease of bone in clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):690-7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-690-697>
5. Leet A, Chebli C, Kushner H. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia. J. Bone Minerres. 2004;19:571-577.
6. Maramatom B. Leontiasis ossea and post traumatic cervical cord contusion in polyostotic fibrous dysplasia. Head Face Med. 2006;2:24.
7. Кугушев АЮ, Лопатин АВ, Ясонов АВ и др. Фиброзная дисплазия челюстно-лицевой области: клинико-рентгенологический анализ 15-летнего опыта. Диагностика и лечение опухолей головы и шеи. 2018;8.3:12-20.  
Kugushev AYu, Lopatin AV, Yasonov AV, et al. Fibrous dysplasia of the maxillofacial area: a 15-year retrospective study. Head and Neck Tumors (HNT). 2018;8(3):12-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-3-12-20>
8. Федорова АВ, Бярна ИИ, Блудов АВ, и др. Фиброзная дисплазия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;(3-4):3-11.  
Fedorova AV, Byarna II, Bludov AB, et al. Fibrous dysplasia. Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin. 2014;(3-4):3-11. (In Russ.)
9. Иванов СА, Журавский СГ. Поражение височной кости при костной болезни Педжета как причина тугоухости у лиц

- пожилого и старческого возраста. Российский семейный врач. 2018;22(4):25-30.
- Ivanov SA, Zhuravskij SG. The defeat of the temporal bone in Paget's disease as a cause of hearing loss in elderly and senile age. Russian Family Doctor. 2018;22(4):25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RFD2018425-30>
10. Рожинская ЛЯ. Болезнь Педжета. Остеопороз и остеопатия. 2007;10.2:29-31.  
Rozhinskaya LYa. Paget's disease. Osteoporosis and Bone Diseases.. 2007;10.2:29-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2007229-31>
11. Башкова ИБ, Николаев НС, Безлюдная НВ, Кичигин ВА. Диагностические аспекты костной болезни Педжета в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;6:690-7.  
Bashkova IB, Nikolaev NS, Bezlyudnaya NV, Kichigin VA. Diagnostic aspects of Paget's disease of bone in clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):690-7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-690-697>
12. Михайлов МК, Володина ГИ, Ларюкова ЕК. Дифференциальная диагностика заболеваний костей и суставов. Казань. 1988:166.  
Mihajlov MK, Volodina GI, Laryukova EK. Differential Diagnosis of Bone and Joint Diseases. Kazan'. 1988:166. (In Russ.)
13. Рейзер М. Лучевая диагностика костно-мышечной системы (перевод с английского). 2011:384.  
Reyzer M. Radiation Diagnostics of the Musculoskeletal System. 2011:384.
14. Малыгина ОЯ, Шехтман АХ, Климушкин АВ. Гиперпаратиреоз. Клинический случай. Особенности лучевой диагностики. Оренбургский медицинский вестник. 2019;7.1(25):47-52.  
Malygina OYa, Shekhtman AH, Klimushkin AV. Hyperparathyroidism. Clinical Case. Features of Radiation Diagnosis. Orenburg Medical Herald. 2019;7.1(25):47-52. (In Russ.)
15. Спузяк МИ, Цариковская НГ, Ткач ФС. Рентгенологическая симптоматика поражения черепа при гиперпаратиреозной остеодистрофии. Вестник рентгенологии и радиологии. 1983;3:12-8.  
Spuzyak MI, Carikovskaya NG, Tkach FS. X-ray symptoms of skull damage in hyperparathyroid osteodystrophy. Bulletin of Radiology and Nuclear Medicine. 1983;3:12-8. (In Russ.)
16. Башков АН, Кондаков АК, Есин ЕВ и др. Гиперпаратиреозная остеодистрофия в дифференциальном диагнозе литического поражения скелета (серия клинических наблюдений). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021;3:83-91. <https://doi.org/10.26269/ct9n-fm39>  
Bashkov AN, Kondakov AK, Esin EV, et al. Hyperparathyroid osteodystrophy in differential diagnosis of lytic bone lesion (case series). Kremlin Medicine Journal. 2021;3:83-91.
17. Praveen A, Thriveni R. Maxillary and mandibular hyperparathyroidism. Natl. S. Maxillofacial Surgery. 2012;3.1:51-4.
18. Волгина ГВ. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D. Нефрология и анализ. 2004;2:116-24.  
Volgina G.V. Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. The treatment with active metabolites of vitamin D. Nephrology and Dialysis. 2004;6(2):116-26. (In Russ.)
19. Лейсле АК, Можнегуц СВ, Ушаков АВ. Костный леонтиаз: Клиническое наблюдение и обзор литературы. Медицинская визуализация. 2011;2:65-7.  
Lejsle AK, Mozhneguc SV, Ushakov AV. Leontiasis ossea: Clinical Case and the Review of Literature. Medical Visualization. 2011;2:65-7. (In Russ.)

#### Вклад авторов

Ларюков А.В.: концепция и план исследования, сбор данных, анализ данных, подготовка рукописи.

Ларюкова Е.К.: концепция исследования, анализ данных и выводы, составление черновика рукописи, критический просмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Губайдулина Ф.Ф.: сбор данных, анализ данных, подготовка рукописи.

Мазитова З.Ф.: сбор данных, анализ данных, подготовка рукописи.

Тимерзянова А.М.: сбор данных, анализ данных, подготовка рукописи.

Хасанов М.З.: сбор данных, анализ данных, подготовка рукописи.

#### Authors' contributions

Andrey V. Laryukov: contribution to the concept and design of the study, contribution to data collection, contribution to data analysis, contribution to the preparation of the manuscript.

Elena K. Laryukova: contribution to the concept of the study, contribution to data analysis and conclusions, drafting of the manuscript, critical revision for valuable intellectual content.

Farida F. Gubaidullina: contribution to data collection, contribution to data analysis, contribution to the preparation of the manuscript.

Zulfiya F. Mazitova: contribution to data collection, contribution to data analysis, contribution to the preparation of the manuscript.

Aigul M. Timerzanova: contribution to data collection, contribution to data analysis, contribution to the preparation of the manuscript.

Marat Z. Hasanov: contribution to data collection, contribution to data analysis, contribution to the preparation of the manuscript.

#### Information about the authors

Andrey V. Laryukov, <https://orcid.org/0000-0002-4021-7648>

Elena K. Laryukova, <https://orcid.org/0000-0003-3536-7235>

Farida F. Gubaidullina, <https://orcid.org/0000-0002-4970-5605>

Zulfiya F. Mazitova, <https://orcid.org/0000-0001-7160-8855>

Aigul M. Timerzanova, <https://orcid.org/-0001-4645-824X>

Marat Z. Hasanov, <https://orcid.org/0000-0001-5164-4648>

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: 22.05.2025.

Принята к публикации: 10.07.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: 22.05.2025.

Accepted for publication: 10.07.2025.

Published online: 26.09.2025.

## ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ИСТОЧНИКОВ ЭКСТРАПЕЧЕНОЧНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ПЕЧЕНИ: ОПЫТ 126 ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ВЫПОЛНЕННЫХ НА БАЗЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

Акинфеев В.В.✉, Орехов В.Ф.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»; Белоруссия, 223040 Минский район, аг. Лесной

✉ Владимир Владимирович Акинфеев, vladimirakin@hotmail.com, +375 29 7583034

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Представить опыт выполнения химиоэмболизаций экстрапеченочных источников кровоснабжения злокачественных опухолей печени выполненных на базе одного онкологического центра.

**Материалы и методы:** У 69 пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и другими злокачественными опухолями печени выполнено 126 трансартериальных химиоэмболизаций экстрапеченочных артерий, участвующих в кровоснабжении опухолей. В 77 (61,9 %) случаях при химиоэмболизации использовались микросферы, выделяющие химиопрепарат (DEM-TACE), в 45 (35,7 %) выполнялась традиционная химиоэмболизация эмульсией липиодола и химиопрепарата (сTACE) и в 4 (3,2 %) эмболизационным агентом были микросферы без химиопрепарата. В 78 (61,9 %) случаях трансартериальная химиоэмболизация экстрапеченочных источников кровоснабжения (ТАХЭ ЭИК) опухолей выполнялась одновременно с трансартериальной химиоэмболизацией ветвей печеночной артерии (ТАХЭ ПА). ТАХЭ одного ЭИК осуществлена в 100 (79,4 %), двух — в 24 (19 %) и трех — в 2 (1,6 %) случаях. Источниками экстрапеченочного кровоснабжения опухолей были ветви следующих артерий: правая нижняя диафрагмальная — 71 (56,3 %), пузырная — 23 (18,3 %), 18 (14,3 %) — сальниковая, 10 (7,9 %) — нижние правые межреберные, 7 (5,6 %) — левая нижняя диафрагмальная, 4 (3,2 %) — правая и левая внутренние грудные, 4 (3,2 %) — желудочно-двенадцатиперстная, 3 (2,4 %) — левая желудочная, 3 (2,4 %) — верхняя брыжеечная артерия, 3 (2,4 %) — капсулярная правой почки, 3 (2,4 %) — правая нижняя надпочечниковая, 1 (1,6 %) — правая средняя надпочечниковая и 1 (1,6 %) — первая правая поясничная артерия.

**Результаты и обсуждение:** После ТАХЭ ЭИК опухолей печени было 14 (11,1 %) осложнений. Выраженный болевой синдром с иррадиацией боли в правое надплечье после ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии наблюдался 10 раз (3а степень — 6, 2 степень — 4, по классификации CIRSE), перманентная эритема кожи в зоне кровоснабжения артерий — 4 раза (4 степень по CIRSE) после ТАХЭ ветвей правых межреберных, правой внутренней грудной артерии и левой желудочной артерии. У 36 пациентов с ГЦР, лечившихся только методом ТАХЭ, показатели общей выживаемости от момента первой ТАХЭ ЭИК составили: медиана 13,7 месяцев, 6-месячная выживаемость — 72,2±7,5 %, 1-годичная — 55,6±8,3 %, 2-летняя — 26,7±7,5 %, 3-летняя — 17,8±6,5 % и 5-летняя — 11,9±5,5 %. Медиана общей выживаемости от момента первой ТАХЭ составила 20,9 месяцев, 6-месячная выживаемость — 77,8±6,9 %, 1-годичная — 72,2±7,5 %, 2-летняя — 38,9±8,1 %, 3-летняя — 30,6±7,7 % и 5-летняя — 18,5±6,6 %.

На основании собственного опыта и данных литературы проведен обзор всех возможных осложнений и способов по их минимизации. Рассмотрены причины возникновения экстрапеченочного кровоснабжения и методы диагностики. Акцент сделан на возможность проведения не только сTACE, но и DEM-TACE. Особенностью нашей работы явилось относительно большое число пациентов с метастазами в печени, в отличие от литературных данных, основанных на анализе результатов лечения только ГЦР.

**Заключение:** Экстрапеченочное кровоснабжение опухолей печени часто встречается при опухолях большого размера, периферической локализации и после повторных ТАХЭ, может наблюдаться не только при ГЦР, но и при других злокачественных опухолях печени, в том числе и гиповаскулярных. ТАХЭ ЭИК позволяет продолжить лечение опухолей печени эндоваскулярным методом и улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, злокачественные опухоли печени, химиоэмболизация, экстрапеченочное кровоснабжение, паразитическое кровоснабжение

**Для цитирования:** Акинфеев В.В., Орехов В.Ф. Химиоэмболизация источников экстрапеченочного кровоснабжения при злокачественных опухолях печени: опыт 126 вмешательств, выполненных на базе одного центра. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):92-108.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-92-108>

## CHEMOEMBOLIZATION FOR MALIGNANT HEPATIC TUMORS SUPPLIED BY EXTRAHEPATIC FEEDERS: SINGLE-CENTER EXPERIENCE OF 126 INTERVENTIONS

Vladimir V. Akinfeyev✉, Vitaly F. Orekhov

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus; 223040 Lesnoy, Minsk district, Belarus

✉ Vladimir V. Akinfeyev, vladimirakin@hotmail.com, +375 29 7583034

### ABSTRACT

**Purpose:** To present the experience of chemoembolizations of extrahepatic feeders to malignant hepatic tumors performed in a single oncological center.

**Materials and methods:** One hundred and twenty six transarterial chemoembolizations (TACE) were performed in 69 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and other malignant hepatic tumors. Chemoembolization with drug-eluting microspheres (DEM-TACE) was performed in 77 (61.9 %) cases, conventional chemoembolization with lipiodol/chemotherapeutic drug emulsion (cTACE) in 45 (35.7 %) and bland embolization in 4 (3.2 %). TACE of extrahepatic feeders (TACE EHF) was carried out with TACE of hepatic artery branches at the same session in 78 (61.9 %) cases. TACE of single EHF was performed in 100 (79.4 %) cases, two feeders in 24 (19 %) and three in 2 (1.6 %). The branches of following arteries were EHF to the tumors: inferior phrenic artery 71 (56.3 %), cystic artery — 23 (18.3 %), omental branch from the gastroepiploic artery — 18 (14.3 %), inferior right intercostal arteries — 10 (7.9 %), left inferior phrenic artery — 7 (5.6 %), right and left internal thoracic arteries — 4 (3.2 %), gastroduodenal artery — 4 (3.2 %), left gastric artery — 3 (2.4 %), superior mesenteric artery — 3 (2.4 %), right renal capsular artery — 3 (2.4 %), right inferior adrenal artery — 3 (2.4 %), right middle adrenal artery — 1 (1.6 %) and right first lumbar artery — 1 (1.6 %) case.

**Results and discussion:** After TACE EHF to hepatic tumors 14 (11.1 %) complications occurred. Severe pain with irradiation to the right shoulder was observed in 10 procedures after TACE of the inferior phrenic artery (Grade 3 a — 6, Grade 2 — 4 cases according to CIRSE Classification System for Complications). Permanent skin erythema in the area supplying by an artery (grade 4) took place in 4 cases after TACE of the right intercostal arteries, right internal thoracic artery and left gastric artery branches. In the group of 36 patients with HCC treated only by TACE median overall survival from the time of first TACE EHF was 13.7 months, overall cumulative survival rates were 72.2±7.5 % (at 6 months), 55.6±8.3 % (at 1 year), 26.7±7.5 % (at 2 years), 17.8±6.5 % (at 3 years), 11.9±5.5 % (at 5 years). Median overall survival from the time of first TACE was 20.9 months, overall cumulative survival rates were 77.8±6.9 % (at 6 months), 72.2±7.5 % (at 1 year), 38.9±8.1 % (at 2 years), 30.6±7.7 % (at 3 years), 18.5±6.6 % (at 5 years).

Based on own experience and literature data a review of all possible complications and techniques to avoid its was performed. Causes and imaging of extrahepatic blood supply were observed. The possibility to perform not only cTACE but DEM-TACE too was emphasized. The feature of our group was the presence of a relatively large number of patients with hepatic metastases in contrast to literature data based on analysis of treatment outcomes only of HCC.

**Conclusion:** Extrahepatic blood supply to hepatic tumors is frequently encountered in large tumors, peripherally located tumors and after repeated TACE. It can be observed not only in HCC but in other hepatic tumors even hypovascular ones. TACE EHF allows to continue endovascular management of hepatic tumors and to improve treatment outcomes.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, malignant hepatic tumors, chemoembolization, extrahepatic blood supply, parasitic blood supply

**For citation:** Akinfeyev V.V., Orekhov V.F. Chemoembolization for Malignant Hepatic Tumors Supplied by Extrahepatic Feeders: Single-Center Experience of 126 Interventions. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):92-108. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-92-108>

Лечение гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) остается актуальной проблемой современной онкологии. В Российской Федерации в 2023 г. зарегистрировано 10412 новых случаев ГЦР и рака внутрипеченочных желчных протоков, умерло по этой причине 6382 человека. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности составили 3,76 на 100 тыс. населения и 3,86 на 100 тыс. населения соответственно [1]. В Республике Беларусь в 2023 г. зарегистрировано 581 новый случай ГЦР и рака внутрипеченочных желчных протоков, умерло по этой причине 456 человек. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности составили 3,4 на 100 тыс. населения и 2,6 на 100 тыс. населения соответственно [2]. В 2022 г. в мире рак печени занял 6-е место в структуре онкологической заболеваемости (4,3 %) и 3-е в структуре смертности от злокачественных опухолей (7,8 %) [3].

На протяжении последних 40 лет в качестве одного из основных методов лечения ГЦР утвердилась трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Это связано с высокой ее эффективностью в качестве паллиативного метода лечения и значительной долей ГЦР, при котором на момент установления диагноза невозможно применить радикальные методы лечения, такие как трансплантация печени, резекция печени и различные методики абляции опухолей. Место ТАХЭ в лечении ГЦР определено в глобально принятой стратегии лечения ГЦР BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [4].

Гораздо более частым, чем ГЦР, является метастатическое поражение печени. Гематогенные метастазы в печени могут наблюдаться в 60 % случаев колоректального рака (КРР). Часто метастазируют в печень злокачественные нейроэндокринные опухоли (НЭО) абдоминальной локализации, меланома хориоидеи, рак желудка. На практике можно наблюдать метастазы в печени из первичных опухолей любой локализации. Не следует забывать и о второй по частоте первичной злокачественной опухоли печени — периферической холангиокарциноме. ТАХЭ может эффективно применяться и применяется при этих опухолях, хотя ее эффективность сопоставима с современными схемами химиотерапии [5].

Анатомическим базисом ТАХЭ является двойное кровоснабжение печени — из печеночной артерии (около 20 %) и из воротной вены (около 80 %). Опухоли печени же кровоснабжаются практически исключительно из печеночной артерии. Таким образом, трансартериальное введение эмболизирующих агентов и химиопрепаратов позволяет достичь высокой концентрации последних в опухолях и обеспечить ишемический эффект за счет окклюзии артерий, питающих опухоли без значительного повреждения печеночной паренхимы. ТАХЭ при опухолях печени часто определяется как химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА), так как введение эмболизирующих субстанций производится в ветви печеночной артерии различно-

го порядка. ТАХЭ при опухолях печени является многократной операцией, сеансы повторяются через определенные интервалы времени либо по потребности, например при появлении новых опухолей либо при прогрессировании после длительной стабилизации.

На практике любой специалист, занимающийся ТАХЭ при опухолях печени, рано или поздно сталкивается с ситуацией наличия экстрапеченочного кровоснабжения опухолей печени. Под этим понимается кровоснабжение опухолей печени из артерий, не относящихся к системе печеночных артерий. Таковыми являются артерии рядом расположенных органов и структур, а иногда сосуд, питающий опухоль, может начинаться от артерии, расположенной на значительном удалении от печени. Во многих публикациях экстрапеченочное обозначается как паразитическое кровоснабжение опухолей печени [6–8]. Появление экстрапеченочного кровоснабжения в процессе лечения опухолей печени методом ТАХЭ влияет на эффективность лечения. Многие специалисты расценивают такую ситуацию как предел возможностей ТАХЭ. В других вариантах не производится целенаправленный поиск паразитических источников кровоснабжения, не предпринимаются попытки ТАХЭ этих сосудов. И то и другое, в конечном итоге, ведет к продолжению роста опухоли и уменьшению продолжительности жизни пациентов.

Химиоэмболизация экстрапеченочных источников кровоснабжения (ЭИК) опухолей печени возможна. Единичные публикации по этой теме могут охватывать опыт выполнения у сотен пациентов [9, 10], но большинство относится к небольшим ретроспективным сериям, а еще чаще к описанию отдельных случаев. В источниках в основном описывается спектр обнаруженных артерий, участвующих в экстрапеченочном кровоснабжении опухолей печени, возможность их химиоэмболизации и встречающиеся осложнения.

Учитывая важность технического аспекта ТАХЭ ЭИК опухолей печени, необходимость минимизации возможных осложнений, определения эффективности операций, а также отсутствие детальных публикаций по данной теме в русскоязычной медицинской литературе, авторы представляют свой опыт выполнения химиоэмболизаций экстрапеченочных (паразитических) артерий при злокачественных опухолях печени.

## Материалы и методы

Лечение методом ТАХЭ на базе нашего центра выполнено 1123 пациентам со злокачественными опухолями печени (всего 2307 сеансов). Из них у 69 (42 мужчины, 27 женщин, 18–81 года, средний воз-

раст  $59,4 \pm 12,3$  лет) пациентов в 126 случаях выполнялась химиоэмболизация и эмболизация артерий, участвующих в паразитическом кровоснабжении опухолей печени. У 47 пациентов был ГЦР, метастазы НЭО — у 8, метастазы КРР — у 4, метастазы почечно-клеточного рака (ПКР) — у 3, холангиоцеллюлярная карцинома — у 2, метастазы меланомы хориоидеи — у 2, метастазы кардиоэзофагеального рака — у 1, метастазы рака щитовидной железы — у 1, метастазы гемангиоэндотелиомы — у 1 пациента. Наличие экстрапеченочного кровоснабжения опухолей предполагалось при анализе данных компьютерной томографии (КТ) пациентов и подтверждалось выполнением селективной ангиографии вовлеченных артерий во время ТАХЭ.

У большинства — 44 (63,8 %) пациентов ТАХЭ ЭИК опухолей выполнялась 1 раз на протяжении лечения методом ТАХЭ, у 11 (15,9 %) — 2, у 7 (10,1 %) — 3, у 3 (4,3 %) — 4, у 1 (1,4 %) — 5, у 1 (1,4 %) — 6, у 1 (1,4 %) — 7, у 1 (1,4 %) — 8 раз. В 78 (61,9 %) случаях ТАХЭ ЭИК опухолей печени выполнялась одновременно с трансартериальной химиоэмболизацией ветвей печеночной артерии (ТАХЭ ПА), в остальных 48 (38,1 %) была отдельной операцией. Во время 77 (61,1 %) ТАХЭ вводились микросферы выделяющие химиопрепарат (DEM-TACE) (Hepasphere 31 (24,6 %), LifePearl 27 (21,4 %), DC Bead 19 (15,1 %)). В 45 (35,7 %) случаях выполнялась традиционная химиоэмболизация (с липиодолом) (сTACE). В 4 (3,2 %) случаях эмболизации вводились микросферы Bead Block (2 случая) и Embosphere (2 случая). Химиопрепаратом в 117 (92,9 %) случаях был доксорубин, в 5 (4 %) случаях у 2 пациентов с метастазами КРР — иринотекан. При 102 (81 %) ТАХЭ ЭИК опухолей применялась суперселективная катетеризация с помощью микрокатетера, который подводился в ветви артерий максимально близко к опухоли. В большинстве случаев — 100 (79,4 %) выполнялась ТАХЭ одного ЭИК, в 24 (19 %) — двух и в 2 (1,6 %) — трех во время одного сеанса ТАХЭ. Конечной точкой при эмболизации был стаз на уровне опухолевой васкуляризации.

## Экстрапеченочные источники кровоснабжения опухолей печени

### Правая нижняя диафрагмальная артерия

ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии выполнена в 71 (56,3 %) случае у 45 пациентов (ГЦР — 29, холангиокарцинома — 2, метастазы НЭО — 3, метастазы КРР — 4, метастазы меланомы хориоидеи — 2, метастазы — ПКР 2, метастазы гемангиоэндотелиомы — 1, метастазы рака щитовидной железы — 1, метастазы кардиоэзофагеального рака — 1 пациент). У 29 (64,4 %) правая нижняя

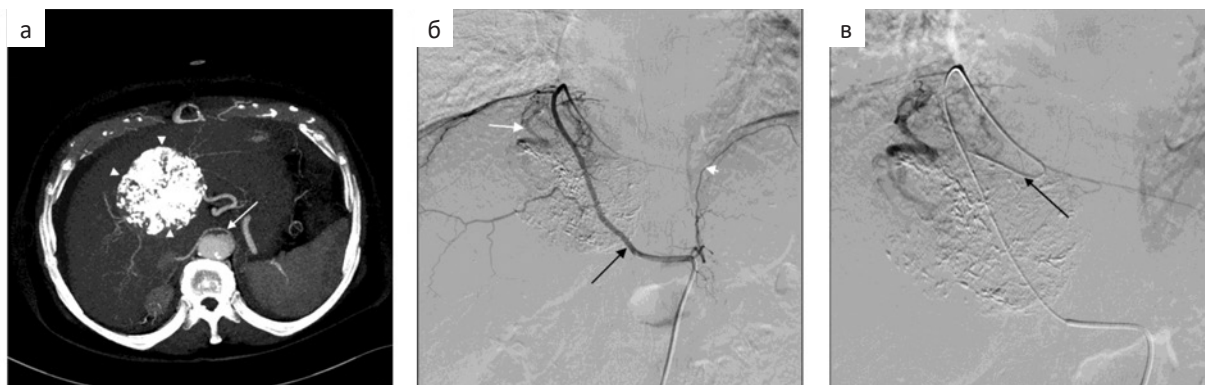


Рис. 1. Пациентка с ГЦР IVA сегмента печени после одного сеанса ТАХЭ. а — На аксиальной мультиплоскостной реконструкции (MPR) артериальной фазы компьютерной томографии (КТ) определяется правая нижняя диафрагмальная артерия, отходящая от аорты (стрелка). В опухоли депо липиодола после первой ТАХЭ ПА (наконечники стрелок); б — Ангиограмма правой нижней диафрагмальной артерии (черная стрелка) показывает наличие кровоснабжения опухоли (белая стрелка) из ветвей артерии. Левая нижняя диафрагмальная артерия (наконечник стрелки) не расширена, опухоль не кровоснабжает; в — Перед химиоэмболизацией микрокатетер (стрелка) установлен в ветви, кровоснабжающей опухоль

Fig. 1. A female patient with HCC in the liver segment IVA after one TACE session. а — Axial multiplanar reconstruction (MPR) of arterial phase computed tomography(CT) shows right inferior phrenic artery originating from an aorta (arrow). There is a dense lipiodol accumulation inside the tumor (arrowheads) after first TACE; б — Right inferior phrenic artery (black arrow) angiogram shows blood supply to the tumor (white arrow) from branches of the artery. Left inferior phrenic artery (arrowhead) isn't enlarged and doesn't feed the tumor; в — The microcatheter (arrow) is inserted into the branch supplying the tumor just prior to chemoembolization

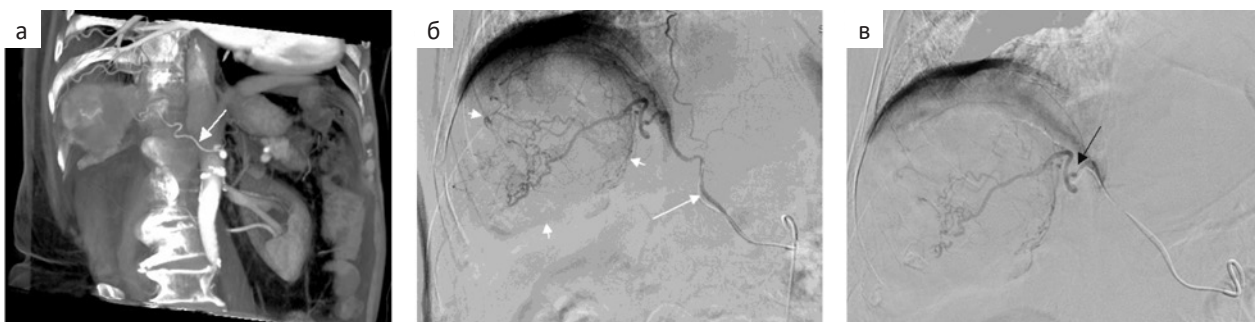


Рис. 2. Пациент с мультифокальным ГЦР. а — Косая реконструкция техники объемной визуализации (VRT) артериальной фазы КТ демонстрирует правую нижнюю диафрагмальную артерию (стрелка), начинающуюся от чревного ствола; б — При ангиографии через микрокатетер, установленный в правой нижней диафрагмальной артерии (стрелка), визуализируется гиперваскулярная опухоль (короткие стрелки) в правой доле печени; в — Перед химиоэмболизацией микрокатетер установлен в ветви (стрелка), кровоснабжающей опухоль

Fig. 2. A male patient with multinodular HCC. а — Volume rendering technique (VRT) oblique reconstruction of arterial phase CT demonstrates right inferior phrenic artery (arrow) originating from a celiac trunk; б — Right inferior phrenic artery (arrow) angiography through a microcatheter shows hypervascular tumor in the right hepatic lobe(short arrows); в — The microcatheter is introduced into the branch (arrow) supplying the tumor just prior to chemoembolization

диафрагмальная артерия отходила от аорты (рис. 1), у 11 (24,4 %) — от чревного ствола (рис. 2) и у 5 (11,1 %) — от правой почечной артерии (рис. 3). Для катетеризации артерии использовались диагностические катетеры с профилем 4-5F, с формой концевой изгиба Sidewinder 1-3, Cobra 1-3, Contra, Sphered hook. В 3 случаях были проблемы с катетеризацией, при отхождении артерии от чревного ствола (под острым углом). В таких ситуациях применялся катетер с изгибом Hepatica communis с рас-

щелиной, сделанной в собственной модификации по прототипу [11]. При 59 (83,1 %) ТАХЭ использовался микрокатетер, который устанавливался в ветви артерии, кровоснабжающие опухоль, либо по ходу артерии, максимально близко к ветвям, кровоснабжающим опухоль. В остальных случаях, когда микрокатетеров не было в наличии, химиоэмболизация выполнялась из ствола правой нижней диафрагмальной артерии через диагностический катетер.

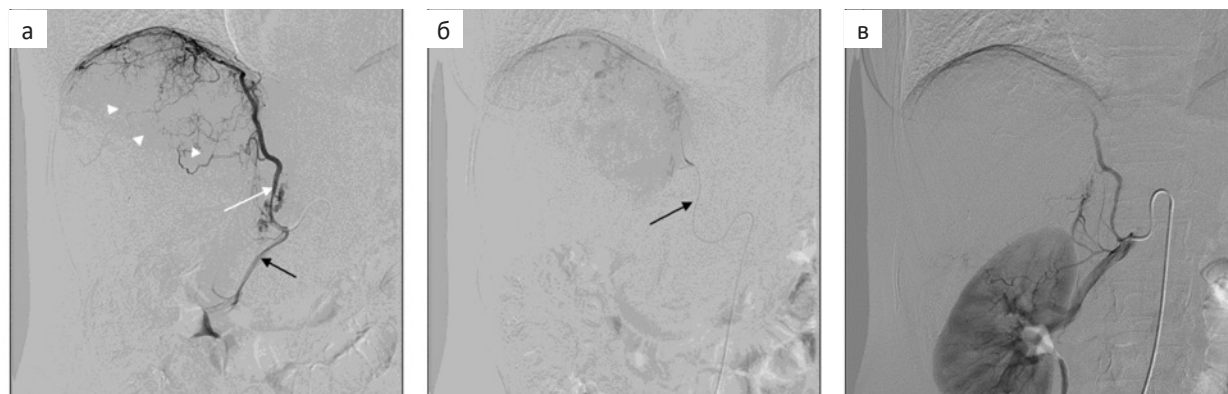


Рис. 3. Пациентка с мультифокальным ГЦР. а — Ангиограмма правой нижней диафрагмальной артерии (белая стрелка), начинающейся от правой почечной артерии (черная стрелка) показывает наличие паразитического кровоснабжения гипervasкулярной опухоли в правой доле печени (наконечники стрелок); б — Микрокатетер (стрелка) проведен по правой нижней диафрагмальной артерии максимально близко к ветвям, кровоснабжающим опухоль; в — Ангиограмма после химиоэмболизации показывает отсутствие контрастирования опухоли

Fig. 3. A female patient with multinodular HCC. а — Angiogram of the right inferior phrenic artery (white arrow) arising from a right renal artery (black arrow) shows a parasitic blood supply to the hypervasascular tumor in the right hepatic lobe; б — The microcatheter (arrow) is introduced into the right phrenic artery as close as possible to the branches supplying the tumor; в — Arteriogram after chemoembolization shows no tumor blush

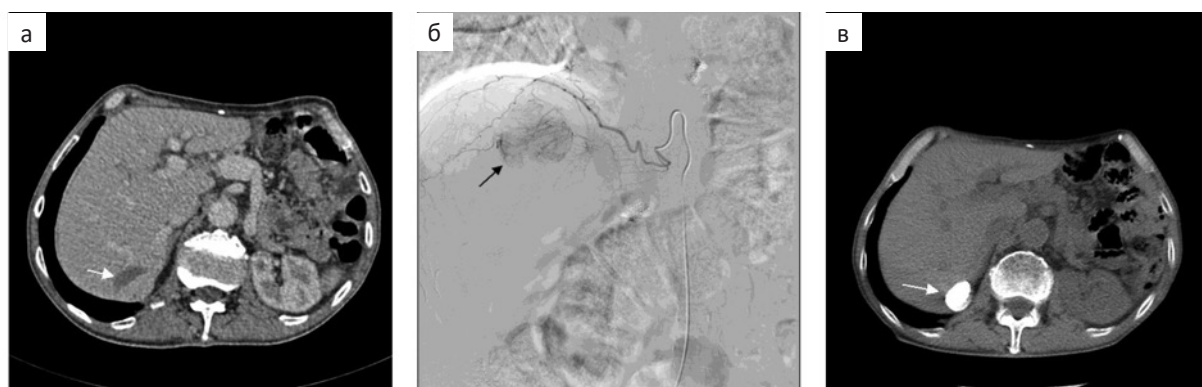


Рис. 4. Пациент с ГЦР VII сегмента печени размером 3 см. а — при контрольной КТ через 1 месяц после ТАХЭ ПА определяется некроз лишь половины опухоли (стрелка). Прилежащая к диафрагме часть опухоли продолжает контрастироваться; б — Ангиограмма правой нижней диафрагмальной артерии подтверждает паразитическое кровоснабжение опухоли (стрелка) из артерии; в — при контрольной КТ через 9 месяцев после ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии в опухоли интенсивное депо липиодол (стрелка)

Fig. 4. A male patient with HCC 3 cm in size in the liver segment VII. а — Follow-up CT a month after TACE of hepatic artery revealed necrosis of only half of the tumor (arrow). Part of the tumor adjacent to the diaphragm continues to uptake a contrast media; б — Inferior phrenic artery angiogram confirms parasitic blood supply to the tumor (arrow) from the artery; в — Follow-up CT 9 months after TACE of right inferior phrenic artery shows intensive lipiodol accumulation inside the tumor (arrow)

При 20 (28,2 %) химиоэмболизациях правой нижней диафрагмальной артерии выполнялась химиоэмболизация и других источников паразитического кровоснабжения (межреберные артерии — 6, левая нижняя диафрагмальная артерия — 4, пузырная артерия — 3, капсулярная артерия правой почки — 2, левая нижняя диафрагмальная и пузырная — 1, пузырная и сальниковая артерия — 1, правая нижняя надпочечниковая — 1, правая средняя надпочечниковая и левая желудочная артерия — 1 случай). Лишь у 7 (15,6 %) пациентов опухоли, ко-

торые кровоснабжались правой нижней диафрагмальной артерией, имели размер менее 5 см (рис. 4).

#### Левая нижняя диафрагмальная артерия

ТАХЭ левой нижней диафрагмальной артерии выполнена в значительно меньшем числе случаев — 7 (5,6 %) у 4 пациентов (ГЦР — 3, метастазы ПКР — 1 пациент). При 4 ТАХЭ одновременно эмболизировалась и правая нижняя диафрагмальная артерия (рис. 5), а в 1 случае правая нижняя диафрагмальная и пузырная артерии. Все опухоли ло-



Рис. 5. Пациент с множественными метастазами ПКР в печени. а — Нижняя диафрагмальная артерия, отходящая от чревного ствола делится на правую (белая стрелка), которая кровоснабжает гипervasкулярные метастазы в правой доле печени, и левую (черная стрелка), кровоснабжающую метастазы в левой доле печени; б — Микрокатетер введен в левую нижнюю диафрагмальную артерию перед химиоэмболизацией

Fig. 5. A male patient with multiple renal cell carcinoma liver metastases. a — Inferior phrenic artery originating from a celiac trunk is divided into right inferior phrenic artery (white arrow) feeding hypervasculare metastases in the right hepatic lobe and left inferior phrenic artery (black arrow) supplying metastases in the left hepatic lobe; б — The microcatheter is introduced into the left inferior phrenic artery just before chemoembolization

кализовались в левой доле печени. Во всех случаях применялся микрокатетер.

### Пузырная артерия

ТАХЭ пузырной артерии выполнена в 23 (18,3 %) случаях у 15 пациентов (ГЦР — 9, метастазы НЭО 4 и метастазы ПКР — 2 пациентов). Другие источники паразитического кровоснабжения, наряду с пузырной артерией, эмболизировались во время одного сеанса в 8 (34,8 %) случаях (правая нижняя диафрагмальная — 3, сальниковая — 2, правая нижняя диафрагмальная и левая нижняя диафрагмальная — 1, правая нижняя диафрагмальная и

сальниковая — 1, сальниковая и толстокишечная ветвь верхней брыжеечной артерии — 1). Пузырная артерия начиналась от правой печеночной артерии у всех пациентов. ТАХЭ выполнялась только при условии суперселективной катетеризации ветвей, кровоснабжающих опухоль, дистальнее сосудов, кровоснабжающих стенку желчного пузыря (рис. 6) с использованием микрокатетра.

### Сальниковая артерия

Сальниковая артерия, которая является ветвью правой желудочно-сальниковой артерии, была объектом ТАХЭ (в 1 случае эмболизации) 18 (14,3 %) раз

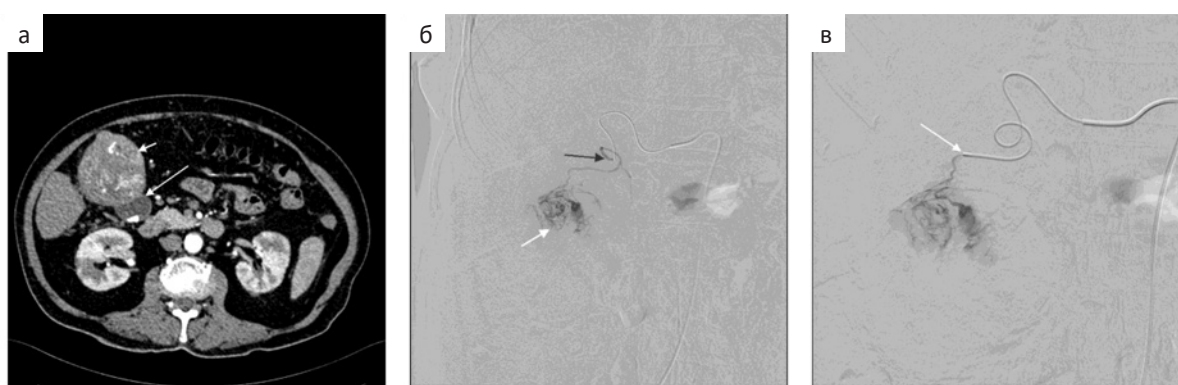


Рис. 6. Пациентка с мультифокальным ГЦР. а — В артериальную фазу КТ в V сегменте печени определяется гипervasкулярная опухоль (короткая стрелка), прорастающая (стрелка) в желчный пузырь; б — Ангиография через микрокатетер, установленный в пузырной артерии (черная стрелка), показывает участок опухоли (белая стрелка) получающий паразитическое кровоснабжение из ветви артерии; в — Перед химиоэмболизацией микрокатетер установлен в ветви (стрелка), кровоснабжающей опухоль, дистальнее ветвей питающих стенку желчного пузыря

Fig. 6. A female patient with multinodular HCC. a — Arterial phase CT shows a hypervasculare tumor (short arrow) in the liver segment V invading the gallbladder (arrow); б — Selective cystic artery (black arrow) angiography through a microcatheter shows part of the tumor (white arrow) receiving parasitic blood supply from a branch of the artery; в — The microcatheter is inserted into the branch feeding the tumor (arrow) distal to branches supplying a gallbladder wall before chemoembolization

у 12 пациентов (ГЦР — 10 и метастазы НЭО — 2 пациентов). Микрокатетер применялся для суперселективной катетеризации артерии во всех случаях (рис. 7). Другие артерии эмболизировались с салъниковой артерией во время одного сеанса 4 (22,2 %) раза (пузырная — 2, толстокишечная ветвь верхней брыжеечной артерии — 1, правая нижняя диафрагмальная и пузырная артерия — 1 случай).

### Межреберные артерии

ТАХЭ ветвей межреберных артерий выполнена в 10 (7,9 %) случаях у 4 пациентов (ГЦР — 3 и метастаз кардиоэзофагеального рака — у 1 пациента). В

паразитическом кровоснабжении опухолей печени участвовали ветви правых 9–11 межреберных артерий (рис. 8). Микрокатетер применялся в 6 (60 %) случаях. При 6 (60 %) ТАХЭ во время одного сеанса выполнялась ТАХЭ ветвей правой нижней диафрагмальной артерии. Три раза (30 %) эмболизировались ветви сразу двух межреберных артерий.

### Внутренние грудные артерии

ТАХЭ внутренних грудных артерий выполнена в 4 случаях (2 — правая внутренняя грудная, 2 — ветви левой внутренней грудной артерии) у 3 пациентов с ГЦР. Микрокатетер применялся дважды

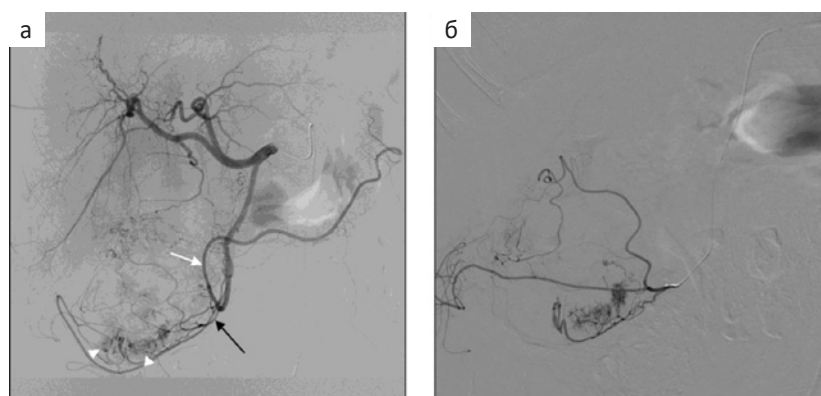


Рис. 7. Та же пациентка, что и на рис. 6. (а — Ангиограмма общей печеночной артерии демонстрирует наличие паразитического кровоснабжения опухоли (наконечники стрелок), из салъниковой артерии (черная стрелка), начинающейся от правой желудочно-салъниковой артерии (белая стрелка); б — Перед химиоэмболизацией микрокатетер заведен в салъниковую артерию максимально близко к опухоли

Fig. 7. Same patient as in fig. 6. а — Common hepatic artery angiogram demonstrates the presence of parasitic blood supply to the tumor (arrowheads) from omental branch (black arrow) of right gastroepiploic artery (white arrow); б — The microcatheter is introduced into omental branch as close as possible to the tumor just prior to chemoembolization

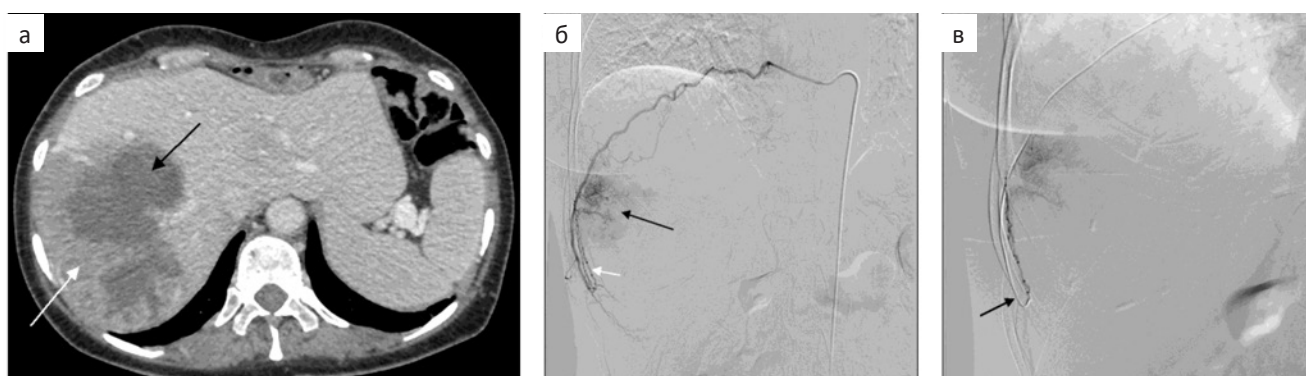


Рис. 8. Пациентка с метастазом кардиоэзофагеального рака в правой доле печени. Состояние после ранее проведенных ТАХЭ ПА, радиочастотной и микроволновой аблации. а — В портальную фазу КТ, наряду с аваскулярной зоной коагуляции после аблаций (черная стрелка), определяется остаточная опухоль (белая стрелка) вплотную прилегающая к боковой стенке живота; б — Ангиограмма 9-ой правой межреберной артерии выявила наличие опухолевой гипervasкуляризации (черная стрелка) из ветвей (белая стрелка) артерии; в — Перед химиоэмболизацией микрокатетер заведен непосредственно в ветвь, кровоснабжающую опухоль

Fig. 8. A female patient with a cardioesophageal cancer metastasis in the right hepatic lobe treated previously by TACE, radiofrequency and microwave ablations. а — Portal phase CT reveals residual tumor (white arrow) closely adjacent to the lateral abdominal wall along with an avascular coagulation area after ablations (black arrow); б — 9-th right intercostal artery angiogram reveals a presence of tumor hypervascularity (black arrow) from the branches (white arrow) of the artery; в — The microcatheter is introduced into the branch supplying the tumor just before chemoembolization

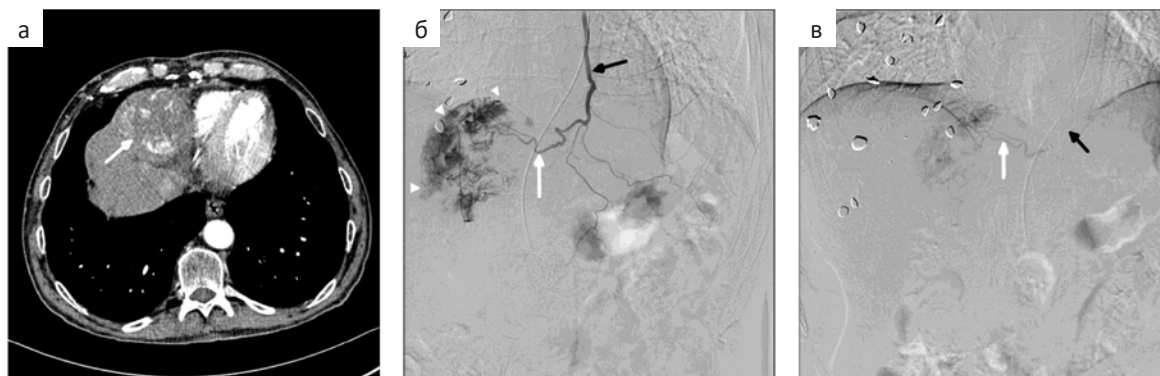


Рис. 9. Пациент с ГЦР левой доли печени. а — В артериальную фазу КТ определяется гипervasкулярная опухоль (стрелка) во II сегменте печени; б — Ангиограмма левой внутренней грудной артерии (черная стрелка) демонстрирует гипervasкулярную опухоль (наконечники стрелок), кровоснабжающуюся из одной из конечных ветвей артерии (белая стрелка); в — Перед химиоэмболизацией микрокатетер (черная стрелка) установлен в ветви, кровоснабжающей опухоль (белая стрелка)

Fig. 9 A male patient with HCC in the left hepatic lobe. а — Arterial phase CT reveals a hypervasvascular tumor (arrow) in the liver segment II; б — Left internal thoracic artery (black arrow) angiogram demonstrates hypervasvascular tumor (arrowheads) supplied by a one of the terminal branches of the artery (white arrow); в — The microcatheter (black arrow) is introduced into the branch supplying the tumor (white arrow) just before chemoembolization

(50 %). При ТАХЭ правой внутренней грудной артерии опухоль локализовалась в правой доле печени, при ТАХЭ левой внутренней грудной артерии во II и IVA сегментах левой доли (рис. 9).

#### **Ветви левой желудочной артерии**

У двух пациентов с ГЦР в трех случаях (2,4 %) выполнялась ТАХЭ с использованием микрокатетера ветви левой желудочной артерии, которая участвовала в кровоснабжении опухоли печени. Это не были варианты сосудистой анатомии печени, когда

левая печеночная артерия или одна из двух левых печеночных артерий начинается от левой желудочной артерии. Это были именно отдельные ветви, которые не имеют конкретного анатомического названия (рис. 10). В одном случае одновременно выполнялась ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии.

#### **Капсулярная артерия правой почки**

ТАХЭ капсулярной артерии правой почки выполнена трижды (2,4 %) у трех пациентов (ГЦР — 2,

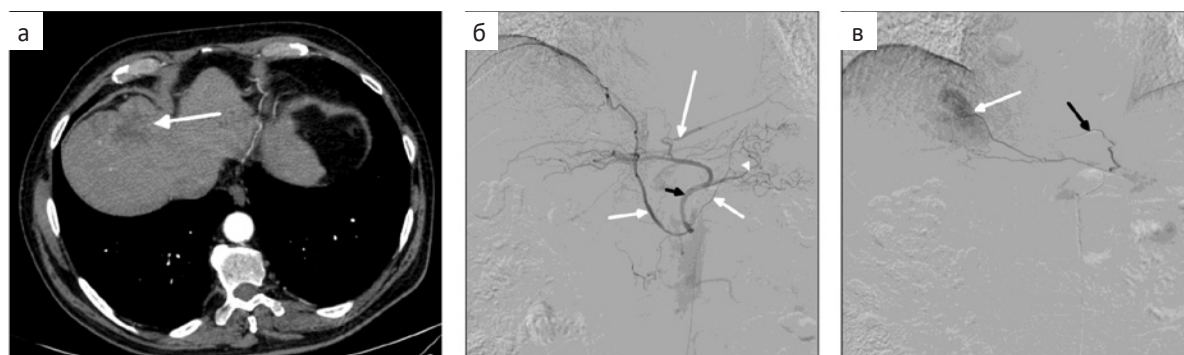


Рис. 10. Пациент с ГЦР IVA сегмента печени. а — В артериальную фазу КТ определяется опухоль в IVA сегменте печени (стрелка); б — Ангиограмма левой желудочной артерии (черная стрелка) демонстрирует отходящие от нее нижние диафрагмальные артерии (белые стрелки), ветвь, непосредственно кровоснабжающую желудок (наконечник стрелки), а также ветвь (длинная белая стрелка), направленную ни к желудку и ни к печени. Левая печеночная артерия начинается от левой желудочной артерии; в — Ангиограмма через микрокатетер (черная стрелка), который установлен в этой ветви показывает, что ветвь является источником паразитического источника кровоснабжения гипervasкулярной опухоли IVA сегмента печени (белая стрелка)

Fig. 10. A male patient with HCC of liver segment IVA. а — Arterial phase CT reveals a tumor in the liver segment IVA (arrow); б — Left gastric artery (black arrow) angiogram demonstrates originating from it inferior phrenic arteries (white arrows), a branch supplying the stomach (arrowhead) as well as a branch (long white arrow) directed not to a stomach nor to a liver. Left hepatic artery originates from left gastric artery; в — Angiogram through a microcatheter (black arrow) introduced into that branch shows that the branch is a parasitic tumor feeder to the hypervasvascular tumor in the liver segment IVA (white arrow)

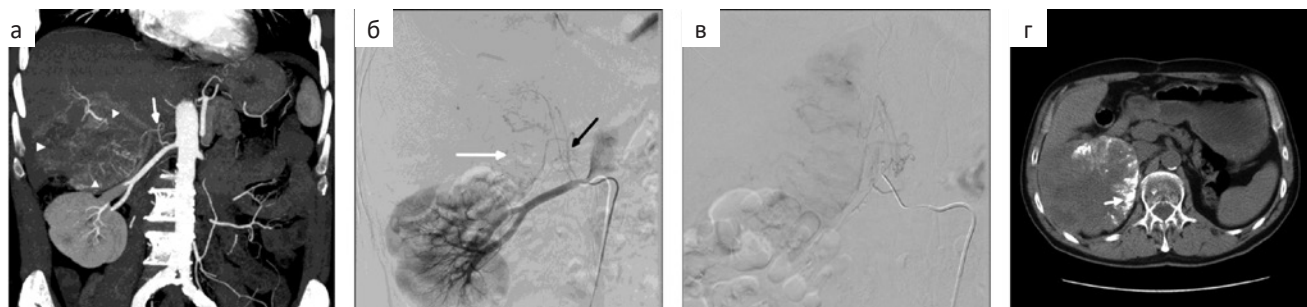


Рис. 11. Тот же пациент, что и на рис. 5. а — На коронарной реконструкции проекции максимальной интенсивности (MIP) артериальной фазы КТ видна гипervasкулярная опухоль (наконечники стрелок) большого размера в VI сегменте печени. Также определяется предполагаемый источник паразитического кровоснабжения опухоли — капсулярная артерия правой почки (стрелка); б — Ангиограмма правой почечной артерии подтверждает, что опухоль (белая стрелка) кровоснабжается из капсулярной артерии (черная стрелка); в — Непосредственно перед химиоэмболизацией микрокатетер находится в капсулярной артерии; г — КТ на следующий день после химиоэмболизации демонстрирует депонирование липиодола в опухоли (стрелка)

Fig. 11. Same patient as in fig. 5. а — Coronal reconstruction of maximum intensity projection (MIP) of arterial phase CT shows large hypervascular tumor (arrowheads) in the liver segment VI. Presumed parasitic tumor feeder — right renal capsular artery (arrow) is revealed as well; б — Right renal artery angiogram confirms that tumor (white arrow) is supplied by capsular artery (black arrow); в — The microcatheter is inserted into the capsular artery just before chemoembolization; г — CT performed next day after the chemoembolization demonstrates lipiodol accumulation inside the tumor (arrow)

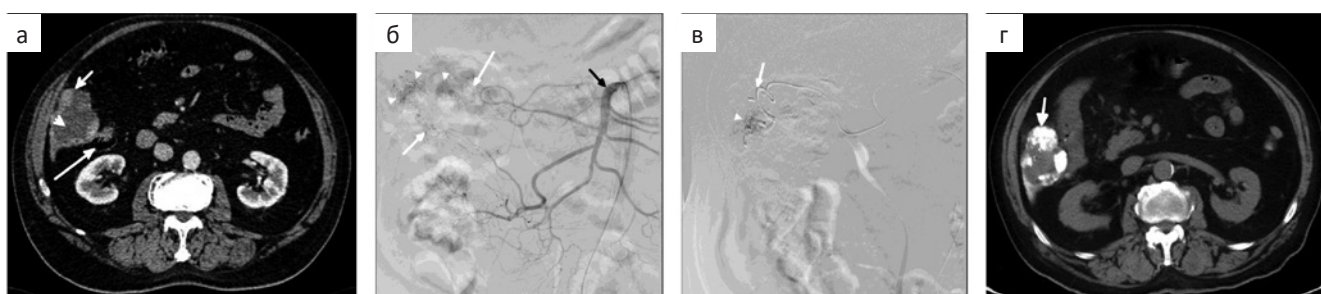


Рис. 12. Пациент с ГЦР VI сегмента печени. а — В артериальную фазу КТ определяется гипervasкулярная опухоль (короткая стрелка) в VI сегменте печени контактирующая с восходящей ободочной кишкой (длинная стрелка). В опухоли обширная некротическая зона (наконечник стрелки) после ранее выполненной этаноловой абляции; б — На ангиограмме верхней брыжеечной артерии (черная стрелка) визуализируется гипervasкулярная опухоль (наконечники стрелок) кровоснабжающаяся из толстокишечных ветвей артерии (стрелки); в — Перед химиоэмболизацией микрокатетер (стрелка) подведен максимально близко к опухоли (наконечник стрелки). г — КТ на следующий день после химиоэмболизации демонстрирует депонирование липиодола в опухоли (стрелка)

Fig. 12 A male patient with HCC in the liver segment VI. а — Arterial phase CT reveals a hypervascular tumor (short arrow) in the liver segment VI adjacent to the ascending colon (long arrow). There is a large necrotic area (arrowhead) inside the tumor after previous ethanol ablation; б — Superior mesenteric artery angiogram shows hypervascular tumor (arrowheads) supplied from colonic branches of the artery (arrows); в — The microcatheter (arrow) is advanced as close as possible to the tumor (arrowhead) before chemoembolization. г — CT performed next day after chemoembolization demonstrates lipiodol accumulation inside the tumor (arrow)

метастазы ПКР — 1). В двух случаях одновременно выполнялась ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии. Все опухоли локализовались в VI сегменте печени (рис. 11). Микрокатетер использовался во всех случаях.

#### **Толстокишечные ветви верхней брыжеечной артерии**

У одного пациента с ГЦР выполнено три (2,4 %) ТАХЭ толстокишечных ветвей верхней брыжеечной артерии. В одном случае одновременно выполня-

лась ТАХЭ сальниковой артерии, во втором — ветвей пузырной артерии. Микрокатетер применялся во всех трех случаях и устанавливался максимально близко к опухоли (рис. 12).

#### **Другие экстрапеченочные источники кровоснабжения опухолей печени**

В 4 (3,17 %) случаях у двух пациентов с ГЦР выполнялась ТАХЭ ветвей желудочно-двенадцатиперстной артерии. Ветви, кровоснабжающие опухоль, не являлись поджелудочно-двенадцати-

перстными артериями или сальниковой артерией. Микрокатетер был использован лишь в одном случае.

Нижняя надпочечниковая артерия была объектом ТАХЭ в 3 (2,4 %) случаях у 3 пациентов (ГЦР — 2, метастазы ПКР — 1). Один раз одновременно выполнялась ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии. Микрокатетер применялся в двух случаях.

У одного пациента с метастазами ПКР дважды (1,6 %) была выполнена ТАХЭ средней надпочечниковой артерии с использованием микрокатетера. В одном случае — одновременно с ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии.

Один раз (0,8 %) у пациента с ГЦР была выполнена ТАХЭ первой правой поясничной артерии с использованием микрокатетера.

### Результаты и обсуждение

Выполнение ТАХЭ ЭИК опухолей печени может сопровождаться рядом специфических побочных эффектов и осложнений. В нашей серии наблюдений в 61,9 % одновременно с ТАХЭ ЭИК выполнялась и ТАХЭ ПА. После ТАХЭ ПА практически всегда наблюдается постэмболизационный синдром различной степени выраженности, который не рассматривался нами как осложнение. Осложнения, которые связаны с ТАХЭ ЭИК опухолей печени были зафиксированы нами в 14 (11,1 %) случаях. Десять раз наблюдался выраженный болевой синдром с иррадиацией в правое надплечье после ТАХЭ правой нижней диафрагмальной артерии. В 6 случаях это потребовало дополнительного обезболивания наркотическими анальгетиками. По системе классификации осложнений CIRSE [12] последние относятся к осложнениям 3-ей степени, а остальные 4 к осложнениям 2-ой степени. ТАХЭ нижних диафрагмальных артерий считается не совсем безопасным вмешательством.

Среди возможных осложнений описываются, наряду с отмеченным в нашей серии болевым синдромом, слабость диафрагмы, плевральный выпот, базальные ателектазы в легких [13–15], причем частота их составляет от 18 % до 40 %. Отсутствие этих осложнений у наших пациентов можно объяснить тем, что КТ в первые дни после ТАХЭ не входила в план рутинного послеоперационного обследования, и возможности документальной регистрации таких осложнений не было, а при первой контрольной КТ (через 1–3 месяца) эти транзиторные изменения уже не определялись.

Наличие анастомозов между ветвями нижней диафрагмальной артерии и ветвями легочной артерии может привести к попаданию эмболов в легкие, где их легко зафиксировать, если использовался липиодол [13, 16]. Достаточно редко могут иметь



Рис. 13. Эритема кожи боковой стенки живота, возникшая после химиоэмболизации ветвей 9-й правой межреберной артерии

Fig. 13. Lateral abdominal wall skin erythema appeared after chemoembolization of 9-th right intercostal artery branches

место более грозные осложнения, такие как перфорация диафрагмы [17], эмболия артерий головного мозга [18]. При ТАХЭ левой нижней диафрагмальной артерии вышеописанные осложнения встречаются значительно реже [13, 19, 20].

Дважды после ТАХЭ ветвей межреберных артерий и по одному разу после ТАХЭ правой внутренней грудной артерии, а также после ТАХЭ ветви желудочной артерии мы столкнулись с таким осложнением, как перманентное эритематозное изменение кожных покровов в зоне кровоснабжения артерий (рис. 13). По системе классификации осложнений CIRSE [12] данное осложнение относится к осложнениям 4-й степени, поскольку носит перманентный характер, несмотря на то, что опасности для жизни пациентов не представляло, и дополнительная терапия не проводилась.

Осложнения со стороны кожных покровов описываются во всех публикациях, затрагивающих аспекты проведения ТАХЭ межреберных артерий и внутренних грудных артерий [21–23]. Частота развития перманентной эритемы достигает 9–24 %. Значительно реже кожные осложнения представляют собой изъязвления и некроз, что может потребовать хирургического лечения [21, 24]. Минимизировать развитие кожных осложнений позволяет применение суперселективной катетеризации ветвей, питающих опухоль [22, 25]. В нашей группе пациентов это оправдало себя не во всех случаях. Ветвь, кровоснабжающая опухоль, может

быть достаточно тонкой, сопоставимой с профилем микрокатетера, в результате чего последний блокирует ее просвет. Даже самое осторожное введение эмболизирующего агента в такой ситуации не позволяет избежать его «сброса» в ветви, кровоснабжающие кожу и мягкие ткани. Считаем необходимым заблаговременно предупреждать пациентов о возможности развития кожных осложнений, незначительности их на фоне борьбы с онкологическим заболеванием.

При проведении химиоэмболизации внутренних грудных артерий проблемой может быть невозможность проведения суперселективной катетеризации из-за технических условий. Так, для катетеризации внутренних грудных артерий, которые, как известно, начинаются от подключичных артерий, требуются катетеры длиной 100 см, длина микрокатетера при этом должна быть не менее 150 см, а такие длинные микрокатетеры не всегда имеются в наличии в рентгеноперационной.

Нам удалось избежать осложнений при ТАХЭ ветвей пузырной артерии, что связано с выбором осторожной тактики — химиоэмболизация только при суперселективной катетеризации ветви пузырной артерии, которая кровоснабжает опухоль, при отсутствии контрастирования артерий, питающих стенку желчного пузыря. При возможности, мы старались использовать микрокатетеры с малым профилем — 2.0F и меньше. Подобная тактика отличается отсутствием или минимальным количеством осложнений [26]. Когда подобной селективности добиться не удастся, могут иметь место и серьезные осложнения. По данным одного исследования [27] доля серьезных осложнений, таких как абсцесс печени, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, острый холецистит, билиарная стриктура, биллома, паралитическая кишечная непроходимость составила 4,4 %, у 26,7 % пациентов фиксировалось утолщение стенки желчного пузыря, как бессимптомное, так и с клиническими проявлениями.

Также мы не отметили осложнений, которые были бы связаны с ТАХЭ сальниковой артерии. В большинстве исследований, посвященных данному вмешательству, отмечается, что осложнения, при соблюдении принципов селективности, отсутствуют [28–30].

Потенциально опасной может быть ТАХЭ толстокишечных ветвей верхней брыжеечной артерии. Толстая кишка имеет сравнительно тонкую стенку, и ишемические изменения, которые могут быть вызваны неприцельной эмболизацией, приведут к некрозу, возможной перфорации с развитием перитонита. При нижнем желудочно-кишечном кровотечении эмболизация является одним с эффективных

методов лечения [31, 32], но при этом используются другие эмболизационные агенты, в отличие от химиоэмболизации. Публикации, посвященные ТАХЭ ветвей верхней брыжеечной артерии в лечении опухолей печени, единичные. Осложнений ТАХЭ толстокишечных ветвей верхней брыжеечной артерии не описано [33]. Нам также удалось их избежать, трижды выполнив ТАХЭ у одного пациента. Рекомендуются устанавливать микрокатетер максимально близко к опухоли, за пределы противобрыжеечного контура толстой кишки.

При ТАХЭ ветвей левой желудочной артерии серьезные осложнения практически не описываются как в публикациях отдельных случаев, так и при анализе всего опыта отдельно взятых центров [9, 34, 35]. ТАХЭ капсулярной артерии правой почки может сопровождаться такими осложнениями как абсцесс печени, плевральный выпот, язва двенадцатиперстной кишки [36].

Весьма трудна оценка эффективности ТАХЭ ЭИК опухолей печени. В нашей группе были пациенты с разными диагнозами, а также пациенты, которым кроме ТАХЭ выполнялись и другие виды лечения. Все пациенты с метастазами КРР, меланомы хориоидеи, пациенты с метастазами кардиоэзофагеального рака и гемангиоэндотелиомы получали химиотерапию после прекращения лечения методом ТАХЭ. Пациенты с метастазами НЭО длительно принимали аналоги соматостатина. Кроме того, при этой патологии и так наблюдается относительно долгая продолжительность жизни. У большинства пациентов был ГЦР, но и среди них часть получала другие виды лечения. Таковых было 11 человек (хирургическое лечение — 2, трансплантация печени — 1, химиотерапия — 2, системная терапия сорафенибом — 3, иммунотерапия атезолизумаб+бевацизумаб — 1, радиочастотная абляция — 1, этаноловая абляция — 1). У 36 пациентов с ГЦР, лечившихся только методом ТАХЭ, показатели общей выживаемости от момента первой ТАХЭ ЭИК составили: медиана 13,7 месяцев, 6-месячная выживаемость — 72,2±7,5 %, 1-годичная — 55,6±8,3 %, 2-летняя — 26,7±7,5 %, 3-летняя — 17,8±6,5 % и 5-летняя — 11,9±5,5 %. Медиана общей выживаемости от момента первой ТАХЭ составила 20,9 месяцев, 6-месячная выживаемость — 77,8±6,9 %, 1-годичная — 72,2±7,5 %, 2-летняя — 38,9±8,1 %, 3-летняя — 30,6±7,7 % и 5-летняя — 18,5±6,6 %. Из 7 пациентов, которые умерли в сроки до 6 месяцев от момента начала лечения методом ТАХЭ, у 6 были опухоли размером 10 см и более, а у 1 — опухоль размером 5 см с опухолевым тромбом, распространяющимся через правую печеночную вену до правого предсердия. Все эти пациенты лечились в годы, когда сорафениб и дру-

гие ингибиторы тирозинкиназы еще не получили широкого распространения в лечении ГЦР, и ТАХЭ была единственной потенциально эффективной опцией противоопухолевого лечения.

Kim H-C et al [23] при анализе результатов выполнения ТАХЭ внутренних грудных артерий у 97 пациентов с ГЦР получили следующие результаты от момента первой ТАХЭ внутренней грудной артерии: 6-месячная выживаемость — 55,9 %, 1-годичная — 32,5 %, 2-летняя — 15,4 %, 3-летняя — 8,2 %. В ранней работе Chung JW et al [37] у 50 пациентов с ГЦР, у всех из которых ТАХЭ подвергалась нижняя диафрагмальная артерия, но были и другие паразитические артерии, 6-месячная общая выживаемость от момента первой ТАХЭ составила 89 %, 1-годичная — 78 %, 2-летняя — 46 %, 3-летняя — 30 %. При анализе результатов лечения 185 пациентов Huang Y et al [38] сообщают о достижении 100 % 6-месячной общей выживаемости. Chiu S-H et al [39] опубликовали результаты лечения 61 пациента (42 выполнялась DEM-TACE, 19 — сTACE). Медиана общей выживаемости в группе DEM-TACE составила 23,8 месяцев, по сравнению с 9 месяцами в группе сTACE. Это, пожалуй, и все работы, где приводится анализ эффективности ТАХЭ ЭИК ГЦР в аспекте общей выживаемости. Таким образом, несмотря на то, что специалисты из Восточной Азии (Корея, Япония, Китай) публиковали много работ, где количество пациентов исчислялось сотнями, вопрос о влиянии тактики активного поиска и ТАХЭ ЭИК ГЦР на результаты лечения остается открытым.

Экстрапеченочное кровоснабжение развивается не у всех пациентов с опухолями печени. Chung et al [35] проанализировали результаты лечения 479 пациентов с ГЦР, которым было выполнено 1629 ТАХЭ. У 82 (17 %) уже к моменту начала лечения выявлялось экстрапеченочное кровоснабжение опухолей. Еще у 70 (14 %) это определялось при повторных ТАХЭ. Определяющим фактором в развитии паразитического кровоснабжения был размер опухоли (более 5 см). Среди других факторов, достоверно влияющих на развитие экстрапеченочного кровоснабжения, авторы отмечают локализацию опухоли (поверхностная и вблизи непокрытой брюшиной части печени). Вероятность развития экстрапеченочного кровоснабжения опухолей увеличивается с количеством выполненных ТАХЭ. При больших опухолях (> 5см) это может быть связано с ростом в небольших, ранее «невидимых» участках опухоли, которые изначально кровоснабжались из экстрапеченочных артерий, либо при локальном прогрессировании, когда опухоль растет субкапсулярном направлении, или экзофитно, или прорастает в соседние органы. При опухолях размером до 5 см авторы предполагают следующую после-

довательность: окклюзия периферических ветвей печеночной артерии в результате повторных ТАХЭ, развитие экстрапеченочных артерий, кровоснабжающих периферические отделы печеночной паренхимы, а уж потом рецидив опухоли в периферической зоне, кровоснабжаемой этими артериями. Подобные же выводы приводятся и в работе Zhao Y et al [40], где анализу подвергнуты 698 случаев развития паразитического кровоснабжения у 942 пациентов с ГЦР.

Учитывая предрасполагающие факторы к развитию паразитического кровоснабжения опухолей печени, такие как размер, локализация опухолей, повторные ТАХЭ, частое вовлечение правой нижней диафрагмальной артерии, планировать ТАХЭ следует уже на этапе изучения данных КТ. Расположение большой опухоли в VII или VIII сегментах печени в контакте с правым куполом диафрагмы, ассиметричное расширение правой нижней диафрагмальной артерии при этом [41], являются обязательным показанием к выполнению селективной ангиографии артерии во время ТАХЭ [9]. Трехмерная реконструкция артериальной фазы КТ позволяет также определить место отхождения артерии (аорта, чревный ствол, правая почечная артерия) и определиться с выбором катетера для селективной ангиографии. Используя такой же подход к изучению данных КТ, можно выявить и другие артерии, принимающие участие в кровоснабжении опухолей печени [42, 43].

Для поиска питающих опухоли печени артерий, упрощения их катетеризации, сокращения времени ТАХЭ широко применяется метод плоско-детекторной компьютерной томографии (ПДКТ) [44–47]. Во многом это достигается благодаря наличию программ автоматического поиска питающих сосудов. При этом методики предусматривают выполнение ангиографии из чревного ствола, верхней брыжечной артерии или уже катетеризированных печеночных артерий. Это идеально подходит для выявления кровоснабжения опухолей из ветвей печеночных артерий. В ситуации наличия ЭИК такая методика имеет ограниченное применение, так как большинство таковых не могут быть контрастированы из вышеупомянутых позиций катетера, кроме пузырной, сальниковой и ветвей желудочно-двенадцатиперстной артерии. Для остальных артерий все равно требуется селективная их катетеризация, что не сокращает время операции. Даже при отхождении нижних диафрагмальных артерий от чревного ствола нет гарантии, что они будут контрастированы, поскольку при катетеризации кончик катетера, чаще всего, находится уже дальше места их отхождения. При ПДКТ могут иметь значение косвенные признаки, например отсутствие контра-

стирования части опухоли, чаще субкапсулярной, при выполнении ПДКТ-ангиографии из печеночной артерии, что может указывать на наличие ЭИК [5, 47]. И все же, выполнение ПДКТ-ангиографии некоторых артерий может иметь значение в плане поиска конкретных ветвей, кровоснабжающих опухоль, определения других ветвей, «неприцельная эмболизация» которых может привести к серьезным осложнениям [48–50]. В нашей работе мы редко использовали ПДКТ. Часть операций проводилась на ангиографическом аппарате, где отсутствовал плоскопанельный детектор. Другой аппарат позволял выполнять ПДКТ, но имел ограниченный размер детектора, что не позволяло получать изображения, охватывающие всю печень. Кроме того не имелось программ автоматической детекции питающих сосудов. ПДКТ-ангиография применялась нами в единичных случаях, когда имелись сомнения в кровоснабжении опухолей печени из некоторых экстрапеченочных артерий, и локализация опухоли позволяла ее визуализировать с помощью ПДКТ-ангиографии (рис. 14).

Большинство публикаций, посвященных проблеме ТАХЭ ЭИК опухолей печени, описывает применение исключительно сТАСЕ, что вполне объясняется тем, что работы исходят из Восточной Азии, где сТАСЕ имеет широкое распространение. Наша группа наблюдений формировалась в течение длительного промежутка времени, в результате чего в начале мы применяли сТАСЕ (до появления микросфер в клинической практике), а затем полностью перешли на DEM-TACE (после того как липиодол перестал быть доступен). Причем большинство ТАХЭ — 61,1 %, было выполнено с использованием микросфер. Мы не отметили каких-либо специ-

ческих осложнений ТАХЭ, которые могли бы быть связаны с введением микросфер, и считаем, что микросферы, выделяющие химиопрепарат, могут безопасно и эффективно применяться, используя общепринятые методики проведения ТАХЭ [5, 46]. Работ, в которых рассматриваются аспекты DEM-TACE при ТАХЭ ЭИК опухолей печени, крайне мало. В работе Lokken RP et al [51] приведены результаты применения ТАХЭ ЭИК у 16 пациентов с ГЦР (24 ТАХЭ). Зафиксировано 5 случаев серьезного осложнения, которым была переходящая гепатотоксичность. У 67 % пациентов была выполнена трансплантация печени, и авторы рассматривают ТАХЭ ЭИК с использованием микросфер как эффективный «мост» к трансплантации. Также следует отметить уже упомянутое исследование Chiu S-H et al [39], где авторы сообщают о лучшей эффективности DEM-TACE по сравнению с сТАСЕ без достоверной разницы в количестве осложнений.

В четырех случаях мы выполнили эмболизацию с применением микросфер, т.е. не химиоэмболизацию. Это было вызвано тем, что заряженная химиопрепаратом доза микросфер вся была введена в ветви печеночной артерии, кровоснабжающие опухоль, а обнаруженное в ходе ТАХЭ кровоснабжение опухоли из экстрапеченочных артерий было достаточно выраженным и артерии были доступны для выполнения эмболизации. Загрузка химиопрепарата в микросферы требует не менее 1 часа, по причине чего и принималось решение использовать обычные эмболизационные микросферы, чтобы завершить вмешательство. Учитывая небольшое число этих эмболизаций, мы считаем, что это значимо не отразилось на наших результатах.

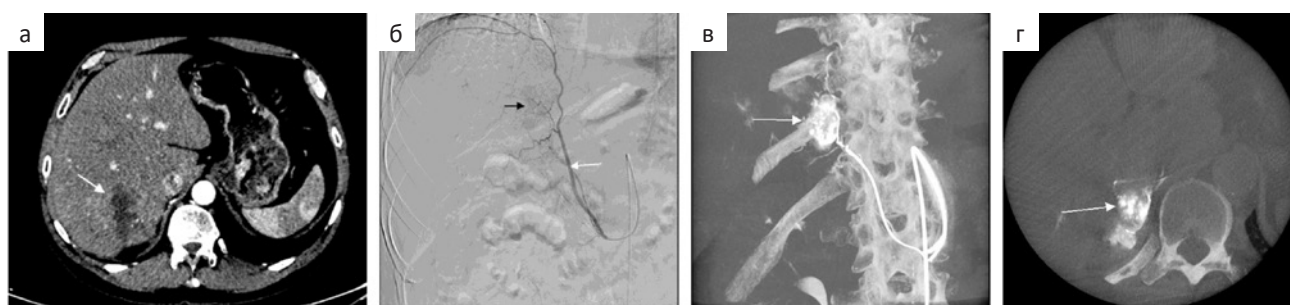


Рис. 14. Пациент с ГЦР VII сегмента печени. а — В артериальную фазу КТ определяется умеренно васкуляризованная опухоль (стрелка) в VII сегменте печени. В опухоли некротическая зона после ранее выполненной химиоэмболизации; б — Ангиограмма правой нижней диафрагмальной артерии (белая стрелка) не показывает убедительных признаков паразитического кровоснабжения опухоли. В проекции VII сегмента зона повышенного контрастирования (черная стрелка); в — фронтальная и аксиальная; г — MPR реконструкции ПДКТ ангиографии ветви правой нижней диафрагмальной артерии показывают, что последняя кровоснабжает опухоль (стрелка)

Fig. 14. A male patient with HCC in the liver segment VII. a) Arterial phase CT reveals a moderately vascularized tumor (arrow) in the liver segment VII. There is a necrotic area inside the tumor after previous chemoembolization; б — Right inferior phrenic artery (white arrow) angiogram doesn't show clear signs of parasitic blood supply. There is an area of contrast enhancement in a projection of the liver segment VII (black arrow); в — Frontal and axial; г — MPR reconstructions of cone-beam CT angiography of right inferior phrenic artery branch shows the latter supplies the tumor (arrow)

Еще одной особенностью нашей серии наблюдений явилось наличие пациентов с другими, кроме ГЦР, диагнозами. У большинства это были гиперваскулярные опухоли, но у 4 пациентов были гиповаскулярные метастазы КРР и у 2 — гиповаскулярные метастазы меланомы хориоидеи. Это указывает на то, что экстрапеченочное кровоснабжение не является каким-то феноменом, связанным исключительно с ГЦР, как могло бы показаться по названиям всего объема публикаций, связанным с проблемой. Механизмы развития паразитического кровоснабжения те же самые и связаны с размером, локализацией опухолей, окклюзиями ветвей печеночных артерий после ранее выполненных ТАХЭ.

Работ по экстрапеченочному кровоснабжению других, кроме ГЦР, злокачественных опухолей печени практически нет. Можно найти лишь описания отдельных случаев, и то в нерецензируемых изданиях либо сборниках тезисов конгрессов. Так как в нашей группе таких пациентов было лишь 22, и диагнозы были разные, мы пока воздержимся от каких-либо выводов, кроме констатации следующих фактов: экстрапеченочное кровоснабжение может наблюдаться при этих опухолях, вовлекаются самые разные артерии и химиоэмболизация безопасна. Учитывая, что системная терапия при метастатическом поражении печени и ГЦР является приоритетным методом лечения, возможно, что обстоятельных работ, посвященных экстрапеченочному кровоснабжению, при этих опухолях не появится совсем.

В 19 % случаев в процессе ТАХЭ мы не использовали микрокатетер. Это было вызвано банальным отсутствием этих инструментов на начальном этапе формирования нашей группы наблюдений. Хотя это не отразилось на количестве осложнений, мы считаем, что применение микрокатетера должно быть обязательным для обеспечения селективности ТАХЭ. Применение микрокатетера считается обязательным и при ТАХЭ ПА [5, 46]. Тем не менее, при больших опухолях в ходе выполнения ТАХЭ ПА бывает возможно выполнить суперселективную катетеризацию питающих опухоль ветвей основным катетером. При этом должно быть сочетание ряда факторов, таких как благоприятная сосудистая анатомия печени, ориентация чревного стола, ширина просвета ветви, питающей опухоль, размер катетера (желательно 4F) и наличие гидрофильного покрытия катетера. При ТАХЭ артерий, участвующих в паразитическом кровоснабжении, вероятность такого сочетания еще меньше. Желательно иметь в арсенале микрокатетеры с различным профилем (1,9F; 2,0F; 2,4F; 2,7F) и различной длины.

В настоящее время существует много опций системной терапии в лечении ГЦР, которые доказали

свою эффективность, входят в руководства и рекомендации ведущих онкологических сообществ [52–54] и уже занимают четкую позицию в стратегии BCLC [4]. Системная терапия применяется не только у пациентов с BCLC C стадией, но уже все шире проводится у части пациентов с BCLC B — там, где ранее было место только для ТАХЭ. Если рассматривать экстрапеченочное кровоснабжение ГЦР как один из путей прогрессирования и резистентности к ТАХЭ, нужно ли активно заниматься ТАХЭ ЭИК или как можно раньше начинать системную терапию? Сможет ли системная терапия добиться таких же показателей выживаемости, как и несколько сеансов ТАХЭ? Пока ответа на этот вопрос нет. Возможно, в ближайшем будущем появятся работы по этому разделу из стран Восточной Азии, откуда 10–15 лет назад было много работ по ТАХЭ при экстрапеченочном кровоснабжении ГЦР. Кроме того, у ряда пациентов с BCLC A опухоли могут быть значительного размера, исключающего выполнение трансплантации печени, радикального хирургического лечения и абляции. Таким пациентам рекомендуется, в первую очередь, рассматривать опцию ТАХЭ. При ГЦР большого размера развитие кровоснабжения из экстрапеченочных артерий более вероятно и для достижения максимально возможного в таких ситуациях объективного ответа от лечения следует выполнять дополнительную ТАХЭ ЭИК.

Что касается паразитического кровоснабжения при метастазах и ГЦК, то таких пациентов будет все меньше, поскольку химиотерапия прочно стала методом выбора при неоперабельных процессах, и ТАХЭ будет выполняться все реже и реже. Тем не менее, в практике каждого интервенционного онколога могут появиться пациенты с большим объемом поражения печени, отсутствием экстрапеченочных метастазов и с прогрессированием после всех возможных схем химиотерапии, и ТАХЭ будет рассматриваться как оправданная стратегия. Здесь также следует помнить, что экстрапеченочное кровоснабжение может наблюдаться при любом опухолевом поражении печени.

## Заключение

Интервенционные онкорadiологи, занимающиеся химиоэмболизацией, должны быть осведомлены о существовании кровоснабжения ГЦР и других опухолей печени из экстрапеченочных артерий. Это весьма часто наблюдается при опухолях большого размера, периферической локализации и после повторных ТАХЭ. Артериями, которые могут кровоснабжать опухоли печени, являются правая нижняя диафрагмальная, пузырная, салниковая, правые межреберные, левая нижняя диафрагмальная, правая и левая внутренние грудные,

левая желудочная артерия и другие. Опухоли могут одновременно кровоснабжаться из нескольких ЭИК. Изучение предоперационных данных КТ, селективные ангиографии вышеназванных артерий позволяют выявить ЭИК, оценить необходимость и возможность проведения их химиоэмболизации. Методика выполнения ТАХЭ ЭИК включает обязательное использование микрокатетера и максимально возможную селективность воздействия. Может выполняться как сТАСЕ, так и ДЕМ-ТАСЕ. Глубокое знание сосудистой анатомии, строгое соблюдение методик ТАХЭ позволяют минимизировать количество осложнений. Экстрапеченочное кровоснабжение опухолей печени само по себе не является препятствием для эффективной ТАХЭ, однако необходимы соответствующие навыки и опыт для выполнения таких химиоэмболизаций, а также оценка риска и пользы от воздействия в каждом отдельном случае.

### Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow, 2024 (In Russ.).
- Океанов АЕ, Моисеев ПИ, Левин ЛФ и др. Рак в Беларуси: Цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2014–2023 гг. — Минск: Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», — 2024. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, et al. Cancer in Belarus: Figures and facts. Analysis of data of Belarusian cancer register for 2014-2023. Minsk, N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, 2024. (In Russ.).
- 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.21834>. PMID: 38572751.
- Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>. PMID: 34801630.
- Lucatelli P, Burrell M, Guiu B, et al. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(12):1851-67. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02968-1>. PMID: 34694454.
- Sprayregen S. Parasitic Blood Supply of Neoplasms. Mechanisms and significance. *Radiology.* 1973;106(3):529-35. <https://doi.org/10.1148/106.3.529>. PMID: 4346370.
- Lamarque JL, Tribu X, Bruel JM, et al. The parasitic blood supply of abdominal masses. *Eur J Radiol.* 1981;1(2):104-13. PMID: 7338230.
- Skezas NN, Spigos DE, Dunne PM, Langer BG. Parasitization by hepatocellular carcinoma of branches of superior mesenteric artery. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(6):1357-8. <https://doi.org/10.2214/ajr.157.6.1659163>. PMID: 1659163.
- Kim H-C, Chung JW, Lee W, et al. Recognizing Extrahepatic Collateral Vessels That Supply Hepatocellular Carcinoma to Avoid Complications of Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Radiographics.* 2005;25 Suppl 1:S25-39. <https://doi.org/10.1148/rg.25si055508>. PMID: 16227494.
- Miyayama S, Masui O, Taki K, et al. Extrahepatic blood supply to hepatocellular carcinoma: angiographic demonstration and transcatheter arterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(1):39-48. <https://doi.org/10.1007/s00270-004-0287-y>. PMID: 16328697.
- Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. Creation of a Cleft in an Angiography Catheter to Facilitate Catheterization of Branches of the Aorta Arising at an Acute Angle. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(12):1769-71. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2008.08.024>. PMID: 18845456.
- Filippiadis DK, Binkert C, Pellerin O, et al. Cirse Quality Assurance Document and Standarts for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(8):1141-6. <https://doi.org/10.1007/s002270-017-1703-4>. PMID: 28584945.
- Watanabe Y, Tokue H, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Imaging findings and complications of transcatheter treatments via the inferior phrenic arteries in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol Open.* 2018;5:171-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2018.08.010>. PMID: 30263910.
- Shin SW, Do YS, Choo SW, et al. Diaphragmatic weakness after Transcatheter Arterial Chemoembolization of Inferior Phrenic Artery for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 2006;241(2):581-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2412051209>. PMID: 17005772.
- Lee DH, Chung JW, Kim H-C, et al. Development of diaphragmatic weakness after transcatheter arterial chemoembolization of the right inferior phrenic artery: frequency and determinant factors. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(4):484-9. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2008.11.023>. PMID: 19157895.
- Tajima T, Honda H, Kuroiwa T, et al. Pulmonary complications after hepatic artery chemoembolization or infusion via the inferior phrenic artery for primary liver cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(9 Pt1):893-900. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61772-2](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61772-2).
- Kim JS, Lee HN, Lee WH, Bae SH. Diaphragmatic perforation after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma via inferior phrenic artery: a case report. *BMC Gastroenterology.* 2022;22(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02110-6>. PMID: 35123408.
- Li Z, Ni R-f, Busireddy KKR, et al. Cerebral embolism following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a report of two cases and literature review. *Chin Med J(Engl).* 2011;124(24):4355-8. PMID: 22340413.
- Suh SH, Won JY, Lee DY, et al. Chemoembolization of the left inferior phrenic artery in patients with hepatocellular carcinoma radiographic findings and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(12):1741-5. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000182172.00168.1B>. PMID: 16371544.
- Kim H-C, Chung JW, Kim WH, et al. Chemoembolization of the left inferior phrenic artery in patients with hepatocellular carcinoma: 9-year single-center experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):1124-30. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3030>. PMID: 20308531.

21. Arora R, Soulen MC, Haskal ZJ. Cutaneous complications of hepatic chemoembolization via extrahepatic collaterals. *J Vasc Interv Radiol.* 1999;10(10):1351-6. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(99\)70242-3](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(99)70242-3). PMID: 10584650.
22. Kajiwara K, Kakizawa H, Takeuchi N, et al. Cutaneous complications after transcatheter arterial treatment for hepatocellular carcinoma via the internal mammary artery: how to avoid this complication. *Jpn J Radiol.* 2011;29(5):307-15. <https://doi.org/10.1007/s11604-011-0559-9>. PMID: 21717298.
23. Kim H-C, Chung JW, Choi SH, et al. Hepatocellular Carcinoma with Internal Mammary Artery Supply: Feasibility and Efficacy of Transarterial Chemoembolization and Factors Affecting Patients Prognosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(5):611-9;quiz 620. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.02.023>. PMID: 17494842.
24. Zhengxiao L, Zhifang C, Shejiao D, et al. Cutaneous Necrosis Associated with Transcatheter Arterial Chemoembolization of the Intercostal Artery. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(7):1141-3. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.12.018>. PMID: 24968729.
25. Hyun D, Cho SK, Shin SW, et al. Selective Versus Non-selective Transarterial Chemoembolization via the Intercostal Artery for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(4):587-96. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02405-4>. PMID: 31912214.
26. Miyayama S, Matsui O, Nishida H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma fed by the cystic artery. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(9Pt1):1155-61. <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000086534.86489.10>. PMID: 14514807.
27. Chu HH, Kim H-C, Chung JW, et al. Repeated Intra-Arterial Therapy via the Cystic Artery for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(5):1283-91. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0795-8>. PMID: 24271841.
28. Miyayama S, Matsui O, Akakura Y, et al. Hepatocellular Carcinoma with Blood Supply from Omental Branches: Treatment with Transcatheter Arterial Embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(11):1285-90. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61553-x](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61553-x). PMID: 11698627.
29. Jia Z, Tian F, Li S, et al. Supplemental transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma fed by collateral omental artery. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(135):2042-6. PMID:25713908.
30. Won JY, Lee DY, Lee JT, et al. Supplemental transcatheter arterial chemoembolization through a collateral omental artery: treatment for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2003;26(2):136-40. <https://doi.org/10.1007/s00270-002-2629-y>. PMID: 12638036.
31. Triantafyllou K, Gkofflakis P, Graineck IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(8):850-68. <https://doi.org/10.1055/a-1496-8969>. PMID: 34062566.
32. Sengupta N, Feuerstein JD, Jairath V, et al. Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(2):208-31. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002130>. PMID: 36535555.
33. Kim H-C, Chung JW, An S, et al. Transarterial Chemoembolization of a Colic Branch of the Superior Mesenteric Artery in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(1):47-54. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.09.13>. PMID: 21195900.
34. Jeon UB, Lee JW, Baik SK, et al. Hepatocellular carcinoma supplied from the short gastric artery: treatment with chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(6):1512-4. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0390>. PMID: 22532333.
35. Chung JW, Kim HC, Yoon JH, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: prevalence and causative factors of extrahepatic collateral arteries in 479 patients. *Korean J Radiol.* 2006;7(4):257-66. <https://doi.org/10.3348/kjr.2006.7.4.257>. PMID: 17143029.
36. Ishikawa M, Yamagami T, Kakizawa H, et al. Transarterial therapy of hepatocellular carcinoma fed by the right renal capsular artery. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(3):389-95. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.11.009>. PMID: 24581462.
37. Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Transcatheter Oily Chemoembolization of the Inferior Phrenic Artery in Hepatocellular Carcinoma: The Safety and Potential Therapeutic Role. *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9(3):495-500. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(98\)70306-9](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(98)70306-9). PMID: 9618112.
38. Huang Y, Jia Z, Tu J, et al. Supplemental conventional transarterial embolization/chemoembolization therapy via extrahepatic arteries for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(4):720-4. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_993\\_16](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_993_16). PMID: 28901321.
39. Chiu S-H, Chang P-Y, Shih Y-L, et al. Efficacy and Safety of Supplemental Transarterial Chemoembolization Through Extrahepatic Collateral Arteries with Drug-eluting Beads: Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:5029-41. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S266470>. PMID: 33235441.
40. Zhao Y, Fang Z, Luo J, et al. Evaluation of extrahepatic collateral arteries in hepatocellular carcinoma in three independent group in a single center. *Exp Ther Med.* 2015;10(6):2366-74. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2822>. PMID: 26668643.
41. Gokan T, Hashimoto T, Matsui S, et al. Helical CT demonstration of dilated right inferior phrenic arteries as extrahepatic collateral arteries of hepatocellular carcinomas. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(1):68-73. <https://doi.org/10.1097/00004728-200101000-00012>. PMID: 11176296.
42. Abou Khadrah RS, Abedelmalik MH, Elhameed Alameldeen MA, Elbarbary AA. Hepatocellular carcinoma vascularization: CT angiography variations identifying arteries feeding the tumour. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2023;54:183. <https://doi.org/10.1186/s43055-023-01133-7>.
43. Schraml C, Kaufmann S, Rempp H, et al. Imaging of HCC — Current State of the Art. *Diagnostics(Basel).* 2015;5(4):513-45. <https://doi.org/10.3390/diagnostics5040513>. PMID: 26854169.
44. Tacher V, Radaelli A, Lin MD, Geschwind J-F. How I do it: Cone-Beam CT during transarterial Chemoembolization for Liver Cancer. *Radiology.* 2015;274(2):320-34. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131925>. PMID: 25625741.
45. Lucatelli P, Corona M, Argiro R, et al. Impact of 3D Rotational Angiography on Liver Embolization Procedures: Review of Technique and Applications. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(3):523-35. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-1023-x>. PMID: 25488820.
46. Долгушин БИ, Таразов ПГ, Погребняков ИВ и др. Стандарты проведения процедуры трансартериальной химиоэмболизации при лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Москва, 2024.

- Dolgushin BI, Tarazov PG, Pogrebniakov IV, et al. Standarts for transarterial chemoembolization procedure in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma. Moscow, 2024. (In Russ.).
47. Балахнин ПВ, Беляев АМ, Багненко СС и др. Технологии плоскодетекторной компьютерной томографии в интервенционной онкологии: диагностика, стадирование и лечение гепатоцеллюлярного рака. Медицина высоких технологий. 2023;1(1):6-25.
- Balakhnin PV, Belyaev AM, Bagnenko SS, et al. Flat-detector computed tomography technologies in interventional oncology: diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. High-Tech Medicine. 2023;1(1):6-25. (In Russ.).
48. Kim H-C, Chung JW, Lee IJ, et al. Intercostal artery supplying hepatocellular carcinoma: demonstration of a tumor feeder by C-arm CT and multidetector row CT. Cardiovasc Intervent Radiol. 2011;34(1):87-91. <https://doi.org/10.1007/s00270-010-9883-1>. PMID: 20458586.
49. Kim H-C, Chung JW, Park JH, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: prospective assessment of right inferior phrenic artery with C-arm CT. J Vasc Interv Radiol. 2009;20(7):888-95. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.03.036>. PMID: 19481471.
50. Малькевич ВИ, Балахнин ПВ, Шмелев АС и др. Коллатеральный кровоток и паразитарное кровоснабжение опухоли как возможная причина неэффективности трансартериальной химиоэмболизации при лечении гепатоцеллюлярного рака. Клинический случай в онкологии. 2025;3(1):53-61.
- Malkevich VI, Balakhnin PV, Shmelev AS, et al. Collateral blood flow and parasitic blood supply to the tumor as a possible cause of ineffectiveness of transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular cancer. Clinical Case in Oncology. 2025;3(1):53-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-53-61>.
51. Lokken RP, Fidelman N, Kolli KP, Kerlan Jr RK. Safety and Efficacy of Doxorubicin Drug-Eluting Embolic Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Supplied by Extrahepatic Collateral Arteries. J Vasc Interv Radiol. 2016;27(11):1698-1704. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.04.034>. PMID: 27397617.
52. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2024;42(15):1830-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02745>. PMID: 38502889.
53. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00073-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00073-0/fulltext) <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.02.006>.
54. Бредер ВВ, Балахнин ПВ, Виршке ЭР и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;11(3S2-1):431-51.
- Breder VV, Balakhnin PV, Virshke ER, et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular carcinoma. Malignant Tumours. 2021;11(3S2-1):431-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3S2-25>.

#### Вклад авторов

В. В. Акинфеев: выполнение большинства вмешательств, разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

В. Ф. Орехов: выполнение части вмешательств.

#### Authors' contributions

V. Akinfeyev: performing most interventions, study design, collection and analysis of data, literature review, writing the manuscript.

V. Orekhov: performing part of interventions.

#### Information about the authors

Vladimir V. Akinfeyev, <https://orcid.org/0009-0008-5656-4426>

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: 11.05.2025.

Принята к публикации: 01.07.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: 11.05.2025.

Accepted for publication: 01.07.2025.

Published online: 26.09.2025.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ И СПАСИТЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ УМЕРЕННОГО ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кузнецов Н.О.<sup>✉1</sup>, Новиков С.Н.<sup>2</sup>, Новиков Р.В.<sup>2,3</sup>, Самарцева Е.Е.<sup>2</sup>, Мережко Ю.О.<sup>2</sup>, Канаев С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, г Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова Минздрава России; Россия, 197758, Песочный пос., Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68

<sup>3</sup> Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова МО РФ; Россия, 194175, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

✉ Кузнецов Никита Олегович, [alkealol27@gmail.com](mailto:alkealol27@gmail.com), +79006553733

### РЕФЕРАТ

**Введение:** Послеоперационная лучевая терапия (ЛТ), включая адъювантную (АЛТ) и спасительную (СЛТ), широко используется для лечения рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ). Низкое значение  $\alpha/\beta$  РПЖ создает предпосылки для гипофракционирования дозы, однако данные о его эффективности и безопасности в послеоперационном режиме ограничены.

**Цель:** Оценить показатели эффективности и безопасности комбинированной гормонолучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования дозы на область ложа удаленной предстательной железы (ЛУПЖ) и регионарные тазовые лимфатические узлы (РЛУ) с последующим бустом на ЛУПЖ у пациентов с РПЖ.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ 64 пациентов, получивших послеоперационную ЛТ в комбинации с антиандрогенной терапией (АДТ) в период с 2020 по 2023 гг. ЛТ проводилась в два этапа: облучение ЛУПЖ и РЛУ (РОД 3 Гр, СОД 39 Гр, 13 фракций) с последующим бустом на ЛУПЖ (РОД 3 Гр, СОД 18 Гр, 6 фракций). Оценивались биохимический контроль, степень лучевой токсичности (по критериям RTOG), а также динамика уровня качества жизни.

**Результаты:** Медиана наблюдения составила 36,5 месяцев. Биохимический рецидив зарегистрирован у 17,2 % пациентов. Острая токсичность мочевыводящих путей (МВП) III степени отмечена у 4,7 % пациентов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отсутствовала. Поздняя токсичность со стороны МВП III степени (стриктуры уретры, макрогематурия) — у 4,7 %, ЖКТ III степени — не зарегистрирована. Несмотря на исходное недержание мочи у 57,8 % пациентов, уровень качества жизни оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения.

**Выводы:** Послеоперационная комбинированная гормонолучевая терапия РПЖ в режиме умеренного гипофракционирования дозы демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности при сохранении качества жизни.

**Ключевые слова:** радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, ложе удаленной предстательной железы, лучевая токсичность, адъювантная, спасительная, послеоперационная лучевая терапия

**Для цитирования:** Кузнецов Н.О., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Самарцева Е.Е., Мережко Ю.О., Канаев С.В. Опыт применения адъювантной и спасительной комбинированной гормонолучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования дозы при раке предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):109-114.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-109-114>

## EXPERIENCE WITH POSTOPERATIVE COMBINED HORMONE-RADIATION THERAPY USING MODERATE HYPOFRACTIONATION FOR RECURRENT PROSTATE CANCER

Nikita O. Kuznetsov<sup>✉1</sup>, Sergey N. Novikov<sup>2</sup>, Roman V. Novikov<sup>2,3</sup>, Ekaterina E. Samartseva<sup>2</sup>, Yuriy O. Merezko<sup>2</sup>, Sergey V. Kanaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; 6/8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, Russia, 197022

<sup>2</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya str., Pesochny settlement, St. Petersburg, Russia, 197758

<sup>3</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194175

✉ Kuznetsov Nikita Olegovich, [alkealol27@gmail.com](mailto:alkealol27@gmail.com), +79006553733

### ABSTRACT

**Introduction:** Postoperative radiotherapy (RT), including adjuvant (ART) and salvage (SRT), widely used for treatment for prostate cancer (PCa) after radical prostatectomy (RP). The low  $\alpha/\beta$  ratio of PCa provides a rationale for dose hypofractionation; however, data on its efficacy and safety in the postoperative setting are limited.

**Purpose:** To evaluate the efficacy and safety of combined hormone-radiotherapy using a moderately hypofractionated dose regimen to the prostate bed (PB) and pelvic lymph nodes (PLN) with a sequential boost to the PB in PCa patients.

**Materials and methods:** A retrospective analysis of 64 patients who received postoperative RT combined with androgen deprivation therapy (ADT) between 2020 and 2023 was performed. RT was delivered in two phases: irradiation of the PB and PLN (fraction dose 3 Gy, total dose 39 Gy, 13 fractions) followed by a boost to the PB (fraction dose 3 Gy, total dose 18 Gy, 6 fractions). Biochemical control, radiation toxicity, and quality of life dynamics were assessed.

**Results:** The median follow-up was 36.5 months. Biochemical recurrence was observed in 17.2 % of patients. Acute grade III genitourinary (GU) toxicity occurred in 4.7 % of patients, while gastrointestinal (GI) toxicity of this grade was absent. Late grade III GU toxicity

(urethral strictures, macrohematuria) was recorded in 4.7 % of patients; grade III GI toxicity was not registered. Despite baseline urinary incontinence in 57.8 % of patients, the level of quality of life remained stable throughout the observation period.

**Conclusion:** Postoperative combined hormone-radiotherapy for PCa using a moderately hypofractionated dose regimen demonstrates high efficacy and a favorable safety profile while preserving quality of life.

**Key words:** radical prostatectomy, biochemical relapse, local relapse, prostate bed, radiotherapy toxicity, adjuvant, salvage, postoperative radiation therapy

**For citation:** Kuznetsov N.O., Novikov S.N., Novikov R.V., Samartseva E.E., Merezko Yu.O., Kanaev S.V. Experience with Postoperative Combined Hormone-Radiation Therapy Using Moderate Hypofractionation for Recurrent Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):109-114. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-109-114>

## Введение

РПЖ сохраняет статус одного из наиболее социально значимых онкологических заболеваний среди мужской популяции в странах с высоким уровнем дохода, что подтверждается данными глобальной эпидемиологической статистики [1]. Биохимический рецидив, развивающийся после РПЭ и определяемый по увеличению уровня ПСА ( $\geq 0,2$  нг/мл), развивается у 20–40 % прооперированных пациентов [2], что обуславливает необходимость совершенствования подходов к ведению больных после хирургического лечения.

Послеоперационная ЛТ, включающая АЛТ и СЛТ, является ключевым компонентом лечения больных РПЖ после оперативного вмешательства. Формулирование показаний к АЛТ, применяемой для снижения риска развития рецидива РПЖ, базируется на результатах гистологического исследования послеоперационного материала [3]. В последние годы наблюдается тенденция к уточнению критериев отбора пациентов для АЛТ на основе данных длительного наблюдения [4, 5]. В свою очередь, СЛТ, применяемая при биохимическом рецидиве РПЖ, остается стандартом лечения как в монорежиме, так и в комбинации с АДТ [6–8]. Радиобиологический анализ накопленных клинических данных указывает на возможность пересмотра традиционных подходов к режимам фракционирования при лучевой терапии РПЖ.

Разница в величине отношения  $\alpha/\beta$  опухолевой ткани РПЖ (1,3–2,0 Гр) [9, 10] в сравнении с критическими органами — прямой кишкой (3–4 Гр) и мочевым пузырем (5–6 Гр) [11], создает терапевтическое окно для применения гипофракционированных режимов облучения, так как увеличение разовой дозы (до 2,4–3,4 Гр и выше) позволяет минимизировать риск поздней токсичности при сохранении онкологической эффективности [12]. К дополнительным клиническим преимуществам гипофракционирования дозы относят сокращение сроков лечения, повышающее доступность лучевой терапии, а также, снижение риска репопуляции радиорезистентных клонов опухолевых клеток [13, 14], реализацию дополнительных биологических

эффектов, таких как повреждение эндотелия сосудов опухоли и активация противоопухолевого иммунного ответа [15, 16]. Несмотря на перспективность этого подхода, вопросы долгосрочной клинической эффективности и безопасности умеренного гипофракционирования дозы при послеоперационной ЛТ РПЖ остаются недостаточно изученными.

Цель исследования — анализ показателей эффективности и безопасности комбинированной гормонолучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования дозы на область ЛУПЖ и РЛУ с последовательным бустом на зону ЛУПЖ.

## Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные 64 пациентов, которым в период с января 2020 по ноябрь 2023 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России проведен курс послеоперационной лучевой терапии на область ЛУПЖ и РЛУ с последовательным бустом на область ЛУПЖ в режиме умеренного гипофракционирования дозы в комбинации с АДТ. СЛТ проводили при возникновении биохимического рецидива — повышения уровня ПСА  $> 0,2$  нг/мл с последующим подтвержденным ростом [17], в то время как показания для проведения АЛТ были сформированы в соответствии с рекомендациями актуальной на момент начала лечения версией Национальной всеобъемлющей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) [18]. ЛТ не проводилась при установлении отдаленных метастазов по данным ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА или остеосцинтиграфии.

ЛТ проводилась в два этапа — подведение запланированной дозы на область ЛУПЖ и зоны РЛУ с разовой очаговой дозой (РОД) — 3 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 39 Гр (13 фракций). В последующем выполнялось дополнительное облучение «буст» на область ЛУПЖ с РОД — 3 Гр до СОД 18 Гр (6 фракций), СОД на ЛУПЖ за два этапа лечения составила 57 Гр, облучение проводили 5 дней в неделю. Эквивалентная биологически эффективная доза ( $\text{EQD}_2$ ), рассчитанная с учетом коэффициента  $\alpha/\beta$  для РПЖ, равного 1,5 Гр, составила 50,1 Гр на

весь объем облучения и 73,3 Гр на зону ЛУПЖ за весь курс лечения. К органам риска относили мочевой пузырь, прямую кишку и головки бедренных костей, а ограничения по поглощенной дозе определялись в соответствии с международными рекомендациями QUANTEC [19]. Определение объема облучения осуществлялось согласно консенсусу RTOG 0534 [20]. Оценка лучевых реакций и осложнений проводилась в соответствии с критериями RTOG [21]. Качество жизни пациентов отслеживалось с использованием валидизированных опросников: международной шкалы симптомов простаты IPSS (International Prostate Symptom Score) с вопросом о качестве жизни (Quality of Life), а так же краткой версией опросника ICIQ-SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form) для оценки недержания мочи [22].

## Результаты

В исследование было включено 64 пациента, прошедших курс послеоперационной ЛТ. Средний возраст больных составил  $67,9 \pm 7,0$  лет. Средний индекс массы тела —  $28,1 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>. Медиана времени с момента проведения операции до начала лучевого лечения составила 13,5 месяцев (6,8–31,8). Исходный уровень ПСА перед ЛТ варьировал от 0 до 12 нг/мл, медиана — 0,55 нг/мл (0,34–1,00). Медиана времени наблюдения за больными составила 36,5 месяцев (23,0–47,3). 10 (15,6 %) пациентов прошли курс АЛТ, тогда как 54 (84,4 %) пациентам

проводилось спасительное лечение. Все пациенты получали курс АДТ совместно с ЛТ и продолжали прием АДТ в течение, как минимум, 6 месяцев после завершения облучения. Клинико-морфологические характеристики больных, вошедших в ретроспективный анализ, представлены в табл. 1.

При медиане наблюдения за больными 36,5 месяцев выживаемость без признаков биохимического рецидива составила 77 % (рис. 1), общая выживаемость на момент последнего наблюдения составила 98,4 %. Единственный летальный исход (1,6 %) был связан с причинами, не ассоциированными с РПЖ. Биохимический рецидив зарегистрирован у 11 (17,2 %) пациентов, из которых у 7 (10,9 %) больных на момент последнего наблюдения, выявлены вторичные очаги в костях.

Острая токсичность со стороны мочевыводящих путей преимущественно соответствовала I–II степени (50 % и 29,7 % пациентов соответственно), тогда как токсичность III степени зарегистрирована у 3 больных (4,7 %). Желудочно-кишечные лучевые реакции проявлялись у 41 (64 %) пациента (I степень — 35,9 %, II степень — 28,1 %), при этом у 23 (36 %) больных не отмечено значимых реакций. В структуре поздних осложнений МВП преобладали осложнения I–II степени: 25 % и 17,2 % соответственно. В отдаленном периоде осложнения III степени, потребовавшие хирургического лечения, зафиксированы у 3 больных (4,7 %), из которых у двух (3,1 %) пациентов

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных

Table 1. Clinical and morphological characteristics of the patients

Средний возраст, лет	67,9 ± 7,0
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,1 ± 3,8
Медиана времени от РПЭ до СЛТ, мес	13,5 (6,8–31,8)
Медиана ПСА перед ЛТ, нг/мл	0,55 (0,34–1,00)
Р TNM T абс. (%)	
pT <sub>2</sub>	14 (21,9)
pT <sub>3a</sub>	22 (34,4)
pT <sub>3b</sub>	27 (42,2)
pT <sub>4</sub>	1 (1,6)
Р TNM N абс. (%)	
pN <sub>0</sub>	39(60,9)
pN <sub>1</sub>	25(39,1)
Сумма Глисона абс. (%)	
6	2 (3,1)
7 (3+4)	8 (12,5)
7 (4+3)	25 (39,1)
8	14 (21,9)
9–10	15 (23,4)
Позитивный хирургический край абс. (%)	
Отсутствует	37 (57,8)
Фокальный	14 (21,9)
Протяженный	13 (20,3)

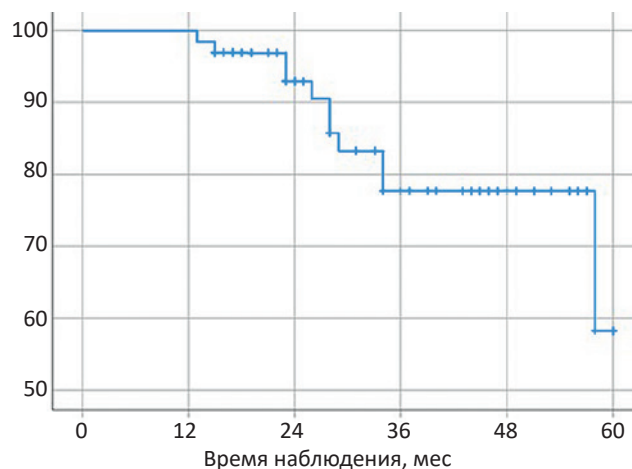


Рис. 1. Выживаемость без признаков биохимического рецидива

Fig. 1. Survival without signs of biochemical recurrence

**Таблица 2. Частота возникновений ранней и поздней лучевой токсичности со стороны мочевыводящих путей и прямой кишки****Table 2. Incidence of early and late radiation toxicity involving the urinary tract and rectum**

Система	Характер токсичности	Степень 0 абс. (%)	Степень I абс. (%)	Степень II абс. (%)	Степень III абс. (%)
Мочеполовая	Ранняя	10 (15,6)	32 (50)	19 (29,7)	3 (4,7)
	Поздняя	34 (53,1)	16 (25)	11 (17,2)	3 (4,7)
Желудочно-кишечная	Ранняя	23 (35,9)	23 (35,9)	18 (28,1)	0
	Поздняя	46 (71,9)	12 (18,8)	6 (9,4)	0

возникла стриктура уретры и у одного (1,56 %) макрогематурия. Поздняя гастро-интенсинальная токсичность развилась у 18 (28,2 %) пациентов (I степень — 18,8 %, II степень — 9,4 %), тогда как у 46 (72,6 %) больных признаки осложнений со стороны ЖКТ отсутствовали. Полный профиль токсичности представлен в табл. 2.

В связи с тем, что у 37 (57,8 %) больных после выполнения РПЭ отмечалось недержание мочи легкой и умеренной степени нам было важно оценить, как проведенное гипофракционированное лучевое лечение повлияет на качество жизни пациентов. Динамический анализ с использованием опросников IPSS-QoL и ICIQ-SF показал отсутствие клинически значимых изменений в качестве жизни на протяжении всего периода наблюдения (табл. 3). Стабильность данных показателей свидетельствует о сохранении удовлетворительного уровня качества жизни у большинства пациентов после проведенного лечения.

### Обсуждение

Результаты проведенного анализа подтверждают высокую эффективность послеоперационной лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования дозы на область ЛУПЖ и тазовых РЛУ с последующим «бустом» на ЛУПЖ в сочетании с АДТ. Полученные нами показатели выживаемости без биохимического рецидива (77 %) при медиане наблюдения 36,5 месяцев несколько ниже, чем опубликованные в рандомизированном исследовании NRG/RTOG 0534 (SPPORT), где 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 87,4 % [23]. Однако следует учитывать, что в проанализированные нами группы входили пациенты, прошедшие курс АЛТ и СЛТ, что могло повлиять на различие в показателях безрецидивной выживаемости.

Согласно обновленным рекомендациям EAU (European Association of Urology) 2024, проведение АЛТ целесообразно при наличии следующих факторов риска: низкодифференцированные опухоли (ISUP 4–5), стадия  $\geq pT_{3a}$  в сочетании с позитивным краем резекции. При морфологически подтвержденном поражении РЛУ решение принимается индивидуально с учетом количества пораженных узлов и уровня ПСА [24–26].

Благоприятный профиль безопасности гипофракционированного режима облучения подтверждается низкой частотой осложнений. Острая токсичность МВП преимущественно соответствовала I–II степени (~80 % пациентов), а III степень зарегистрирована лишь у 3 (4,7 %) пациентов. Острые реакции со стороны ЖКТ возникли у 43 (64 %) пациентов и были ограничены I–II степенью, при этом реакции  $\geq$ III степени отсутствовали. Эти данные согласуются с результатами RTOG 0534, где гипофракционирование дозы не привело к значимому росту частоты острых реакций  $\geq$ III степени [23].

Поздние осложнения МВП III степени у больных, вошедших в представленный анализ, возникли в 3 (4,7 %) случаях, тогда как осложнения со стороны ЖКТ  $\geq$ III степени отсутствовали. У 46 (72 %) пациентов не отмечено признаков поздней токсичности органов ЖКТ. Схожие данные получены в исследовании Miyazaki et al, где при локорегионарном послеоперационном облучении с интегрированным «бустом» на область ЛУПЖ и схожих эквивалентных дозах облучения, поздняя токсичность МВП III степени зафиксирована лишь в 5 % наблюдений [27].

Качество жизни пациентов осталось стабильным, несмотря на исходное недержание мочи в 57,8 % случаев. Отсутствие клинически значимого ухудшения по шкалам IPSS-QoL и ICIQ-SF согласует-

**Таблица 3. Динамика изменения медианы баллов опросников IPSS, QOL и ICIQ-SF**  
**Table 3. Changes in Median Scores of the IPSS, QOL and ICIQ-SF questionnaires**

	Исходный уровень	Завершение ЛТ	Последнее наблюдение
IPSS	7,0	8,0	7,5
QOL	1,5	2,0	2,0
ICIQ-SF	2,0	2,5	3,0

ся с данными рандомизированного исследования NRG GU003, где через два года после ЛТ в режиме гиподифракционирования дозы (62,5 Гр/25 фракций) показатели качества жизни не отличались от таковых при классическом режиме фракционирования дозы [28]. Кратковременное снижение качества жизни сразу после лечения, отмеченное в нашем исследовании, нивелировалось в течение 6–12 месяцев после его завершения.

Сохранение приемлемого профиля токсичности и качества жизни подтверждает клиническую целесообразность использования режимов умеренного гиподифракционирования дозы при проведении послеоперационной ЛТ у больных РПЖ. Умеренное гиподифракционирование позволяет повысить биологически эффективную дозу (BED) для опухоли без пропорционального увеличения риска поздних осложнений [10], что подтверждается низкой частотой токсичности в нашем исследовании. Практические преимущества метода включают сокращение продолжительности курса лечения на 2–3 недели, что особенно важно для пожилых пациентов и больных, проживающих на большом расстоянии от отделений радиотерапии. Клиническая значимость работы подкрепляется растущим числом исследований, демонстрирующих сопоставимую эффективность гиподифракционированных и классических режимов ЛТ [23, 25, 28].

## Заключение

Проведенный ретроспективный анализ показал, что послеоперационная ЛТ РПЖ в режиме умеренного гиподифракционирования дозы обеспечивает высокий уровень биохимического контроля с трехлетней безрецидивной выживаемостью 77 %, сохраняя при этом благоприятный профиль безопасности — частота тяжелых осложнений III степени не превышала 5 %. Важно отметить стабильность показателей качества жизни пациентов по данным стандартизированных опросников. Клинически значимым преимуществом метода является сокращение продолжительности лечения на 2–3 недели (до 25 фракций), по сравнению с классическим режимом фракционирования, что обеспечивает повышение пропускной способности радиотерапевтических отделений и повышает доступность ЛТ для больных.

## Список литературы / References

1. 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.21834>. PMID: 38572751.
2. 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.
3. Moreno-Olmedo E, Suárez-Gironzini V, Fusco JP, et al. Prostate Cancer: management of biochemical recurrence after surgery. *Arch Esp Urol.* 2023;76(10):733-745. <https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20237610.89>. PMID: 38186066.
4. Segundo CG, Couñago F, Gómez-Iturriaga A. Adjuvant versus early salvage radiotherapy for prostate cancer patients: Time to move on. *Urol Oncol.* 2021;39(6):351-6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.02.012>. PMID: 34049780.
5. Schaulfer C, Kaul S, Fleishman A, et al. Immediate radiotherapy versus observation in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(1):81-8. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00619-1>. PMID: 36434164.
6. 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010>. PMID: 38688773.
7. 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/jccn.2024.0019>. PMID: 38626801.
8. 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. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003891>. PMID: 38421243.
9. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e17-e24. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.075>. PMID: 21324610.
10. 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.
11. Wang K, Mavroidis P, Royce TJ, et al. Prostate stereotactic body radiation therapy: an overview of toxicity and dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):237-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.054>. PMID: 33358229.
12. Royce TJ, Mavroidis P, Wang K, et al. Tumor control probability modeling and systematic review of the literature of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):227-236. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.014>. PMID: 32900561.
13. Macedo-Silva C, Benedetti R, Ciardiello F, et al. Epigenetic mechanisms underlying prostate cancer radioresistance. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):125. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01111-8>. PMID: 34103085.
14. Brand DH, Kirby AM, Yarnold JR, Somaiah N. How low can you go? The radiobiology of hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022;34(5):280-287. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.02.009>. PMID: 35260319.
15. Song CW, Glatstein E, Marks LB, et al. Biological principles of stereotactic body radiation therapy (SBRT) and stereotactic radiation surgery (SRS): Indirect cell death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):21-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.047>. PMID: 30836165.
16. Арсеньев АИ, Новиков СН, Канаев СВ и др. Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии. *Вопросы он-*

- кологии. 2023;69(2):180-6. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186>.
- Arsenyev AI, Novikov SN, Kanaev SV et al. The role of vascular mechanisms in the implementation of radiobiological effects of high-dose radiation therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(2):180-6. (In Rus.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186>.
17. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>. PMID: 33172724.
  18. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0023>. PMID: 31085757.
  19. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-S19. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>. PMID: 2017150.
  20. 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.
  21. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C). PMID: 7713792.
  22. Avery K, Donovan J, Peters TJ, et al. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(4):322-30. <https://doi.org/10.1002/nau.20041>. PMID: 15227649.
  23. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10338):1886-901. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01790-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01790-6). PMID: 35569466.
  24. Marvaso G, Montesano M, Corrao G, et al. Adjuvant radiotherapy in node positive prostate cancer patients: a debate still on. when, for whom? [published correction appears in *BJU Int*. 2021 Aug;128(2):264. <https://doi.org/10.1111/bju.15520>]. *BJU Int*. 2021;127(4):454-462. <https://doi.org/10.1111/bju.15228>. PMID: 32969548.
  25. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant Versus early salvage radiation therapy for men at high risk for recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death. *J Clin Oncol*. 2021;39(20):2284-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03714>. PMID: 34086480.
  26. Marra G, Valerio M, Heidegger I, et al. management of patients with node-positive prostate cancer at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a systematic review. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(5):565-81. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.08.005>. PMID: 32933887.
  27. Miyazaki S, Tasaki Y, Nakatake M, et al. Dose-escalated salvage whole-pelvic radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Cancer Diagn Progn*. 2024;4(3):315-319. <https://doi.org/10.21873/cdp.10326>. PMID: 38707723.
  28. Buyyounouski MK, Pugh SL, Chen RC, et al. Noninferiority of Hypofractionated vs Conventional Postprostatectomy Radiotherapy for Genitourinary and Gastrointestinal Symptoms: The NRG-GU003 Phase 3 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2024 Jun 1;10(6):833. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.1062>]. *JAMA Oncol*. 2024;10(5):584-591. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.7291>. PMID: 38483412.

**Вклад авторов**

Кузнецов Н.О.: обзор литературы, написание текста статьи  
 Новиков С.Н.: рецензирование текста статьи, общее руководство  
 Новиков Р.В.: автор идеи, написание текста статьи  
 Самарцева Е.Е.: получение данных для анализа, анализ полученных данных  
 Мережко Ю.О.: обзор литературы, анализ полученных данных  
 Канаев С.В.: анализ полученных данных, написание текста статьи

**Authors' contributions**

Nikita O. Kuznetsov: literature review, writing the text of the article  
 Sergey N. Novikov: reviewing the text of the article, general management  
 Roman V. Novikov: author of the idea, writing the text of the article  
 Ekaterina E. Samartseva: data acquisition for analysis, analysis of the findings  
 Yuriy O. Merezko: literature review, analysis of the findings  
 Sergey V. Kanaev: analysis of the findings, writing the text of the article

**Information about the authors**

Nikita O. Kuznetsov, <http://orcid.org/0009-0008-6497-6404>  
 Sergey N. Novikov, <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>  
 Roman V. Novikov, <http://orcid.org/0000-0003-1873-1293>  
 Ekaterina E. Samartseva, <http://orcid.org/0009-0008-8585-0982>  
 Yuriy O. Merezko, <http://orcid.org/0000-0003-1491-2644>  
 Sergey V. Kanaev, <http://orcid.org/0000-0002-1753-7926>

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: 23.06.2025.

Принята к публикации: 07.08.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

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: 23.06.2025.

Accepted for publication: 07.08.2025.

Published online: 26.09.2025.

**ЛИПОМА В ЛЕВОЙ ПЛЕЧЕГОЛОВНОЙ ВЕНЕ ПРИ ПЭТ/КТ С <sup>18</sup>F-ПСМА-1007: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Парнас А.В.✉, Пронин А.И., Тулин П.Е., Филимонов А.В., Ильяков В.С.

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

✉ Парнас Александр Вадимович, a.parnas@ronc.ru

**РЕФЕРАТ**

Липомы крупных центральных вен встречаются редко. Наиболее распространенной локализацией этих опухолей является нижняя полая вена (НПВ), где они обнаруживаются примерно у 0,5 % общей популяции при компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ). В литературе на данный момент не опубликованы клинические случаи липом в плечеголовной вене, которые были бы выявлены при прохождении пациентом ПЭТ/КТ – исследования. Приводим клинический случай пациента с первично-множественными метакронными опухолевыми процессами: рак предстательной железы, рак молочной железы, рак почки, которому было проведено ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ, <sup>18</sup>F-ПСМА-1007, внутривенная липома, клинический случай**Для цитирования:** Парнас А.В., Пронин А.И., Тулин П.Е., Филимонов А.В., Ильяков В.С. Липома в левой плечеголовной вене при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА 1007: клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):115-120. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-115-120>**LIPOMA IN THE LEFT BRACHIOCEPHALIC VEIN ON <sup>18</sup>F-PSMA PET/CT 1007: A CLINICAL CASE**

Aleksandr V. Parnas✉, Artem I. Pronin, Pavel E. Tulin, Aleksandr V. Filimonov, Vadim S. Ilyakov

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

✉ Aleksandr V. Parnas, e-mail: a.parnas@ronc.ru

**ABSTRACT**

Lipomas of large central veins are rare. The most common localization of these tumors is the inferior vena cava (LVA), where they are found in about 0.5 % of the general population during contrast-enhanced computed tomography (CT). Currently, no clinical cases of lipomas in the brachiocephalic vein have been published in the literature, which would have been detected during PET/CT examination. Here is a clinical case of a patient with primary multiple metachronous tumor processes: prostate cancer, breast cancer, kidney cancer, that has undergone PET/CT scan with <sup>18</sup>F - PSMA-1007.

**Key words:** PET / CT, <sup>18</sup>F-PSMA-1007, intravenous lipoma, clinical case**For citation:** Parnas A.V., Pronin A.I., Tulin P.E., Filimonov A.V., Ilyakov V.S. Lipoma in the Left Brachiocephalic Vein on <sup>18</sup>F-PSMA PET/CT 1007: a Clinical Case. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):115-120. (In Russ.).<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-115-120>**Введение**

Липомы крупных центральных вен встречаются редко. Наиболее распространенной локализацией этих опухолей является нижняя полая вена (НПВ), где они обнаруживаются примерно у 0,5 % общей популяции при компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ) [1]. Внутривенная липома правой плечеголовной вены и верхней полой вены (ВПВ) — редкая опухоль, в медицинской литературе описано только шестнадцать таких случаев [2, 3]. Также сообщалось о венозных липомах в ВПВ, безымянной вене, подключичной вене, внутренней яремной вене, наружной подвздошной вене и общей бедренной вене [4–11]. Сообщается только об одном случае внутрисосудистой липомы правой почечной вены с распространением на НПВ [12].

**Клинический случай**

Пациент Г., 1935 г.р., обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в 2024 г. для консультации у профильных специалистов, а также проведения ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007.

**Анамнез заболевания:**

Обратился с жалобами на выраженную слабость в ногах, неустойчивую походку, нарушение в сгибании правого голеностопного сустава, затруднение при мочеиспускании, ночные позывы до 2 раз, отечность нижних конечностей, запоры.

Больше десяти лет наблюдался и проходил консервативную терапию по поводу аденомы предстательной железы, в 2015 г. выполнена лазерная абляция аденомы простаты. В 2019 г. в плановом порядке выполнена уретеротомия по поводу стриктуры уретры.

Парнас А.В., Пронин А.И., Тулин П.Е., Филимонов А.В., Ильяков В.С.  
Липома в левой плечеголовной вене...

При обследовании выявлено повышение ПСА общего, по результатам анализа от 17.06.2022 — 10,25 нг/мл. 28.07.2022 выполнена биопсия предстательной железы.

Гистологическое исследование биоптата № 8708 от 29.07.2022, заключение: Ацинарная аденокарцинома предстательной железы, сумма Глиссона 3+4=7 баллов, II градирующая группа.

Далее назначена андроген-депривационная терапия с положительным эффектом, отмечено снижение уровня ПСА (общ.) от 21.04.2023 — 1,87 нг/мл.

03.06.2024 отмечается рост уровня ПСА (общ.) до 9,94 нг/мл.

Результат анализа перед проведением ПЭТ/КТ: ПСА общий от 17.08.2024 — 11,3 нг/мл.

Также по данным анамнеза у пациента определен первично-множественный метастатический рак:

С50.2. Рак молочной железы (2009 г.) T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> I ст. Мастэктомия справа (2009 г.) Ремиссия.

С64 Рак левой почки cT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> I ст. (2014 г.) Состояние после лапароскопической резекции левой почки (2014 г.). Ремиссия.

Для определения активности и распространенности опухолевого процесса, была выполнена ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007.

При ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007 (рис. 1) определяются очаги патологического накопления: единичных забрюшинных лимфоузлах до SUV<sub>max</sub> =5,04 до 8x3 мм по короткой оси (рис. 2), в немногочисленных лимфоузлах по ходу подвздошных сосудов до SUV<sub>max</sub> =5,68 до 22x5 мм (рис. 3), в предстательной железе (более в правой и центральной зонах) до SUV<sub>max</sub> =21,00, по КТ на фоне расширенной уретры нечетко дифференцируется гиперденсный участок до 30x16 мм (рис. 4).

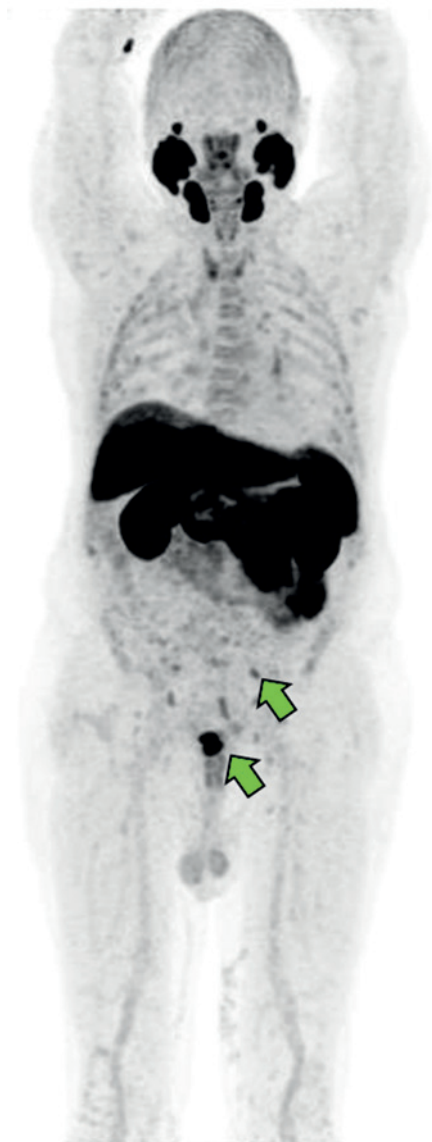


Рис. 1. Пациент Г. MIP (проекция максимальной интенсивности) ПЭТ-изображение с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007. Отмечается патологическое накопление РФП в забрюшинных и тазовых лимфоузлах, в предстательной железе  
Fig. 1. Patient G. MIP (maximum intensity projection) PET image with <sup>18</sup>F-PSMA-1007. Pathological accumulation of radiopharmaceuticals in the retroperitoneal and pelvic lymph nodes and in the prostate gland is noted

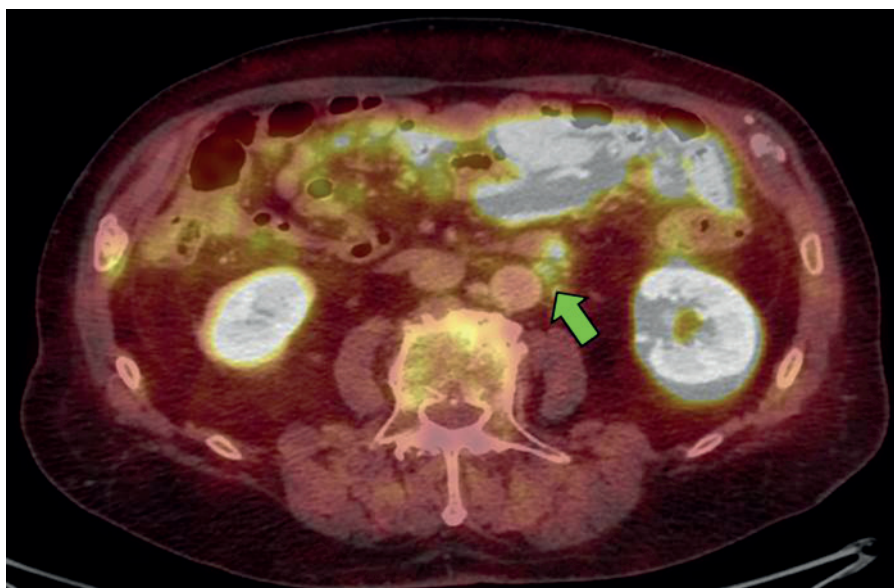


Рис. 2. Пациент Г. Комбинированное ПЭТ/КТ-изображение с <sup>18</sup>F-ПСМА-1007. Отмечается гиперфиксация РФП в забрюшинных лимфоузлах  
Fig. 2. Patient G. Combined PET/CT image with <sup>18</sup>F-PSMA-1007. Hyperfixation of the radiopharmaceutical is noted in the retroperitoneal lymph nodes

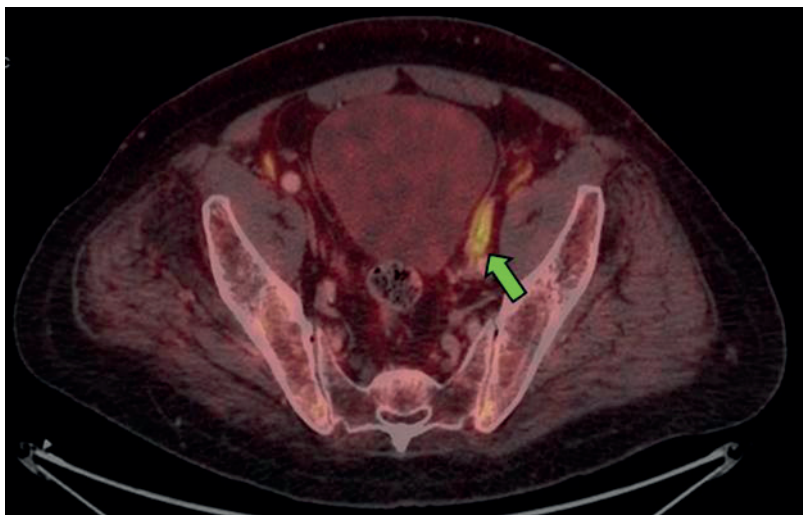


Рис. 3. Пациент Г. Комбинированное ПЭТ/КТ-изображение с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007. Отмечается гиперфиксация РФП в тазовых лимфоузлах

Fig. 3. Patient G. Combined PET/CT image with  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. Hyperfixation of the radiopharmaceutical is noted in the pelvic lymph nodes

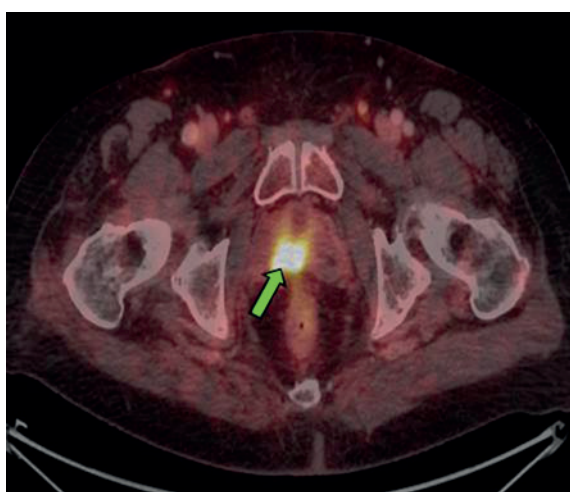


Рис. 4. Пациент Г. Комбинированное ПЭТ/КТ-изображение с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007. Отмечается гиперфиксация РФП в предстательной железе  
Fig. 4. Patient G. Combined PET/CT image with  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. Hyperfixation of the radiopharmaceutical is noted in the prostate gland

Также выявлены образования без повышенного накопления  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007:

- В левой плечеголовной вене дефект контрастирования размерами до 41 мм жировой плотности (рис. 5, 6).

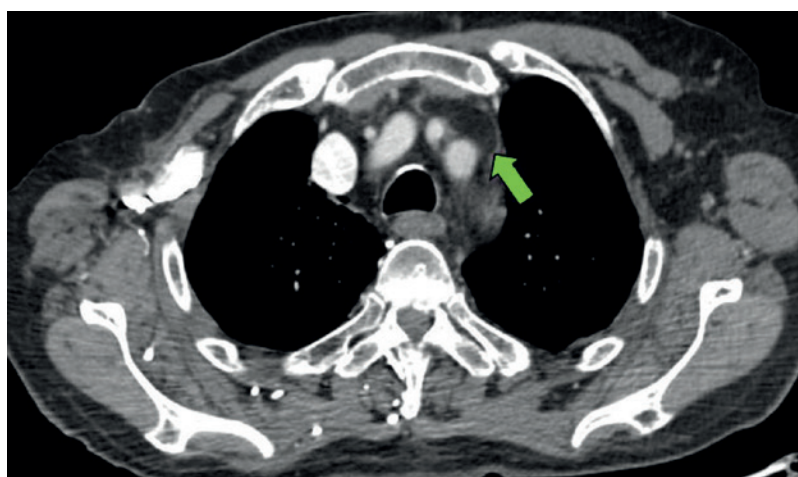


Рис. 5. Пациент Г. КТ-изображения при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007. В левой плечеголовной вене выявлен дефект контрастирования размерами до 41 мм, при исследовании без контрастного усиления плотность составила  $-86$  HU, при исследовании с контрастным усилением  $-79$  HU

Fig. 5. Patient G. CT image with PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. A contrast defect measuring up to 41 mm was detected in the left brachiocephalic vein; in a study without contrast enhancement, the density was  $-86$  HU; in a study with contrast enhancement, it was  $-79$  HU



Рис. 6. Пациент Г. Комбинированное ПЭТ/КТ-изображение с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007. Выявлено образование в плечеголовной вене без повышенного накопления РФП

Fig. 6. Patient G. Combined PET/CT image with  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. A formation in the brachiocephalic vein without increased radiopharmaceutical uptake was detected

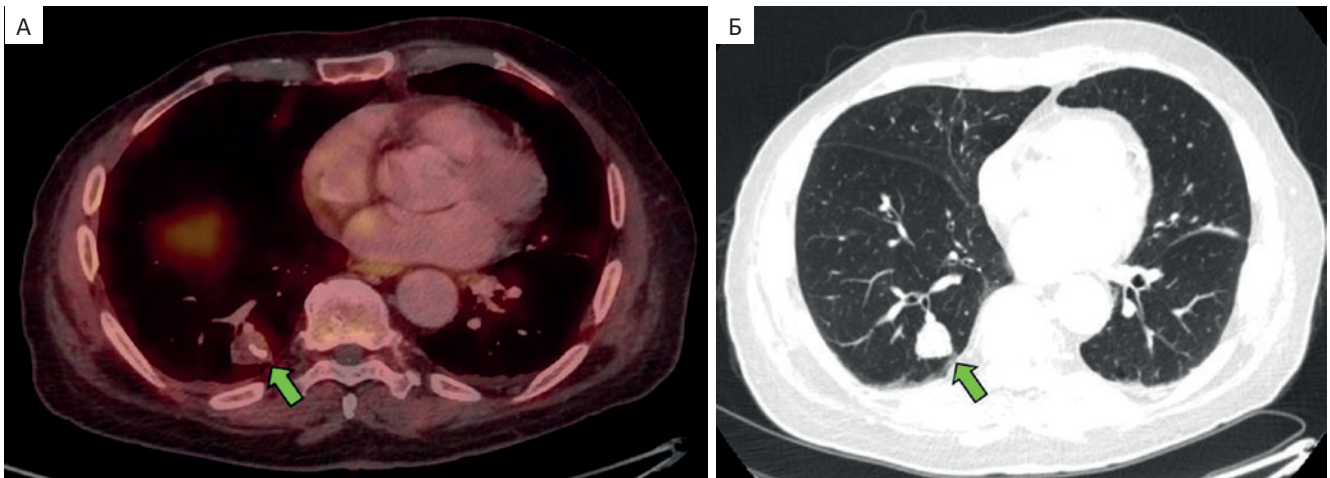


Рис. 7. Пациент Г. Комбинированное ПЭТ/КТ-изображение с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 (А), КТ-изображения с задержкой дыхания (Б). Определяется образование в нижней доле правого легкого без повышенного накопления РФП

Fig. 7. Patient G. Combined PET/CT image with  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 (A), CT image with breath-hold (B). A formation is determined in the lower lobe of the right lung without increased accumulation of the radiopharmaceutical

- В нижней доле правого легкого округлое образование с четкими контурами, с гетерогенным накоплением контрастного препарата и кальцинатами в структуре, без повышенного накопления РФП, до 22 мм – гамартома? (рис. 7).
- Книзу от левой почки в латеральном канале гиподенсное включение 16 мм с кальцинированными стенками, без повышенного накопления РФП – постоперационные изменения (рис. 8). Рубцовые изменения в левой почке без повышенного накопления РФП.

Дополнительно: рубцовые постоперационные изменения правой грудной стенки и правой подмышечной области без повышенного накопления РФП, без дополнительных образований по КТ. Подмышечные лимфоузлы справа без патологического накопления РФП, не увеличены.

Слева, на фоне железистой ткани (КТ-признаки гинекомастии), без узловых образований и очагового повышения накопления РФП.



Рис. 8. Пациент Г. Комбинированное ПЭТ/КТ-изображение с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007. Выявлено гиподенное включение в левом латеральном канале без повышенного накопления РФП

Fig. 8. Patient G. Combined PET/CT image with  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. A hypodense inclusion in the left lateral canal without increased radiopharmaceutical uptake was revealed

### Заключение

Зачастую хирургическое удаление внутрисосудистой липомы показано только при появлении симптомов, т.к эти опухоли чаще всего протекают бессимптомно, но редко могут вызывать симптомы венозной обструкции, такие как синдром ВПВ [10]. У одного пациента, о котором ранее сообщалось зарубежными коллегами, развилось тромботическое осложнение, поскольку липома оказывала окклюзионное давление и препятствовала адекватному венозному оттоку. Двум другим пациентам была проведена операция, несмотря на отсутствие симптомов, чтобы предотвратить возможные обструктивные и тромбоземболические осложнения и получить окончательный гистологический диагноз для исключения злокачественности [4, 6]. Японские коллеги рекомендуют хирургическое вмешательство для снижения риска тромбоземболии легочной артерии, когда внутривенная липома отделена и подвижна [13]. Некоторые авторы считают хирургическое удаление обязательным в рамках дифференциальной диагностики доброкачественных липом от злокачественных липосарком и для лечения обструктивных симптомов глубокой венозной системы [14]. Помимо липом, дифференциальная диагностика жиродержащих внутрисосудистых масс включает ряд доброкачественных и злокачественных патологических процессов, которые можно дифференцировать с помощью визуализации. Обычно при визуализации липосаркомы выглядят как гетерогенные поражения. Напротив, липомы характерно состоят полностью

из жировой ткани. Однако можно отметить, что 31 % липом имеют нежировые области при лучевой визуализации, что более типично для липосарком [15]. КТ-сканирование и магнитно-резонансная томография считаются лучшими методами лучевой визуализации для диагностики опухолей мягких тканей и вен [16].

### Список литературы / References

1. Miyake H, Maeda H, Fujikawa A, et al. Localized fat collection adjacent to the intrahepatic portion of the inferior vena cava: A normal variant on CT. *Am J Roentgenol.* 1992;158(2):423-4. <https://doi.org/10.2214/ajr.158.2.1729801>
2. Iqbal N, Tiwari A. Lipoma in the Brachiocephalic Vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(5):725-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.01.019>
3. Podobed A. Intravascular lipoma of the right brachiocephalic vein and superior vena cava: A case report and literature review. *Georgian Med News.* 2021;(311):107-11. PMID: 33814386.
4. Yoon RH, Goo DE, Kim YJ, et al. Intravascular lipoma of the internal jugular vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(4):436-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2012.12.004>
5. Thorogood SV, Maskell GF. Case report: Intravascular lipoma of the superior vena cava – CT and MRI appearances. *Br J Radiol.* 1996;69(826):1067-9. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-69-826-963>
6. Mordant P, Achouh P, Julia P, et al. Surgical resection of an intravascular superior vena cava primary lipoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(6):e113-e115. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.04.072>
7. Moore FO, Petersen SR, Norwood SH. Intravascular Lipoma of the Right Innominate Vein in a Trauma Patient. *J Am Coll Surg.* 2008;207(1):133-4. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.10.015>

Парнас А.В., Пронин А.И., Тулин П.Е., Филимонов А.В., Ильяков В.С.  
Липома в левой плечеголовной вене...

8. McClure MJ, Sarikaya I, Jelinek JS, et al. Intravascular femoral vein lipoma: An unusual cause of lower limb venous obstruction. *Am J Roentgenol*. 2001;176(2):475-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.2.1760463>
9. Martín-Pedrosa JM, Del Río Solá L, González-Fajardo JA, et al. Intravascular lipoma of the external iliac vein and common femoral vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(5):470-2. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1628>
10. Cohen-Mussali S, Haddad R, Atar E, et al. Surgical Resection of an Intravascular Lipoma of the Superior Vena Cava. *Vasc Endovascular Surg*. 2023;57(2):194-7. <https://doi.org/10.1177/15385744221130862>
11. Lomeo A, Bolacchi F, Coco I, et al. A Case of Intra and Extra-vascular Lipoma of the Subclavian Vein. *EJVES Vasc Forum*. 2007;13(3):35-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsextra.2006.08.003>
12. Doyle Z, Ganeshan A, Afaq A, et al. Intravascular lipoma of the renal vein. *BJR Case Rep*. 2015;1(2):20150105. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20150072>
13. Koike H, Nishii T, Takao M, et al. Intravascular lipoma of the inferior vena cava and left renal vein. *Radiol Case Rep*. 2021;16(6):1349-52. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.02.070>
14. Jiang C, Wu X, Chen B, et al. Intravascular Fibrolipoma of the Femoral Vein. *Ann Vasc Surg*. 2017;39:290.e5-290.e8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.06.039>
15. Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ, et al. Imaging of fatty tumors: Distinction of lipoma and well-differentiated liposarcoma. *Radiology*. 2002;224(1):99-104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2241011113>
16. Al-Omran M, Kucey DS. Intravascular lipoma of the left common femoral vein. *J Vasc Surg*. 2001;33(5):1108-10. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.111995>

#### Вклад авторов

А.В. Парнас: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования.  
А.И. Пронин, П.Е. Тулин: обзор литературы.  
В.С. Ильяков, А.В. Филимонов: проведение исследования, статистическая обработка материала.

#### Authors' contributions

A.V. Parnas: literature review, development of research design, research implementation.  
A.I. Pronin, P.E. Tulin: literature review.  
V.S. Ilyakov, A.V. Filimonov: research implementation, statistical processing of material.

#### Information about the authors

Aleksandr V. Parnas, <http://orcid.org/0000-0002-2963-4176>  
Artem I. Pronin, <http://orcid.org/0000-0003-1632-351X>  
Pavel E. Tulin, <http://orcid.org/0000-0001-7226-5129>  
Vadim S. Ilyakov, <http://orcid.org/0000-0002-5375-2498>

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.

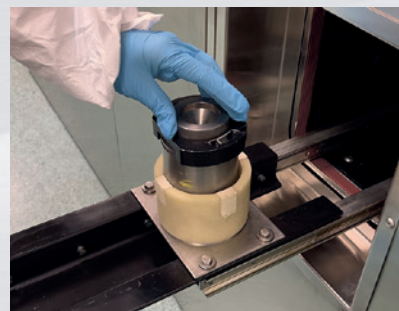
Тип статьи: Клинический случай.  
Поступила: 22.06.2025.  
Принята к публикации: 20.08.2025.  
Опубликована online: 26.09.2025.

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: 22.06.2025.  
Accepted for publication: 20.08.2025.  
Published online: 26.09.2025.

# Оборудование защитное стационарное (ОЗС)

для производства радиофармацевтических лекарственных препаратов в области радионуклидной диагностики и терапии



## Камеры синтеза и фасовки

- Размещены на одном уровне, имеют независимое герметичное исполнение, разделены свинцовой перегородкой толщиной от 50 до 150 мм.
- Внутренние поверхности камер имеют обтекаемую форму. Внутренний радиус изгиба углов 20 мм.
- Внутри камер нет выступов, пазов, способствующих скоплению загрязнителей, повреждению перчаток, а также препятствующих дезактивации поверхностей.

## Результат работы системы

- Выпуск дозы, заправленной во флакон, закрытый пробкой.
- Каждая доза откалибрована по радиоактивности, содержит заданный объём.
- Все флаконы должным образом защищены, так как на выходе устанавливаются в экранированный контейнер.

## Радиационная защита системы

Обеспечивается плитами из свинца толщиной от 50 до 150 мм.



+7 (495) 540-45-96

medcar.ru



ПРОИЗВОДСТВО ■ ПРОДАЖА ■ СЕРВИС

140180, МО, г. Жуковский-научоград,  
ул. Кооперативная, д. 10