ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика
лучевая терапия

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

2019 Том 2 № 1

Научно-клинический рецензируемый журнал

Москва

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Журнал основан в январе 2018 года
Периодичность издания: четыре выпуска в год. **ISSN: 2587-7593**
Учредитель и издатель:
НП «Общество интервенционных онкорадиологов», 115583, г. Москва, ул. Елецкая, д. 15
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-72406 от 28.02.2018

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

Редакционная коллегия:

Лучевая терапия
А.В. Бойко (Москва)
А.В. Голанов (Москва)
А.В. Назаренко (Москва)
Е.В. Хмелевский (Москва)

Ядерная медицина
М.Б. Долгушин (Москва)
В.В. Крылов (Обнинск)
А.А. Станжевский (Санкт-Петербург)
С.В. Ширяев (Москва)

Лучевая диагностика
А.В. Борсуков (Смоленск)
Н.В. Кочергина (Москва)
А.В. Мищенко (Санкт-Петербург)
И.Н. Пронин (Москва)
М.А. Чекалова (Москва)

Интервенционная радиология
В.В. Акинфеев (Минск, Белоруссия)
Ю.В. Буйденок (Москва)
О.И. Охотников (Курск)

Экспериментальная радиология
А.А. Вайнсон (Москва)
А.А. Липенгольц (Москва)

Медицинская физика и радиационная безопасность
Г.Е. Горлачев (Москва)
Б.Я. Наркевич (зам. главного редактора) (Москва)
В.А. Климанов (Москва)

Клиническая онкология
В.В. Бредер (Москва)

Редакционный совет:

Лучевая терапия
И.А. Гулидов (Обнинск)
С.Н. Новиков (Санкт-Петербург)

Ядерная медицина
Т. Бейер (Австрия)
В.А. Важенин (Челябинск)
Ю.Б. Лишманов (Томск)
В.И. Чернов (Томск)

Лучевая диагностика
М.В. Вишнякова (Москва)
Г.Г. Кармазановский (Москва)

В.В. Митьков (Москва)
Н.В. Нуднов (Москва)
Р. Рейнмюллер (Австрия)
В.Е. Синицын (Москва)
И.Е. Тюрин (зам. главного редактора) (Москва)
И.Г. Фролова (Томск)

Интервенционная радиология
В.Ю. Погребняков (Чита)
П.Г. Таразов (Санкт-Петербург)
Ю.В. Суворова (Санкт Петербург)

Экспериментальная радиология
Е.Ю. Григорьева (Москва)

Медицинская физика и радиационная безопасность
В.С. Скуридин (Томск)

Клиническая онкология
А.Д. Каприн (Москва)
Е.Л. Чойнзонов (Томск)

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Ответственный секретарь Т.Ю. Данзанова
Компьютерная верстка В. Колесниченко
Адрес редакции журнала:
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
Телефон: +7(903)1990722
E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru
Сайт журнала: www.oncoradiology.ru

Подписано в печать 25.03.2019.
Свободная цена.
Формат 60×88/8. Печать офсетная.
12,5 усл. печ. л.
Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «ПРИНТ-ДИЗАЙН».
115682 г. Москва, ул. Шипиловская, д. 64,
корп. 1, оф. 147.
Заказ №

ONCOLOGICAL JOURNAL: RADIATION DIAGNOSIS, RADIATION THERAPY

The magazine was founded in January 2018
Periodicity of publication: four issues a year. **ISSN: 2587-7593**

Founder and publisher:
Russian Society of Interventional Oncoradiology. 115583, Moscow, Eletskaya st., 15

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

Radiation Therapy
A.V. Boyko (Moscow)
A.V. Golanov (Moscow)
A.V. Nazarenko (Moscow)
E.V. Khmelevsky (Moscow)

Nuclear Medicine
M.B. Dolgushin (Moscow)
V.V. Krylov (Obninsk)
A.A. Stanzewski (St. Petersburg)
S.V. Shiryaev (Moscow)

Diagnostic Radiology
A.V. Borsukov (Smolensk)
N.V. Kochergina (Moscow)
A.V. Mischenko (St. Petersburg)
I.N. Pronin (Moscow)
M.A. Chekalova (Moscow)

Interventional Radiology
V.V. Akinfeev (Minsk, Belarus)
Yu.V. Buydenok (Moscow)
O.I. Okhotnikov (Kursk)

Experimental Radiology
A.A. Vainson (Moscow)
A.A. Lipengolts (Moscow)

Medical Physics and Radiation Safety
G.E. Gorlachev (Moscow)
B.Ya. Narkevich (Deputy Chief Editor) (Moscow)
V.A. Klimanov (Moscow)

Clinical Oncology
V.V. Breder (Moscow)

Editorial Coucil:

Radiation Therapy
I.A. Gulidov (Obninsk)
S.N. Novikov (St. Petersburg)

Nuclear Medicine
T. Beyer (Austria)
V.A. Vazhenin (Chelyabinsk)
Yu.B. Lishmanov (Tomsk)
V.I. Chernov (Tomsk)

Diagnostic Radiology
M.V. Vishnyakova (Moscow)
G.G. Karmazanovsky (Moscow)

V.V. Mitkov (Moscow)
N.V. Nudnov (Moscow)
R. Reinmüller (Austria)
V.E. Sinitsyn (Moscow)
I.E. Tyurin (Deputy Chief Editor) (Moscow)
I.G. Frolova (Tomsk)

Interventional Radiology
V.Yu. Pogrebnyakov (Chita)
P.G. Tarazov (St. Petersburg)
Yu.V. Suvorova (St. Petersburg)

Experimental Radiology
E.Yu. Grigorieva (Moscow)

Medical Physics and Radiation Safety
V.S. Skuridin (Tomsk)

Clinical Oncology
A.D. Kaprin (Moscow)
E.L. Choynzonov (Tomsk)

All articles in the journal are printed free of charge

Executive Secretary T.Yu. Danzanova
Computer layout V. Kolesnichenko
Address of Editorial Board:
115478, Moscow, Kashirskoye highway, 23
Phone: +7(903)1990722
E-mail: oncolog.zhurnal@mail.ru
The journal website: www.oncoradiology.ru

Signed to the print 25.03.2019.
Free price.
Format 60×88/8. Offset printing.
12.5 sh.
Circulation of 500 copies

Printed in the printing house
OOO «PRINT-DESIGN».
115682, Moscow, Shipilovskaya str,
64, korp. 1, of. 147.
Order #

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика ▪ лучевая терапия

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2019

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Протонная лучевая терапия: современное состояние и перспективы. Часть II. Радиобиологические и клинические аспекты
В.А. Климанов, Ж.Ж. Галяутдинова, М.В. Забелин **5**

Лучевая терапия малыми дозами при остром панкреатите
В.Ю. Погребняков, Т.В. Кузина **21**

Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных с местными рецидивами рака молочной железы
В.В. Великая, Ж.А. Старцева, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова, В.А. Лисин **27**

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Возможности эластографии в дифференциальной диагностике сарком мягких тканей
О.В. Котова, И.Г. Фролова, Ю.И. Тюкалов, С.А. Табакаев, С.А. Величко **33**

Оценка возможностей ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике метастазов колоректального рака в печени
Е.В. Ковалева, Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова, П.И. Лепэдату, Е.А. Гудилина **43**

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Комплексная лабораторно-инструментальная диагностика опухолей яичников
Б.П. Олимов, Ф.А. Коссов, О.Н. Стрельцова, И.В. Паниченко, В.О. Панов, Б.И. Долгушин, И.Е. Тюрин **51**

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Что понимать под радиационными авариями и врачебными ошибками в медицинской радиологии?
С.А. Рыжов **66**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Трудности топической диагностики злокачественной инсулиномы (клинический случай)
Д.А. Гранов, М.С. Тлостанова, С.В. Шаповал, С.А. Попов, Н.А. Носов, М.В. Игнатова **84**

Клинический случай успешного комбинированного лечения местнораспространенного нижнеампулярного рака прямой кишки
Д.А. Стародубцева, Ж.А. Старцева, С.Г. Афанасьев, И.А. Милойчикова, Н.Д. Тургунова, А.В. Августинович, П.В. Суркова, А.В. Усова **91**

ХРОНИКА

II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» **97**

НЕКРОЛОГ

Памяти С.В. Ширяева **100**

ONCOLOGICAL JOURNAL
radiation diagnosis ▪ radiation therapy

CONTENTS № 1 – 2019

RADIATION THERAPY

Proton Radiotherapy: Current Status and Future Prospects.
Part 2. Radiobiological and Clinical Aspects
V.A. Klimanov, J.J. Galjautdinova, M.V. Zabelin **5**

Radiotherapy in Small Doses for Acute Pancreatitis
V.Yu. Pogrebnyakov, T.V. Kuzina **21**

Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer
V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva, V.E. Goldberg, N.O. Popova, V.A. Lisin **27**

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Possibilities of Elastography in the Differential Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas
O.V. Kotova, I.G. Frolova, Yu.I. Tyukalov, S.A. Tabakaev, S.A. Velichko **33**

Evaluation of the Possibilities of Contrast-Enhaced Ultrasound (CEUS) in the Diagnosis of Colorectal Liver Metastases (CRLM)
E.V. Kovaleva, G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova, P.I. Lepedatu, E.A. Gudilina **43**

COMBINED METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

The Laboratory and Instrumental Complex in the Ovarian Lesions Diagnosis
B.P. Olimov, F.A. Kossov, O.N. Streltsova, I.V. Panichenko, V.O. Panov, B.I. Dolgushin, I.E. Tyurin **51**

RADIATION SAFETY

What to Understand by Radiation Accidents and Medical Errors in Medical Radiology?
S.A. Ryzhov **66**

CLINICAL CASES

Difficulties in Topical Diagnosis of Malignant Insulinoma (Clinical Case)
D.A. Granov, M.S. Tlostanova, S.V. Shapoval, S.A. Popov, N.A. Nosov, M.V. Ignatova **84**

The Case of Combined Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer
D.A. Starodubtseva, Zh.A. Startseva, S.G. Afanasyev, I.A. Miloucheva, N.D. Turgunov, V.A. Avgustinovich, V.P. Surkova, A.V. Usova **91**

CHRONICLE

II Russian Scientific and Educational Congress with International Participation «Oncoradiology, Radiology and Radiotherapy» **97**

COMMEMORATION

Commemoration of S.V. Shiryaev **100**

ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ II. РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В.А. Климанов[1,2,3], Ж.Ж. Галяутдинова[1], М.В. Забелин[1]

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: vaklimanov@mail.ru.
2. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва.
3. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва.

Реферат

Приведен аналитический обзор современного состояния протонной терапии в мире и в России, в частности, в области относительной биологической эффективности протонного облучения, клинических показаний к его применению, стоимости протонной терапии, перспектив ее дальнейшего развития и др. Часть I статьи опубликована в №4 журнала за 2018 г.

Ключевые слова: *лучевая терапия, протоны, радиобиология, клиническое применение*

Относительная биологическая эффективность протонов

Планирование облучения пациентов в ЛТ обычно базируется на специфических предписываемых дозах для мишеней и дозовых ограничениях (толерантные дозы) для нормальных тканей и не связывается с окончательными клиническими результатами (англ. endpoints) такими, как например, вероятность контроля над опухолью (англ. *TCP*) и вероятность осложнения в нормальных тканях (англ. *NTCP*). И хотя предпочтительнее основывать планы облучения на более подходящих с клинической и биологической точек зрения величинах, в ЛТ используются дозиметрические индикаторы как для фотонов, так и для протонов. Поэтому при облучении разными ионизирующими излучениями необходимо учитывать потенциальное различие в их радиобиологической эффективности. Эта проблема решается, если бы были известны значения предписываемых и толерантных доз для разных излучений и клинических случаев. Однако сегодня подобные данные, полученные в результате обобщения почти столетней клинической практики и радиобиологических исследований, имеются только для фотонного излучения. Чтобы их использовать в ПЛТ, предписанные дозы для фотонной терапии умножаются на коэффициент, учитывающий различие в биологических эффектах при одной и той же дозе. Этот коэффициент называют относительной биологической эффективностью (ОБЭ, англ. *RBE*) и определяют как отношение поглощенной дозы образцового рентгеновского излучения к поглощенной дозе рассматриваемого вида излучения, приводящих к одинаковому биологическому эффекту. Строго говоря, ОБЭ зависит от многих факторов, в том числе от дозы, мощности дозы, конкретного биологического эффекта и др. Но основным фактором считается линейная потеря энергии (ЛПЭ). Для протонных пучков в клинически значимой области энергии ЛПЭ достаточно сильно зависит от энергии (рис. 20). Как видно из рис. 20, если на входе протона в воду с энергией 250 МэВ ЛПЭ протона не сильно отличается от ЛПЭ фотонов, то в конце пробега в области пика Брэгга ЛПЭ протонов превышает ЛПЭ фотонов уже почти на два порядка.

ОБЭ зависит также от уровня эффекта, что иллюстрируется на рис. 21, где показаны кривые доза–эффект для выживаемости одного из видов биологических клеток при облучении их протонами и фотонами.

Несмотря на эти и подобные им факты, МКРЕ рекомендует для протонного облучения постоянное значение ОБЭ = 1,1. И это не случайно, так как данная проблема очень сложная. Детальный аналитический обзор последних

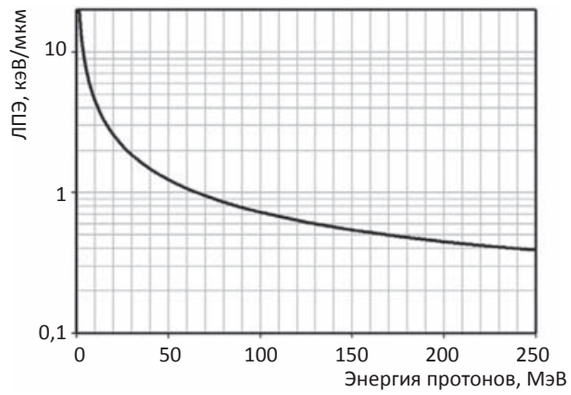


Рис. 20. Зависимость ЛПЭ от энергии протонов для воды [34]

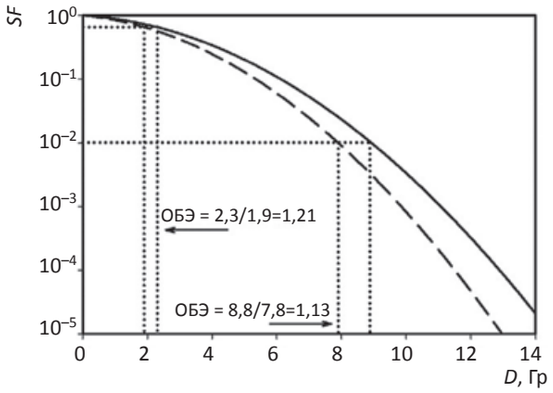


Рис. 21. Кривые доза–эффект для выживаемости клеток при облучении их фотонами (—) и протонами (- - -) [35]

данных по ОБЭ протонов сделан в работе [35]. Приведем некоторые выводы, сформулированные автором [35]:

- Вызывает удивление, что при том громадном количестве данных по ОБЭ для клинически значимых значений ЛПЭ, α/β-отношения (радиобиологический параметр) и доз эта величина ассоциируется до сих пор со значительными неопределенностями;
- Несмотря на обилие *in vitro* и *in vivo* свидетельств, что ОБЭ протонов зависит от многих факторов, использование универсального значения ОБЭ = 1,1 при облучении дозой 2 Гр не кажется неразумным, если усреднение проводится по всей области *SOBR* (хотя на самом деле среднее значение немного выше ~1,15). Осторожность требуется только при небольшой ширине модуляции пробегов и/или при малых значения отношения α/β;
- ОБЭ увеличивается с увеличением глубины проникновения протонов и особенно высокое значение имеет в конце SOBR. Для типичного размытия пика Брэгга и усреднении значений по α/β, средние значения ОБЭ во входном районе *SOBR* ~1,1, ~1,15 в центре и ~1,35 в дальнем районе SOBR, и только на дальнем спадающем участке SOBR значение ОБЭ достигает ~1,7;
- Значения ОБЭ увеличиваются с уменьшением отношения α/β, но не систематически. Значения ОБЭ протонов потенциально недооценены при низких α/β и завышены при высоких α/β;
- ОБЭ в экспериментах по выживаемости клеток, в общем, растут с уменьшением дозы, особенно при высоких ЛПЭ или низких α/β.

Клинические рекомендации для применения протонной терапии

Применение ПЛТ для лечения опухолевых новообразований является наиболее перспективным направлением в радиационной онкологии, но связано с разработкой, реализацией и использованием сложных систем облучения, более того, нуждается в создании специализированных медицинских центров. Наблюдения Р. Вильсона о потенциальных преимуществах протонов при лечении рака создали интерес и привели к гипотезе, что сильно локализованное распределение дозы, полученное с помощью протонных пучков, приведет к более высокой вероятности локального контроля, безрецидивной выживаемости, общей выживаемости, а также снижению вероятности повреждения нормальных тканей. Эта гипотеза до сих пор остается движущей силой для проведения клинических исследований и создания компактных систем ПЛТ.

К настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт и получены результаты, подтверждающие эффективность ПЛТ для большинства самых распространенных локализаций опухолей. Результаты значительно превосходят по своей эффективности результаты от фотонного излучения, а в ряде случаев, таких как меланома глаза, ПЛТ является безальтернативным методом лечения. Кратко рассмотрим клинические результаты, полученные при облучении протонами некоторых видов злокачественных новообразований.

Меланома глаза

Меланома глаза представляет собой почти «идеальную» модель опухоли, требующей в силу своей радиорезистентности подведения высоких разовых и суммарных доз и оптимальной дозовой конформности. Протонная терапия меланомы глаза уже стала стандартом лечения.

Меланома является одним из видов опухоли, которая развивается из меланоцитов – клеток, содержащих тёмный пигмент (меланин), определяющий цвет кожных покровов. Чаще всего меланома характерна для кожных заболеваний, однако меланоциты встречаются и в других органах, где вырабатывается меланин. По сравнению с другими со́лидными опухолями, меланома глаза вызывает лишь небольшое число случаев смерти от рака в год и поддается лечению, однако около 25 % всех пациентов данной группы, в конечном счете, страдают от метастазов [36]. Терапия заболевания меняется в зависимости от размера опухоли и ее локализации и включает также местные аблативные процедуры глаза (энуклеация – удаление всего глазного яблока и других структур глазницы).

ПЛТ меланомы глаза и его придаточного аппарата можно проводить в качестве первичного лечения, в качестве спасительной терапии при рецидиве опухоли, а также в качестве неоадъювантной терапии до хирургической резекции. Физические свойства протонных пучков позволяют обеспечить высокие дозы излучения в опухоли, минимизируя дозовую нагрузку на окружающие здоровые ткани. Эта форма терапии является более эффективна для большинства разновидностей меланомы глаза, чем любой другой метод, обеспечивая исключительно высокую вероятность локального контроля опухолей, особенно в случае диффузной меланомы радужной оболочки, многие из которых являются неоперабельными. Сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и поддается лечению как в случае катаракты. Синдром токсичности опухоли менее предсказуем, но часто поддается лечению с помощью различных методов. Следует отметить также, что для опухолей больших размеров традиционные лучевые или хирургические органосохраняющие методы являются бесперспективными. Поскольку больные зачастую отказываются от удаления глаза, то предлагаемая альтернатива протонного лечения приносит определённое улучшение в смысле выживаемости и повышения качества жизни этих больных [37].

Традиционно перед началом лечения в зависимости от расположения и размера опухоли в область интереса, как правило, под общим наркозом, вживляют от 3 до 5 танталовых меток (рис. 22) для последующего позиционирования опухоли под рентгенологическим контролем по совпадению рентгеноконтрастных маркеров (скрепок) с дозно-анатомическим планом. Для определения в системе планирования области облучения измеряют расстояние между ними, а также до края опухоли и лимба.

Во время процедуры лечения пациента фиксируют термопластической маской (рис. 23) в вертикальном положении. Взгляд неподвижно фиксируется, при этом веки по возможности убираются из поля облучения. Облучение происходит одним горизонтальным пучком, но для достижения оптимальной конформности с нескольких направлений и с использованием различных коллиматоров и компенсаторов в соответствии с направленным пучком и формой мишени в данной проекции (рис. 24).

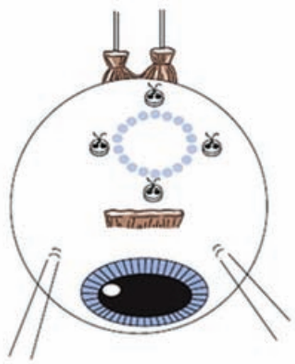


Рис. 22. Танталовые маркеры, пришитые к склере

Рис. 23. Иммобилизация пациента термопластической маской

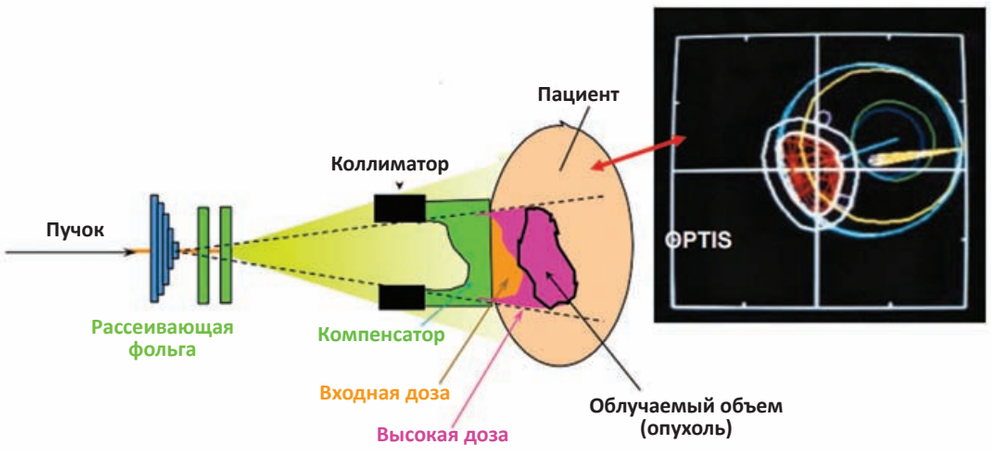


Рис. 24. Меланома глаза – типичная настройка доставки пучка протонов (адаптировано [38])

Накопленный многолетний клинический опыт как в России, так и за рубежом, свидетельствует о том, что ПЛТ обеспечивает:

- Безопасность в отношении здоровых тканей глаза – точная фокусировка пучка позволяет воздействовать на область локализации опухоли с миллиметровой точностью, не оказывая негативного влияния на сосуды и нервные окончания глаза. Также разрушающему действию не подвергаются и ткани, расположенные за опухолью, так как вся энергия протонов локализована только на опухоли (эффект пика Брэгга).
- Безопасное и эффективное лечение рецидива рака, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени, особенно в случае предварительно проведенной лучевой терапии или брахитерапии.
- Локальный контроль опухоли в 95 %.
- Сохранение глаза и его функции.
- Возможность комбинации с другими методиками терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

Опухоли основания черепа

Опухоли основания черепа – редкие опухоли, лечение которых создает ряд проблем не только для нейрохирургов, но и для радиационных онкологов. Эти опухоли постоянно являются предметом исследований, поскольку грозят серьезными осложнениями из-за их анатомического расположения. Как правило, хирургическая резекция представляет наиболее фундаментальное средство для лечения опухолей головного мозга. Однако лучевая терапия является предпочтительным методом лечения злокачественных и доброкачественных внутричерепных опухолей и опухолей основания черепа из-за трудностей в выполнении широкой или полной резекции опухоли в связи с близостью жизненно важных сосудов, черепно-мозговых нервов, ствола головного мозга и др. Это делает роль послеоперационной лучевой терапии важной. Аналогичным образом, локальное облучение по традиционным методам может иногда оказаться неэффективным при лечении опухолей головного мозга, так как толерантные дозы для зрительных нервов, глаз и ствола мозга строго ограничены. В этих условиях ПЛТ имеет огромное преимущество, позволяя локализовать дозу в объеме мишени различной формы с сохранением окружающих критических структур мозга.

Такие резистентные опухоли, как глиобластомы и анапластические менингиомы, требуют подведения высоких доз для установления прочного локального контроля опухоли и выживаемости с приемлемыми рисками. Протонное облучение позволяет достичь более конформного распределения дозы по сравнению с 3D конформной лучевой терапией с модулированной интенсивностью (ЛТМИ), и преимущество протонов становится еще более очевидным для больших объемов. Распределение низких и средних доз в тканях облученного головного мозга обусловливает

большое преимущество протонов перед фотонами, а также мотивирует проведение ЛТ у более молодых пациентов, снижая риск возникновения вторичного радиационно-индуцированного новообразования. Кроме того, ПЛТ можно проводить в режиме однократного или малофракционированного облучения с применением фиксирующих приспособлений и систем точного наведения в мишень.

В работе [39] сообщается о 51 больном с менингиомой основания черепа, пролеченных с 1994 по 2002 гг. комбинированной терапией фотонами и протонами в Институте Кюри в Орсэ. При медиане наблюдения 25,4 мес 4-хлетний локальный контроль и общая выживаемость составили 98 и 100 % соответственно. Неврологическое улучшение наблюдали для 69 % пациентов, а стабилизацию – в 31 %. В работе [40] сообщили о 46 больных с частично резецированными или рецидивирующими менингиомами, пролеченных с 1988 по 1996 гг. комбинированным методом фотонной и протонной лучевой терапии в больнице штата Массачусетс (MGH). При среднем сроке наблюдения в 53 мес общая выживаемость на 5 и 10 лет составила 93 и 77 % соответственно, а безрецидивная выживаемость на 5 и 10 лет составила 100 и 88 %. У трех пациентов имелись рецидивы опухоли в 61, 95 и 125 мес. У 17 % пациентов развились тяжелые отдаленные осложнения от ПЛТ, в том числе в виде офтальмологических, неврологических и отологических осложнений. В работе [41] при медиане наблюдения 40 мес контроль опухоли было отмечен для 89 % у 27 пациентов с менингиомами основания черепа большого размера (средний объем 43,7 $см^3$), пролеченных методами ПЛТ. Постоянные неврологические нарушения были зарегистрированы у 3 пациентов.

Таким образом, сами по себе или в сочетании с фотонным облучением протоны эффективны для борьбы с менингиомами при контроле опухоли и токсичности в диапазоне фотонной терапии. На основе дозиметрических преимуществ протонов, включая улучшение конформности и снижение интегральной дозы в нормальной ткани, фракционированное облучение протонами можно рекомендовать для пациентов с большими и/или сложными формами менингиом и для более молодых пациентов, снижая тем самым в долгосрочной перспективе поздние лучевые осложнения.

Хордомы также являются разновидностью опухолей основания черепа, хоть и редкой, но локально агрессивной и, как правило, не поддаются полной резекции. В этом случае послеоперационная ПЛТ является предпочтительным методом лечения.

Для доброкачественных опухолей черепа, таких как аденомы гипофиза, краниофарингиомы и доброкачественные менингиомы, протонная терапия способна более эффективным образом сохранить оставшуюся нормальную паренхиму головного мозга, снизив риск возникновения радиационно-индуцированного вторичного злокачественного новообразования и когнитивных эффектов.

Педиатрия

Протонная терапия в педиатрии оказалась наиболее эффективной и более безопасной, чем фотонная лучевая терапия. В детской онкологии предотвращение даже умеренного облучения нормальных тканей имеет первостепенное значение, так как дети наиболее чувствительны к побочным эффектам лучевой терапии. Поскольку лучевая терапия онкологических новообразований дает более широкие возможности, повышенное внимание в детской онкологии сконцентрировано именно на токсичности лечения, то есть на уменьшении нежелательных ранних и поздних побочных эффектов терапии. Для поздних осложнений ожидается, что уменьшение дозы и облучаемого объема снизит и их количество. Тем не менее, полное выражение поздних эффектов может возникнуть у детей через пять/десять лет после лечения, или даже позже [42]. Поздние лучевые реакции у детей стали одним из основных направлений лечения необратимых долгосрочных побочных эффектов лучевой терапии педиатрических раковых заболеваний, особенно, таких как нарушение роста, нейрокогнитивная токсичность, ототоксичность, которые впоследствии воздействует на обучаемость и развитие речи, почки и приводят к дисфункции эндокринных и половых желез [43–48]. Еще одним очень серьезным побочным эффектом лучевой терапии, которым в высшей степени подвержены именно дети, являются радиационно-индуцированные вторичные злокачественные образования [49].

Поскольку биологический эффект протонов и фотонов по существу близок, то скорость контроля опухоли или самого лечения вряд

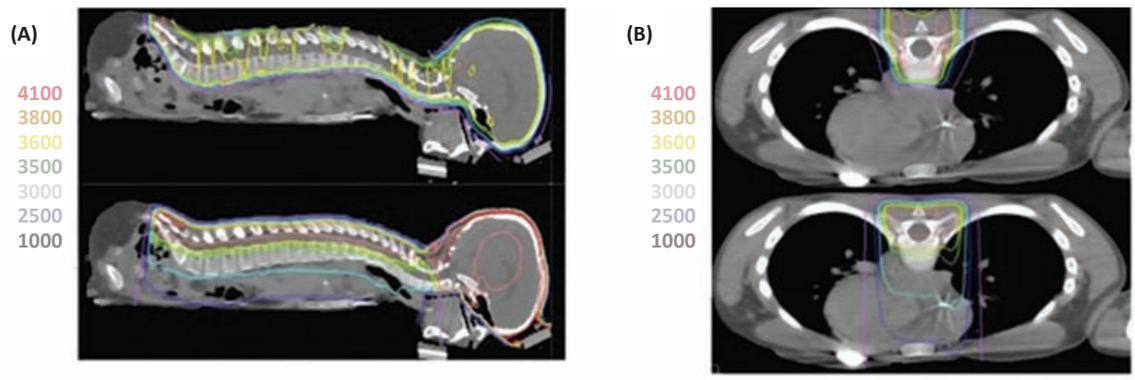


Рис. 25. Сравнение ПЛТ и ЛТМИ фотонами: Сагиттальная (А) и аксиальные (В) изображения протонного излучения (вверху) и ЛТМИ (внизу) в лечении краниоспинальной оси при медуллобластоме высокого риска дозой 36 Гр. В левой части каждой панели приведены дозы в сГр. Протоны обеспечивают покрытие мишени предписанной дозой при ее ограничении дистально по отношению к облучаемой области. При ЛТМИ увеличивается доза для всей брюшной полости (А) и доза на сердце (В) [51]

ли отличаются между этими двумя методами. Однако физические свойства протонов позволяют снизить дозы на окружающие нормальные ткани (рис. 25), а, следовательно, решить главные задачи в детской радиационной онкологии – как существенно улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, так и увеличить тем самым показатели долгосрочной выживаемости и качества жизни пациента [50, 51] .

С началом применения протонной терапии в США детская выживаемость с конца 1960-х гг. по настоящее время увеличилась с 30 % до 70–80 % [52].

Рак молочной железы

Одной из самых распространенных локализаций, при которой протонная терапия может оказаться предпочтительной, является рак молочной железы (РМЖ). Послеоперационная лучевая терапия существенно улучшает локальный контроль при лечении как раннего, так и местно-распространенного РМЖ, снижает риск возникновения местного рецидива и умеренно снижает смертность от рака, но может приводить к повышенной поздней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и вторичных злокачественных новообразований [53]. Хотя локальное облучение как фотонами, так и электронами ограничивается непосредственно молочной железой или грудной стенкой, как правило, при простых методах планирования с минимальной поздней токсичностью, в том числе регионарного лечения лимфатических узлов, малым дозам облучения могут подвергаться и здоровые органы, находящиеся вне зоны поражения. Одной из главных задач дозиметрического планирования при радиационном лечении РМЖ является уменьшение возможных негативных отдаленных последствий лучевой терапии.

Усложнение методов облучения молочной железы и грудной стенки, в том числе и ЛТМИ показало [53], что заметно снижается уровень облучения сердца и легкого. Кроме того, современные системы адъювантного лечения, такие как антрациклиновая химиотерапия с добавлением или без таксанов или трастузумаба напрямую связаны с кардиотоксичностью [54]. Подведение высоких доз к сердцу может дополнительно увеличить этот риск. Как показывает работа [55], зачастую фотонная лучевая терапия была связана с кардиотоксичностью. Несмотря на то, что ЛТМИ значительно снижает среднюю дозу в контралатеральной молочной железе по сравнению с обычными тангенциальными методами облучения [56], но при этом происходит увеличение облучения нормальных тканей [57].

ПЛТ позволяет значительно уменьшить «паразитную» дозу в контралатеральной молочной железе и интегральную дозу, получаемую пациентом. Следовательно, логично предположить, что для определенных клинических ситуаций, например, местнораспространенной стадии РМЖ, вовлечение в процесс парастернальных лимфоузлов, осложнения в виде кардиотоксичности после проведенной химиотерапии, мо-

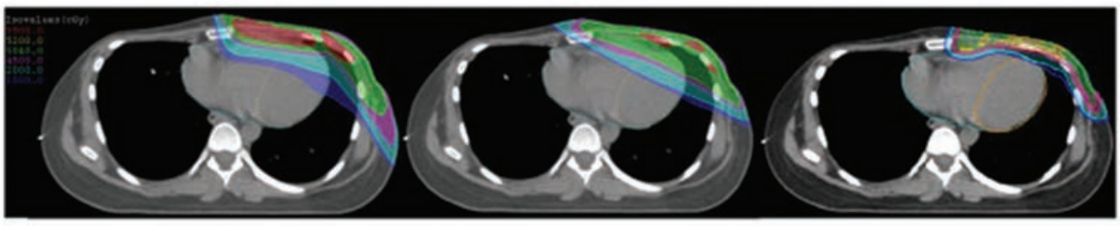


Рис. 26. Аксиальные изображения на уровне сердца для 3-хмерной лучевой терапии фотонами (слева), электронами (в центре) и протонов (справа)

лодой возраст пациентки, наличие постоянных имплантатов, «неудачное» расположение сердца, медиально-расположение опухоли левой молочной железы, уже существующие патологии сердца, сниженная подвижность верхних конечностей и предрасположенность к множественным злокачественным новообразованиям, может быть рекомендована протонная лучевая терапия, приводящая к снижению интегральной дозы на критические органы, находящиеся в непосредственной близости от облучаемой области груди и грудной стенки (рис. 26).

Рак предстательной железы

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) продолжает играть важную роль в лечении пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). С широким внедрением скрининга ПСА, увеличилась доля пациентов с диагнозом на ранней стадии заболевания. Для многих из этих пациентов ДЛТ представляет собой эффективный вариант лечения с четко определенным профилем токсичности. Способность уничтожать локализованный РПЖ зависит от дозы облучения, которую необходимо подвести к железе. Эта доза часто ограничивается толерантностью здоровых органов и тканей (прямой кишки, мочевого пузыря). Пациенты с РПЖ были одними из первых, позволившими извлечь выгоду из клинического использования ЛТМИ еще в середине 1990-х гг. в США [58]. На основе современных методик обратного планирования ЛТМИ позволила улучшить распределение дозы в объеме опухоли и снизить облучение здоровых тканей.

ПЛТ используется при лечении рака предстательной железы уже в течение нескольких десятилетий, и интерес общественности к ее использованию продолжает расти. В литературе опубликовано много исследований, цель которых состояла в том, чтобы определить относительные дозиметрические преимущества и недостатки методов ЛТМИ и конформной ПЛТ с учетом ряда факторов, приводящих к неопределенности в значениях дозы от протонов, таких как чувствительность к подвижности мишени.

Первое описание использования протонов в лечении РПЖ было опубликовано в 1979 г. для лечения 17 пациентов с локализованным раком простаты в больнице общего профиля штата Массачусетс [59]. Лечение хорошо переносилось, и этот опыт помог заложить основу для дальнейшего изучения методов ПЛТ, эскалации дозы, подводимой к простате, и уменьшения токсичности, связанной с лечением.

С появлением техники активного сканирования значительно изменились методика протонной терапии, и уже несколько центров используют такие технологии, как сканирование тонким пучком. Тем не менее, хотя теоретически и доказаны дозиметрические преимущества протонного пучка, клинически значимые улучшения для больных РПЖ неизвестны. Данные, полученные из опыта применения ПЛТ с пассивно рассеянным пучком для лечении РПЖ на ранней стадии, показали не очевидные результаты в сравнении с современными методами ЛТМИ. Протоны имеют теоретическое преимущество, но до сих пор существует мало доказательств, подтверждающих их значительное превосходство при лечении РПЖ. Чтобы определить, какое лечение в данном случае лучше, потребуется большее количество пациентов, участвующих в рандомизированном исследовании, и большее количество лет наблюдения.

Немелкоклеточный рак легкого

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является еще одним перспективным направлением, где ПЛТ имеет потенциально преиму-

щественную эффективность. Однако клинические сравнения пациентов, получавших либо фотонную, либо протонную терапии при раке легкого, встречаются довольно редко из-за относительно небольшого общего количества подобных исследований, отчасти из-за трудностей в получении страховки, покрывающей лечение НМРЛ методом ПЛТ. Но выполненный в работе [60] ретроспективный сравнительный анализ проведенной химиотерапии совместно с лучевой терапией – стандарт медицинской помощи для 3 стадии НМРЛ – выявил сильную токсичность у большинства пациентов. При фотонной лучевой терапии невозможно подведение дозы, приводящее к высокой вероятностью контроля опухоли без чрезмерной токсичности. Авторы выдвинули гипотезу, что ПЛТ позволит подводить более высокие дозы к опухоли и с меньшими дозами в нормальных тканях, чем фотонная лучевая терапия в виде конформной ДЛТ или ЛТМИ. Они сравнили результаты ПЛТ + химиотерапия (n = 62), 3D фотонная ЛТ + химиотерапия (n = 74) или ЛТМИ + химиотерапия (n = 66). Средняя общая доза облучения составила 74 Гр для группы протонов и 63 Гр для других групп. Тяжелый пневмонит (степень 3+) и эзофагит в группе протонов (2 и 5 %) были ниже, несмотря на более высокую дозу облучения (для 3D ДЛТ 30 % и 18 %; ЛТМИ 9 % и 44 %). Медиана выживаемости составила 17,7 мес для группы 3D ДЛТ, 17,6 мес для группы ЛТМИ и 24,4 мес для группы ПЛТ. Авторы обнаружили, что к опухоли легких могут быть подведены более высокие дозы ПЛТ с более низкими показателями эзофагита и пневмонита.

Приведенные выше результаты были достаточно многообещающими для инициации нового рандомизированного исследования «ЛТМИ против ПЛТ». В настоящее время планируется еще одно исследование для выявления потенциальных клинических преимуществ ПЛТ по сравнению с фотонной ЛТ. Технология продолжает совершенствоваться, и сканирование тонким пучком и протонная терапия с модулированной интенсивностью (ПТМИ) могут показать лучшие клинические результаты, чем ПЛТ с пассивно рассеянным пучком. Наряду с развитием системной терапии усовершенствование методов ЛТ должно положительно повлиять на лечение неоперабельного рака легкого. Протоны позволяют безопасно повышать дозы до уровней, губительных для опухоли, щадя при этом критические здоровые органы и ткани, что невозможно осуществить, используя фотоны, ни методом 3D ДЛТ, ни ЛТМИ [61].

Перспективные разработки аппаратуры, технологий, и методов

Клиническое изучение

В настоящее время широкое распространение получило мнение, что один из основных путей повышения эффективности ЛТ в лечении рака заключается в максимальном повышении дозы в мишени при непревышении толерантных доз в нормальных тканях. В этом отношении ПЛТ при одинаковых условиях всегда имеет преимущество над фотонной терапией даже в случае применения ЛТМИ или стереотаксиса. При ПЛТ интегральная доза практически всегда оказывается меньше, а щажение нормальных тканей лучше, чем при фотонной терапии. Особенно это значимо в лечении онкологических заболеваний у детей и молодых пациентов с точки зрения возникновения вторичного рака, вероятность появления которого растет с увеличением интегральной дозы и времени жизни после лечения. Поэтому периодически возникающие в научном мире дискуссии о желательности проведения рандомизированного клинического исследования сравнительной эффективности ЛТ пучками протонов и фотонов, по существу, не очень актуальны. Тем не менее, трудно возражать против подобных дополнительных исследований в широкой области диагнозов и локализаций опухолей при тщательном клиническом контроле. Такие исследовательские программы должны быть направлены на получение результатов при максимально возможном уменьшении ошибок в планировании ПЛТ и подведении дозы. При этом особое внимание следует обращать на неопределенности в определении пробегов протонов в негомогенных тканях и погрешности, связанные с перемещением мишени в процессе облучения [63, 64]. К исследованиям подобного направления можно отнести, например, работы [65–67]. Представляет интерес также сравнение результатов облучения с помощью различных технологий протонной терапии.

Рис. 27. Изменение размеров циклотронов/синхроциклотронов в результате совершенствования их конструкции и переходу к сверхпроводящим магнитным системам

Прогресс в ускорительной технике

Учитывая большую активность научных коллективов в области развития новых методов и технологий ускорения протонов и совершенствования конструкции ускорителей, в ближайшие годы следует ожидать существенного прогресса в этом направлении. Подробный аналитический обзор достижений в данной области был сделан в работе [10], поэтому остановимся на этом вопросе кратко.

В первую очередь отметим появление циклотронов и синхроциклотронов, работающих на магнитах со сверхпроводящими обмотками. Это позволило создать компактные системы с увеличенной энергией ускорения. На рис. 27 показано, как изменялись размеры циклотронов/синхроциклотронов со временем, причем их вес уменьшался с 220 т (IBA, 1995) до 20 т (Still River, 2008).

Уменьшение веса ускорителя до 20 т позволило компании Mevion Medical System разработать компактную установку для ПЛТ, в которой сверхпроводящий фазотрон размещен на изоцентрическом гантри и может вращаться вокруг пациента (рис. 28). Такое решение дало возможность обойтись без больших и дорогих систем транспортировки пучка в процедурный кабинет, хотя при этом появился ряд дополнительных недостатков [10]. Подобные компактные ускорительные системы подходят для

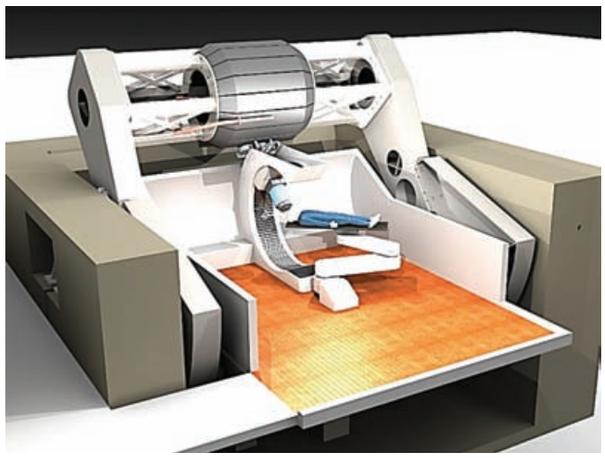


Рис. 28. Установка для протонной терапии компании Mevion Medical System на базе сверхпроводящего фазотрона, размещенного на изоцентрическом гантри, которое вращается вокруг пациента

создания радиационных комплексов один ускоритель – один процедурный кабинет для облучения протонами, потребность в которых ощущается у малых и средних, в основном, частных хорошо оснащенных клиник. Такую же задачу, по существу, решает компактный синхротрон конструкции ЗАО «Протом» [11], правда, для облучения на горизонтальном пучке.

В настоящее время в большинстве центров ПЛТ используются изохронные циклотроны

и синхротроны, однако вполне вероятно, что в ближайшем будущем ускорители этих типыовбудут заменены *FFAG*-ускорителями (Fixed field alternating gradient). Этот вид ускорителей сочетает многие положительные качества циклотронов и синхротронов с фиксированными магнитными полями, как у циклотронов, и с импульсным ускорением, как у синхротронов. *FFAG*-ускорители могут иметь более короткие и частые циклы ускорения, чем синхротроны и, следовательно, более высокое значение среднего тока, что очень важно для технологии сканирования «пятна». Ограничением в этом случае является только скорость радиочастотного модулятора (*RF*). *FFAG*-ускорители имеют магнитное кольцо как в синхротронах, что позволяет выводить пучки протонов с различной фиксированной энергией. В сочетании с высокой частотой повторения импульсов (около 100 Гц) и возможностью пространственного управления «пятном» это качество делает их наиболее перспективными для ПЛТ по технологии сканирования [68]. Несколько опытных ускорителей данного типа уже построено.

Большие перспективы имеет также новый вид ускорителей с диэлектрическими стенками. У таких ускорителей градиент потенциала ускорения может на два порядка превышать градиент ускорения обычных ускорителей, что позволяет ускорять протоны не только в коротких промежутках между дуантами, но и по всей длине ускорителя. Эта особенность, естественно, даст возможность значительного уменьшения размеров установки. Подобный тип ускорителя уже построен в *LNL* [69].

Совершенствование технологий подведения дозы

Большая часть пациентов, получивших к настоящему времени ПЛТ, облучалась по технологии пассивного рассеяния пучка. Современные системы пассивного рассеяния намного более совершенны, чем прежние устройства. В них нередко имеется возможность электромагнитной селекции требуемого энергетического интервала. Предпринимаются усилия по разработке многолепестковых коллиматоров для протонов. Однако эти коллиматоры пока менее эффективны, чем подобные устройства для фотонной терапии.

Технология сканирования ТЛ является, по всей видимости, более перспективной. Именно в направлении ее совершенствования была выполнена большая часть научных и конструктивных исследований в последнее десятилетие. Важным обстоятельством здесь является то, что данная технология обеспечивает возможность применения метода облучения с модуляцией интенсивности пучка протонов (ПТМИ, англ. *IMPT*). Теоретически такой способ доставки дозы позволяет существенно улучшить распределения дозы, уменьшая дозовую нагрузку на нормальные ткани и, тем самым, открывая дополнительные возможности для увеличения дозы в мишени.

Последние разработки систем сканирования ТЛ перемещают «пятно» пика Брэгга в плоскости, перпендикулярной геометрической оси насадку (2-мерное сканирование). Объем мишени при этом разделяется на отдельные «энергетические» слои (от максимальных к минимальным энергиям в соответствии с глубиной расположения слоев), и каждый слой облучается отдельно. Так же, как и в ЛТМИ для фотонов, в протонной ПТМИ перемещение «пятна» при облучении разных слоев мишени или с разных направлений может реализовываться двумя разными способами: а) дискретное перемещение «пятна»: облучение – выключение пучка – изменение энергии протонов для облучения другого по глубине слоя мишени или перемещение гантри на другое направление облучения – облучение, такой способ часто называют stop and shoot; б) динамическое (или непрерывное) перемещение «пятна» в растровом или в линейном вариантах без выключения пучка. При растровом динамическом сканировании принципиально может изменяться в зависимости от локализации «пятна» как скорость сканирования, так и интенсивность пучка (и, возможно, даже энергия протонов) по отдельности или вместе. Конкретные значения этих величин на каждый момент времени в новейших системах дозиметрического планирования ПЛТ определяются специальными оптимизационными модулями.

Важнейшей задачей при использовании в ПЛТ технологии сканирования является развитие методов уменьшения и даже исключения неопределенностей (погрешностей), вызываемых ошибками в определении пробегов протонов или перемещением (движением) объема мишени в процессе облучения. Перемещение мишени может происходить по разным при-

чинам, важнейшей из которых является дыхание, поэтому особенно актуальна данная проблема при облучении легких. Сегодня в ПЛТ принципиально имеется два основных способа уменьшения погрешностей движения: а) выключение/включение пучка (англ. beam gating), когда пучок выключается на время выхода мишени из позиции, для которой происходило планирование облучения [70]; б) перепланирование («перекрашивание», англ. repainting) «пятна», перепланирование слоя или перепланирование всего облучаемого объема, что фактически означает неоднократное сканирование конкретной позиции «пятна», слоя или всего объема облучения. В литературе предлагаются разные варианты repainting, например, в работе [71] описана комбинация gating и repainting, в работе [72] рассматривается сочетание изменений положения «пятна» и энергии пучка. Достаточно подробный обзор разных методов уменьшения погрешностей, связанных с движением мишени, имеется в работе [73].

Отметим, что применение на практике быстрого перепланирования всего объема облучения требует разработки новых технологий доставки пучка в области быстрого сканирования, увеличения частоты повторения импульсов и быстрого изменения энергии пучка протонов.

Совершенствование методов расчета распределений дозы

В большинстве систем планирования (СП), предназначенных для установок с пассивным методом рассеяния пучка, в настоящее время используются различные модификации метода ТЛ. Этот метод при всех своих достоинствах не обеспечивает требуемую высокую точность расчета дозы в сложной по геометрии гетерогенной среде. Отметим при этом, что влияние гетерогенности на дозовые распределения для протонной терапии значительно сильнее, чем в фотонной. Применение метода Монте-Карло для расчета дозы в СП, безусловно, позволило бы резко улучшить точность расчетов, но такой подход сопряжен с большим увеличением объема вычислений и, следовательно, с увеличением во много раз времени расчета. Тем не менее, постоянное увеличение быстродействия компьютеров, применяемых в клиниках для планирования облучения, использование технологий параллельных расчетов и графических процессоров (*GPU*) позволяет надеяться, что в ближайшем будущем применение для планирования метода Монте-Карло станет рутинным.

На данном этапе метод Монте-Карло оказывается очень полезным для вычисления разных данных, требуемых при приемке СП для протонов, особенно для технологий сканирования, позволяя во много раз ускорить эту процедуру [74].

Оптимизация планирования ПТМИ

В силу большей чувствительности протонов к негомогенностям, чем фотонов, применяемые в настоящее время в СП оптимизационные алгоритмы недостаточно точно учитывают погрешности, возникающие из-за неопределенностей в значениях пробегов протонов и из-за изменения картины рассеяния в присутствии негомогенностей. В случае применения технологии пассивного рассеяния пучка возникающая проблема частично решается добавлением к объему мишени дополнительного окаймления или использованием внутреннего объема мишени, который находится из 4D компьютерной томографии. Однако для технологии ПТМИ, где результирующее дозовое распределение складывается из нескольких тысяч пиков Брэгга, каждый из которых может испытывать влияние негомогенностей, такой подход чреват появлением серьезных погрешностей в дозовых распределениях. Одно из предлагаемых в литературе решений этой проблемы состоит во включении возможных погрешностей в оптимизационные расчеты, чтобы гарантировать, что план облучения надежно предсказывает действительное дозовое распределение [75, 76].

Применение ПЭТ для верификации облучения

Как отмечалось выше, часть взаимодействий протонов с веществом происходит в виде ядерных реакций, некоторые продукты которых, в частности ^{11}C, ^{15}O, ^{10}C, содержат больше протонов, чем требуется для стабильности ядер. В результате такие ядра испытывают радиоактивный распад с испусканием позитронов. Эта особенность взаимодействий протонов привела к идее применения ПЭТ для визуализации треков протонов, образующихся в процессе облучения в теле пациентов. Данные по пространственному распределению β^+-активности далее можно сравнить с предварительно рассчитанными распределениями этой активности для реализу-

емого плана облучения. В результате получаем надежный, правда не дешевый, способ верификации облучения прямо *on line* или непосредственно сразу после облучения. Естественно, что такая возможность верификации протонного облучения заинтересовала многих физиков. Предварительные результаты исследований в этом направлении оказались многообещающими (например, [77, 78]).

Протонная компьютерная томография

Идея применить протоны для визуализации возникла достаточно давно [79]. С тех пор исследования в этом направлении продолжаются, особенно они активизировались после начала широкого применения ПЛТ. Результаты расчетных и экспериментальных работ на животных в этом направлении показали, что неточности, возникающие при планировании протонного облучения из-за неполноценного моделирования многократного кулоновского рассеяния и погрешностей в определении тормозных способностей протонов при использовании результатов фотонной КТ приводят к значимым отклонениям расчетных данных по дозам от результатов экспериментов.

Основная причина неточностей заключается в погрешности конвертирования чисел Хаунсфилда, измеряемых при фотонной КТ, в данные по тормозным способностям протонов для элементов, входящих в состав организма и возможных имплантатов. Результирующие погрешности в определении пробегов протонов составляют 3 % и более. Они становятся особенно значимыми при использовании в расчетах доз метода ТЛ, в котором учет негомогенностей производится на основе перехода к радиологическим длинам. Эти погрешности можно существенно уменьшить, применяя прямое измерение относительных значений тормозных способностей протонов с помощью протонной КТ [80]. В России над разработкой протонного варианта КТ активно работают в ОИЯИ и в коллективе ЗАО «Протом» под руководством В.Е. Балакина.

Снижение стоимости протонной терапии

В настоящее время протонная терапия является более дорогим способом лечения, чем фотонная. В 2003 г., по оценке авторов работы [81], ее стоимость при условии ряда простых усовершенствований оценивалась примерно в 1,7 раза выше, чем стоимость фотонной терапии. Впоследствии в литературе регулярно появлялись публикации (например, [82, 83]), авторы которых показывали, что по критерию польза/стоимость традиционная фотонная терапия для лечения большинства локализаций новообразований уступает протонной терапии. Значение понятия «польза» при этом рассчитывалось на базе вероятностного подхода с применением теории риска, определения значений *TCP, NTCP*, увеличением времени дожития после лечения и т.п. Тем не менее, есть смысл вслед за работой [15] указать некоторые пути уменьшения абсолютной стоимости протонной терапии:

- Наличие отдельных помещений вне кабинетов облучения для подготовки к облучению особенно пациентов детского возраста, для которых необходима анестезия, что позволит увеличить пропускную способность лучевого отделения.
- Применение быстрой автоматизированной техники позиционирования пациентов.
- Применение роботов как внутри, так и снаружи кабинетов облучения для перевозки и укладки пациентов, перемещения устройств визуализации и ручного оборудования, необходимого при облучении.
- Применение усовершенствованных ускорителей, линий транспортировки пучка и технологий доставки дозы к мишени, позволяющих быстрее изменять энергию протонов и переключать пучок между процедурными кабинетами.
- Применение технологии ПТМИ, не требующей ручной установки коллиматоров для формирования формы поля, компенсаторов пробега и т.п., индивидуальных для каждого направления облучения.
- Применение, по возможности, гипофракционирования облучения, так как протоны дают возможность уменьшить дозы на нормальные ткани по сравнению с фотонным облучением.
- С увеличением спроса на оборудование для протонной терапии следует ожидать повышения конкуренции между компаниями, производящими это оборудование, и, соответственно, уменьшения его цены.

Заключение

Основное преимущество ПЛТ перед фотонной ЛТ заключается в том, эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых тканей и тем самым дает возможность повысить дозы в опухоли до уровней, не достижимых с помощью фотонной терапии. Наравне с этим, уменьшение дозы в здоровых тканях приводит к улучшению переносимости комбинированной химио- и лучевой терапии. Как следствие ожидается, что при использовании протонной терапии можно будет свести к минимуму перерывы между химио- и лучевой терапией у пациентов, получающих комплексное лечение. Отсюда появляется преимущество одновременного улучшения результатов как локального, так и системного лечения.

Не менее важным является преимущество уменьшения вероятности возникновения ранних или поздних лучевых осложнений в нормальных тканях, включая вторичные радиационно-индуцированные новообразования. Важность этого вопроса не может быть переоценена при рассмотрении облучения детей и молодых пациентов.

Следует также отметить, что пока большинство из анализируемых в научной литературе результатов лечения ПЛТ были получены при лечении горизонтальным пучками с пассивным рассеянием, пучками с неоптимальным энергетическим спектром, и другими менее совершенными методами, которые доступны и могут быть реализованы в настоящее время. Однако уже на основании этих предварительных результатов можно предполагать, что при лечении пациентов с помощью протонных пучков на базе современных специализированных центров с усовершенствованными методами планирования и технологиями подведения протонного пучка к мишени могут быть получены дополнительные клинически значимые достижения, в том числе снижена ранняя и поздняя токсичность лучевого лечения разных групп онкологических заболеваний.

Несмотря на потенциальную эффективность ПЛТ при лечении практически всех видов и локализаций опухолей на данный момент только для меланомы глаза и опухолей основания черепа имеются рандомизированные клинические подтверждения того, что протоны превосходят по своей эффективности 3D конформную фотонную лучевую терапию и ЛТМИ. Результаты многолетних исследований показали, что наиболее перспективными показаниями для применения ПЛТ являются в первую очередь радиорезистентные опухоли и опухоли, расположенные близко к критическим структурам. Для других локализаций клиническое превосходство еще должно быть доказано. Среди них:

- Опухоли с плохим ответом на обычную лучевую терапию, которые, как ожидается, лучше реагируют на более разовые высокие дозы. Примеры: аденокарцинома предстательной железы или слюнных желез.
- Опухоли, для которых важно уменьшить общий объем облучаемой ткани. Примеры: опухоли у детей, опухоли в области головы и шеи, грудная стенка после операции на молочной железе.
- Генерализованные опухоли с плохим прогнозом, где протоны могут обеспечить лучшую паллиативную помощь с меньшим количеством осложнений. Пример: опухоли поджелудочной железы.

В заключение подчеркнем, что для реализации всего потенциала ПЛТ необходимо полное интегрирование этого направления в клиническую среду, поисковые междисциплинарные научные исследования для повышения ее эффективности и разработка новых более совершенных медицинских, физических и технических технологий, органично сочетающихся с особенностями этого вида лучевого лечения.

Список литературы

1. Wilson R.R. Radiological use of fast proton // Radiology. Vol. 47. 1946. P. 487–491.
2. Lawrence J.H. et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report // Cancer Res. Vol. 18. 1958. P. 121–134.
3. PTCOG. PTCOG patient statistics of particle therapy centers per end of 2014. 2015.
4. Newhauser W.D., Zhang R. The physics of proton therapy. // Phys. Med. Biol. 2015. Vol. 60. P. R155 – R209.
5. Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams // Med. Phys. 1997. Vol. 24. № 12. P. 2024–2033.
6. ICRU Report 49: Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. Bethesda, MD. 1993.
7. Mazal A. Proton beams in radiotherapy // In: Handbook of Radiotherapy Physics. Eds. P. Mayles, A. Nahum, J.-

C. Rosenwald. 2007. Taylor&Francis Group. P. 1005–1032.
8. Preston W.M., Koehler A.M. Proton beam dosimetry. 1968. Harvard Cyclotron Laboratory, personal communication.
9. Sjirk Niels Boon. Dosimetry and quality control of scanning beams. Thesis. 1968. Groningen.
10. Кленов Г.И., Хорошков В.С., Черных А.Н. Ускорители для протонной лучевой терапии // Мед. физика. 2014. № 1(61). С. 5–17.
11. http://www.protom.ru.
12. Кац М.М. Развитие центров терапии пучками протонов и ионов. Обзор // Мед. физика. 2005. № 2. С. 25–39.
13. Kats M.M. Compact and non expensive systems for transport proton and ion beams between of medical accelerator and fixated horisontally patient at many directions // Report on RuPAC 2008. Zvenigorod, Russia, 2008.
14. Koehler A.M., Schneider R.J., Sisterson J.M. Range modulator for proton and heavy ions // Nucl. Instrum. Methods. Vol. 131. 1975. P. 437–440.
15. Smith A.R. Proton therapy // Med. Phys. 2009. Vol. 36. № 2. P. 556–568.
16. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2ю – М.: Изд-во НИЯУ МИФИ. 2011.
17. Berger M.J. Penetration of proton beams trough water I. Depth-dose distribution, spectra and LET distribution // Report NISTIR 5226. National Institute of Standards and Technology, Physics Laboratory, Gaisersburg. 1993.
18. Abramowitz M., Stegun I.A. Eds. Handbook of Mathematical Functions. – New York: Dover. 1972.
19. Koch N., Newhauser W. Virtual commissioning of a treatment planning system for proton therapy of ocular cancers // Radiat. Prot. Dosim. 2005. Vol. 115. P. 159–163.
20. Hogstrom K.R., Mills M.D., Almond P.R. Electron beam dose calculations // Phys. Med. Biol. 1981. Vol. 26. P. 445–459.
21. Hong L., Gotein M., Buccuilini M. et al. Pencil beam algorithm for proton dose calculations // Phys. Med. Biol. V. 41, 1996, P. 1305–1330.
22. Schaffner B., Pedroni E., Lomax A. Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation // Phys. Med. Biol. 1999. Vol. 44. P. 27–41.
23. Szymanowski H., Oelfke U. 2D pencil beam scaling: an improved proton dose algorithm for heterogeneous media // Phys. Med. Biol. 2002. Vol. 47. P. 3313–3331.
24. Ciangaru G., Polf J. C., Bues M., Smith A.R. Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter // Med. Phys. 2005. Vol. 32. P. 3511–3523.
25. Westerly D. C., Mo X., Tome W. A. et al. A generalized 2D pencil beam scaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries // Med. Phys. 2013.Vol. 40. P. 061706.
26. Schaffner B. Proton dose calculation based on in-air fluence measurements // Phys. Med. Biol. 2008. Vol. 53. P. 1545–1562.
27. Parodi K., Mairani A., Sommerer F. MC-based parametrization of the lateral dose spread for clinical treatment planning of scanned proton and carbon ion beams // J. Radiat. Res. 2013. Vol. 54. P. i91– i96.
28. Pelowitz D.B. MCNPX User's Manual, Version 2.7.0. Los Alamos National Laboratory. 2011.
29. Agostinelli S., Allison J., Amako K., Apostolakis J. Geant4 – a simulation toolkit // Nucl. Instrum. Methods. A. 2003. Vol. 506. P. 250–303.
30. Zhang R., Fontenot J., Mirkovic D. et al. Advantages of MCNPX-based lattice tally over mesh tally in high-speed Monte Carlo dose reconstruction for proton radiotherapy // Nucl. Technol. 2013. Vol. 183. P. 101 – 106.
31. Taddei P.J. et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams // Phys. Med. Biol. 2009. Vol. 54. P. 2259–2275.
32. Jia X., Schumann J., Paganetti H., Jiang S. B. GPU-based fast Monte Carlo dose calculation for proton therapy // Phys. Med. Biol. 2012. Vol. 57. P. 7783–7797.
33. Vadapalli R., Yepes P., Newhauser W.D., Lichti R. Grid-enabled treatment planning for proton therapy using Monte Carlo simulations // Nucl. Technol. 2011. Vol. 175. P. 16–21.
34. Janni J.F. Proton range energy tables, 1 keV–10 GeV Atomic Data // Nucl. Data Tables 1982. Vol. 27. P. 147–529.
35. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy variations as a function of biological endpoint, dose and linear energy transfer // Phys. Med. Biol. 2014. Vol. 59. P. R419–R472.
36. https://www.oncolink.org/cancer-treatment/proton-therapy/overviews-of-proton-therapy/ocular-melanoma-and-proton-therapy.
37. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma // Clin. Exper. Ophthalmol. 2004. Vol. 32. P. 639–647.
38. Мицын Г.В., Ольшевский А.Г., Сыресин Е.М. Протонная терапия сегодня и завтра // Еженедельник ОИЯИ "Дубна". 2008. № 32.
39. Goitein G.P. Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom // Teaching Course 2010 OPTIS PTCOG 49. 2010.
40. Noël G., Bollet M.A., Calugaru V. et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62. № 5. P. 1412–1422.
41. Wenkel E., Thornton A.F., Finkelstein D. et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 48. № 5. P. 1363–1370.

42. Vernimmen et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 49 № 1. P. 99–105.
43. Romb B., Vennarini S., Vinante L. et al. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results // Ital. J. Pediatr. 2014. Vol. 40. P. 74.
44. Robison L.L., Armstrong G.T., Boice J.D. et al. The childhood cancer survivor study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 14. P. 2308–2318.
45. Ishida Y., Sakamoto N., Kamibeppu K. et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: part 2: impact of radiotherapy // Int. J. Hematol. 2010. Vol. 92. № 1. P. 95–104.
46. Fischer E.G., Welch K., Shillito J. et al. Craniopharyngioma in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy // J. Neurosurg. 1990. Vol. 73. № 4. P. 534–540.
47. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // J. Clin. Oncol. 1989. Vol. 7. № 6. P. 754–760. Pubmed 2715805.
48. Adan L., Trivin C. et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults // J. Clin. Endocrinol. & Metabolism. 2001. Vol. 86. № 1. P. 5245–5251.Pubmed 11701685.
49. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // J. Clin. Oncol. 1989. Vol. 7. № 6. P. 754–760. Pubmed 2715805.
50. Dores G.M., Metayer, C. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 16. P. 3484–3494. Pubmed 12177110.
51. Mulhern R.K., Palmer S.L. Neurocognitive late effects in pediatric cancer // Current Problems in Cancer. 2003. Vol. 27. № 4. P. 177–197. Pubmed 12855950.
52. Cotter S.E., McBride S.M., Yock T.I. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood // Technol. Cancer Res. Treatment. Vol. 11. № 3. 2012. P. 267–278.
53. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9503. P. 2087–2106.
54. Li J.S., Freedman G.M., Price R. et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer // Med. Phys. 2004. Vol. 31. № 5. P. 1023–1031.
55. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 5. P. 1215–1221.
56. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume // Rays. 2005. Vol. 30. № 2. P. 157–168.
57. Bhatnagar A.K., Brandner E., Sonnik D. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation: initial report // Cancer J. 2004. Vol. 10. P. 381–385.
58. Hall E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers // Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65. № 1. P. 1–7.
59. Burman C., Chui C.S. et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 39. № 4. P. 863–873.
60. Shipley W.U. et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic arcinoma // JAMA. 1979. Vol. 241. № 18. P. 1912–1915.
61. Sejpal S., Komaki R., Tsao A. et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer // Cancer. 2011. Vol. 117. № 13. P. 3004–3013.
62. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617 // Lancet Oncology. 2015. Vol. 16. № 2. P. 187–199.
63. Goitein M., Cox J. Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy? // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 175–176.
64. Suit H. et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No// Radiother. Oncol. 2008. Vol. 86. P. 148–153.
65. Cotter S.E., Herrup D.A., Friedmann A. et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity modulated radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 81. P. 1367–1373.
66. Brodin N.P., Munck A.F., Rosensch P. et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma // Acta Oncol. 2011. Vol. 50. P. 806–816.
67. Kristensen I., Nilsson K., Nilsson P. Comparative proton and photon treatment planning in pediatric patients with various diagnoses // Int. J. Particle Therapy. 2015. Vol. 3. P. 367–375.
68. Keil E., Sessler A.M., Trbojevic D. Hadron cancer therapy complex using nonscaling fixed field alternating gradient accelerator and gantry design // Phys. Rev. ST Accel. Beams. 2007. Vol. 10. P. 054701.
69. Caporaso G.J. et al. A compact linac for intensity modulated proton therapy based on a dielectric wall accelerator // Phys. Medica. 2008. Vol. 24. P. 98–101.

70. Lu H. M., Brett K., Shapr G. et al. A respiratory-gated treatment system for proton therapy // Med. Phys. 2007. Vol. 34. P. 3273–3278.
71. Furukawa T., Inaniwa T., Sato S. et al. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion therapy // Med. Phys. 2007. Vol. 34. P. 1085–1097.
72. Bert C., Laito N., Schmidt A. Target motion tracking with scanned particle beam // Med. Phys. 2007. Vol. 34. P. 4768–4771.
73. Bert C., Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy // Phys. Med. Biol. 2011. Vol. 56. P. R113–R144.
74. Newhauser W. et al. Monte Carlo simulations for configuring and testing an analytical proton dose-calculation algorithm // Phys. Med. Biol. 2007. Vol. 52. P. 4569–4584.
75. Pflugfelder D., Wilkens J.J., Oelfke U. Worst case optimization: A method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy // Phys. Med. Biol. 2008. Vol. 53. P. 1689–1700.
76. Liao L, Lim G.J., Li Y. Robust Optimization for intensity modulated proton therapy plans with multi-isocenter large fields // Int. J. Particle Therapy. 2016. Vol. 4. P. 305–311.
77. Parodi K. et al. Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 68. P. 920–934.
78. Nishio T., Ogino T. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system // Med. Phys. 2006. Vol. 33. P. 4190–4197.
79. Cormack A.M. Representation of a function by its line integrals with some radiological applications // J. Appl. Phys. 1963. Vol. 34. P. 2722–2727.
80. De Assis J.T. et al. Proton computed tomography as a tool for proton therapy planning: Preliminary computer simulations and comparisons with x-ray CT basics // X-Ray Spectrom. 2005. Vol. 34. P. 481–492.
81. Goitein M., Jermann M. The relative costs of proton and x-ray radiation therapy // Clin. Oncol. 2003. Vol. 15. P. S37–S50.
82. Mailhot V., Kim J., Bussière M. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma // Cancer. 2013. Vol. 119. № 24. P. 4299–4307.
83. Reiazi R., Norozi A., Etedadialiabadi M.A. Literature survey on cost-effectiveness of proton beam therapy in the management of breast cancer patients // Iran J. Cancer Prev. 2015. Vol. 8. №6. P. 4373.

RADIATION THERAPY

Proton Radiotherapy: Current Status and Future Prospects. Part 2. Radiobiological and clinical aspects

V.A. Klimanov[1,2,3], J.J. Galjautdinova[1], M.V. Zabelin[1]

1. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: vaklimanov@mail.ru.
2. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia.
3. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Abstract

An analytical review of the current state of proton therapy in the world and in Russia is given, in particular, in the area of the relative biological effectiveness of proton irradiation, clinical indications for its use, the cost of proton therapy, the prospects for its further development, etc.

Key words: *radiation therapy, protons, relative biological effectiveness, clinical studies*

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МАЛЫМИ ДОЗАМИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В.Ю. Погребняков, Т.В. Кузина

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России. E-mail: v.pogr@mail.ru

Реферат

Представлены результаты лучевого лечения 92 больных острым отечным (интерстициальным) панкреатитом. Изучена эффективность рентгенотерапии в зависимости от суммарной очаговой дозы и размеров полей облучения поджелудочной железы. На основании проведенного исследования установлено, что клинически значимая результативность лучевого лечения острого отечного (интерстициального) панкреатита достигается при локальном воздействии облучения на патологически измененные отделы и основные зоны иннервации поджелудочной железы при суммарной очаговой дозе до 1 Гр.

Ключевые слова: *лучевая терапия, рентгенотерапия, малые дозы, острый панкреатит*

Введение

Лечение острого панкреатита является одной из сложных и актуальных проблем хирургии. Несмотря на доказанную эффективность применения лучевой терапии при остром и хроническом панкреатите [1–4], данный метод не нашел широкого применения в клинике. Вместе с тем на перспективность использования лучевой терапии в лечении неопухолевых заболеваний, в том числе и панкреатита, указывается во многих исследованиях [5–7].

В большинстве работ, посвященных лучевому лечению острого панкреатита, применяли рентгенотерапевтическое облучение всей поджелудочной железы (ПЖ) с использованием полей облучения размером от 10×15 см и более, с суммарной очаговой дозой (СОД) от 3 до 8 Гр [8, 9]. При этом в основе выбора СОД облучения была ориентация на высокую радиочувствительность железистой ткани ПЖ [10, 11]. Вопросы применения избирательного облучения патологически измененных отделов ПЖ, а также использования доз облучения ниже порога радиочувствительности железистой ткани при остром панкреатите не изучены, что послужило обоснованием к проведению собственного исследования.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лучевого лечения 92 больных острым отечным (интерстициальным) панкреатитом в возрасте от 20 до 82 лет, с длительностью заболевания от нескольких часов до 7 сут. Диагноз был установлен на основании комплексного обследования, включавшего клинические и лабораторные данные, а также ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследования.

Ведущим признаком заболевания у всех больных были боли в эпигастральной области. В 73 (79,3 %) случаях боли носили интенсивный опоясывающий характер и усиливались при глубокой пальпации эпигастральной области. У 33 (35,9 %) больных было отмечено выраженное напряжение мышц передней брюшной стенки. Диспептические расстройства были установлены у 62 (67,4 %) больных. Наиболее частыми проявлениями диспептических расстройств были тошнота и рвота, метеоризм, расстройства стула. Жалобы на выраженную слабость предъявляли 37 (40,2 %) человек. Повышение температуры тела до субфебрильных значений было зарегистрировано у 17 (18,5 %) пациентов. В 29 (31,5 %) случаях у больных была отмечена тахикардия до 120 уд/мин. При исследовании

периферической крови у 48 (52,2 %) человек был установлен умеренный лейкоцитоз.

Биохимические исследования выявили повышение активности уровня амилазы и липазы в сыворотке крови и мочи у 76 (82,6 %) больных. В 49 (53,3 %) наблюдениях данные показатели превышали референсные значения верхнего уровня нормы в 2 и более раз. У 20 (21,7 %) больных было установлено незначительное повышение уровня общего билирубина крови с преобладанием прямой фракции, что свидетельствовало об обтурационном характере желтухи в связи с отеком головки ПЖ.

У 39 (42,4 %) больных по данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) был выявлен равномерный диффузный отек всех отделов ПЖ, с наличием у 7 пациентов слабовыраженных признаков инфильтрации парапанкреатической клетчатки с незначительным количеством жидкости. У 22 (23,9 %) пациентов при УЗИ и РКТ определялись признаки локального отека головки поджелудочной железы. В 31 (33,7 %) наблюдении при лучевом обследовании существенных изменений со стороны ПЖ установлено не было.

Применяли глубокую (дистанционную) рентгенотерапию со следующими физико-техническими условиями облучения ПЖ: рабочее напряжение на рентгеновской трубке 180 кВп, сила тока 5 мА, слой половинного ослабления (СПО) 1,5 мм меди, расстояние источник – поверхность тела (РИП) 40 см. Разовая очаговая доза составляла от 0,2 до 1 Гр. Количество фракций определялось индивидуально, в зависимости от эффективности проводимого лечения, и колебалось от 1 до 5 с интервалами между сеансами от 1 до 2 сут.

Выбор размеров и расположения полей облучения проводили с учетом распространенности и локализации отека ПЖ (табл. 1). Распределение больных по клинико-лабораторным показателям оценки тяжести заболевания во всех группах было примерно одинаковым.

Группу клинического сравнения (ГКС) составили 19 больных, у которых облучение ПЖ осуществляли по общепринятой методике передним полем поперечной ориентации размером 10×15 см (рис. 1а) и СОД 4–5 Гр. Разовая очаговая доза в данной группе зависела от тяжести течения заболевания и составляла от 0,3 до 1 Гр. В остальных группах использовали разовую очаговую дозу 0,2 Гр, а СОД определялась индивидуально, в зависимости от выраженности клинического эффекта.

В 22 случаях рентгенотерапию ПЖ проводили с полем облучения размером 8×10 см при его поперечной ориентации (рис. 1б) и СОД 0,2–1,5 Гр. У данной группы больных площадь облучения была почти в 2 раза меньше (80 см^2), сравнительно с ГКС (150 см^2). Во всех случаях из зоны облучения исключался хвостовой отдел ПЖ.

У 24 пациентов использовали поле облучения размерами 6×8 см (рис. 1в) с косым расположением. Целесообразность выбора размеров и расположения данного поля облучения была обусловлена ориентацией рентгенотерапевтического воздействия на головку ПЖ. СОД составляла от 0,2 до 1 Гр. Площадь облучения в дан-

Таблица 1

Распределение полей и СОД облучения при рентгенотерапии острого панкреатита

Распространенность отека тканей ПЖ	Размер и ориентация поля облучения (СОД)				Всего больных
	10×15 см (4–5 Гр)	8×10 см (0,2–1,5 Гр)	6×8 см, косое (0,2–1 Гр)	6×8 см, продольное (0,2–1 Гр)	
Диффузный	8	10	10	11	39
Локальный отек головки	6	6	10	–	22
Без отека	5	6	4	16	31
Итого	19 (20,7 %)	22 (23,9 %)	24 (26,1 %)	27 (29,3 %)	92 (100 %)

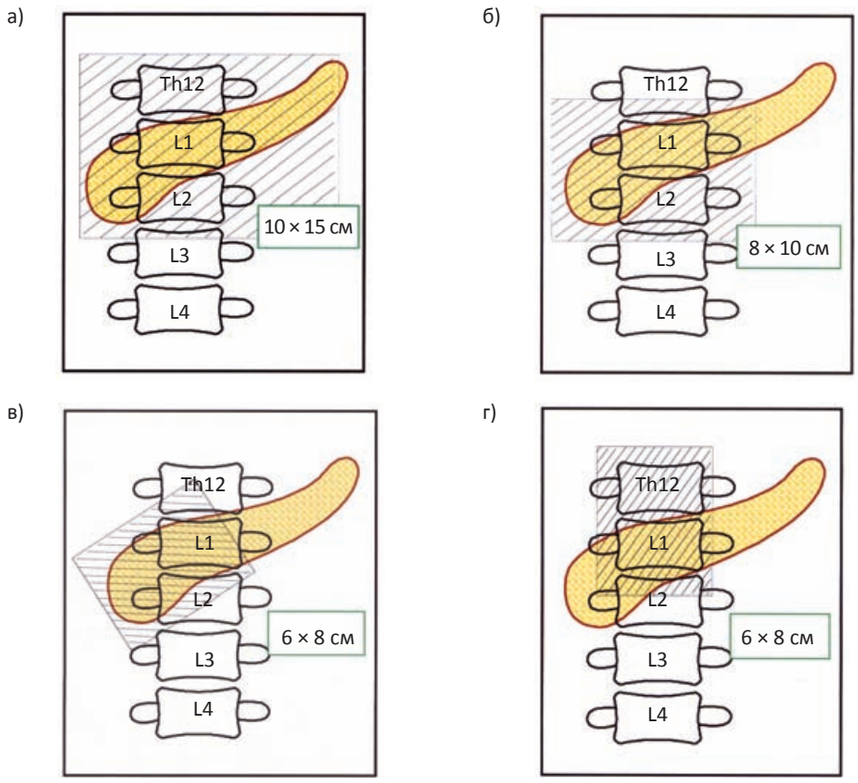


Рис. 1. Схематическое изображение полей облучения при рентгенотерапии по поводу острого панкреатита: а) размеры 10×15 см по стандартной методике; б) размеры 8×10 см с поперечной ориентацией; в) размеры 6×8 см с косо направленным расположением; г) размеры 6×8 см с продольной ориентацией

ной группе больных была 48 см^2 против 150 см^2 в ГКС.

В 27 наблюдениях использовали поля облучения размерами 6×8 см с продольным расположением и центрацией на уровень первого поясничного позвонка (рис. 1г) с СОД 0,2–1 Гр. В данном случае поле облучения было ориентировано на основные зоны сосредоточения иннервации ПЖ (парааортальное сплетение, паравертебральные симпатические ганглии на уровне L1 и Th12).

Результаты и обсуждение

Для оценки результатов лучевого лечения острого отечного (интерстициального) панкреатита учитывали данные, характеризующие клинические и лабораторные проявления заболевания. В рамках данной публикации считаем целесообразным привести сведения по устранению болевого синдрома и динамике содержания панкреатических ферментов в сыворотке крови и моче.

В табл. 2 приведены сведения о продолжительности проявления болевого синдрома в зависимости от различных условий облучения. В целом анальгезирующий эффект от рентгенотерапевтического лечения в течение первых 3 суток был получен у 49 (53,3 %) больных, а в течение недели число больных с устраненным болевым синдромом составило 78 (84,8 %). Следует указать, что при проведении лучевой терапии отменяли прием анальгетиков.

Динамика устранения болевого синдрома зависела от условий рентгенотерапии и была наиболее значимой при локальном облучении головки и зон иннервации ПЖ, что имело статистически значимые различия в сравнении со стандартной схемой облучения в первые 7 суток от начала лечения. Купирование болей в

большинстве случаев наблюдалось после 1–3 сеансов облучения при суммарной очаговой дозе 0,2–0,6 Гр. Дальнейшее увеличение дозы не приводило к значимым динамическим изменениям.

При оценке содержания панкреатических ферментов в сыворотке крови и моче (табл. 3) достоверных различий в динамике устранения биохимических расстройств при использовании разных полей облучения не было ($p > 0,05$). У основной части больных (80,3 %) восстановление отклоненных биохимических показателей было зарегистрировано в течение первой недели от начала рентгенотерапевтического лечения. При этом СОД в ГКС составляла около 1,5 Гр, а в остальных группах – пределах 0,2–0,8 Гр. С целью объективизации оценки непосредственного рентгенотерапевтического эффекта в процессе лечения не применяли ингибиторы протеаз и препараты, воздействующие на внешнесекреторную функцию ПЖ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения рентгенотерапевтического эффекта в лечении острого панкреатита при использовании малых доз и ограничения по размерам полей облучения. Мы полагаем, что в основе реализации клинического эффекта лежит воздействие излучения на вегетативную иннервацию ПЖ с устранением сопутствующих нейрососудистых и нейровегетативных расстройств, имеющих, по мнению ряда авторов, существенное значение в развитии острого панкреатита [12, 13]. В пользу нашего предположения может свидетельствовать тот факт, что клинический эффект по устранению болей и нормализации биохимических показателей начинал реализовываться при СОД 0,2 Гр, что соответствует радиочувствительности вегетативной иннервации [14, 15] и значительно ниже порога радиочувствительности железистой ткани ПЖ. Данная позиция принципиально отличает предлагаемые нами подходы к рентгенотерапии по поводу острого панкреатита от рекомендаций других авторов, использовавших в основе лучевого лечения СОД, ориентированную на радиочувствительность ткани ПЖ в пределах 4–8 Гр [3]. Следует указать, что факт о высокой чувствительности вегетативной нервной системы к ионизирующей радиации в пределах 0,2 Гр без развития необратимых структурных изменений нервной ткани был впервые доказан в многочисленных экспериментальных и клинических работах М.И. Неменовым и А.М. Югенбургом еще в 1944 г.

Таблица 2

Продолжительность проявления болевого синдрома при лучевом лечении больных острым панкреатитом

Размер поля облучения (СОД)		Число больных с купированным болевым синдромом				Всего больных
		1–3 сут	4–7 сут	8–14 сут	15 сут и более	
10×15 см (4–5 Гр)	*n*	7	8	3	1	19
	% ± S%	36,9 ± 11,1	42,0 ± 11,3	15,8 ± 8,4	5,3 ± 5,1	100 %
8×10 см (0,2–1,5 Гр)	*n*	10	8	3	1	22
	% ± S%	45,5 ± 10,6	36,4 ± 10,3	13,6 ± 7,4	4,5 ± 4,4	100 %
6×8 см, косое (0,2–1 Гр)	*n*	15	6	2	1	24
	% ± S%	62,5 ± 6,1*	25,0 ± 5,8*	8,3 ± 3,5	4,2 ± 2,3	100 %
6×8 см, продольное (0,2–1 Гр)	*n*	17	7	2	1	27
	% ± S%	62,9 ± 6,8*	25,9 ± 6,4*	7,5 ± 3,3	3,7 ± 1,9	100 %
Итого	*n*	49	29	10	4	92
	% ± S%	53,3 ± 5,2	33,7 ± 4,9	10,0 ± 3,1	3,0 ± 1,8	100 %

Примечание: * достоверность различий с показателями ГКС ($p < 0,05$)

Таблица 3

Длительность восстановления исходных лабораторных показателей при лучевом лечении больных острым панкреатитом

Размер поля облучения (СОД)		Число больных с устраненным отклонением панкреатических ферментов				Всего больных
		1–3 сут	4–7 сут	8–14 сут	15 сут и более	
10 х15 см (4–5 Гр)	*n*	5	7	3	1	16
	% ± S%	31,3 ± 11,6	43,8 ± 12,4	18,9 ± 9,8	6,0 ± 5,9	100 %
8×10 см (0,2–1,5 Гр)	*n*	5	8	3	1	17
	% ± S%	29,4 ± 11,0	47,1 ± 12,1	17,6 ± 9,2	5,9 ± 5,7	100 %
6×8 см, косое (0,2–1 Гр)	*n*	7	10	2	1	20
	% ± S%	35,0 ± 5,3	50,0 ± 8,1	10,0 ± 7,6	5,0 ± 4,9	100 %
6×8 см, продольное (0,2–1 Гр)	*n*	7	12	3	1	23
	% ± S%	30,4 ± 6,7	52,3 ± 7,3	13,0 ± 4,1	4,3 ± 3,0	100 %
Итого	*n*	24	37	11	4	76
	% ± S%	31,6 ± 5,3	48,7 ± 5,7	14,5 ± 4,04	5,2 ± 2,5	100 %

Одним из важных с общеклинических позиций преимуществ в выборе апробированных полей облучения является, на наш взгляд, устранение прямого воздействия излучения на хвостовой отдел ПЖ, являющийся ее основной эндокринопродуцирующей частью. Собственное наблюдение за пациентами в течение 4–8 лет после проведенного лучевого лечения позволило установить отсутствие каких-либо признаков лучевых повреждений со стороны поджелудочной железы и парапанкреатической зоны.

Выводы

При лучевой терапии острого отечного (интерстициального) панкреатита рентгенотерапевтический эффект реализуется при локальном воздействии облучения на патологически измененные отделы и основные зоны иннервации ПЖ с СОД до 1 Гр. Локальное облучение патологически измененных отделов ПЖ с использованием малых доз и полей облучения позволяет максимально снизить риск развития лучевых повреждений в ПЖ и смежных с ней органах и тканях.

Использованные нами подходы к лучевому лечению острого отечного (интерстициального) панкреатита позволяют надеяться на привлечение внимания радиологов к данной проблеме и более широкому применению рентгенотерапии при соматических заболеваниях в клинической практике. Технические особенности проведения рентгенотерапии изложены авторами ранее [13].

Список литературы

1. Малярчук В.И., Базилевич Ф.В., Габоян А.С. и соавт. Гирудотерапия и рентгенотерапия в комплексном лечении панкреонекроза // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. Волгоград: Изд-во «Городские вести». 2000. С. 79–80.
2. Сотниченко Б.А. Послеоперационный панкреатит. – Владивосток. 1995. 144 с.
3. Guarner L., Navalpotro B., Molero X. et al. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy // PMID : 19190609. DOI: 10.1038/ajg.2008.128.
4. Zschache H. The results of X-ray therapy in low-doses // Radiobiol. Radiother. 1972. Bd. 13. № 2. S. 160–164.
5. Подлящук Е.Л., Голова В.П., Гуреев Г.Т. Рентгенотерапия неопухолевых заболеваний: возможности и проблемы // Радиология – практика. 2002. № 2. С. 44–46.
6. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК». 2010. 552 с.

7. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Британчук М.М. и соавт. Лучевая терапия некоторых неопухолевых заболеваний // Амбулаторная хирургия. 2007. № 1. С. 32–37.
8. Голова В.П., Подлящук Е.Л. Лучевая терапия в комплексном лечении острых и хронических панкреатитов // Матер. 2-го Всерос. нац. конгр. по лучевой диагностике и терапии. М. 2008. С. 71–72.
9. Подлящук Е.Л. и соавт. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. Пособие для врачей. – М. 1999. 29 с.
10. Переслегин И.А., Саркисян Ю.Х. Клиническая радиология. – М.: Медицина. 1973. 455 с.
11. Радиационные поражения: Учеб. пособие. Авт.-сост. Г.М. Батян, С.И. Судник, Л.Г. Капустина. – Минск: БГУ. 2005. 20 с.
12. Закржевский Е.Б. Функциональная диагностика заболеваний поджелудочной железы. – Л.: Медгиз. 1961. 167 с.
13. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. Острый панкреатит. – М.: МЕДпрессинформ. 2003. 224 с.
14. Бадмаев К. Н., Смирнов Р. В. Радионуклидная диагностика и лучевая терапия заболеваний нервной системы. – М.: Медицина. 1982. 272 с.
15. Гальперин М. Д. Лучевая терапия при нервных заболеваниях // Мед. радиология. 1962. Т. 7. № 9. С. 62–68.
16. Харченко В.П., Мардынский Ю.С., Паньшин Г.А. и соавт. Лучевая терапия панкреатита: Новая медицинская технология. – Чита–Обнинск–Москва: ИИЦ ЧГМА. 2006. 15 с.

RADIATION THERAPY

Radiotherapy in Small Doses for Acute Pancreatitis

V.Yu. Pogrebnyakov, T.V. Kuzina

Chita State Medical Academy Chita, Russia. E-mail: v.pogr@mail.ru

Abstract

Results of radiation therapy of 92 patients with acute edematous (interstitial) pancreatitis are presented. Efficacy of roentgenotherapy was evaluated in correlation with total nidal dose and size of irradiated fields of the pancreas. Efficacy of acute edematous (interstitial) pancreatitis radiation therapy was clinically confirmed in local irradiation of involved parts and main innervation zones of the pancreas, with total nidal dose being up to 1 Gy.

Key words: *radiation therapy, roetgenotherapy, small doses, acute pancreatitis*

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Великая, Ж.А. Старцева, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова, В.А. Лисин

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск. E-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

Реферат

Представлены отдаленные результаты комплексного лечения больных с местными радиорезистентными рецидивами рака молочной железы. Проведена оценка эффективности терапии быстрыми нейтронами с энергией 6,3 МэВ в комплексном лечении у больных данной категории. Показатель восьмилетней выживаемости пациенток без повторных признаков рецидива РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии составил 87,5 ± 6,9 % и был значимо выше, чем в контрольной группе (электронная терапия) – 43,7 ± 8,1 % (p = 0,0001). Переносимость терапии быстрыми нейтронами у всех пациенток удовлетворительная. Лучевые повреждения кожи и легочной ткани преимущественно I–II степени.

Ключевые слова: *рак молочной железы, местный рецидив, радиорезистентность, лучевая терапия, нейтронная терапия, выживаемость, лучевые осложнения*

Введение

Лечение рецидивов рака молочной железы (РМЖ) является достаточно сложной проблемой. Принимая во внимание, что к моменту развития рецидива у большинства больных процесс является уже диссеминированным, лечение рецидивов должно быть комплексным, на первом плане которого выступает системная химиотерапия. Лучевая терапия также играет большую роль в лечении больных с местными рецидивами РМЖ. Однако при проведении лучевой терапии на область местного рецидива РМЖ возникают сложности, которые заключаются в наличии выраженной атрофии кожи у больных после ранее проведенного оперативного лечения или в развитии радиорезистентности опухоли после проведенного курса фотонной и электронной терапии [1].

Известно, что радиорезистентность опухолевых клеток у одного и того же пациента не является постоянной, а в процессе роста опухоли, ее метастазирования, а также под влиянием проводимой терапии может изменяться, причем именно в сторону увеличения резистентности опухоли к радиационному воздействию [2, 3].

С этих позиций использование терапии нейтронами как плотно-ионизирующего излучения, позволяющего преодолеть возникшую радиорезистентность у больных с местными рецидивами РМЖ, является весьма перспективным.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ с 1984 г. накоплен огромный опыт по использованию плотно-ионизирующего излучения в самостоятельном и комплексном лечении пациентов злокачественными новообразованиями [4–7]. Этот уникальный метод лучевой терапии применяется в ТНИМЦ и по настоящее время.

Необходимо отметить, что лечение с использованием быстрых нейтронов, обладающих отличительными радиобиологическими особенностями, характеризуется повышенной частотой лучевых повреждений нормальных тканей. Поглощенная доза быстрых нейтронов в подкожной клетчатке на 17–20 % выше по сравнению с дозой в мышечной ткани вследствие преимущественного поглощения энергии нейтронного излучения атомами водорода жировой клетчатки.

Для лечения возникающих лучевых осложнений кожи после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии нами разработан способ озонотерапии [8].

Цель – представить отдаленные результаты нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у больных с радиорезистентными местными рецидивами РМЖ.

Материал и методы

В исследование включено 120 больных с местными рецидивами РМЖ.

Исследуемая группа – 75 больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$, которым в 2007–2016 гг. по поводу местного рецидива проводилась нейтронная и нейтронно-фотонная терапия на циклотроне У-120. Средний возраст больных на момент включения в исследование составлял 52,5 ± 2,3 года.

На момент выявления рецидивной опухоли у 8 (11 %) из 75 больных РМЖ были выявлены отдаленные метастазы, из них: в кости – 5 (7 %), в легкое – 2 (3 %), в печень – 1 (1 %).

Первым этапом лечения у 63 (84 %) из 75 больных исследуемой группы проводилось 3–4 курса химиотерапии по схемам CAF (n = 32), CMF (n = 8), кселода (n = 12), доксорубицин 50 мг/м² + таксотер 75 мг/м² (n = 11). Химиотерапия проводилась в режиме 1–2 курса до облучения рецидивной опухоли и 1–2 курса после облучения.

У 12 (16 %) из 75 пациенток с местным рецидивом РМЖ химиотерапия не проводилась в связи с наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

С 2010 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ появилась возможность методом иммуногистохимического исследования определять молекулярные подтипы у больных с местными рецидивами РМЖ. Так, люминальный А подтип наблюдался у 5 (7 %) больных, люминальный В Her-негативный – у 4 (5 %), люминальный В Her-позитивный – у 15 (20 %), тройной негативный – у 31 (41 %), Her-позитивный (нелюминальный) – у 20 (27 %) больных. В зависимости от подтипа рецидивной опухоли назначалась системная химиотерапия, таргетная терапия, гормонотерапия.

По поводу первичного РМЖ всем 75 больным исследуемой группы ранее было проведено комплексное лечение, включающее курсы неоадъювантной и адъювантной химиотерапии по схемам CMF, CAF, радикальную мастэктомию (РМЭ), гормонотерапию (по показаниям).

На момент установления первичного диагноза рака молочной железы у 7 (9 %) из 75 больных была стадия $T_2N_0M_0$ (послеоперационная ДЛТ не проводилась), у 25 (33 %) – $T_2N_{1-2}M_0$ (послеоперационная ДЛТ на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока, РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр проводилась на линейном ускорителе пучком тормозного излучения 6 МВ), у 38 (51 %) – $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ (в 33 случаях (44 %) – послеоперационная ДЛТ на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока с РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр, в 5 случаях (7 %) – предоперационная ДЛТ на область молочной железы с РОД 5,0 Гр, 5 фракций, СОД 40 изоГр и на зоны лимфооттока с РОД 4,0 Гр, 5 фракций, СОД 30 изоГр.

Средний срок появления местного рецидива после проведения комплексного лечения РМЖ составил 32,6 ± 4,3 мес. По характеру распространения местный рецидив был представлен несколькими опухолевидными образованиями размерами от 0,5 до 2 см в мягких тканях области передней грудной стенки в проекции послеоперационного рубца.

У 56 (75 %) из 75 пациенток имелся первичный местный рецидив РМЖ, у 19 (25 %) – повторный местный рецидив опухоли после ранее проведенной лучевой терапии на область первичного рецидива РМЖ. И в тех, и в других случаях можно сказать, что местные рецидивы имели склонность к развитию радиорезистентности, которая была связана с фиброзными изменениями, нарушениями сосудистой проницаемости, состоянием гипоксии опухолевых клеток в зоне проведенной предыдущей ДЛТ. Поэтому всем 75 больным с местными рецидивами РМЖ была назначена нейтронная терапия ввиду ее биологических особенностей и как эф-

фективного метода по преодолению возникшей радиорезистентности в ходе лучевой терапии редкоионизирующим излучением.

До начала нейтронной терапии у 23 (31 %) из 75 больных с местными рецидивами РМЖ имелась сопутствующая легочная патология в виде рентгенологически подтвержденного диффузного пневмосклероза после ранее перенесенных воспалительных заболеваний легких и проведенной лучевой терапии в анамнезе по поводу лечения первичного РМЖ. Также в зоне предыдущего облучения у 8 (11 %) из 75 больных имелся фиброз кожи, поэтому при назначении нейтронной и нейтронно-фотонной терапии дополнительно приходилось применять меры профилактики для снижения местных постлучевых осложнений. Для этого назначался радиопротектор тизоль наружно 2 раза в день (до лучевой терапии и через 12 ч от первого нанесения).

Нейтронная терапия проводилась на циклотроне У-120 со средней энергией нейтронов 6,3 МэВ. В зависимости от распространенности местного рецидива РМЖ применяли от одного до четырех полей облучения размерами 6×8 см – 10×10 см (площадь облучения от 96 до 248 см^2). Пучок быстрых нейтронов направлялся перпендикулярно к грудной стенке, РИП – 110 см. Расчет очаговой дозы проводился по 80 % изодозе (h = 2,0–2,5 см от поверхности грудной стенки). Разовая очаговая доза (РОД) быстрых нейтронов составляла 1,6–2,0 Гр, при этом доза на кожу составила 2,0–2,2 Гр. Обязательным являлся расчет дозы на легкое в зоне облучения быстрыми нейтронами с учетом его гетерогенности. Так, при РОД 1,6–1,8 Гр входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (по данным КТ органов грудной клетки при планировании) составляла 1,4–1,54 Гр. Суммарная фотонно-эквивалентная доза (ФЭД) быстрых нейтронов в легочной ткани (с учетом ее гетерогенности) на глубине 4 см от передней грудной стенки составила 16,5–27 Гр.

Всем 75 больным с местными рецидивами РМЖ за весь курс лечения проведено по 3–5 сеансов нейтронной терапии в режиме 2 раза в неделю с интервалом между фракциями 48 и 120 ч. По разработанному нами способу лечения [9] нейтронную терапию в суммарной очаговой дозе (СОД) 30–40 изоГр получили 28 больных с местными рецидивами РМЖ.

Показаниями к назначению смешанной нейтронно-фотонной терапии являлись большая распространенность рецидивной опухоли по передней грудной стенке, а также опухолевая инвазия подлежащей ткани (подкожно-жировой клетчатки, прилежащих ребер), определяемая по данным КТ. Фотонная терапия назначалась сразу после завершения нейтронной терапии. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводилась на гамма-аппарате «Терапрон» (1,25 МэВ) или на линейном ускорителе с пучком фотонов 6 МВ при РОД 2,0 Гр до СОД 20–30 Гр. Учитывая увеличение нагрузки на легочную ткань при нейтронно-фотонной терапии, величина СОД смешанного нейтронно-фотонного облучения не превышала 50–60 изоГр – по такому плану лечение получили 47 пациенток исследуемой группы.

Контрольная группа (архивная) – 45 пациенток с РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$, которым в 1997–2007 гг. по поводу местного рецидива была проведена электронная терапия. Средний возраст больных на момент включения в исследование составлял 51,6 ± 2,2 лет.

Ранее по поводу первичного РМЖ всем 45 больным контрольной группы было проведено комплексное лечение, включающее курсы неоадъювантной и адъювантной химиотерапии по схемам CMF, CAF, РМЭ, гормонотерапию (по показаниям).

На момент установления первичного диагноза РМЖ у 3 (7 %) из 45 больных была стадия $T_2N_0M_0$ (послеоперационная ДЛТ не проводилась), у 11 (24 %) – $T_2N_{1-2}M_0$ (послеоперационная ДЛТ на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока с РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр проводилась на аппарате «Рокус-М»), у 31 (69 %) – $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ (в 28 случаях (62 %) послеоперационная ДЛТ на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока с РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр и в 3 случаях

(7 %) – предоперационная ДЛТ на область молочной железы с РОД 5,0 Гр, СОД 40 изоГр и на зоны лимфооттока с РОД 4,0 Гр, СОД 30 изоГр на аппарате «Рокус-М»).

После проведения комплексного лечения РМЖ средний срок появления местного рецидива составил 31,5 ± 4,8 мес. По характеру распространения местный рецидив был представлен одиночным (у 8 больных) или множественными опухолевидными образованиями размерами от 0,5 до 1,5 см (у 33 больных) в области передней грудной стенки в проекции послеоперационного рубца.

Характер рецидивной опухоли: у 25 (56 %) из 45 пациенток имелся первичный местный рецидив РМЖ, у 20 (44 %) – повторный местный рецидив опухоли после ранее проведенной лучевой терапии на область первичного рецидива РМЖ.

Электронная терапия на область местного рецидива РМЖ проводилась на малогабаритном бетатроне пучком электронов с энергией 7 МэВ с РОД 3,0 Гр, СОД 48 Гр (что соответствует 60 изоГр). В зависимости от размера рецидивной опухоли применяли от 1 до 3 полей облучения размерами 6×8 см. В 1997–2007 гг. электронная терапия в Томском НИИ онкологии являлась стандартом лечения больных благодаря особенностям распределения поглощенной дозы в виде равномерного гомогенного облучения патологического очага с резким спадом дозы в нормальных тканях.

На момент выявления рецидивной опухоли у 6 (13 %) из 45 больных РМЖ были выявлены отдаленные метастазы в кости – 4 (9 %) и в печень – 2 (4 %).

У больных контрольной группы иммуногистохимическое исследование не проводилось, учитывая сроки проведения лечения, поэтому молекулярные подтипы РМЖ у них не определены.

Системная химиотерапия проводилась у данной группы по схемам CAF (n = 26), CMF (n = 19) в количестве 3–4 курсов.

Результаты и обсуждение

Общая переносимость нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у всех больных исследуемой группы с местными рецидивами РМЖ была удовлетворительной. Через 2–4 мес после окончания лечения полная регрессия рецидивной опухоли, подтвержденная данными УЗИ и КТ, была зарегистрирована у 67 (89 %) (рис. 1, 2). У 8 (11 %) из 75 больных зарегистрирована частичная регрессия рецидивной опухоли.

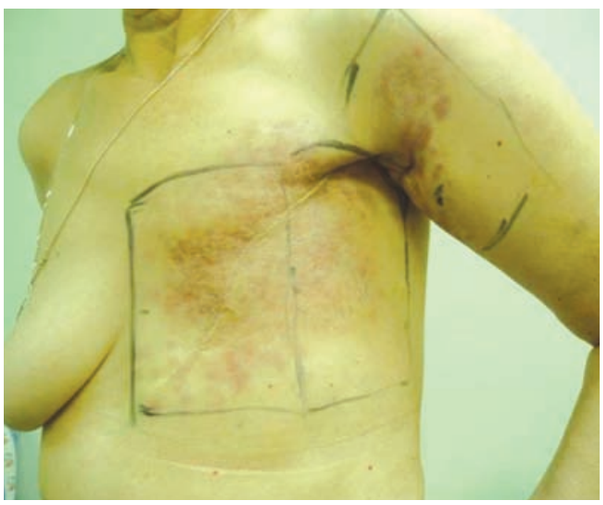


Рис. 1. Больная Б., 57 лет. Местный рецидив. Состояние после комплексного лечения РМЖ $T_3N_1M_0$

Рис. 2. Больная Б., 57 лет. Полная регрессия (срок наблюдения 4 мес) после нейтронно-фотонной терапии на область местного рецидива РМЖ

Местные ранние лучевые реакции кожи наблюдались у 22 (29 %) из 75 больных: 1 степени выраженности – у 17 (23 %), 2 степени – у 4 (5 %), 3 степени – у одной (1 %) больной (по шкале RTOG/EORTC, 1995 г). У 53 (71 %) из 75 больных лучевых реакций кожи не отмечалось, т.к. с профилактической целью наружно применялся гель тизоль 2 раза в день.

Поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей после проведения нейтронно-фотонной терапии на область местного рецидива РМЖ отмечены в сроки от одного до трех лет у 12 (16 %) из 75 больных: очаговая атрофия и телеангиоэктазии – у 6 (8 %), выраженный фиброз – у 4 (5 %), лучевая язва – у 2 (3 %) больных (по шкале RTOG/EORTC, 1995 г.).

В развитии лучевой язвы кожи большую роль сыграло наличие фиброза кожи у больных после предыдущего облучения по поводу первичного РМЖ.

После проведения 3–4 сеансов нейтронной терапии у 6 (21 %) из 28 больных с местными рецидивами РМЖ при контрольном осмотре в сроки от 1 до 3 мес, по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки, отмечались острые лучевые реакции легочной ткани в виде пневмонита без клинических проявлений. В отдаленные сроки наблюдения лучевые повреждения в виде пневмофиброзов не диагностированы.

При проведении смешанного облучения, когда к нейтронной терапии дополнительно применялась ДЛТ на ускорителе или «Терратроне», по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки, острые лучевые пневмониты диагностированы через 1–1,5 мес у 20 (43 %) из 47 больных.

Лучевые повреждения легочной ткани наблюдались у 14 (30 %) из 47 больных в виде пневмофиброза I степени – 8 (17 %), II степени – 5 (11 %), III степени – 1 (2 %). Коррекция лучевых повреждений легких проводилась антибактериальными и гормональными препаратами с положительным эффектом. Наличие локальных лучевых повреждений легочной ткани – пневмофиброзов – не повлияло на качество жизни больных данной категории.

В контрольной группе после электронной терапии – полная регрессия рецидива заболевания наблюдалась лишь у 27 (60 %) из 45 больных местными рецидивами РМЖ, что достоверно ниже, чем в исследуемой группе, в которой полная регрессия зарегистрирована у 67 (89 %) больных (p = 0,00017).

Лучевые реакции кожи были минимальными, преимущественно 1 степени выраженности, а лучевых повреждений легочной ткани вовсе не отмечалось.

После проведения нейтронной и нейтронно-фотонной терапии за восьмилетний период наблюдения у 4 (5 %) из 75 больных вне зоны облучения диагностирован местный рецидив РМЖ. В контрольной группе после электронной терапии повторные местные рецидивы РМЖ наблюдались в области облучения у 23 (51 %) из 45 больных, что было достоверно больше, чем в исследуемой группе (p = 0,0000).

Полученные данные нашли отражение и на показателях выживаемости. Так, восьмилетняя выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии составила 87,5 ± 6,9 %, в контрольной группе – 43,7 ± 8,1 % (p = 0,0001). Восьмилетняя общая выживаемость больных в исследуемой группе после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии составила 81,5 ± 5,4 %, в контрольной – 59,3 ± 7,8 % (p = 0,0002).

Заключение

Таким образом, применение быстрых нейтронов с энергией 6,3 МэВ у больных с местными радиорезистентными рецидивами РМЖ является обоснованным, безопасным и эффективным методом лечения, о чем свидетельствуют непосредственные и отдаленные результаты. Лучевые реакции и повреждения кожи, легочной ткани отмечались преимущественно I–II степени, не ухудшая качество жизни больных.

Список литературы

1. Колядина И.В. Лечение больных с локальным и локорегионарным рецидивом рака молочной железы // Материалы Большой конференции RUSSCO по раку молочной железы. – М. 2015. С. 107–111.
2. Демина Э.А., Иванкова В.С. Радиационная резистентность опухолей: причины и механизмы // Украинский радиол. журнал. 2012. Т. 20. № 2. С. 151–153.
3. Барсуков Ю.А., Малихов А.Г., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В. Радиорезистентность опухоли и пути ее преодоления (обзор литературы) // Онкол. колопроктология. 2015. Т. 5. № 1. С. 9–19.
4. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А. и соавт. Нейтронная терапия на циклотроне U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 53–61.
5. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Лисин В.А. Быстрые нейтроны 6,3 МэВ в комплексном лечении больных местными рецидивами рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 583–585.
6. Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Startseva Zh.A. 6,3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer // AIP Conference Proc. 2016. P. 020069.
7. Старцева Ж.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием быстрых нейтронов 6,3 МэВ // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 3–2. С. 223–226.
8. Великая В.В., Грибова О.В., Мусабаева Л.И. и соавт. Озонотерапия лучевых реакций и повреждений кожи после нейтронной терапии у больных злокачественными новообразованиями // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 571–574.
9. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Способ лечения местных рецидивов рака молочной железы // Патент РФ № 2286818. Бюл. № 31. 2006.

RADIATION THERAPY

Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer

V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva, V.E. Goldberg, N.O. Popova, V.A. Lisin

Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.
E-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

Abstract

Long-term outcomes of multimodality treatment patients with locally, radioresistance recurrent breast cancer. The 8-year survival rate in patients without repeated breast cancer recurrence was 87.5 ± 6.9 % after neutron and neutron-photon therapy and 43.7 ± 8.1 % after electron beam therapy ($p = 0.0001$). Neutron therapy was well tolerated and 1–2 grade radiation skin reactions were the most common.

Key words: *breast cancer, local recurrence, radioresistance, radiation therapy, neutron therapy, survival, radiation-induced damage*

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

О.В. Котова, И.Г. Фролова, Ю.И. Тюкалов, С.А. Табакаев, С.А. Величко

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск. E-mail: olga-kot79765@yandex.ru

Реферат

Цель: Изучить возможности эластографии во внутригрупповой дифференциальной диагностике сарком мягких тканей (СМТ).

Материал и методы: Проведено 82 УЗИ у 41 пациента с саркомами мягких тканей на аппарате Philips IU22. На первом этапе проводилось полипозиционное исследование в В-режиме. На втором этапе проводилась компрессионная эластография с целью оценки качественных и количественных показателей жесткости СМТ. Количественная оценка осуществлялась на основе расчета коэффициента жесткости Strain Ratio (SR). Далее выполнялась эластография сдвиговой волны с целью оценки показателя жесткости опухоли, измеренного в килопаскалях (кПа).

Результаты: По результатам проведенных исследований злокачественные образования мягких тканей классифицировались по одному из 4 типов (от 2 до 5), соответствующих различным морфологическим типам опухолей. В 65,9 % случаев СМТ имели 4-й и 5-й тип окрашивания, характерный только для злокачественных образований, в 80 % коэффициент жесткости находился в пределах от 5 до 7 при жесткости 11–20 кПа. Для синовиальных СМТ был характерен 4-й и 5-й эластографический тип с коэффициентом жесткости выше 5. Миксоидные липосаркомы имели 2-й и 3-й тип окрашивания, в более чем в половине случаев коэффициент жесткости составил 5–6, а показатель жесткости – 0–10 кПа. Опухоли из оболочек периферических нервов характеризовались коэффициентом жесткости выше 5, 4-м эластографическим типом и показателем жесткости 11–20 кПа.

Заключение: Ультразвуковое исследование с применением режима эластографии позволяет качественно и количественно оценить жесткость тканей злокачественных опухолей, тем самым позволяя приблизиться к их морфологической верификации.

Ключевые слова: *саркомы мягких тканей, ультразвуковое исследование, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны*

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, включающую около 50 подтипов. По особенностям роста, клиническому течению и прогнозу относятся к числу наиболее злокачественных опухолей человека, отличающихся пестрой клинической картиной, частым рецидивированием, ранним появлением отдаленных гематогенных метастазов и, как правило, плохим прогнозом. Заболеваемость СМТ в РФ составляет 2,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [1, 2].

В настоящее время в первичной диагностике опухолей мягких тканей лидирующие позиции занимает ультразвуковое исследование [3, 4]. Метод сканирования в В-режиме позволяет провести совокупный анализ различных ультразвуковых признаков (контур, эхогенность, эхоструктура, взаимосвязь с окружающими тканями), оценить размер исследуемого образования и т.д. [4, 5]. Но на основании данных, полученных только с помощью В-режима. невозможно дифференцировать тип СМТ.

Одной из современных методик, призванных решить проблему дифференциальной диагностики злокачественных образований мягких тканей, является эластография [6, 7]. Ультразвуковая эластография – новая диагностическая методика, широко используемая для выявления опухолей поверхностно расположенных органов и тка-

ней, в основе которой лежит оценка упругости их ткани [8].

В настоящее время наиболее известной является методика компрессионной эластографии, впервые описанная J. Ophir с соавт. в начале 1990-х гг. [9, 10]. Основным ее недостатком является невозможность проведения количественной оценки упругости (или жесткости) тканей.

Другой методикой является эластография сдвиговой волны (ЭСВ), в иностранной литературе – Shear Wave Elastography. Она основана на объективном определении скорости продвижения сдвиговых волн в тканях и определении упругости (или жесткости) тканей в килопаскалях (кПа) [11, 12]. Обязательными условиями при проведении исследования поверхностно расположенных органов и структур в режиме ЭСВ являлось отсутствие компрессии [10, 13]. Эластография позволяет точнее контурировать неинкапсулированные или имеющие макроинфильтративный рост опухоли, что представляется очень важным дополнением к обычной эхографии, поскольку эластография точнее и контрастнее показывает объём тканей, подлежащих удалению при операции [8].

Материал и методы

Проведены 82 ультразвуковых исследования у 41 пациента с СМТ, находившихся на обследовании и лечении в НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2013 по 2016 гг. включительно. Среди обследованных было 20 (48,7 %) мужчин и 21 (51,2 %) женщин в возрасте от 20 до 79 лет, средний возраст составил 53,9±1,1 года.

Первичные опухоли мягких тканей конечностей и туловища были выявлены у 16 (39 %) пациентов, у 25 (61 %) – рецидивные. Чаще всего опухоли локализовались в мягких тканях нижних конечностей – 21 (51,2 %) больных, несколько реже, в верхних конечностях – 11 (26,8 %). Расположение новообразований в области туловища имело место у 9 (22 %) пациентов.

У всех больных морфологическое подтверждение диагноза было получено по результатам биопсии и гистологического исследования опухоли.

Распределение пациентов в зависимости от нозологической принадлежности СМТ с их гистогенетическим распределением представлено на рис. 1.

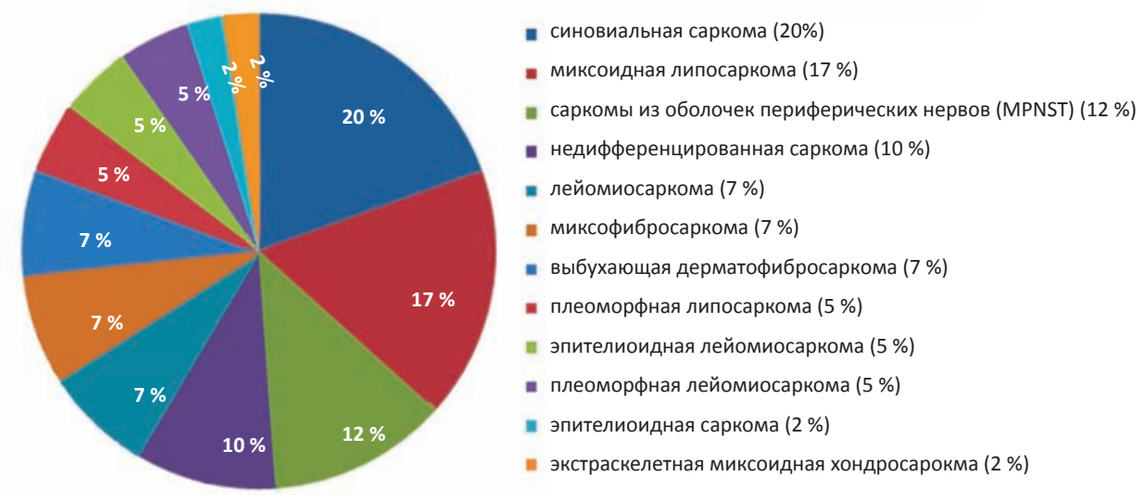


Рис. 1. Нозологическая принадлежность исследуемых сарком и их гистогенетическое распределение

Большинство опухолей (65,9 %) имели 2-ю степень злокачественности (Grade 2), в 19,5 % случаев выявлена Grade 1 и в 14,6 % – Grade 3.

Ультразвуковое обследование пациентов выполнялось на аппарате Philips IU22 (Philips, Нидерланды) с использованием линейного датчика (апертура датчика 50 мм) с регулируемой частотой 5–17 МГц и конвексного датчика с регулируемой частотой 1–5 МГц в режимах полипозиционного серошкального сканирования (В-режим), панорамного сканирования, компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны в реальном масштабе времени.

УЗИ включало в себя два этапа. На первом этапе проводилось полипозиционное исследование в В-режиме. При выявлении опухолевого образования определялась его локализация и количество патологических образований, оценивались размеры, форма, эхогенность, структура, контуры, связь с окружающими органами. Также изучалось состояние окружающих опухоль органов и тканей, в том числе прилежащих костей, суставов и магистральных сосудистых пучков, а также степень их вовлечения в опухолевый процесс.

На втором этапе проводилась компрессионная эластография с использованием линейного датчика L17 при частоте 5 МГц, основанная на анализе эластичности исследуемых тканей с целью оценки качественных и количественных показателей жесткости СМТ. Качественная оценка жесткости опухоли проводилась с помощью системы анализа цветовой шкалы, разработанной Ueno E., Tsukybo K. (2006) (рис. 2). При этом уровень эластичности тканей отображался определенными цветами на обычном экране В-режима; более плотная структура тканей отображалась оттенками синего цвета, участки с промежуточными значениями эластичности маркировались зеленым цветом, а наиболее легко сжимаемые участки – красным цветом.

Эластографическая семиотика была классифицирована следующим образом:

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

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

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

4-й тип – характеризуется интенсивным синим окрашиванием более 90 % объема образования – признаки жесткого однородного очага.

5-й тип – характеризуется однородным интенсивным синим окрашиванием с распространением на перифокальные участки – признаки жесткого однородного очага, большего по размеру по сравнению со серошкальным режимом.

6-й эластотип (BGR) – характеризуется трехслойным окрашиванием образования – синий, зеленый, красный – признаки кистозного образования.

Количественная оценка осуществлялась на основе расчета коэффициента жесткости Strain Ratio (SR). Для этого в режиме Srain Ratio выбиралась программа SR-ellips и фиксировались стандартизированные по размеру поля измере-

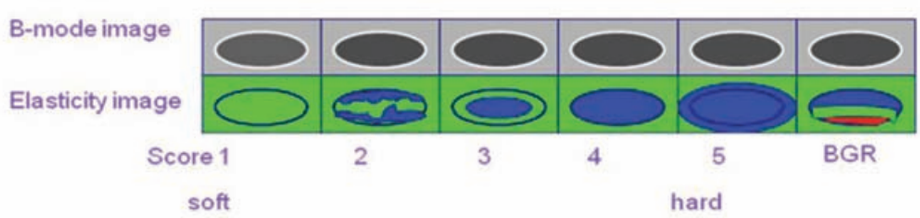


Рис. 2. Шкала оценки эластографических типов очагов при компрессионной эластографии по Ueno E., Tsukybo (2006)

ния в виде эллипса в проекции очага и вне перифокальной зоны, соотношение этих показателей и является коэффициентом жесткости.

Эластография сдвиговой волны выполнялась с использованием конвексного датчика С5 с частотой1 МГц с целью оценки количественных показателей жесткости опухоли. Выбор места для измерения жесткости тканей производился автоматически в продольной и поперечной плоскостях сканирования. Все показатели определялись в режиме реального времени, с оценкой модуля Юнга в различных зонах объемного образования и выводом на экран количественных значений жёсткости тканей.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

Была изучена ультразвуковая картина опухолей мягких тканей у 41 больного. Анализируя данные, мы рассматривали обобщенную картину как первичных, так и рецидивных злокачественных опухолей, так как в их ультразвуковой визуализации нами не было выявлено существенных различий.

В большинстве случаев (75,6 %) СМТ имели солитарное строение, реже (24,4 %) представляли собой многоузловые образования. Отдельные опухолевые узлы располагались как изолированно друг от друга, то есть имели мультицентричный характер роста, так и сливались друг с другом, формируя крупные опухолевые конгломераты. Размеры злокачественных опухолей в 43,9 % наблюдений составляли от 21±3 мм до 50±2 мм в наибольшем измерении, при этом в 51,2 % случаев объем опухоли составлял до 20±1 см^3. Минимальные размеры выявленного при ультразвуковом исследовании образования составили 15 мм. В то же время в ряде наблюдений мягкотканые саркомы достигали гигантских размеров и занимали целый фрагмент конечности, количество таких наблюдений составило 26,8 % случаев.

Глубина залегания объемных образований более чем в половине случаев (58,5 %) составляла от 1,0±0,2 до 10,0±0,3 мм. Это было обусловлено тем, что значительное число опухолей, первично возникая в толще мышцы, распространялись, главным образом, вдоль пораженных мышц в пределах фасциального футляра. Такой тип роста был характерен для лейомиосарком, миксофибросарком, MPNST и других внутримышечно возникающих опухолей. Опухоли жировой ткани, сохраняя ее функциональные особенности, росли преимущественно в подкожной клетчатке с последующей инфильтрацией прилежащих мышц.

СМТ имели пониженную эхогенность по сравнению с неизмененными окружающими тканями в 87,8 % случаев и лишь в 12,2 % выглядели изоэхогенными, вследствие большого содержания жира и миксоматозного компонента, так как в 4 из 5 случаев имели гистологическую принадлежность к миксоидной липосаркоме. Ни в одном наблюдении СМТ не имели повышенной эхогенности.

В 63,4 % случаев структура узлов была неравномерно неоднородной, однако нам не удалось выявить закономерности распределения включений в массиве опухоли в зависимости от ее морфологического варианта.

После обследования образований в В-режиме активировалась опция – T-Elasto, то есть выполнялась соноэластография.

Анализируя ультразвуковые изображения в режиме компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны, мы оценивали следующие показатели:

- тип эластографического окрашивания;
- коэффициент жесткости (SR);
- жесткость объемного образования, измеренного в кПа.

Несмотря на значительное разнообразие морфологических вариантов СМТ, при проведении компрессионной эластографии нам удалось выявить 4 эластографических типа – 2, 3, 4 и 5-й типы, соответствующие различным морфологическим типам опухолей.

Распределение пациентов в зависимости от эластографического типа представлено в табл. 1.

Из анализа представленных в табл. 1 данных следует, что СМТ в 65,9 % случаях имели 4-й и 5-й эластографические типы, и данные типы были характерны только для злокачественных образований.

Таблица 1

Распределение пациентов с различными морфологическими вариантами СМТ в зависимости от типа окрашивания (по данным эластографии)

Гистологический тип опухоли	Количество больных, абс.ч. (%)			
	Эластографический тип			
	2-й тип	3-й тип	4-й тип	5-й тип
Лейомиосаркома	–	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)	–
Плеоморфная лейомиосаркома	–	–	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)
Эпителиоидная лейомиосаркома	–	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	–
Синовиальная саркома	–	2 (4,9 %)	4 (9,8 %)	2 (4,9 %)
Экстраскелетная миксоидная хондросаркома	–	–	1 (2,4 %)	–
Эпителиоидная саркома	–	–	1 (2,4 %)	–
Недифференцированная саркома	–	–	2 (4,9 %)	2 (4,9 %)
Плеоморфная липосаркома	–	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	–
Миксоидная липосаркома	3 (7,3 %)	4 (9,8 %)	–	–
Миксофибросаркома	–	–	3 (7,3 %)	–
Выбухающая дерматофибросаркома	–	–	3 (7,3 %)	–
MPNST	–	1 (2,4 %)	4 (9,8 %)	–
Всего	3 (7,3 %)	11 (26,8 %)	22 (53,7 %)	5 (12,2 %)
Итого	41 (100 %)			

Но в 7,3 % случаях миксоидная липосаркома относилась ко второму эластографическому типу, не характерному для злокачественных образований. Данный тип характеризуется преобладанием мягко-эластического компонента, что, вероятно, связано с большим количеством содержания жира и миксоматозного компонента в структуре опухолей данных морфологических типов.

Третий эластографический тип встретился в 26,8 % наблюдений, хотя, по данным литературы, он может встречаться как при доброкачественных, так и при злокачественных образованиях. В 9,8 % случаев он наблюдался при миксоидных липосаркомах, для остальных морфологических типов был характерен в единичных случаях.

Четвертый эластографический тип встретился в 53,7 % наблюдений, причем практически при всех морфологических типах опухолей, за исключением миксоидной липосаркомы.

После изучения качественных характеристик СМТ проводили оценку количественных показателей жесткости с измерением коэффициента жесткости (SR) и жесткости объемного образования, измеренного в кПа.

В табл. 2 представлена частота встречаемости качественных и количественных эластографических показателей в зависимости от морфологического варианта сарком.

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что синовиальные саркомы в 75 % наблюдений имели 4-й и 5-й эластографический типы, в 100 % случаев коэффициент жесткости был выше 5, что позволяет судить о злокачественном характере данных образований. В 75 % случаев жесткость синовиальных сарком была выше 21 кПа, из них и в 37,5 % – выше 41 кПа, что свидетельствует о жесткости синовиальных сарком (рис. 3).

Для миксоидных липосарком были характерны следующие эластографические признаки. В 100 % случаев был отмечен 2-й и 3-й тип эластографического окрашивания, характерный как для злокачественных, так и для доброкачественных образований, но при этом в 71 % случаев коэффициент жесткости был от 5 до 6, что подтверждало злокачественную природу данных об-

Таблица 2

Частота встречаемости эластографических показателей злокачественных опухолей мягких тканей в зависимости от морфологического варианта

Эластографические признаки опухоли		Количество больных, абс.ч., %							
		Морфологический вариант сарком							
		Синовиальные саркомы (*n* = 8)		Миксоидные липосаркомы (*n* = 7)		MPNST (*n* = 5)		Прочие варианты (*n* = 21)	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1. Эластографический тип	2	–	–	3	42,9	–	–	–	–
	3	2	25	4	57,1	1	20	4	19
	4	4	50	–	–	4	80	14	66,7
	5	2	25	–	–	–	–	3	14,3
2. Коэффициент жесткости (SR)	<5	–	–	2	28,6	–	–	–	–
	5–6	5	62,5	5	71,4	4	80	7	33,3
	6–7	1	12,5	–	–	1	20	10	47,6
	>7	2	25	1	14,3	–	–	4	19
3. Жесткость опухоли, кПа	0–10	1	12,5	6	95,7	1	20	2	9,5
	11–20	1	12,5	1	14,3	4	80	14	66,7
	21–30	2	25	–	–	–	–	3	14,3
	31–40	1	12,5	–	–	–	–	–	–
	>41	3	37,5	–	–	–	–	2	9,5

разований. В двух случаях (28,6 %) миксоидные липосаркомы имели 2-й тип эластографического окрашивания и SR ниже 5, что на этапе первичной диагностики дало ложноотрицательный результат, и данные образования были расценены как доброкачественные.

В 97,5 % случаях жесткость опухолей была в пределах от 0 до 10 кПа, что коррелирует с 2-м и 3-м эластографическим типом и мягко-эластической и жестко-неоднородной консистенцией данных образований соответственно. Таким образом, миксоидные липосаркомы из всех СМТ характеризуются низкой жесткостью (рис. 4а,б).

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, также что в 60 % наблюдений MPNST (опухоли из оболочек периферических нервов) имели 4-й эластографический тип. При этом в 100 % случаев коэффициент жесткости был выше 5, и в 80 % наблюдений жесткость образований составляла от 11 до 20 кПа, что позволяет говорит о данной группе как о жестких образованиях, имеющих эластографический тип, характерный для злокачественных образований (рис. 5а,б). Лишь в 1(20 %) случае отмечался 3-й эластографический тип, а жесткость данного образования составила 7,22 кПА. Это относится к признакам жестко-неоднородного очага, и данный тип может встречаться при доброкачественных образованиях, но коэффициент жесткости был равен 5,4, что позволило подумать о злокачественной природе данного образования.

Заключение

Таким образом, УЗИ с применением эластографии позволяет качественно и количественно оценить жесткость тканей злокачественных СМТ. В результате проведенных исследований злокачественные образования мягких тканей картировались 2, 3, 4 и 5-м эластографическими типами.

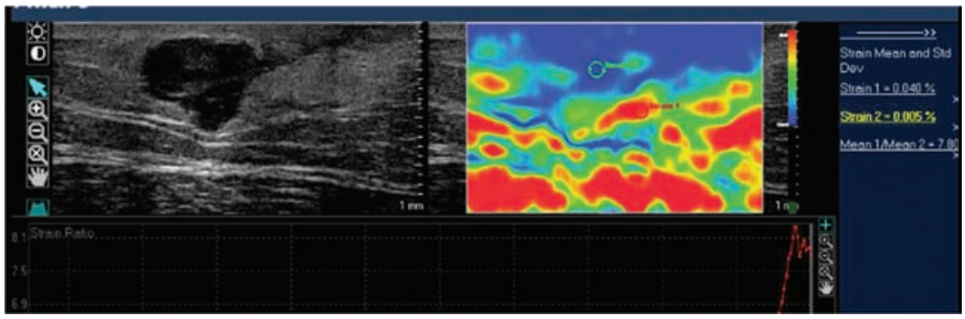
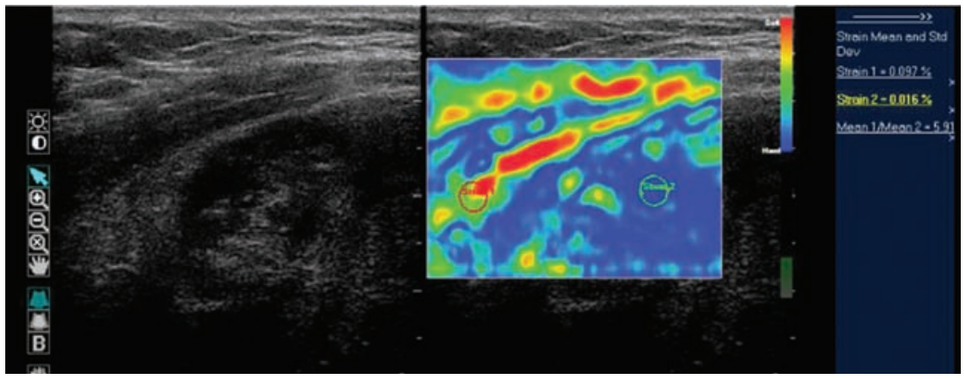


Рис. 3. Фрагмент соноэластограммы больного Л., 64 года. Диагноз: синовиальная саркома G1 мягких тканей левого бедра. Исследование в режиме компрессионной эластографии. Визуализируется гипоэхогенное образование, при компрессионной эластографии картируется синим цветом – 5-й тип эластографического окрашивания, SR = 7,80

А)



Б)

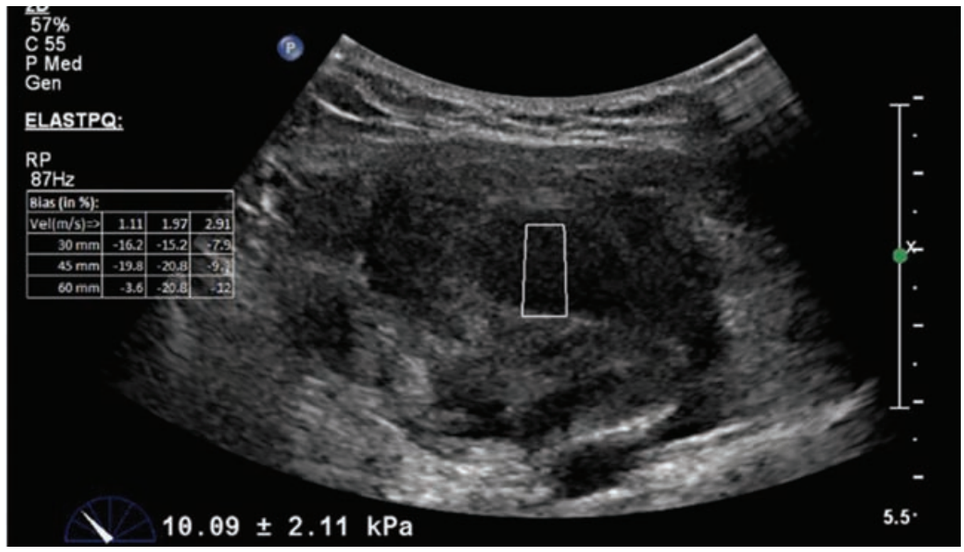


Рис. 4. Фрагмент соноэластограммы больной М., 59 лет. Диагноз: миксоидная липосаркома G2 мягких тканей левого коленного сустава. (А) Исследование в режиме компрессионной эластографии. Визуализируется гипоэхогенное образование, при компрессионной эластографии мозаичное окрашивание – 2-й тип, SR – 5,91. (Б) Исследование в режиме эластографии сдвиговой волны. Жесткость данного образования составляет 10,09 кПа

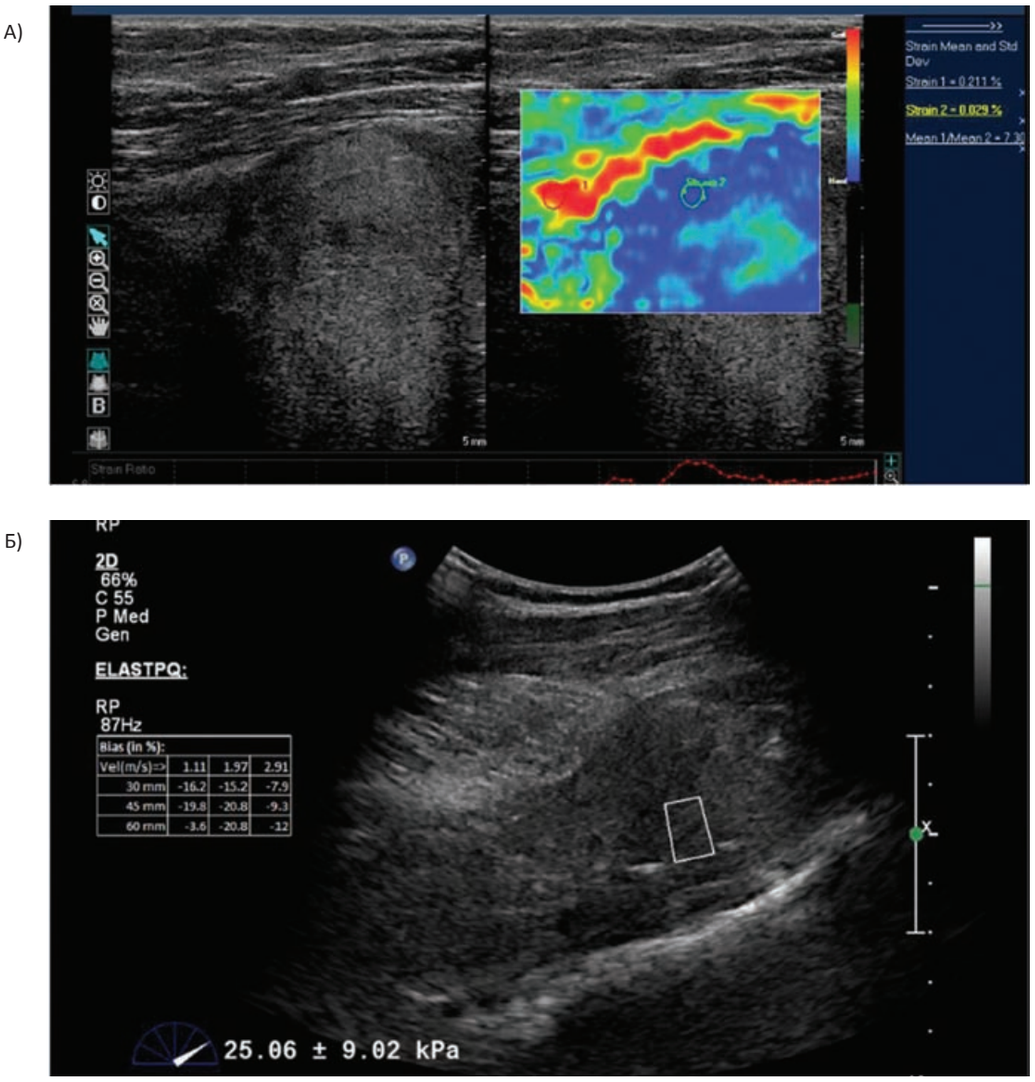


Рис. 5. Фрагмент соноэластограммы больной С., 60 лет. Диагноз: MPNST G3 мягких тканей левой голени. А) Исследование в режиме компрессионной эластографии. В мягких тканях левой голени визуализируется гипоэхогенное образование, при компрессионной эластографии более 90 % образования картируется синим цветом – 4-й тип эластографического окрашивания, SR = 7,3. Б) Исследование в режиме эластографии сдвиговой волны. Жесткость данного образования составляет 25,06 кПа

В 65,9 % случаев СМТ имели 4-й и 5-й тип окрашивания, характерный только для злокачественных образований, в 80 % коэффициент жесткости находился в пределах от 5 до 7, а сама жесткость составила 11–20 кПа.

Для синовиальных сарком был характерен 4-й и 5-й эластографический тип с коэффициентом жесткости выше 5.

Миксоидные липосаркомы имели 2-й и 3-й тип окрашивания, и в более чем в половине случаев коэффициент жесткости 5–6 и показатель жесткость 0–10 кПа.

MPNST характеризовались коэффициентом жесткости выше 5, четвертым эластографическим типом и показателем жесткости 11–20 кПа.

Использование режима эластографии увеличивает точность определения структуры

опухоли, тем самым позволяя приблизиться к морфологической верификации опухоли, таким образом, более определенно высказаться о возможном гистологическом типе опухоли.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2018. 250 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2014. 226 с.
3. Вецмадян Е.А., Пчелин И.Г. Ультразвуковая диагностика опухолеподобных образований мягких тканей с использованием дуплексного сканирования и эластографии // Мед. визуализация. 2014. № 3. С. 135–143.
4. Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И. и соавт. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей (обзор литературы) // Сибирский онкол. журнал. 2015. № 3. С. 82–89.
5. Тодуа Ф.И., Кахадзе С.Д., Гачечиладзе Д.Г. Возможности комплексного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике сарком мягких тканей: корреляция с гистологическими данными // Мед. визуализация. 2006. № 4. С. 85–91.
6. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Чуркина С.О. и соавт. Методические рекомендации по использованию инновационного метода соноэластографии для поиска рака различных локализаций. Метод. руководство. – М. 2009. 32 с.
7. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография (обзор) // Мед. алфавит. Диагн. радиология и онкотерапия. 2013. № 1 (2). С. 19–27.
8. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В. и соавт. Опыт внедрения рекомендаций по стандартизированной методике компрессионной соноэластографии поверхностных органов и структур // Мед. визуализация. 2014. № 4. С. 122–131.
9. Ophir J., Alam S.K., Garra B. et al. Elastography: a method for imaging the elasticity in biological tissues // Ultrason. Imag. 1991. Vol. 13. P. 111–134.
10. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В. и соавт. Стандартизированная методика компрессионной соноэластографии поверхностных органов // Диагн. радиология и онкотерапия. 2014. №1(2). С. 23–27.
11. Постнова Н.А., Васильев А.Ю., Зыкин Б.И. и соавт. Эластография сдвиговой волны: возможности дифференциальной диагностики очаговых и диффузных изменений различных органов и тканей // Вестник рентгенол. и радиол. 2011. № 2. С. 29–35.
12. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике (обзор) // Мед. алфавит. Диагн. радиология и онкотерапия. 2013. № 3(4). С. 5–21.
13. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology // Ultraschall. Med. 2013. Vol. 34. P. 169–184.

Possibilities of Elastography in the Differential Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas

O.V. Kotova, I.G. Frolova, Yu.I. Tyukalov, S.A. Tabakaev, S.A. Velichko

Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.
E-mail: olga-kot79765@yandex.ru

Abstract

Purpose: To examine the possibility of elastography in the intra-group differential diagnosis of soft-tissue sarcoma

Material and methods: The results of 82 ultrasound investigations of 41 patients with soft-tissue sarcoma are presented. All patients were tested by the ultrasound device Philips IU22 in two stages. In the first stage, a multipositional study was carried out in B-mode. In the second stage, compression elastography was investigated in order to assess the qualitative and quantitative indicators of the rigidity of the SMT. Quantitative assessment was based on the calculation of the stiffness coefficient of the Strain Ratio (SR). Next, shear wave elastography was performed to evaluate quantitative indicators of tumor stiffness measured in kilopascals (kPa).

Results: On the basis of the data provided, malignant tumors of soft tissue were mapped as 2^{d}, 3^{d}, 4^{th} and 5^{th} elastographic type characterizing different morphological types of tumors. In 65.9 % of the cases soft tissue sarcomas (SMT) had the 4^{th} and 5^{th} type of staining, typical only for malignant tumors. Stiffness coefficient ranged from 5 to 7, and had a stiffness 11–20 kPa. For synovial sarcomas, the 4^{th} and 5^{th} elastographic type with a stiffness coefficient higher than 5 was typical. Myxoid liposarcomas had 2^{d} and 3^{d} type of staining, stiffness coefficient 5–6 and stiffness index 0–10 kPa. MPNST were characterized by a stiffness coefficient above 5, 4^{th} elastographic type and a stiffness index is 11–20 kPa.

Conclusion: Thus, an ultrasound study with the help of the elastography mode provides an opportunity to qualitative and quantitative assessment of the stiffness of malignant tumors, thereby allowing to get closer to the morphological verification of the tumor.

Key words: *soft tissue sarcoma, ultrasound, compression elastography, shear wave elastography*

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Е.В. Ковалева, Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова, П.И. Лепэдату, Е.А. Гудилина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва. E-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

Реферат

Цель: Оценить возможности УЗИ с контрастированием в выявлении метастазов колоректального рака в печени в сравнении со стандартным серошкальным В-режимом.

Материал и методы: Проведены УЗИ 18 пациентам с метастазами колоректального в печени с применением эхо-контрастного препарата SonoVue (Bracco, Италия). Пациенты были разделены на две группы: первая группа – 10 пациентов (55 %) до начала проведения химиотерапии; вторая группа – 8 пациентов (45 %) после проведенной ранее химиотерапии со стабилизацией процесса. При УЗИ печени с контрастированием оценивался характер контрастного усиления метастазов в трех фазах – артериальной, венозной и отсроченной.

Результаты: Произведена оценка характера накопления контраста в метастазах в печени в артериальную фазу. Контрастный препарат накапливался в метастазах в печени гомогенно по всему объему (у 30 % больных из первой группы, у больных из второй группы такое накопление не наблюдалось), только по периферии очагов (у 70 % больных – из первой группы, у 75 % больных – из второй группы), одновременно с интактной паренхимой печени (у 25 % больных – из второй группы). В отсроченной фазе у 4 (22,2 %) из 18 пациентов были обнаружены дополнительные метастазы. Была отмечена значительная разница в начале стадий контрастирования между пациентами первой и второй групп.

Позднее накопление контраста было характерно для метастазов печени у пациентов второй группы (25,8 с от начала введения контраста). Наиболее раннее начало стадии выведения контраста (washout) было характерно для метастазов в печени у пациентов первой группы (42,4 с от начала введения контраста).

Заключение: УЗИ с применением контрастного усиления улучшает достоверность визуализации метастазов в печени в сравнении с В-режимом. Также возможно применять данную методику в оценке эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени, так как отмечается различие в моментах начала стадий накопления и вымывания контраста из очагов.

Ключевые слова: *колоректальный рак, метастазы в печени, УЗИ с контрастным усилением, химиотерапия, оценка эффективности*

Введение

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает в мире одно из первых мест [1]. До 1 млн человек в мире и более 50 тыс. в России ежегодно заболевают колоректальным раком (КРР) [2].

Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается довольно высокой – до 50 % пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3–5 лет после радикальной операции. Несмотря на то, что в большинстве случаев рак ободочной и прямой кишки имеет многочисленные симптомы, все же до 80 % больных поступают в клинику с III и IV стадией заболевания, а у каждого 3-го больного из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы. Одной из наиболее часто встречающихся локализаций метастазов, по современным данным, является печень, что обусловлено, в первую очередь, анатомо-физиологическими

особенностями этого органа. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром [3].

Раннее выявление метастазов в печени у больных колоректальным раком чрезвычайно важно, так как от этого зависит дальнейшая тактика лечения [4].

Для визуализации печеночных метастазов колоректального рака используют такие методы лучевой диагностики, как УЗИ нативное и с применением контрастного усиления, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, а также ПЭТ и ПЭТ/КТ.

По данным зарубежной литературы, чувствительность нативного УЗИ в диагностике метастазов в печени значительно варьирует – от 53 до 94 %, в зависимости от диаметра очагов [5–7]. Так, чувствительность серошкального УЗИ печени снижается до 20 %, если диаметр очагов меньше 10 мм [8]. Специфичность составляет 60–98 %, в зависимости от размеров очаговых образований [5, 7]. У пациентов с метастатическим поражением печени 25–50 % очаговых образований меньше 20 мм являются доброкачественными [9, 10], а около 80 % очагов менее 10 мм – также доброкачественные [11].

В настоящее время все большее распространение получило ультразвуковое исследование с применением микропузырькового контрастного усиления.

Контрастный препарат представляет суспензию слаборастворимого газа (перфтоуглерода), стабилизированного тонким обволакивающим слоем фосфолипидов. Диаметр инкапсулированных пузырьков составляет 3–5 мкм, равнозначный среднему диаметру эритроцитов. Таким образом, контрастный препарат не выходит за пределы сосудистого русла. Исключение составляет контраст Sonazoid® (Daiichi-Sankyo, GE Tokyo), который захватывается ретикулоэндотелиальной системой печени и позволяет оценить структуру паренхимы печени в отсроченной фазе.

В Российской Федерации лицензирован только один контрастный препарат SonoVue® (гексафторид серы, окруженный фосфолибидной оболочкой) Bracco SpA, Милан, Италия.

Чувствительность и специфичность УЗИ с применением контрастного усиления составляют 80–98 и 84–98 % соответственно [5, 7, 12].

По сравнению с серошкальным УЗИ ультразвуковое исследование с микропузырьковым контрастным усилением позволяет не только выявлять новые очаги, но и позволяет в режиме реального времени оценивать кровоток и сосудистую архитектонику метастазов в печени, что, свою очередь, способствует использованию данного метода для оценки эффективности лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени.

Выявление метастазов в печени при УЗИ с контрастированием в основном происходит в венозную и отсроченную фазы за счет особенности их кровоснабжения – отсутствия эхо-сигналов от артериальных сосудов. В артериальной фазе оценивается сосудистая морфология очагов.

В данном исследовании будут оценены возможности УЗИ с контрастированием в диагностике метастазов колоректального рака в печени по сравнению со стандартным серошкальным УЗИ. Также будут рассмотрены изменения накопления контрастного препарата метастазами колоректального рака в печени в процессе химиотерапевтического лечения.

Материал и методы

Были проведены ультразвуковые исследования печени в стандартном серошкальном В-режиме и с применением контрастного препарата SonoVue® (Bracco SpA, Милан, Италия) 18 больным с метастазами колоректального рака в печени.

В исследовании использовались ультразвуковые аппараты: Siemens Acuson S2000, Hitachi Ascendus, Hitachi Aloka N70, оснащенные необходимым программным обеспечением и позволяющие проводить УЗИ с контрастным усилением.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа – 10 пациентов (55 %) до начала проведения химиотерапии. Вторая группа – 8 пациентов (45 %) после проведенной ранее химиотерапии со стабилизацией процесса.

Изначально всем 18 пациентам проводилось УЗИ печени в В-режиме с целью регистрации всех обнаруженных метастазов, с определением их посегментарного расположения и размеров. Также в серошкальном режиме определялись наиболее доступные для визуализации очаги в качестве контрольных, с целью дальнейшего проведения УЗИ с контрастным усилением.

Контрастный препарат SonoVue® в объеме 2,4 мл болюсно вводился больным через внутривенный катетер, установленный в периферической (локтевой) вене – у 13 из 18 больных (72,2 %), и в центральной (подключичной) вене в виде порта – у 5 из 18 больных (27,8 %). Далее, после введения контрастного препарата производилась инъекция 0,9 % раствора натрия хлорида (физиологический раствор) в объеме 5–10 мл: 10 мл – 2 больным (11 %), 7,5 мл – 2 больным (11 %), 5 мл – 14 больным (78 %).

С момента внутривенного введения контраста в течение 3 мин производились регистрация и запись сигналов в стадиях накопления и вымывания контраста из паренхимы печени и метастатических очагов. По истечении 3 мин производилось исследование оставшихся сегментов печени с целью выявления дополнительных метастазов.

Как известно, выделяют три фазы контрастного усиления печени: артериальная, венозная, отсроченная (табл. 1) [13].

В процессе и после УЗИ печени с контрастированием оценивался характер накопления контраста в контрольных метастазах, с последующим проведением анализа основных параметров TIC (time intensity curve – кривая интенсивности накопления контраста во времени) [14, 15].

К TIC параметрам относятся следующие: время до wash-in (накопления), время до достижения максимальной концентрации контраста в очаге time to peak (TTP), время до wash-out (вымывания).

Именно TIC-анализ позволяет оценить возможности УЗИ с контрастированием в оценке эффективности больных с метастазами в печени.

Результаты

Исследование каждого больного включало в себя три этапа.

Первый этап включал в себя проведение УЗИ печени в серошкальном В-режиме. В результате, в первой группе больных (до начала химиотерапевтического лечения) метастазы в печени визуализировались как гипоэхогенные образования неоднородной структуры, с неровными четкими контурами. Во второй группе больных (после проведенного лечения) метастазы в печени определялись крайне нечетко как изоэхогенные образования, частично сливающиеся с паренхимой печени.

Второй этап – проведение УЗИ с контрастным усилением. Произведена оценка характе-

Таблица 1

Время начала и окончания трех фаз контрастного усиления в печени согласно рекомендациям Всемирной и Европейской федераций обществ по применению ультразвука в медицине и биологии (2012)

	Визуализация. Время после инъекции, с	
Фазы	Начало	Конец
Артериальная	10–20	25–35
Венозная	30–45	120
Отсроченная	Более 120	Исчезновение микропузырьков (приблизительно 240–360)

ра накопления контраста в артериальную фазу (табл. 2).

Для больных из первой группы было характерно накопление контраста по периферии очагов (рис. 1) – у 7 из 10 больных (70 %) и по всей площади по типу полного гомогенного накопления – у 3 из 10 больных (30 %) (рис. 2).

Для больных из второй группы было характерно накопление контраста по периферии очагов – 6 из 8 больных (75 %), и накопление контраста очагами, не отличающееся от такового для окружающей интактной паренхимы печени – у 2 из 8 больных (25 %).

В отсроченной фазе по истечении 3 мин исследовали оставшиеся сегменты печени. Ранее описанные метастазы визуализировались как ан- и гипоэхогенные очаги на фоне неизмененной паренхимы печени. Также в отсроченной фазе у 4 (22,2 %) из пациентов 18 (100 %) были обнаружены дополнительные метастазы, которые не определялись в стандартном серошкальном В-режиме (рис. 3).

Таблица 2

Характер накопления контраста в метастазах у больных до проведения химиотерапии (группа 1) и после проведенного химиотерапевтического лечения (группа 2)

Группы больных	Артериальная фаза		
	По периферии, %	Гомогенно по всему объему, %	Одновременно с интактной паренхимой печени, %
Группа 1	70	30	0
Группа 2	75	0	25

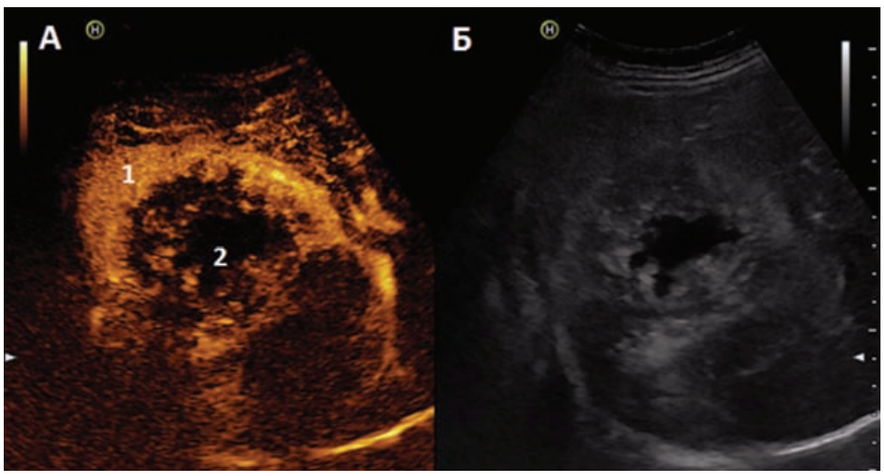


Рис. 1. УЗИ печени с контрастным усилением. Визуализируется метастатический очаг: А – артериальная фаза контрастирования (18 с после внутривенного введения контрастного препарата SonoVue), 1 – периферическая контрастируемая зона; 2 – неконтрастируемая центральная зона. Б – серошкальный В-режим

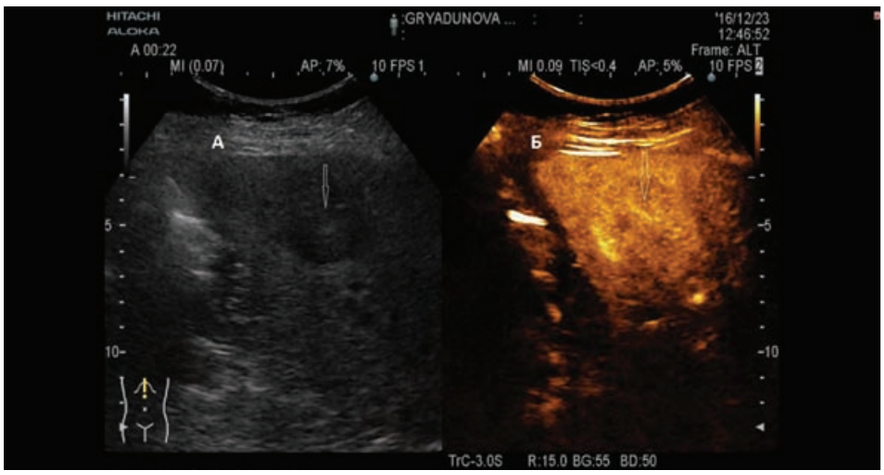


Рис. 2. УЗИ печени с контрастным усилением. Визуализируется метастатический очаг (стрелка): А – серошкальный В-режим. Б – артериальная фаза контрастирования (22 с после внутривенного введения контрастного препарата SonoVue) – отмечается гомогенное накопление контраста в очаге

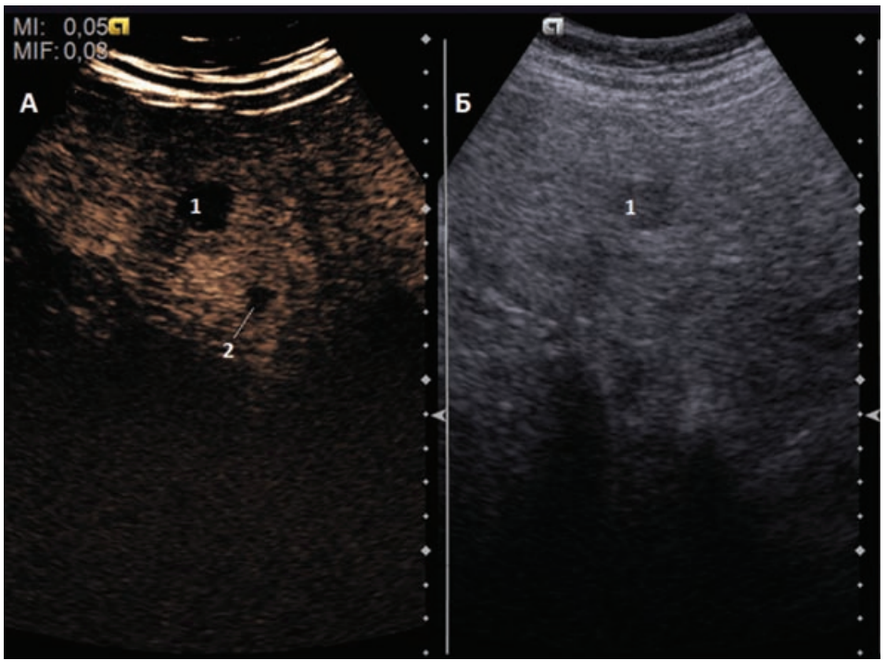


Рис. 3. УЗИ печени с контрастным усилением. В серошкальном В-режиме (Б) и в режиме контрастного усиления (А) визуализируется метастатический очаг (1). При исследовании в режиме контрастного усиления определяется дополнительный метастаз (2), который не визуализировался в В-режиме

Третий этап включал в себя оценку параметров TIC между больными из первой и второй групп с помощью построения кривой уровня накопления контраста во времени (табл. 3).

Время начала накопления контрастного препарата варьировало от 14 до 23 с (среднее значение 17,7 с) от начала введения у пациентов из первой группы и от 26 до 35 с (среднее значение 31,4 с) у пациентов второй группы. Позднее накопление контраста было характерно для метастазов печени у пациентов второй группы.

Максимальное накопление контраста метастазами регистрировалось в артериальной и венозных фазах: 20–34 с (среднее значение 25,8 с) от начала введения у пациентов из первой группы и от 36 до 45 с (среднее значение 41,6 с) – из второй группы.

Вымывание контраста из очагов происходило в венозную фазу в промежутке времени от 30 до 50 с (среднее значение 42,4 с) для пациентов первой группы и от 55 до 80 с (среднее значение 59,8 с) – пациентов второй группы.

Наиболее раннее начало стадии выведения контраста (wash-out) было характерно для метастазов в печени у пациентов первой группы.

При проведении УЗИ с контрастным усилением была отмечена разница в скорости поступления контраста в печень в зависимости от места установки внутривенного катетера (в локтевой вене или в подключичной вене) и от объема физиологического раствора, вводимого после инъекции контрастного препарата.

Использование большего объема (10 мл) физиологического раствора способствовало более

Таблица 3

Время начала фаз контрастирования метастазов в печени у пациентов до лечения (группа 1) и после лечения (группа 2)

	Основные параметры TIC		
	Время начала стадии wash-in, среднее значение, с	Время максимальной концентрации контраста peak, среднее значение, с	Время начала стадии wash-out, среднее значение, с
Группа 1	17,7	25,8	42,4
Группа 2	31,4	41,6	59,8

быстрому поступлению контраста в печеночный кровоток и соответственно, повышало качество контрастирования.

Обсуждение

УЗИ с применением контрастного усиления – высокочувствительный и специфичный метод в выявлении метастазов в печени и позволяет подробно изучить сосудистую архитектонику и гемодинамику метастатических очагов [16, 17].

В течение артериальной фазы метастазы в печени активнее накапливали контрастный препарат по сравнению с окружающей паренхимой печени вследствие наличия в них только артериальных сосудов и отсутствия венозного кровоснабжения [18]. По данным литературы, неконтрастируемая центральная зона метастазов колоректального рака вероятнее всего соответствует зоне некроза. В венозной и отсроченной фазах ан- и гипоэхогенная структура характерна для всех метастазов в печени, в частности для метастазов колоректального рака. Этому способствует быстрое вымывание контраста из метастатических очагов в связи с отсутствием в них портального кровоснабжения и меньшего объема сосудов по сравнению с окружающей паренхимой печени [19]. Гипоэхогенная структура очагов в печени может встречаться и при некоторых доброкачественных образованиях, таких как простая киста, абсцесс или некроз, старая фиброзированная фокальная нодулярная гиперплазия и др. [13].

В нескольких зарубежных исследованиях представлены данные, в которых УЗИ печени в стандартном В-режиме значительно уступает УЗИ печени с применением контрастных препаратов. При этом чувствительность УЗИ печени с контрастированием в выявлении метастазов больше в среднем на 50 %, чем таковая при УЗИ в В-режиме [12, 20].

В настоящее время уделяется все большее внимание УЗИ печени с контрастным усилением в оценке эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени.

Как известно, система RECIST базируется на определении изменения диаметра метастатического очага при контрольных КТ-исследованиях, по результатам которых производится оценка эффекта химиотерапевтического лечения. Несмотря на то, что выявление зон некроза в метастазах усложняет оценку эффективности лечения, определение изменений гемодинамики метастазов в процессе химиотерапии с помощью УЗИ с контрастированием способствует более точной оценке лечения [21].

Когда метастатический очаг увеличивается или уменьшается в объеме, то питающие сосуды также соответственно либо образуются, либо разрушаются, а морфологические изменения очага происходят в последний момент. УЗИ с контрастированием позволяет визуализировать изменения васкуляризации в ранние сроки до появления морфологических изменений [22–24]. Выявление таких ранних изменений в метастатических очагах печени у больных колоректальным раком в процессе химиотерапевтического лечения позволяет произвести корректировку назначенного лечения [21].

В настоящем исследовании были отмечены различия гемодинамики и сосудистой архитектоники между больными первой и второй групп. Метастатические очаги у больных второй группы обладали сниженной гемодинамикой, что отображалось в изменении времени накопления и вымывания контраста. Схожие данные были получены в исследовании Schirin-Sokhan et al, где производилось построение кривых уровня накопления контраста во времени у больных раком прямой кишки с метастазами в печени в процессе антиангиогенного лечения [24]. В результате этого исследования было отмечено достоверное увеличение времени достижения максимальной концентрации контраста (time to peak).

Заключение

УЗИ с применением контрастного усиления позволяет улучшить визуализацию метастазов в печени, выявленных в В-режиме, а также обнаружить дополнительные метастазы, которые не определялись в серошкальном В-режиме. Кроме того, УЗИ с контрастированием можно применять в оценке эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени, так как отмечается различие в моментах начала стадий накопления и вымывания контраста из очагов.

Список литературы

1. Давыдов М.И. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 3 (85). Прил. 1.
2. Гребенкин Е.Н., Станоевич У.С, Чхиквадзе В.Д. и соавт. Роль радиочастотной аблации в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // Врач. 2012. № 6. С. 48–51.
3. Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Николаев А.В. и соавт. // Онкологическая колопроктология. 2012. № 4. С. 15–21.
4. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Гудилина Е.А. и соавт. Значение ультразвуковой диагностики метастатического поражения печени в определении тактики хирургического лечения // Росс. онкол. журнал. 2015. №3. С. 23–27.
5. Albrecht T., Hohmann J., ldenburg A. et al. Detection and characterisation of liver metastases // Eur. Radiol. 2004. Vol. 14. Suppl 8. P. 25–33.
6. Konopke R., Kersting S., Saeger H.D., Bunk A. Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound – comparison to intraoperative findings // Ultraschall Med. 2005. Vol. 26. P. 107–113.
7. Larsen L.P., Rosenkilde M., Christensen H. et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study // Eur. J. Radiol. 2007. Vol 62. P. 302–307.
8. Wernecke K., Rummeny E., Bongartz G. et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging // Amer. J. Roentgenol. 1991. Vol. 157. P. 731–739.
9. Jones E.C., Chezmar J.L., Nelson R.C., Bernardino M.E. The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions detected by CT // Amer. J. Roentgenol. 1992. Vol. 158. P. 535–539.
10. Kreft B., Pauleit D., Bachmann R. et al. Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI // Rofo. 2001. Vol. 173. P. 424–429.
11. Schwartz L.H., Gandras E.J., Colangelo S.M. et al. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer // Radiology. 1999. Vol. 210. P. 71–74.
12. Konopke R., Kersting S., Bergert H. et al. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy // Int. J. Colorectal Dis. 2007. Vol. 22. P. 201–207.
13. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. 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. Med. 2013. Vol. 34. P. 11–29.
14. Lassau N., Bonastre J., Kind M. et al. Validation of dynamic contrast-enhanced ultrasound in predicting outcomes of antiangiogenic therapy for solid tumors: the French multicenter support for innovative and expensive techniques study // Invest. Radiol. 2014. Vol. 49. P. 794–800.
15. Lassau N., Chebil M., Chami L. et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment // Target Oncol. 2010. Vol. 5. P. 53–58.
16. Arita J., Ono Y., Takahashi M. et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. Suppl. 3. P. 390–397.
17. Yoshida K., Hirokawa T., Moriyasu F. et al. Arterial-phase contrast-enhanced ultrasonography for evaluating anti-angiogenesis treatment: a pilot study // World. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. P. 1045–1450.
18. Larsen L.P. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review // World J. Hepatol. 2010. Vol. 2. № 1. P. 8–15.
19. Cosgrove D., Blomley M. Liver tumors: evaluation with contrast-enhanced ultrasound // Abdom. Imaging. 2004. Vol. 29. P. 446–454.
20. Albrecht T., Hoffmann C.W., Schmitz S.A. et al. Phase-inversion sonographyduring the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases // Amer. J. Roentgenol. 2001. Vol. 176. P. 1191–1198.
21. Naoyuki U., Haruki N., Naoko S. et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluation of the therapeutic effect of chemotherapy for patients with liver metastases // Yonago Acta Medica. 2016. Vol. 59. P. 255–261.

22. Lassau N., Koscielny S., Chami L. et al. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification – preliminary results // Radiology. 2011. Vol. 258. P. 291–300.
23. Moschouris H., Malagari K., Marinis A. et al. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: Evaluation with parametric contrast-enhanced ultrasonography // World J. Radiol. 2012. Vol. 4. P. 379–386.
24. Schirin-Sokhan R., Winograd R., Roderburg C. et al. Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. P. 541–545.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Evaluation of the Possibilities of Contrast-Enhaced Ultrasound (CEUS) in the Diagnosis of Colorectal Liver Metastases (CRLM)

E.V. Kovaleva, G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova, P.I. Lepedatu, E.A. Gudilina

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

Abstract

Purpose: To evaluate the capability of CEUS in the detection of CRLM in comparison with conventional grayscale B-mode.

Material and methods: 18 patients with CRLM underwent CEUS using the contrast agent SonoVue® (Bracco, Italy). The patients were divided into two groups: the first group – 10 patients (55 %) before to chemotherapy; the second group – 8 patients (45 %) after chemotherapy with the stabilization of the process. The enhancement patterns of liver metastases were evaluated during the vascular phases: arterial, venous, and delayed.

Results: The enhancement patterns of liver metastases on CEUS were categorized as diffuse homogeneous enhancement (30 % – in the first group; such enhancement wasn't observed in the second group), rim-like hyperenhancement (70 % of the patients from the first group, 75 % of patients from the second group) and isoenhancement, such as intact liver parenchyma (25 % of the patients from the second group). There were detected additional metastases in 4 (22,2 %) of patients in the delayed phase. There were significant differences in time of the beginning the vascular phases between patients from the first and second groups. The latest beginning of the wash-in stage was observed in liver metastases in patients from the second group (25.8 s from the injection of the contrast). The earliest beginning of the wash out stage was observed in liver metastases in patients from the first group (42.4 s from the injection of contrast).

Conclusion: CEUS improves visualization of CRLM, in comparison with the grayscale B-mode. It is also possible to apply this technique in the assessment of chemotherapy in patients with CRLM, as there was a difference between the moments of the beginning wash-in and wash-out stages.

Key words: *colorectal cancer, liver metastases, contrast-enhanced ultrasound, chemotherapy, response prediction*

КОМПЛЕКСНАЯ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Б.П. Олимов[1], Ф.А. Коссов[1], О.Н. Стрельцова[2], И.В. Паниченко[2], В.О. Панов[1,2], Б.И. Долгушин[1,2], И.Е. Тюрин[1,2]

1. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва. E-mail: AlimovBP90@gmail.com.
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

Реферат

Опухоли яичников являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Ежегодно в мире регистрируются более 239 тыс. новых наблюдений и более 152 тыс. умирают от злокачественных опухолей яичников. Диагностика опухолей яичников на ранних стадиях затруднительна из-за отсутствия надежных специфических тестов, позволяющих выявить заболевание на начальных этапах его развития. Представлен аналитический обзор литературных данных, касающихся первичной лабораторно-инструментальной диагностики опухолей яичников, рассмотрена их роль в диагностике и лечении пациентов со злокачественным заболеванием яичников.

Ключевые слова: *опухоли яичников, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенная томография, динамическая МРТ с контрастным усилением, СА-125, ультразвуковые исследования, КТ, мультимодальная визуализация*

Список сокращений

АУ – амплитуда усиления
ДВИ – диффузионно-взвешенное МРТ-изображение
ДМРТКУ – динамическая МРТ с контрастным усилением
ДОЯ – доброкачественная опухоль яичников
ЗОЯ – злокачественная опухоль яичников
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
ИОП – индекс охвата перицитов
ИС – интенсивность сигнала
КТ – компьютерная томография
МНК – максимальный наклон кривой
МРКС – МР-контрастные средства
МРС – магнитно-резонансная спектрометрия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – многосрезовая компьютерная томография
ОЯ – опухоль яичников
ПКЯ – простая киста яичников
РСЭФР-2 – рецептор-2-сосудистый эндотелиальный фактор роста
РЯ – рак яичников
T_1ВИ и T_2ВИ – T_1- и T_2-взвешенные МРТ-изображения
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦДК – цветное доплеровское картирование

Ведение

Злокачественные опухоли яичников (ЗОЯ) занимают лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у женщин, располагаясь на седьмом месте по частоте встречаемости и восьмом по числу смертей. Ежегодно в мире регистрируются 239 тыс. новых случаев и 152 тыс. летальных исходов от ЗОЯ [1]. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечаются в странах Восточной и Центральной Европы – 11,4 и 6,0 на 100 тыс. населения соответственно. В Азии и Африке заболеваемость ЗОЯ значительно ниже – не более 5,0 на 100 тыс. населения [2]. В Северной Америке и Европе с 1990-х гг., благодаря прогрессу в диагностике и лечении, удалось добиться снижения заболеваемости ЗОЯ и летальности.

В России в 2015 г. было зарегистрировано 14049 новых случаев и 7789 смертей от ЗОЯ. В структуре онкологической заболеваемости

и смертности на долю ЗОЯ приходится 4,4 и 5,6 % соответственно. С 2005 по 2015 гг. заболеваемость ЗОЯ выросла с 16,21 до 17,88 случаев на 100 тыс. населения в год. В то же время летальность стабилизировалась на уровне 10 на 100 тыс. населения в год [3]. Несмотря на внедрение новых методов диагностики, доля больных ЗОЯ с ранними стадиями опухолевого процесса остается достаточно низкой. В России в 2016 г. ЗОЯ I–II стадии были выявлены в 38,3 % случаев (доля пациенток с начальными стадиями за 10 лет увеличилась на 4,1 %), III и IV стадия заболевания диагностированы в 38,8 и 20,1 % случаев соответственно [4]. Высокая доля пациенток с распространенным опухолевым процессом обусловлена биологическими особенностями ЗОЯ, в том числе длительным бессимптомным течением, что и определяет негативный прогноз заболевания: общая выживаемость больных по всему миру не превышает 30–40 %, а РЯ является ведущей причиной смерти от онкогинекологической патологии.

Особенности ЗОЯ

Этиология и патогенез ЗОЯ ясны не до конца. Опухоли яичников (ОЯ) развиваются из эпителиальных, стромальных и герминогенных клеток. В развитых странах более 90 % ЗОЯ имеют эпителиальное происхождение и называются собственно раком яичников (РЯ). Опухоли стромы полового тяжа и герминогенные опухоли составляют 5–6 и 2–3 % соответственно [5]. Средний возраст заболевших РЯ – 59 лет. У молодых женщин РЯ встречается редко. Заболеваемость растет после 40 лет, достигая максимальных значений в возрасте 65–69 лет (40,61 на 100 тыс. женщин в год), а затем начинает снижаться. Кумулятивный риск развития РЯ в течение жизни женщины в России достигает 1,22 %. Герминогенные ОЯ, напротив, чаще наблюдаются у молодых женщин и девочек. Опухоли стромы полового тяжа встречаются в любом возрасте и могут сопровождаться гормональной активностью [6].

Классификация новообразований яичников

Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013 г.), основанная на гистогенетических принципах, разделяет новообразования яичников на: эпителиальные, стромальные, мезенхимальные опухоли, опухоли стромы полового тяжа, герминогенные опухоли, смешанные, лимфопролиферативные заболевания, опухолеподобные заболевания, вторичные опухоли. Выделяют основные гистологические типы РЯ: серозный, муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный, злокачественная опухоль Бреннера, серозно-муцинозный, недифференцированный и смешанная эпителиальная карцинома. Серозный РЯ, в свою очередь, подразделяется на опухоли низкой и высокой степени злокачественности [7].

Кроме того, в настоящее время РЯ разделяют на 2 основные группы. К опухолям I типа (около 25 % РЯ) относят высокодифференцированные серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные карциномы и опухоли Бреннера. Эти опухоли, как правило, растут медленнее, обычно не выходят за капсулу яичника в течение длительного времени, что позволяет диагностировать их на ранних стадиях [8]. РЯ II типа включает низкодифференцированные опухоли, главным образом, серозные (около 75 % РЯ), и характеризуется агрессивным течением. Эти опухоли редко ограничиваются яичником даже в начальной стадии. С другой стороны, РЯ II типа, как правило, высокочувствителен к цитостатикам, особенно к препаратам платины [9].

Тактика лечения больных ЗОЯ и прогноз зависят от распространенности (стадии) заболевания. В настоящее время для определения стадии ЗОЯ применяются классификации международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO, 2014) и Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC) [10]. В 2014 г. в классификацию FIGO были внесены существенные изменения. Так, в новой классификации РЯ маточные трубы и первичный рак брюшины рассматриваются как одно целое (табл. 1). Первичный рак брюшины I стадии исключен из классификации. Другим важным нововведением является дальнейшее разделение III и IV стадий заболевания. Так, метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов определяется как IIIA1 стадия, т.к. отличается от других подстадий более благоприятным прогнозом [11]. По тому же принципу выделена IVA подстадия, включающая больных со злокаче-

ственным плевритом – единственным проявлением отдаленного метастазирования.

Метастазы в регионарных лимфатических узлах (внутренние и наружные подвздошные, обтураторные, общие подвздошные, пресакральные, парааортальные и паракавальные) относятся к III стадии. Поражение паховых, равно как и других экстраабдоминальных лимфатических узлов, считают отдаленными метастазами и относят к IVB стадии. Перитонеальные новообразования по капсуле печени или селезенки (стадия IIIC) необходимо дифференцировать от метастазов в паренхиме этих органов. Метастаз в пупочную область («метастаз сестры Мэри Джозеф»), трансмуральное поражение петель кишечника с вовлечением слизистой оболочки (за исключением прямой кишки) относят к IVB стадии [12].

Объединение ЗОЯ, рака маточной трубы и первичного рака брюшины в одну нозологическую группу значительно облегчает работу специалистов по лучевой диагностике, поскольку дифференцировка злокачественных поражений

Таблица 1

Классификация стадий рака яичников по TNM (7-е издание, 2010) и FIGO (2014) [12]

TNM	FIGO	
T_1	I	Опухоль ограничена яичниками
T_{1a}	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшины
T_{1b}	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T_{1c}	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов:
T_{1c1}	IC1	повреждение капсулы во время операции;
T_{1c2}	IC2	повреждения капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/ маточной трубы
T_{1c3}	IC3	злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшины
T_2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T_{2a}	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или одну или обе маточные трубы
T_{2b}	IIB	Распространение на другие органы
T_3 и/или N_1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарные лимфатические узлы (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, пояснично-ных лимфатических узлов)
N_1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
	IIIA (ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T_{3a}	IIIA2	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
T_{3b}	IIIB	Микроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
T_{3c}	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M_1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

фаллопиевых труб и/или ОЯ часто вызывала большие трудности [13].

Окончательная стадия ЗОЯ чаще определяется по результатам интраоперационных находок. Всем пациенткам показано выполнение хирургического вмешательства в объеме полной, оптимальной или субоптимальной циторедукции. Полная циторедуктивная операция (ПЦО) включает выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех опухолевых узлов без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс. Оптимальная циторедуктивная операция (ОЦО) – остаточная опухоль должна быть не более 10 мм в диаметре (каждый из узлов). Субоптимальная циторедуктивная операция (СЦО) – остаточная опухоль (хотя бы один из узлов) может быть более 10 мм в диаметре [14]. При невозможности выполнения ОЦО на первом этапе рекомендуется начинать лечение с химиотерапии. У пациенток с предполагаемой ранней стадией (стадия I–II) обязательно выполняют хирургическое стадирование в полном объеме [15].

Диагностика опухолей яичников

Опухолевые маркеры

Пока не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявлять опухоль на начальных этапах развития: РЯ на ранней стадии определяют лишь в 25 % случаев. Частота диагностических ошибок на предоперационном этапе для РЯ составляет 25–51 % [16]. Последствиями подобных ситуаций являются длительное наблюдение пациенток с якобы «простыми кистами» яичников или «миомами матки», а также опухолями малого таза «неясной локализации». В итоге женщинам длительно и безуспешно проводят, например, противовоспалительное лечение по поводу увеличения придатков матки [17].

Важную роль в обследовании пациенток с новообразованиями яичников играет определение уровней онкомаркеров в сыворотке крови. При подозрении на РЯ показано исследование опухоль-ассоциированного антигена CA-125 (Cancer Antigen 125 или раковый антиген 125). У молодых женщин (до 40 лет) важно определение АФП и бета-хорионического гонадотропина для исключения герминогенных опухолей, а также ингибина для исключения опухолей стромы полового тяжа. При подозрении на муцинозную карциному также целесообразно исследование CA 19-9 и РЭА. При отсутствии гистологической верификации диагноза показано определение HE-4 и вычисление индекса ROMA [17].

CA-125 – высокомолекулярный гликопротеин, впервые выделенный в 1981 г. Bast et al на линии клеток у больной с серозной карциномой яичников с помощью мышиных антител. CA-125 показал себя как эффективный маркер мониторинга РЯ, хотя превышение уровня маркера более 35 ед/мл может наблюдаться и при злокачественных опухолях эпителиального происхождения других локализаций, например, при раке поджелудочной железы, легкого, молочных желез, толстой кишки и т.д. [18]. Уровень CA-125 повышается примерно у 80–85 % женщин с диссеминированным РЯ, но при I-стадии РЯ повышенный CA-125 определяется лишь у 50 % пациенток. Поэтому CA-125 следует рассматривать преимущественно как эффективный биомаркер оценки прогрессирования и регрессии верифицированного РЯ [19].

В связи с этим актуально использовать этот показатель в комбинации с другими диагностическими модальностями. Сочетание прогрессивного повышения CA-125 при его многоэтапном мониторинге с данными трансвагинального ультразвукового исследования позволило значительно улучшить специфичность диагностики РЯ у пациенток старше 50 лет. Использование тройной комбинации показателей – индекса ROMA, CA-125 и HE-4 – имеет более высокую специфичность и положительную прогностическую ценность, чем моно CA-125, при аналогичной чувствительности и негативной прогностической ценности предсказания РЯ [20].

В работе Rustin et al. было отмечено, что критерием прогрессирования РЯ является повышение уровня CA-125 над верхней границей нормы с чувствительностью 88 % и специфичностью 98 %. Единственное рандомизированное исследование с анализом ценности регулярного измерения контрольных уровней CA-125 у пациенток с РЯ показало, что повторная химиотерапия у женщин с признаками биохимического рецидива (концентрация CA-125 превышала в 2 раза верхнюю границу нормы), не повышает продолжительность жизни, а, значит, нет необходимости проводить повторное определение уровня

СА-125 изолированно, если нет других симптомов, указывающих на наличие рецидива [19].

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Эффективная первичная диагностика позволяет снизить заболеваемость и смертность от ОЯ. Наиболее важным методом первичной диагностики РЯ были и остаются трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковые исследования (ТВУЗИ и ТАУЗИ). Современная лучевая диагностика РЯ базируется на совокупности данных УЗИ, МРТ и КТ, а для оценки степени распространенности РЯ, кроме КТ и МРТ все активнее применяют ПЭТ/КТ с РФП [21].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первым диагностическим шагом в выявлении ОЯ. Достоинством УЗИ является доступность, неинвазивность и достаточная информативность, в частности, визуализация ОЯ, которые часто не определяются при гинекологическом осмотре и/или при использовании других клинических методов [22]. Однако в связи с высоким полиморфизмом ОЯ и сходством УЗ-картины доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ) и ЗОЯ дифференциальная ранняя диагностика ОЯ остаётся до конца нерешенной задачей. Патогномоничные признаки ОЯ появляются только на поздних стадиях, а на ранних стадиях УЗ-картина неспецифична, и при ОЯ размером до 3,0 см требуются дополнительные методики уточнения природы образования. 3D УЗИ позволяет получать дополнительную топографическую информацию о локализации ОЯ, сопоставимую с данными МРТ [23]. УЗИ с цветным доплеровским картированием (ЦДК) позволяет визуализировать кровоток в яичнике, детально оценивать сосудистое русло и выявлять признаки неоангиогенеза (преимущественно центральный кровоток, чаще ассоциирующийся со ЗОЯ, в то время как для ДОЯ более типичным характерен периферийный кровоток) [24]. Для патологических сосудов ЗОЯ также характерно уменьшение как индекса сопротивления (менее 0,4–0,6), так и индекса пульсации (менее 1,0). Уже первые результаты применения УЗИ с ЦДК показали высокую чувствительность 95 % и специфичность 95 % для выявления злокачественного поражения. Однако последующие исследования обнаружили большой разброс этих показателей: чувствительность варьировала от 18 до 100 %, специфичность – в диапазоне 46–98 %, хотя точность диагностики достигала 98 % [25].

Некоторые авторы [26] предлагали использовать в качестве УЗИ-критериев малигнизации ОЯ морфоанатомические признаки: неправильную форму, неровный контур, большие размеры. Однако достоверных отличий между ДОЯ и ЗОЯ по этим признакам подтвердить не удалось. Так, неправильную форму имели до 1/3 ДОЯ и 2/3 ЗОЯ, а неровные контуры отмечались в 50 % случаев ДОЯ и 80 % ЗОЯ, и эти различия оказались недостоверными [27]. Частой особенностью ОЯ преимущественно эхонегативного типа является визуализация внутренних линейных эхогенных включений, т.е. перегородок: в 85 % ДОЯ наблюдалось от 1 до 5 перегородок, в то время как у 76 % ЗОЯ было обнаружено более 5 перегородок. При использовании этого порогового значения прогностическая ценность положительного результата выявления ОЯ составила 83 %. Для дифференциальной диагностики ОЯ эхонегативного типа важным оказалось количество внутренних эхогенных включений, т.е. папиллярных разрастаний: у 80 % ДОЯ наблюдалось не более 1–2 пристеночных включений, в то время как при ЗОЯ до 2 папиллярных включений были обнаружены лишь в 25 % случаев, а в каждом третьем случае ЗОЯ число пристеночных включений превышало 6. Но в целом ЗОЯ чаще имеет со́лидно-кистозную морфологию, причем в со́лидном компоненте новообразования часто определяются участки некроза и кровоизлияния [28].

К недостаткам УЗИ относят его относительно низкую прогностическую ценность, операторозависимость и объективные ограничения, связанные с наличием или отсутствием необходимого сонографического окна: при избыточной массе тела и/или выраженном фиброзе звуковые волны частично абсорбируются, сокращая, таким образом, глубину проникновения, снижая дифференцировку структур и органов, ограничивая визуализацию при проекционном наслоении. Большую трудность представляет диагностика мелких диссеминатов (менее 0,5 см) в большом сальнике и по брюшине малого таза, особенно при раздутых петлях кишки и ожирении (у больных с избыточной массой тела) [29].

Компьютерная томография

КТ сделала возможным изучение расположения и строения ОЯ, характера их кровоснабжения и синтопии с окружающими органами и тканями, мониторинг динамики развития заболевания, включая послеоперационный период и/или на фоне противоопухолевого лечения. В литературе за последние 5 лет нам не удалось найти источников, рекомендующих использование связанных с рентгеновским излучением методов, включая современную мультисрезовую компьютерную томографию (МСКТ), для эффективной диагностики заболевания яичников.

Показано, что КТ имеет ограниченное значение в первичном выявлении и определении варианта ОЯ. В то же время, бóльшая часть специалистов согласна с использованием КТ для оценки распространённости ЗОЯ, поражения других органов и структур при этом заболевании, так как современные системы МСКТ позволяют получать мультипланарные реконструкции, обладают большой разрешающей способностью и меньшими артефактами от костных структур, чем предшествующие поколения КТ. Точность определения перитонеальных диссеминатов при КТ зависит от их расположения, размеров и выраженности асцита, на фоне которого они более заметны [17]. Однако согласно другим данным, точность КТ при выявлении перитонеальных диссеминатов менее 1 см составляет всего 25–50 % [30].

КТ-изображения необходимо анализировать особенно тщательно на предмет выявления мелких перитонеальных метастазов, так как их наличие приводит к изменению тактики лечения на предоперационном этапе. Были предложены различные КТ-критерии для оценки подозрительных участков брюшной полости с и без использования биомаркера СА-125. Например, Suidan R. S. et al. изучили возможность использования данных КТ на предоперационном этапе и биомаркера СА-125 для прогнозирования первичной СЦО у 669 пациенток с III–IV стадиями опухолей яичников, маточной трубы и брюшины за 2001–2012 гг. Авторы фиксировали наличие или отсутствие 20 различных КТ-признаков при поражениях следующих локализаций: диссеминаты в области ворот печени, инфильтрация желудочно-печёночной связки и брыжейки тонкой кишки, метастазы в большом и малом сальнике, печени и селезенке (по капсуле и в паренхиме), в легких и по плевре, забрюшинных лимфоузлах (ЛУ), включая наддиафрагмальные, асцит (умеренный или выраженный). Была проведена оценка значимости порогового значения онкомаркера СА-125 500 ед/мл для СЦО по 2 клинически и 5 рентгенологически значимым критериям ($p < 0{,}001$).

К клиническим критериям относили:

1) возраст больной более 60 лет ($p = 0{,}01$);

2) уровень СА-125 ≥ 500 ед/мл ($p < 0{,}001$).

Рентгенологическими критериями служили:

1) забрюшинные ЛУ, включая наддиафрагмальные, больше 1 см ($p < 0{,}001$);

2) диффузные утолщения/инфильтрация брыжейки тонкой кишки больше 1 см ($p < 0{,}001$);

3) отсевы в селезеночной области больше 1 см ($p < 0{,}001$);

4) поражение сальниковой сумки больше 1 см ($p < 0{,}001$);

5) отсевы в области основания верхней брыжеечной артерии ($p = 0{,}003$).

Разработанная прогностическая модель позволяла оценить вероятность успешной СЦО, которая была прямо пропорциональна количеству баллов в прогностической модели с прогностической точностью 75 % [31].

Магнитно-резонансная томография

МРТ, благодаря высокой разрешающей способности и уникальному высокому относительному контрасту визуализации разных тканей, позволяет эффективно определять структуру органов и тканей, наличие опухолей и степень распространённости опухолевого процесса при гораздо большей безопасности, так как ее применение не сопровождается воздействием ионизирующего излучения. МРТ позволяет наиболее точно установить локализацию выявленных образований, дифференцировать ДОЯ и ЗОЯ с общей точностью от 88 до 97 % [32].

При изучении анатомии малого таза и тканевых характеристик образований таза с помощью МРТ основными являются T_1- и T_2-взвешенные изображения (T_1-ВИ и T_2-ВИ) без и с подавлением сигнала жировой ткани, что помогает в дифференциальной диагностике геморрагического компонента и жиросодержащих включений, серозного и муцинозного содержимого кист. Особые надежды на повышение точности диагностики ОЯ связывали с внедрением диф-

фузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ДВИ с ИКД-картами), динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ) и, в ряде случаев, протонной магнитно-резонансной спектрометрии (МРС) *in vivo* [33].

ДВИ с ИКД-картами позволяют достаточно эффективно дифференцировать ЗОЯ и ДОЯ и поэтому могут быть использованы для прогнозирования СЦО и ОЦО при РЯ. В то же время, данные разных исследователей на этот счет противоречивы. В частности, в работе He Zhang et al. исследовали 139 пациенток с патоморфологическим подтверждённым диагнозом ОЯ. Все пациентки были разделены на несколько групп (ПКЯ, эндометриомы, ДОЯ и ЗОЯ). У 69 из 140 выявленных ОЯ имели гиперинтенсивный сигнал на ДВИ при его измерении от всего образования, независимо от характера поражений яичников. Большинство ЗОЯ (27 случаев из 42) также имели повышенный сигнал на ДВИ при таком анализе. Различия в интенсивности сигналов (ИС) на ДВИ в каждой группе (табл. 2) были статистически значимыми, за исключением эндометриоидных кист и ЗОЯ. При этом ИС ДОЯ и ЗОЯ на ДВИ статистически достоверно отличались между собой ($p = 0{,}008$) [34].

В этом исследовании была выявлена большая вариабельность значений ИКД: самое высокое значение ИКД 2,47 ± 0,93 наблюдалось при ПКЯ, а самое низкое 1,39 ± 0,62 отмечалось при ЗОЯ. Среднее значение ИКД при ПКЯ было также выше, чем в других группах, но достоверной разницы на ИКД-картах между ПКЯ и ДОЯ не было выявлено. Такая же картина наблюдалась между эндометриоидными кистами и ДОЯ. Была отмечена значительная разница коэффициента диффузии между ДОЯ и ЗОЯ, но средние значения коэффициента диффузии и в этих группах достоверно не отличались [34]. На ДВИ ОЯ и нормальные структуры яичников могут казаться гиперинтенсивным, даже и при высоких b-факторах. И хотя зоны с высоким ИС на ДВИ чаще наблюдались при ЗОЯ, чем при ДОЯ, достоверной разницы ИКД между ними не было выявлено.

По результатам метаанализа данных 21 публикации (3 проспективных, 18 ретроспективных публикаций – 731 случаев ЗОЯ и 918 – ДОЯ) достоверной разницы ИКД между этими группами выявлено не было. При разделении пациенток по морфологическим типам опухолей значения ИКД были более высокими в ДОЯ (цистаденомах), чем при ЗОЯ. Также наблюдалась тенденция к повышению значения ИКД для ПКЯ по сравнению со ЗОЯ, хотя это разница не была статистически значимой. С другой стороны, тератомы достоверно характеризовались более низкими значениями ИКД по сравнению со ЗОЯ, также наблюдалась незначительная тенденция к снижению значения ИКД в эндометриомах, чем при ЗОЯ [35].

Анализ подгрупп эпителиальных и неэпителиальных ОЯ показал, что различия ИКД были значительно выше в группе эпителиальных ЗОЯ, но существенной разницы между ИКД для со́лидных компонентов ДОЯ и ЗОЯ не было. Более высокие значения ИКД отмечались в группе ДОЯ и ЗОЯ с кистозным компонентом, по сравнению с группой ДОЯ и ЗОЯ только с со́лидным компонентом. Таким образом, ДВИ с ИКД-картами не являются эффективными в дифференциации ДОЯ и ЗОЯ, так как статически значимых различий в значениях ИКД между этими двумя группами ОЯ не было выявлено, а средние значения ИКД при ЗОЯ и ДОЯ часто перекрывались, зачастую из-за наличия небольших некротических или кистозных включений в со́лидных компонентах ЗОЯ, десмопластической реакции стромы или скопления жидкости, находящейся между папиллярными разрастаниями яичника, в сочетании со снижением средних значений на ИКД при ДОЯ, в случаях наличия обильных коллагенобразующих фибробластических клеток и плотной сети коллагеновых волокон во внеклеточном матриксе [35]. Повышение ИС на ИКД-картах в кистозных компонентах по сравнению с со́лидными компонентами как для ДОЯ, так и для ЗОЯ, вполне объяснимо, так как различия на ИКД-картах связаны, прежде всего, с вязкостью (или плотностью) ткани и ее компонентов. Чтобы избежать подобных ошибок, ДВИ с картами ИКД следует интерпретировать только вместе с T_2-ВИ и T_1-ВИ.

МРТ с получением только ДВИ не является необходимой модальностью в дифференциальной диагностике ЗОЯ и ДОЯ, так как не позволяет получить дополнительной информации. Однако некоторые авторы так не считают, например при проспективном анализе ДВИ в комбинации с T_2-ВИ. I.Thomassin-Naggara et

Таблица 2

Сравнение уровня сигнала на ДВИ у пациенток с различными ОЯ [34]

Тип патологии	Распределение пациенток по уровню интенсивности сигнала на ДВИ новообразований яичников				Всего
	Низкий	Промежуточный	Высокий	Смешанный	
ПКЯ	12	3	4	3	22
Эндометриома	3		20	10	33
ДОЯ	6	14	18	5	43
ЗОЯ	1	4	27	10	42
Всего	22	21	69	28	140

al. показали, что со́лидные компоненты ДОЯ характеризовались более низкой ИС на ДВИ и T_2-ВИ, а сигнал средней интенсивности на T_2-ВИ и более высокий сигнал на ДВИ был характерен для ЗОЯ. Таким образом, комбинация оценки значений ДВИ и T_2-ВИ для отдельных фрагментов ОЯ оказалась более эффективна для дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ [36]. В работе Sahar Mansour et al. были исследованы 235 пациентов, которым была выполнена МРТ с ДВИ со значениями b-факторов 0, 500, 1000 и 1500 с/мм^2. В результате высокая ИС на ДВИ наблюдалась во всех случаях ЗОЯ (57,1 % *n* = 105/184), а для ДОЯ и пограничных ОЯ – только в 15,2 и 27,7 % соответственно. Среднее значение ИКД составило 1,2 ± 0,34, 1,1 ± 0,06 и 0,83 ± 0,15 мм^2/с для ДОЯ, пограничных ОЯ и ЗОЯ соответственно. Значения ИКД ЗОЯ и доброкачественных фибром не имели достоверной разницы. Однако достоверная разница была отмечена у всех пациенток с жировой тканью в ОЯ. В целом чувствительность, специфичность, точность, положительные и отрицательные прогностические значения при оценке ОЯ по данным ДВИ составили 93,3, 85,0, 82,3, 88,5, 94,4 % соответственно [37].

Дополнительным преимуществом МРТ с ДВИ считается ее высокая чувствительность в выявлении образований без необходимости введения МР-контрастирующих соединений (МРКС), что позволяет использовать эту модальность, в том числе у пациентов с терминальными стадиями почечной недостаточности, тогда как КТ требует обязательного применения контрастного вещества и сопровождается воздействием на организм значительных доз ионизирующего облучения. X. Fan et al. (2015) роанализировали диагностическую эффективность КТ и МРТ с ДВИ в дифференциальной диагностике ОЯ с проведением метаанализа достоверности полученных результатов, а также они доказали, что и КТ и МРТ с ДВИ можно считать достаточно эффективными методами диагностики. Однако МРТ с ДВИ обладала более высокими показателями диагностической эффективности: точность 89,8 %, чувствительность 93,1 % и специфичность 83,3 % [38].

Таким образом, результаты выполненных к настоящему времени исследований позволяют утверждать, что МРТ с ДВИ и ИКД-картами имеет существенное диагностическое значение в выявлении ЗОЯ и ДОЯ и в дифференциальной диагностике, особенно при возможности анализа характеристик со́лидных компонентов ОЯ. Однако МРТ с ДВИ не показала необходимой специфичности в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ при попытке ее самостоятельного использования, так как значения ИКД сильно варьируют даже при разных типах ДОЯ, а, значит, результаты должны интерпретироваться с осторожностью и только в комплексе с другими методиками МРТ – как минимум, в режиме T_1-ВИ и T_2-ВИ (с и без подавления сигнала жировой ткани). Возможности самостоятельного применения МРТ с ДВИ и ИКД-картами для дифференциации ДОЯ и ЗОЯ в рутинной клинической практике пока еще остаются не до конца ясными. Хотя следует отметить, что в больших проспективных исследованиях с более строгой стандартизацией протоколов получения ДВИ и с развитием МРТ-технологий с получением ДВИ более высокого качества, диа-

гностическая ценность ДВИ с ИКД-картами для определения характера ОЯ повышается, что требует дальнейшего более последовательного изучения возможности метода МРТ с ДВИ и ИКД-картами.

Другой модальностью, использование которой может существенно повысить эффективность МРТ-диагностики ОЯ, представляется динамическая МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), то есть с в/в введением МРКС.

В тканях ЗОЯ обнаруживается значительная перестройка архитектоники сосудов микроциркулярного русла, что проявляется в значительном преобладании вновь образованных, неполноценных сосудов с нарушенным перицитарным покровом и гиперэкспрессией клеток эндотелия рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) [39]. ДМРТКУ позволила выявить участки ткани с таким аномальным ангиогенезом и в качестве дополнения к стандартному протоколу МРТ органов малого таза позволило повысить точность диагностики у пациентов с ОЯ неопределенной степени злокачественности по УЗИ на 25 %. Чувствительность МРТ без контрастного усиления в дифференциальной диагностике ОЯ «неопределенной степени злокачественности по УЗИ» составляет, по данным различных авторов, от 70 до 82 % при уровне специфичности от 87 до 98 %. Применение ДМРТКУ позволяет увеличить чувствительность МРТ до 77–84 % с повышением специфичности до 94–99 %, что делает ДМРТКУ многообещающим методом в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ [40].

При ретроспективном анализе диагностической эффективности ДМРТКУ в определении ЭОЯ, в сопоставлении с гистологическими данными, плотностью микрососудистой сети, индексом охвата перицитов (ИОП) и содержанием рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (РСЭФР-2) I. Thomassin-Naggara et al. использовали следующие фармакокинетические параметры после в/в введения МРКС: амплитуда усиления (АУ); период полуподъёма интенсивности сигнала ($T_{max½}$); максимальный наклон кривой (МНК). АУ была выше для ЗОЯ по сравнению с ДОЯ и пограничными ОЯ. $T_{max\ ½}$ был более длинным у ДОЯ по сравнению с пограничными ОЯ и ЗОЯ. ИОП был ниже для ЗОЯ, чем у пограничных ОЯ и ДОЯ. Была показана более сильная иммуногистохимическая экспрессия РСЭФР-2 в ЗОЯ, чем в ДОЯ и пограничных ОЯ. МНК коррелировал с более низким значением ИОП и более высоким РСЭФР-2 при экспрессии как эпителиальной, так и эндотелиальной тканей [41].

В работе [42] были проанализированы данные МРТ на предоперационной стадии у 37 пациентов с ЭОЯ. При ДМРТКУ показано активное накопление МРКС ЭОЯ в сравнении с неизменной тканью миометрия. В качестве данных фармакокинетического анализа использовали коэффициенты АУ, $T_{max½}$, МНК и начальной площади под кривой в течение первых 60 с после в/в введения МРКС ($НППК_{60}$) для ткани ЭОЯ и миометрия (обозначенных, как КАУ, $КТ_{max}$, КМНК и $КНППК_{60}$ соответственно). Относительные значения КАУ, КМНК и $КНППК_{60}$ были выше при ЗОЯ по сравнению с ДОЯ и пограничными ОЯ. $КНППК_{60}$ был наиболее важным критерием для дифференциации ДОЯ, пограничных ОЯ и ЗОЯ. КМНК и $КНППК_{60}$ могут быть использованы в комплексе для создания решающего правила дифференциальной диагностики с уровнем точности более 81 %. Были определены три варианта хода кривых при ДМРТКУ: кривая I типа с постепенным повышением МР-сигнала после в/в введения МРКС; кривая II типа с постепенным повышением МР-сигнала после в/в введения МРКС и последующим медленным спадом и/или формированием плато; кривые III типа с быстрым и активным повышением сигнала и последующим уменьшением из-за вымывания МРКС из образования, что и было характерно для ЗОЯ. Морфологические критерии, такие как септы, папиллярные разрастания и со́лидные компоненты, оказались значимыми в дифференциации ЗОЯ и ДОЯ, но не были информативны в различении ДОЯ и пограничных ОЯ [41].

Hai-Ming Li et al. провели рандомизированное полуколичественное исследование методом ДМРТКУ, в которое было включено 102 пациентки с ОЯ. Были оценены и сопоставлены три типа кривых зависимости ИС от времени и три полуколичественных параметра: АУ, МНК и $T_{max½}$ при ДОЯ, пограничных ОЯ и ЗОЯ. В результате 59 из 71 (83 %) ЗОЯ имели кривые III типа; 9 из 16 (56 %) пограничных ОЯ показали II тип кривых, а у 10 из 15 (67 %) ДОЯ кривые были I типа, со статистически значимой разницей

между ЗОЯ и ДОЯ и между ЗОЯ и пограничными ОЯ. МНК был значительно выше у ЗОЯ, чем у ДОЯ. $T_{max½}$ был значительно меньше при ЗОЯ, чем при ДОЯ. Также значение $T_{max½}$ было меньше при пограничных ОЯ по сравнению с ДОЯ (p = 0,007). Статистически значимая разница между МНК и $T_{max½}$ при ЗОЯ и пограничных ОЯ отсутствовала, как и для АУ при ЗОЯ, пограничных ОЯ и ДОЯ. Использование различных типов кривых показало свою эффективность в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей молочных и предстательной желез [42]. Таким образом, полуколичественный анализ методом ДМРТКУ эффективен для дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ, но он не позволяет надежно различать ЗОЯ и пограничные ОЯ.

Комплексная МРТ позволяет выявить характерные особенности ОЯ, существенно сузить дифференциальный ряд и, в конечном итоге, помочь поставить диагноз. Простые однокамерные кистозные образования придатков матки в основном имеют доброкачественную природу и могут быть как неовариальными, так и происходить из самого яичника. Параовариальные кисты, гидросальпинкс, пиосальпинкс и гематосальпинкс являются наиболее распространенными экстраовариальными поражениями, тогда как поражение самих яичников обычно представлено функциональными кистами и серозными цистаденомами. Менее распространенными однокамерными кистозными образованиями яичников являются цистаденофибромы и муцинозные цистаденомы (последние бывают и многокамерными). Большинство кистозных образований с одной камерой имеют характерную низкую интенсивность сигнала на T_1-ВИ и высокую на T_2-ВИ [43].

Важно надежно идентифицировать наличие или отсутствие ипсилатеральной связи и рассматривать кисту либо как отдельную от яичника структуру, либо как его часть, чтобы избежать неправильной интерпретации. Гидросальпинкс – заполненная жидкостью фаллопиевая труба, которая при МРТ может походить на кисту, имитируя поражение яичников, для идентификации которой достаточно использовать многопланарность МРТ. Обычно киста фаллопиевой трубы на МРТ-изображениях имеет С- или S-образную форму, а остальные кисты – округлую. Фаллопиева труба может быть заполнена гноем или кровью, из-за чего пиосальпинкс обусловливает высокий сигнал на ДВИ, а гематосальпинкс – на T_1-ВИ, особенно при подавлении сигнала от жира [44].

Одно- или многокамерные кистозные ОЯ с гиперинтенсивным МРС от кистозного содержимого на T_2-ВИ и низким на T_1-ВИ, с тонкими и ровными стенками, с септами толщиной не менее 3 мм, относительно небольшого размера, чаще двухсторонние, без полостного или внекистозного папиллярного разрастания, – считаются доброкачественной серозной цистаденомой. Многокамерные кистозные ОЯ с тонкой равномерной стенкой и несколькими септами, которые содержат жидкость с несколько повышенной или средней интенсивностью МРС на T_1-ВИ и незначительно сниженной интенсивностью (по типу «матового стекла») на T_2-ВИ за счет наличия муцина, не имеющие внутри или снаружи папиллярных разрастаний, считаются муцинозной цистаденомой. Муцинозные цистаденомы, как правило, больше по размеру, чем серозные цистаденомы [43]. Около 60 % всех серозных ОЯ являются доброкачественными цистаденомами с гладкой стенкой, а 15 % имеют низкий злокачественный потенциал, но 25 % имеют злокачественную природу. 80 % муцинозных ОЯ с ровными стенками являются доброкачественными цистаденомами, 10–15 % имеют потенциал низкой злокачественности, и только 5–10 % относятся к муциозным аденокарциномам [45].

Цистоаденофибромы – редкий вариант ДОЯ, содержащих как эпителиальную, так и соединительную ткань, и они могут представлять собой кистозную структуру, почти неотличимую при МРТ от цистаденомы. Однако чаще они все же имеют толстые перегородки и со́лидный компонент. Очаги соединительной ткани характеризуются относительно низким сигналом на T_2-ВИ [46].

Пограничные ОЯ редко правильно диагностируются до операции потому, что не имеют надежных признаков, по которым можно их достоверно дифференцировать от ДОЯ и ЗОЯ, особенно на ранних этапах развития. По данным МРТ, пограничные ОЯ имеют преимущественно кистозную структуру, с жидким содержимым разной интенсивности на T_1-ВИ и T_2-ВИ из-за различной концентрации муцина или других белков. Также могут отмечаться пристеноч-

ные со́лидные узелки и толстые септы, которые после в/в введения МРКС его интенсивно накапливают. Эти ОЯ обычно не имеют тенденцию к инвазии. Правильный диагноз может быть поставлен на основе вышеперечисленных особенностей у более молодых пациенток с нормальным или слегка повышенным уровнем онкомаркера СА-125 [47].

Фибротекомы в большинстве случаях имеют со́лидную структуру. По структуре эти ДОЯ редко путают с РЯ, потому что цистоаденокарциномы обычно имеют смешанную кистозно-со́лидную структуру. Однако такие редкие ОЯ, как опухоль Бреннера, дисгерминомы или гранулезоклеточные опухоли также имеют со́лидную структуру. При МРТ их можно отличить от фибротеком, так как они растут из ткани яичников (в отличие от фиброидов), характеризируются неоднородным МРС, интенсивно накапливают МРКС (в отличие от фибротеком) и не имеют жирового компонента (в отличие от дермоидных кист) [48].

Фибромы – это, в основном, ОЯ со́лидной структуры, возникающие из стромальных клеток. При МРТ их характерной особенностью является однородный сигнал для всех импульсных последовательностей (ИП), с низкой интенсивностью на T_1-ВИ и T_2-ВИ, с менее активным накоплением МРКС при ДМРТКУ. Фибромы могут иногда быть гормоноактивными, вызвать гиперплазию и даже малигнизацию эндометрия. Триада симптомов при фиброме, которая сопровождается асцитом, плевритом и клинически имитирует ЗОЯ, называется синдромом Мейгса [48].

Зрелые кистозные тератомы называют дермоидными кистами. Они состоят из высокодифференцированных эктодермальных, эндодермальных и мезодермальных зародышевых клеток. При МРТ почти всегда выявляют макроскопический жировой компонент, который имеет высокий сигнал на T_1-ВИ и сниженный при подавлении сигнала жировой ткани [49].

Распространенная форма эндометриоза проявляется гетеротопией ткани эндометрия в ткани и органы вне матки, включая яичники, где это поражение проявляется в виде так называемых «шоколадных кист» или эндометрием, со специфическими свойствами за счет наличия продуктов распада гемоглобина: на T_1-ВИ с жироподавлением у них отмечается высокий сигнал, а на T_2-ВИ – изо- или гипоинтенсивный сигнал. Эти ОЯ часто являются мультифокальными и двухсторонними. Обычно после в/в введения МРКС отмечается интенсивное накопление препарата по стенкам образования. Следует помнить, что пациенты с эндометриозом подвержены риску развития эндометриоидных ЗОЯ (предполагаемый риск около 2,5 %) [50].

Метастазы в яичники составляют около 55 % ЗОЯ, и всегда существует потенциальный риск ошибочной интерпретации, если их источник еще не выявлен. Метастатические опухоли яичников чаще бывают двухсторонними кистозно-со́лидной структуры, с преобладанием, как правило, со́лидного компонента. После в/в введения МРКС чаще имеется его активное накопление как со́лидным компонентом, так и в стенках кист. В целом дифференцировать первичные ЗОЯ и метастазы в яичники очень трудно из-за отсутствия патогномоничных признаков дифференциальной диагностики [51].

Серозные аденокарциномы являются наиболее частыми вариантами РЯ и составляют около 40 % ЗОЯ, когда как муцинозные цистаденокарциномы встречаются реже – до 10 % ЗОЯ. Как правило, они представляют собой многокамерные опухоли с толстыми стенками и септами неправильной формы, с со́лидными и папиллярными разрастаниями с низким сигналом на T_2-ВИ, активно накапливающими МРКС. Серозные аденокарциномы чаще, чем муцинозные, бывают двухсторонними. Эти опухоли могут быть больших размеров – до 12–15 см. Муцинозные и серозные цистоаденокарциномы могут сопровождаться асцитом и канцероматозом брюшины [51].

Лейомиомы – это доброкачественные опухоли, состоящие из гладкомышечных клеток и соединительной ткани. Чаще они развиваются в миометрии, но встречаются в широкой связке и других органах таза, верхнем этаже брюшной полости, перитонеальном и забрюшинном пространствах. МРТ позволяет выявить их экстраовариальное происхождение и позволяет отследить связь с маткой или широкой связкой. Лейомиомы обусловливают низкий или высокий сигнал на T_1- или T_2-ВИ, они бывают как гипер-, так и аваскулярными при ДМРТКУ [52].

Рецидив ЗОЯ предполагается при выявлении через 6 мес и более после завершения лечения. Исходя из этого, МРТ является методом

выбора как в отношении выявления рецидивов опухолей малого таза, так и для обнаружения рецидивной опухоли, связанной с другими органами и структурами, которые сложно оценить с помощью КТ. При высоких уровнях опухолевых маркеров и подозрении на рецидив опухоли методы КТ и МРТ являются ведущими [53].

E.S. Paik et al. провели сравнение данных выживаемости для двух групп больных с рецидивами РЯ, диагностированными по данным уровня СА-125 и/или результатам КТ и МРТ. Установлено, что рецидив был первоначально заподозрен по уровню СА-125 у 41 (41,4 %) пациенток, а по данным методов лучевой диагностики – в 58 (58,6 %) случаях. Ни в одном случае использования комбинации СА-125 и инструментальных методов общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания не были достоверно выше по сравнению с группой, в которой диагноз рецидива был установлен только на основании повышения уровня СА-125. При этом у пациенток, где диагностика базировалась только на повышении уровня СА-125, была высокая частота выявления рецидивов (78,0 %) [54].

Оценивая возможности МРТ с ДВИ в диагностике рецидива РЯ, отметим, что K.L. Michielsen et al. при оценке целесообразности применения ДВИ в диагностике и прогнозировании результатов резектабельности опухоли у 51 пациенток с подозрением на рецидив РЯ показали, что точность МРТ с ДВИ в выявлении рецидива РЯ составила 94 %, тогда как при использовании КТ с контрастным усилением чувствительность выявления значимой для хирургического лечения инфильтрации корня брыжейки была ниже: ДВИ – 92 %; КТ – 31 %; при инфильтрации стенки тонкой кишки ДВИ – 93 %; КТ – 21 %; при канцероматозе толстой кишки ДВИ – 91 %; КТ – 27 %; при неоперабельных отдаленных метастазах – 90 % против 20 %. В случае канцероматоза брюшины при РЯ МРТ позволяет определить не только наличие рецидива, но и его точную локализацию и распространенность процесса. Данные по использованию ДВИ позволяют с уверенностью говорить о необходимости обязательного включения данного метода исследования в стандартный алгоритм обследования пациенток с неблагоприятными факторами прогноза после проведенной противоопухолевой терапии [55].

Мультимодальная визуализация

За последнее десятилетие ПЭТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ заняли важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных новообразований. При ОЯ чаще используют ПЭТ/КТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ). Считается, что ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ обладает максимальной чувствительностью (91 %) и специфичностью (100 %) при определении ОЯ и играет важную роль в выявлении прогрессирования заболевания.

Однако Veena R. Lyer et al. показали низкую чувствительность и специфичность 52–58 и 76–78 % соответственно при дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ. Были получены ложноотрицательные результаты при пограничных ОЯ, низкодифференцированных и высокодифференцированных аденокарциномах, так как эти ОЯ не дают типичной картины поглощения глюкозы (^{18}F-ФДГ) из-за относительно небольшого содержания ткани с активным метаболизмом. Ложноположительные результаты были получены также при гидросальпинксах, миомах «на ножке» и распространенных формах эндометриоза [56].

Аналогичные результаты были отмечены при дермоидных кистах. В некоторых работах все же встречается утверждение об увеличении поглощения ^{18}F-ФДГ при эндометриозах [57]. При дермоидных кистах диагностическое значение ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ неясно. Физиологическая активность кишечника также может быть связана с повышенным поглощением ^{18}F-ФДГ. При этом надежная топико-анатомическая дифференциация между петлями кишки и овариальными структурами не всегда возможна.

У женщин в пременопаузе методом ПЭТ/КТ было показано гиперметаболическое поглощение ^{18}F-ФДГ поздними фолликулярными кистами и ранними лютеиновыми кистами яичников, которые ошибочно принимали за метастазы в яичниках [58]. Nowosinska E. et al. показали, что гибридное ПЭТ/КТ-исследование позволяет улучшить диагностическую точность по сравнению с самостоятельным использованием только КТ при РЯ. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ позволяет обнаружить первичные ЗОЯ, однако часто не может дифференцировать ДОЯ от ЗОЯ. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ уступает КТ и МРТ в выявле-

нии первичных поражений яичников, но имеет свои плюсы при определении стадии опухолевого процесса, позволяет улучшить планирование лечения в отдельных случаях и выявить рецидивы заболевания, когда уровень СА-125 не повышен, а данные обычной КТ или МРТ не убедительны или даже отрицательны [59].

Заключение

Несмотря на бурное развитие медицинских технологий, своевременная диагностика ЗОЯ по-прежнему остаётся сложнейшей задачей. В ходе множества проведенных исследований доказано, что по своей чувствительности и специфичности в диагностике ЗОЯ МРТ превосходит все другие методы лучевой диагностики. Возможности метода МРТ на сегодняшний день чаще всего позволяют получить достаточный объём информации, необходимый для дифференциации ДОЯ и ЗОЯ.

Однако остаётся ряд вопросов, которые требуют уточнения. В частности, не до конца понятен вопрос о дифференциально-диагностических критериях первичных ОЯ на ДВИ с ИКД-картами, не ясна эффективность выявления как локального прогрессирования заболевания, так и отдаленного метастазирования опухоли. Онкогинекологи чаще всего ставят вопрос о необходимости проведения диагностических процедур с одновременным выявлением не только признаков локального распространения ЗОЯ, но и отдаленных метастазов, что необходимо для выработки правильной тактики и стратегии лечения.

Как было показано, даже дифференциальная диагностика ДОЯ и ЗОЯ локально, на уровне малого таза, имеет целый ряд нерешенных проблем. Поиск вторичных поражений по всему телу без первичной уверенности в наличии ЗОЯ вряд ли целесообразен. В этом плане перспективным для достоверной дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ представляется подход с использованием всего комплекса методов МРТ, включая ДВИ с ИКД-картами и ДМРТКУ, с анализом их параметров отдельно для разных компонентов ОЯ, в сочетании с данными современных лабораторных методов, когда кроме рутинного измерения уровня СА-125 определяют комплекс ROMA, СА-125 и HE-4.

Список литературы

1. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136. P. 359–386.
2. Wanqing Chen et al. Cancer statistics in China, 2015 // CA Cancer J. Clin. 2016. Vol. 66. P. 115–132. DOI: 10.3322/caac.21338.
3. Malvezzi M. et al. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality // Ann. Oncol. 2016. Vol. 27. P. 20–25. DOI: 10.1093/annonc/mdw306.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2017.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи в России в 2016 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2017.
6. Reid B.M., Permuth J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review // Cancer Biol. Med. 2017. Vol. 14. P. 9–32. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084 FL, USA.
7. Kroeger P.T., Drapkin R. Jr. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2017 Feb. Vol. 29. P. 26–34. DOI: 10.1097/GCO.0000000340.
8. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года // Практическая онкология. 2014. Т. 15. № 4. С. 143–152.
9. Safadi S. et al. Ovarian carcinoma with isolated spinal cord metastasis // J. Invest. Med. High Impact Case Reports. 2016. P. 1–3. DOI: 10.1177/2324709616657644.
10. Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкологические аспекты кистозных образований яичников // Вестник РАМН. 2013. № 8. С. 44–51.
11. Berek J.S., Christopher C., Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum FIGO Cancer Report // Intern. J. Gynecol. Obstetrics. 2015. Vol. 131. P. 11–22. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.007.
12. Тюляндин С.А. и соавт. Практическая рекомендация по лекарственному лечению рака яичников первичного рака брюшины и рак маточной трубы // Практические рекомендации RUSSCO. 2017. Т. 7. № 3. s2. С. 135–145.
13. Kurman R.J. et al. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory // Amer. J. Surg Pathol. 2010. Vol. 34. P. 433–443. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
14. Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 943–953. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806.
15. Trimbos J.B. et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. P. 105–112.
16. Bast R.C. Jr. et al. New tumor markers: CA-125 and beyond // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15. P. 274–281. PMID: 16343244.

17. Fang Wang et al. CA-125-indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery // J. Ovarian. Res. 2013. Vol. 6. P. 14–22. DOI: 10.1186/1757-2215-6-14.
18. Chi D.S., Venkatraman E.S., Masson V., Hoskins W.J. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma // Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 77. № 2. P. 227–238. PMID: 10785469.
19. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomized trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9747. P. 1155–1163.
20. Bairey O. et al. Serum CA-125 as a prognostic factor in non-Hodgkin's lymphoma // Leuk. Lymphoma. 2003. Vol. 44. P. 1733–1738. DOI: 10.1080/1042819031000104079.
21. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика рака яичников // В кн.: «Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников». Под ред. В.А. Горбуновой. – М. 2001. С. 47–57.
22. Антошечкина М.А., Савинова Е.Б., Чуркина С.О. Использование биомаркеров для ранней диагностики рака яичников // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011. №4. С. 94–97.
23. Levine D. et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: // Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. 2010. Vol. 256. P. 943–954. DOI: 10.1148/radiol.10100213.
24. Kurjak J.K. et al. Transvaginal ultrasound color flow and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass // Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 80. P. 917–921.
25. Brown D.L. et al. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? // Radiology. 1994. Vol. 190. P. 330–336.
26. Ferrazzi E. et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovary a masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 10. № 3. P. 192–204.
27. Conway C. et al. Simple cyst in the postmenopausal patient: detection // Book of Abstracts of 7th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Washington. 1997. Vol. 4. P. 97–109.
28. Bagwell D., Bast R.C. Early detection of ovarian cancer // Disease Markers. 2007. Vol. 23. P. 397–410. PMID: 18057523
29. Partridge E. et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. P. 775–782. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31819cda77.
30. Stein S.M. et al. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography // Amer. J. Roentgenol. 1995. Vol. 164. No. 2. P. 381–386.
31. Suidan R.S. et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // Gynecol. Oncol. Author manuscript. Available in: PMC 2015. Vol. 134. P. 455–461. DOI: /10.1016/j.ygyno.2014.07.002.
32. Manganaro L. et al. Burkitt's lymphoma presented as advanced ovarian cancer without evidence of lymphadenopathy CT and MRI endings // Case Rep. Radiol. 2013. Vol. 2013. P. 1–5. DOI: 10.1155/2013/940160.
33. Hyun-Jung Kim et al. The value of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of ovarian lesions: a meta-analysis // Published online 2016. Vol. 11. № 2. P. 149–165. DOI: 10.1371/journal.pone.0149465.
34. He Zhang et al. Evaluation of primary adnexal masses by 3T MRI: categorization with conventional MR imaging and diffusion-weighted imaging // J. Ovarian Res. Published online 2012. Vol. 5. P. 33–45. DOI: 10.1186/1757-2215-5-33.
35. Bekiesinska-Figatowska M. et al. Magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in case of ovarian masses in girls and young women // Med. Sci. Monit. 2007. Vol. 13. № 1. P. 116–120.
36. Thomassin-Naggara I. et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses // Published online European Society of Radiology. 2009. Vol. 19. P. 1544–1552. DOI: 10.1007/s00330-009-1299-4.
37. Wessam M.E. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ovarian masses with suspicious features // Strengths and Challenges. 2015. Vol. 46. P. 1279–1289.
38. Fan X. et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating malignancies from benign ovarian tumors // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8. P. 19928–19937.
39. Bazot M. et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: A review // J. Comput. Ass. Tomography. 2008. Vol. 32. P. 712–723. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31815881ef.
40. Forstner R. et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update // Europ. Radiol. 2017. Vol. 27. P. 2248–2257.
41. Thomassin-Naggara I. et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors // J. Magn. Reson. Imaging. 2008. Vol. 28. P. 111–120.
42. Hai-Ming Li et al. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors // Published online 2017. Vol. 10. P. 1–7. DOI: 10.1186/s13048-017-0302-y.
43. Kim M.Y. et al. MR imaging findings of hydrosalpinx: a comprehensive review // Radiographics. 2009. Vol. 29. P. 495–507. DOI: 10.1148/rg.292085070.
44. Pretorius E.S. et al. Magnetic resonance imaging of the ovary // Top Magn. Reson. Imaging. 2001. Vol. 12. P. 131–146.
45. Wasnik A.P. et al. Multimodality imaging of ovarian cystic lesions: review with an imaging based algorithmic approach // World J. Radiol. 2013. Vol. 28. P. 113–125. DOI: 10.4329/ wjr.v5.i3.113.

46. Bent C.L. et al. MRI appearances of borderline ovarian tumors // Clin. Radiol. 2009. Vol. 64. P. 430–438.
47. Skírnisdóttir I. et al. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer // Int. J. Cancer 2008. Vol. 123. P. 1897–1901.
48. Outwater E.K., Wagner B.J., Mannion C. et al. Sex cord stromal and steroid cell tumors of the ovary // Radio Graphics. 1998. Vol. 18. P. 1523–1546.
49. Siegelman E.S., Oliver E.R. MR imaging of endometriosis: ten imaging pearls // Radio Graphics. 2012. Vol. 32. P. 1675–1691. DOI: 10.1148/rg.326125518.
50. Brown D.L. et al. Primary versus secondary ovarian malignancy imaging findings of adnexal masses in the Radiology Diagnostic Oncology Group Study // Radiology. 2001. Vol. 219. P. 213–218.
51. Foti P. V. et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis // Insights Imaging. 2016. Vol. 7. P. 21–41. DOI: 10.1007/s13244-015-0455-4.
52. Yamashita Y. et al. Hyperintense uterine leiomyoma at T_2-weighted MR imaging: differentiation with dynamic enhanced MR imaging and clinical implications // Radiology. 1993. Vol. 189. P. 721–725. DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234695.
53. Болдогоева И.М. Возможности диагностики продолженного роста и рецидивов рака яичников // Уральский мед. журнал. 2009. № 3. С. 78–84.
54. Paik E.S. et al. Comparison of survival outcomes after recurrence detected by cancer antigen 125 elevation versus imaging study in epithelial ovarian cancer // J. Gynecol. Oncol. 2016. Vol. 27. P. 46–52. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e46.
55. Michielsen K.L. et al. Whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: a clinical feasibility study // Brit. J. Radiol. 2016. Vol. 89 P. 1067–1078.
56. Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization // Amer. J. Roentgenol. 2010. Vol. 194. P. 311–321. DOI: 10.2214/AJR.09.3522.
57. Rieber A. et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings // Amer. J. Roentgenol. 2001. Vol. 177. P. 123–129. DOI: 10.2214/ajr. 177.1.1770123.
58. Cottrill H.M. et al. Positron emission tomography in a premenopausal asymptomatic woman: a case report of increased ovarian uptake in a benign condition // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15. P. 1127–1130. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200511000-00020.
59. Nowosinska E. et al. FDG-PET/CT as a molecular biomarker in ovarian cancer // Cancer Biomark. 2010–2011. Vol. 8. P. 167–175. DOI: 10.1155/2012/709049.

The Laboratory and Instrumental Complex in the Ovarian Lesions Diagnosis

B.P. Olimov[1], F.A. Kossov[1], O.N. Streltsova[2], I.V. Panichenko[2], V.O. Panov[1,2], B.I. Dolgushin[1,2], I.E. Tyurin[1,2]

1. Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia. E-mail: AlimovBP90@gmail.com.
2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.

Abstract

Ovarian cancer is the most frequent oncological disease in women. Annually more than 239 000 new cases are registered and more than 152 000 women die from this malignant tumor. Diagnosis of an early ovarian cancer is difficult because of the lack specific methods, which can help to detect tumors in early stages. In this article we analyzed the literate data according to the primary laboratory and instrumental methods of diagnosis, their role in diagnostics and treatment of patients with ovarian cancer.

Key worlds: *ovarian lesions, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, dynamic MRI with contrast enhancement, CA-125, ultrasound, CT, multimodal imaging*

Онкологический журнал. 2019. Том 2. № 1. С. 66–83

ЧТО ПОНИМАТЬ ПОД РАДИАЦИОННЫМИ АВАРИЯМИ И ВРАЧЕБНЫМИ ОШИБКАМИ В МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ?

С.А. Рыжов[1,2]

1. Центральное межрегиональное территориальное управление по надзору за ядерной и радиационной безопасностью Федеральной службы по технологическому, экологическому и атомному надзору, Москва. E-mail: mosrg@mail.ru.
2. Ассоциация медицинских физиков России, Москва.

Реферат

Рассмотрены наиболее часто применяемые термины и определения, связанные с радиационными авариями и врачебными ошибками в медицине. Проанализированы основные различия в терминологии, используемой в российской и международной практике. Выявлены проблемы в определении понятий чрезмерного медицинского облучения. Рассмотрены вопросы учета неблагоприятных ситуаций, связанных с избыточным и недостаточным облучением пациента. Обсуждаются различия между врачебными ошибками, халатностью и непредотвратимыми неблагоприятными ситуациями медицинского облучения. Разобраны возможности внедрения в России терминов «near-miss» и событий, близких к аварийным. Сделаны выводы о возможных решениях проблем, поднятых в статье. Данная статья может быть полезна врачам-радиотерапевтам, врачам-рентгенорадиологам и медицинским физикам, а также органам организации здравоохранения и регулирующим органам для понимания критериев выявления и порядка действий при возникновении радиационных аварий в медицинской практике.

Ключевые слова: *терминология, радиационная авария, врачебная халатность, медицинское облучение, системные ошибки, референсные уровни*

1. Введение

Работа с ионизирующим излучением, в том числе и в медицине, связана с дополнительным риском для здоровья как работающих, так и облучаемых лиц. Однако при нормальной эксплуатации радиационных источников указанный риск находится на приемлемом уровне и не приводит к существенным негативным последствиям для здоровья, что создает у медицинского персонала ощущение «избыточной безопасности» или «недооцененной опасности» в отношении используемых источников излучения. Это снижает культуру радиационной безопасности, и персонал забывает, что при работе с ионизирующим излучением даже, на первый взгляд, несущественные события могут иметь существенные негативные последствия, которые принято называть авариями.

Причиной большинства радиационных аварий является ошибка персонала. Однако, является ли эта ошибка «врачебной»? Кто и какую ответственность должен нести в подобных случаях? Какое событие, связанное с медицинским облучением, следует признать аварийным? Указанным вопросам в России традиционно уделяется недостаточно внимания. В данной статье мы постарались рассмотреть связь аварийного облучения пациентов в лучевой диагностике и терапии с понятием врачебной ошибки, сделав особый упор на используемых терминах и определениях.

1.1. Понятие медицинского (ятрогенного) вреда

Понятие причинения вреда, связанного с действиями персонала, широко обсуждается в медицинском сообществе еще со времен Гиппократа, а начиная с средины 1950-х гг. распространение получил термин «ятрогенное заболевание» [1]. Причины подобных неблагоприятных событий, их распространенность, а также установление степени вины и меры наказания

являлись темой многих эпидемиологических исследований [2, 3, 4].

Крупные американские исследования показали, что нежелательные явления имели место в 3,0–5,0 % от общего количества случаев госпитализации. В последующих работах указано, что 10–12 % пациентов испытывали «ятрогенные проявления» при госпитализации, из них примерно половина были результатом медицинских ошибок и могли быть предотвращены [2, 5]. Несмотря на многочисленные инициативы по повышению безопасности, пациенты по-прежнему испытывают неблагоприятные события или события временного вреда [6, 7]. Основной причиной, по которой это происходит, с сожалением, следует признать отсутствие заинтересованности медицинских работников в предотвращении ошибок, что связано с недостаточным количеством информации о случаях нежелательных явлений и причинах их развития – с одной стороны, и непонимании порядка действий для предотвращения аварийной ситуации и неверными регулирующими действиями государственных органов – с другой.

1.2. Понятие радиационного ущерба

Вред ионизирующего излучения связан с возможностями развития детерминированных и стохастических эффектов [8]. Применительно к радиационным авариям в качестве меры вреда, в первую очередь, рассматривается вероятность детерминированного эффекта, что не совсем верно в отношении медицинского облучения. Начиная с первого случая радиационного ущерба в результате медицинского применения ионизирующего излучения, описанного еще в 1896 г. [9], и до настоящего дня основными проблемами остаются: (1) своевременное выявление переоблучения для начала адекватного лечения и (2) попытки сокрытия информации о факте ненадлежащего события. Оба обстоятельства тесно связаны с невысоким уровнем культуры безопасности и низкой профессиональной грамотностью персонала в области радиационной безопасности, а также желанием избежать наказания и репутационных потерь. Это привело к тому, что в настоящее время сложилась практика учета лишь тех аварийных случаев, утаить которые не представляется возможным.

В существующих реестрах и аналитических материалах [10–12] не принимаются во внимание ситуации, связанные с незначительным, но частым, а иногда и многократным, избыточным облучением пациентов и персонала, которое радиологи чаще всего называют переоблучением. Однако, исходя из анализа широко известных ситуаций [13, 14], следует предположить, что события подобного рода могут иметь гораздо большие риски, чем принято считать.

1.3. Понятие радиационной аварии в медицине

В лучевой диагностике и терапии может встречаться три вида аварий, отличающихся друг от друга объектом, на который направлено основное воздействие, и потенциальными прогностическими рисками: (1) аварии, связанные с переоблучением персонала; (2) аварии с загрязнением окружающей среды и облучением населения и (3) аварии с переоблучением пациентов.

Первый тип аварий существенно не отличается от других сфер применения ионизирующего излучения и, как правило, связан с нарушением правил техники безопасности и невысокой производственной дисциплиной персонала. Подобные ситуации достаточно легко выявляются на ранних этапах с помощью методов индивидуального дозиметрического контроля, неплохо регулируются и описываются. По результатам аварий проводятся расследования и принимаются адекватные меры для их предотвращения в будущем. Такие аварии, как правило, не имеют широкого общественного обсуждения, а основные проблемы связаны с нарушениями в ношении индивидуальных дозиметров и учетом доз.

Вероятность загрязнения окружающей среды в результате радиационных аварий с медицинскими источниками встречается относительно редко, она связана либо с транспортированием радиоактивных веществ; либо с нарушениями в системе учета радиоактивных веществ и радиоактивных отходов или их физической защитой [15]. При оценке подобных ситуаций также следует учитывать риск террористических угроз, диверсий и других злонамеренных действий, которые, как правило, не включаются в понятие радиационной аварии,

тем не менее, их последствия аналогичны аварийным. В случаях загрязнения окружающей среды ликвидация аварий связана со значительными экономическими, психологическими и социальными последствиями. Этим обусловлено, что данный тип аварий почти всегда хорошо описывается и документируется. Аварии подобного рода общеизвестны и имеют широкое обсуждение в обществе. Именно это обстоятельство определяет основные проблемы, связанные с радиофобией у населения и недоверием к официальным результатам расследования. Иногда из-за различий в восприятии общественностью и экспертами событие, которое не является чрезвычайной ситуацией, может рассматриваться обществом как таковое и потребовать дополнительных разъяснений от государственных органов.

Приведенные типы аварий не имеют прямого отношения к медицинскому применению источников и не должны рассматриваться как медицинские радиационные аварии. Наиболее интересна и наименее изучена с точки зрения как индивидуальных, так и коллективных (популяционных) рисков третья группа аварий, связанных с переоблучением пациентов. Однако, что является медицинским переоблучением? Фактически следует констатировать, что в настоящее время нет объективных критериев для разграничения нормального облучения, переоблучения и аварийного облучения пациентов. Более того: следует ли считать переоблучение в результате медицинской манипуляции врачебной ошибкой? Единого понимания в данных вопросах нет. Не ясно, как относиться к лучевым осложнениям после проведения радиотерапии: с одной стороны, иногда избежать подобных явлений невозможно [16], с другой – некоторые лучевые реакции могут быть следствием ошибки планирования или подведения дозы, что в корне меняет наше отношение к событию. При этом терминология, используемая для описания аварийного облучения в медицине, крайне обширна, разрознена, не однозначна, противоречива, а зачастую и спекулятивна. Часто, даже при наличии признаков врачебной ошибки или халатности, приведшей не просто к переобучению, а к инвалидизации пациента, медицинское сообщество старается применять более нейтральные термины, такие как инцидент или избыточное облучение. Это связано с отсутствием систематизации используемых терминов и критериев отнесения события к тому или иному понятию.

1.4. Современное состояние учета аварийных ситуаций

Все вышеизложенное требует от регулирующих органов проведения работы по анализу объективного состояния дел с аварийным облучением в медицине и выработки общей стратегии, направленной на недопущение подобных событий. Необходимо выстроить правильную систему получения информации и реагирования на радиационные аварии в медицине. При этом крайне важно осознание необходимости замены репрессивной парадигмы, направленной на поиск и наказание виновных, системой предупреждения и предотвращения аварийного облучения и поощрения надлежащих практик. С другой стороны, случаи причинения вреда здоровью не могут оставаться безнаказанными, что, в первую очередь, должно относиться к намеренным действиям, таким как работа на заведомо неисправном оборудовании, а также к действиям, направленным на сокрытие аварийных ситуаций. Исходя из вышеизложенного очевидно, что современная система аварийного реагирования в медицине фактически не выполняет свою роль по информированию и предупреждению аварийных ситуаций и требует значительных структурных и функциональных изменений.

2. Материал и методы

Перед тем как начинать любые преобразования, создавать реестры или проводить научные изыскания, мы должны очень точно и четко сформулировать используемые понятия и определения, чтобы разграничить события по необходимому объему реагирования. В свою очередь, это позволит правильно интерпретировать имеющуюся информацию, адекватно оценить потребности и ресурсы, выбрать цели, определить задачи и пути их решения при оптимизации системы аварийного реагирования

и обеспечении радиационной безопасности в целом.

Обсуждение дискуссионных терминов, используемых в медицинской физике и радиационной безопасности, уже проводилось [17], однако в данной работе мы постарались уделить особое внимание терминам и определениям, употребляемым в российской и международной практике для описания избыточного воздействия ионизирующего излучения на пациентов. С указанной целью был проведен поиск и анализ нормативной литературы, научных публикации и отчетов, посвященных радиационным авариям в медицине, размещенных в международных и российских базах цитирований, проведен анализ документов Международного агентства по атомной энергии, Международной комиссии по радиационной защите, Научного комитета Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации, Комиссии по ядерному регулированию Соединенных Штатов Америки и других организаций. Особое внимание уделено руководящим документам, используемым в Российской Федерации. Проведен анализ терминов и определений, изложенных в федеральных законах, постановлениях Правительства Российской Федерации и в обязательных требованиях Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий (МЧС России), Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) и Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору (Ростехнадзор). Проведен описательный анализ полученной информации.

3. Полученные результаты

3.1. Определение понятия аварии

Согласно российскому законодательству, радиационная авария – это потеря управления источником ионизирующего излучения, вызванная неисправностью оборудования, неправильными действиями работников (персонала), стихийными бедствиями или иными причинами, которые могли привести или привели к облучению людей выше установленных норм или к радиоактивному загрязнению окружающей среды [18–20]. При этом следует учитывать, что дозы, получаемые пациентами при проведении рентгенорадиологических процедур, не нормируются [18, 19]. Таким образом, в нормативной документации, используемой в России, понятие «авария» не в полной мере применимо к медицинскому облучению, так как нельзя превысить не установленную норму. Подобный подход к аварийному облучению не допустим, что связано с существенными рисками медицинского облучения. Исходя из вышеизложенного, необходимо либо установить норму для медицинского облучения, либо изменить формулировку определения радиационной аварии.

На наш взгляд, предпочтительным является изменение формулировки, в связи с чем мы постарались рассмотреть другие имеющиеся определения понятия радиационной аварии. Так согласно НП-014-16 [21], аварией считается потеря управления радиационным источником, нарушение пределов и/или условий нормальной эксплуатации радиационного источника, несанкционированный доступ к РИ, РВ и РАО, утеря и/или хищение РИ, РВ и РАО, ошибка персонала (далее – событие), в результате которого имеет место любое из следующих последствий: прогнозируемые дозы облучения лиц из числа населения превышают основные пределы доз, установленные нормами радиационной безопасности; незапланированное облучение персонала превысило основные пределы доз, установленные нормами радиационной безопасности. Данное определение также не учитывает особенности радиационных аварий в медицине и не подходит для регулирования медицинского облучения.

Для всех видов документации и литературы по безопасности в чрезвычайных ситуациях рекомендовано применять дефиницию, данную в ГОСТ Р 22.0.05-94, согласно которой радиационная авария – это авария на радиационно-опасном объекте, приводящая к выходу или выбросу радиоактивных веществ и (или) ионизирующих излучений за предусмотренные проектом для нормальной эксплуатации данного объекта границы в количествах, превышающих установленные пределы безопасности его эксплуатации [22]. Приведенное определение в

большей степени, чем предыдущие, подходит для медицинских аварий, однако различная трактовка понятия аварии в проектной документации, выполненной разными авторами, не позволяет соблюсти единые принципы учета аварийных ситуаций.

В отличие от приведенных определений нормативных документов, многие авторы дают свое толкование понятия радиационных аварий, например: радиационная авария – ситуация, вызывающая облучение людей (персонал, свидетели аварии, отдельные лица из населения) с развитием клинических проявлений лучевого поражения [23], или радиационная авария – это нарушение правил безопасной эксплуатации ядерно-энергетической установки, оборудования или устройства, при котором произошел выход радиоактивных продуктов или ионизирующего излучения за предусмотренные проектом пределы их безопасной эксплуатации, приводящей к облучению населения и загрязнению окружающей среды [24]. К сожалению, указанные определения еще меньше подходят для оценки медицинского облучения.

В рамках международного сотрудничества Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) совместно с Агентством по ядерной энергии Организации экономического сотрудничества и развития (NEA/OECD) в 1990 г. была принята Международная относительная шкала ядерных событий ИНЕС (англ. INES – International Nuclear Events Scale). Начиная с 2006 г., шкала INES была адаптирована для оценки любого события, включая использование радиоактивных материалов и источников излучений в промышленных и медицинских целях. Согласно глоссарию INES авария – это событие, которое привело к значительным последствиям для людей, окружающей среды или установки. Термин «авария» используется для описания событий, соответствующих уровню 4 или выше по классификации INES. Таким образом для классификации события как аварии по шкале ИНЕС должен быть зафиксирован по меньшей мере один смертельный случай от облучения, события меньшей значимости называются инцидентами. Дополнительно следует учитывать, что существует серьезное расхождение между терминологией, используемой в нормах безопасности МАГАТЭ, и терминологией, применяемой в ИНЕС. В анализах безопасности и нормах МАГАТЭ по безопасности, термин “авария” используется в более общем смысле. Как правило, данное разночтение не приводит к серьезным проблемам ввиду разных областей применения, тем не менее, неспециалисту порой сложно понять различия, имеющиеся в терминологии.

Однако, по нашему мнению, наиболее применимой к случаям медицинского облучения, логичной и универсальной выглядит формулировка радиационной аварии, данная МАГАТЭ, которое определяет радиационную аварию как любое непреднамеренное событие, включая эксплуатационные ошибки, отказы оборудования или другие происшествия, последствия или потенциальные последствия которых не являются пренебрежительно малыми с точки зрения защиты или безопасности [25]. В данном случае в определении нет указания на необходимость превышения предела дозы, что правильно, но понятие «пренебрежимо малого последствия» неопределенно, крайне субъективно и требует дополнительного разъяснения, иначе приведённая формулировка может иметь существенные различия в трактовке, а, следовательно, и в учете аварийных ситуаций.

Помимо указанного выше, в глоссарии МАГАТЭ имеется несколько отличающееся определение, согласно которому радиационная авария – это любое непреднамеренное событие, включая ошибки во время эксплуатации, отказы оборудования и другие неполадки, реальные или потенциальные последствия которого не могут игнорироваться с точки зрения защиты или безопасности [26]. К сожалению, данное определение имеет те же недостатки, что и предыдущее.

Таким образом, хотя определения, данные МАГАТЭ, наиболее универсальны и лучшим образом подходят для описания радиационных аварий в медицине, следует дополнительно законодательно разъяснить понятия «пренебрежимо малого последствия» и/или «события, которое не может игнорироваться» в отношении случаев медицинского облучения.

3.2. Другие термины, используемые для описания аварий

Помимо «аварии» МАГАТЭ выделяет термин «событие» (event) как любое происшествие, не вызванное преднамеренными действиями оператора, включая ошибки во время эксплуатации, отказы оборудования или другие неполадки, а также преднамеренное действие со стороны других лиц, реальные или потенциальные последствия которых не могут игнорироваться с точки зрения защиты или безопасности [26]. Фактически указанные термины очень близки, различие между ними обусловлено тем, что предоставление информации о событии и ее анализ связаны с выяснением обстоятельств и возможных последствий для понимания факторов перерастания события в аварию. При этом термин «авария» употребляется только для описания конечного результата, поэтому для наиболее ранних стадий не подходит. Таким образом: не каждое событие станет аварией, но авария когда-то была событием, при этом авария не может быть результатом преднамеренных действий. Подобная разница в понятиях достаточна условна, это может создавать дополнительную путаницу в правоприменительной практике и при оценке состояния радиационной безопасности, в связи с чем следует проявлять особую осторожность в используемой терминологии.

Часто в мировой литературе для описания происшествий употребляется термин «инцидент» (incident) как нежелательное или неожиданное изменение нормального поведения системы, которое может вызвать неблагоприятное воздействие на людей или оборудование. В терминологии, используемой МАГАТЭ, инцидентом называют любое непреднамеренное событие, включая ошибки во время эксплуатации, отказы оборудования, исходные события, события – предшественники аварии, события, близкие к аварийной ситуации, или другие неполадки, или несанкционированные действия, в том числе злоумышленные и незлоумышленные действия, реальные или потенциальные последствия которых не могут игнорироваться с точки зрения защиты или безопасности.

Во многих документах термин «инцидент» используют для обозначения незначительных аварий, однако ряд документов говорит о том, что инцидент может быть как незначительным, так и крупным, при этом большинство авторов сходятся во мнении, что в отличие от аварии инцидент может быть создан преднамеренно [26, 27].

Американское агентство по исследованиям и качеству здравоохранения (AHRQ) определяет термин «инцидента» в целом для медицинской практики как «событие, влияющее на безопасность пациента, которое достигло пациента, независимо от того, был ли нанесен вред» [28]. Данное определение существенно отличается от понятия радиационного инцидента, тем не менее, вполне может быть применено к медицинскому облучению.

3.3. Специальная терминология, используемая для описания аварийного медицинского облучения

В дополнение к приведенным определениям при описании медицинского облучения, МАГАТЭ введено понятие непреднамеренного или аварийного медицинского облучения, являющегося результатом недостатков проектирования и эксплуатационных отказов медицинского радиологического оборудования, отказов и ошибок в программном обеспечении или следствием ошибок человека [29]. Для непреднамеренного и аварийного медицинского облучения МАГАТЭ определен порядок действий по расследованию, что следует использовать при разработке новых и пересмотре существующих нормативных документов. По мнению МАГАТЭ, к ситуациям, требующим расследования, должны быть отнесены любые терапевтические процедуры, проводимые либо не тому пациенту, либо не той области (ткани), либо не тем радиофармацевтическим препаратом, либо фракцией дозы или дозой, существенно отличающейся от значений, предписанных врачом, или которые могут приводить к необоснованным побочным эффектам, а также любые отказы оборудования, аварии, ошибки, неудачи или другие необычные явления с возможностью воздействия на пациента, значительно отличающегося от предполагаемой диагностической и терапевтической процедуры, при осуществлении которых облучению подвергается не тот пациент или

не тот орган, а так же процедуры, приводящие к существенному превышению назначенного облучения.

Вместе с тем, МАГАТЭ использует такой термин, как «указательный уровень медицинского облучения» (guidance level for medical exposure), т.е. значение дозы, мощности дозы или активности, выбранное профессиональными медицинскими организациями в консультации с регулирующим органом, для указания уровня, при превышении которого лицами, занимающимися медицинской практикой, должна быть проведена проверка с учетом конкретных обстоятельств и веских клинических показаний в целях выяснения, является ли это превышение чрезмерным [26, 30].

Указательный (референсный) уровень представляется перспективным инструментом для оценки корректности медицинского облучения, однако его применение в Российской Федерации затрудняется недостаточным взаимодействием профессионального сообщества и регулирующих органов, что требует отдельного рассмотрения. Вторая проблема, связанная с установлением указательных уровней, заключается в существенной вариативности лучевой нагрузки, так различия в эффективной дозе при одних и тех же исследованиях в некоторых регионах России может доходить до 40 раз [31].

В дополнение к указанной терминологии Еврокомиссией предложены схожие понятия: «непреднамеренное воздействие» (unintended exposure), подразумевающее медицинское облучение, которое существенно отличается от медицинского облучения, предназначенного для данной цели, а так же «случайное облучение» (accidental exposure), т.е. облучение отдельных лиц, за исключением аварийных работников, в результате аварии; помимо этого Еврокомиссией выделены понятия: «значимые события» (significant events) и «потенциально аварийные ситуации» (potentially involving accidental) [32], что тоже является крайне важными дефинициями и требуют включения в российское законодательство.

3.4. Определение вероятности аварийных событий

Для дальнейшего обсуждения важно оценить вероятность возникновения аварийных ситуаций. Как правило для подобных целей используют информационные реестры или литературные обзоры. В настоящее время в российской регуляторной практике фактически отсутствуют дозовые критерии для определения понятий чрезмерного воздействия, переоблучения, радиационного инцидента и радиационной аварии в рамках медицинского облучения. На первый взгляд, это может показаться несущественным или даже избыточным требованием, тем не менее, мировой опыт говорит, что при определенных нарушениях в работе персонала или рентгенорадиологического оборудования возможны случаи возникновения детерминированных эффектов. Согласно данным ряда иностранных авторов, за последние 35 лет в мире зафиксировано около 400 случаев возникновения детерминированных эффектов в лучевой терапии и рентгеноскопии, что составило более 60 % от общего количества рассмотренных в публикациях аварийных ситуаций [10, 11, 33, 34]. Таким образом, в мире ежегодно фиксируется не менее 10 случаев детерминированных лучевых поражений в результате медицинской деятельности. С учетом возрастания доступности высокодозных методов диагностики, количество выявляемых переоблучений также должно возрасти. Косвенно на это указывают случаи регистрации радиационно-индуцированных повреждений кожи при проведении рентгеноскопических процедур в странах, где раньше подобные события не встречались [35]. Обратной стороной данного процесса является не менее тревожная тенденция, связанная с переоблучением рук медицинского персонала при проведении пункционных биопсий под рентгенологическим контролем. Так, в некоторых случаях квартальная доза на руки составляла более 500 мЗв [36]. Подобные случаи облучения персонала могут косвенно указывать на возможность переоблучения пациентов и требуют серьезного разбирательства. Вполне вероятно, что широкая огласка подобных случаев заставит медицинских работников по-другому взглянуть на лучевую нагрузку на пациентов.

Исходя из вышеизложенного удивительным является тот факт, что при наличии соответствующего парка диагностического оборудования на территории Российской Федерации, в медицинской деятельности практически не фиксируются аварийные случаи. Это может быть обусловлено разными причинами и требует отдельного изучения. Однако даже сейчас очевидно, что существующая система регистрации радиационных аварий имеет существенные ограничения и требует пересмотра. Есть большая вероятность, что выявляемые редкие случаи переоблучения, описанные в российской литературе [37–43], являются лишь «верхушкой айсберга». Скорее всего, мы не представляем реальную ситуацию с радиационной безопасностью в медицине и количеством ошибок при медицинском облучении. Основания сделать такой вывод связаны с тем, что даже описанные в научной литературе случаи лучевых поражений не всегда входят в официальную статистику надзорных ведомств.

3.5. Критерии идентификации радиационных аварий

Однако можно ли называть радиационными авариями только случаи детерминированных эффектов? По всей видимости, это далеко не так. Тогда следует разработать критерии, по которым мы смогли бы отнести ту или иную ситуацию к аварии или к событию, подлежащему регистрации. Ввиду существенных различий в специфике лучевой нагрузки следует отдельно рассмотреть критерии учета и идентификации аварий в лучевой терапии и лучевой диагностике.

3.5.1. Критерии идентификации радиационных аварий в лучевой терапии

Несколько большего прогресса в анализе и оценке аварийного облучения, в отличие от лучевой диагностики, добились в лучевой терапии. Применительно к радиотерапии МКРЗ дано определение аварийного облучения как «любого существенного несоответствия между назначенной и доставленной дозой» [44]. Понятие «существенное несоответствие» не в полной мере позволяет применить данный термин в практической деятельности. В связи с этим Американская ассоциация медицинских физиков предложила более конкретную классификацию, выделив два типа переоблучения 1. Type A: overdose ≥25 %; может непосредственно вызывать осложнения, угрожающие жизни пациента; 2. Type B: overdose ≥5 % and <25 % or underdose; это увеличивает вероятность неприемлемого лечения (более высокая вероятность осложнений или снижение вероятности контроля опухоли (излечения)) [45]. В продолжение данного положения Американская комиссия по ядерному регулированию (US Nuclear Regulatory Commission (U.S.NRC)) ввела понятие «чрезмерного воздействия», касающегося случаев если «суммарная общая доза отличается от предписанной на 20 % и более; ..доза за фракцию отличается от предписанной на 50 % или более» [46].

К сожалению, предложенные критерии не являются единственными, и в зависимости от системы отчетности меняются не только таксономические классификации событий, но и сами критерии отнесения к аварийным ситуациям [4, 47, 48, 49]. МАГАТЭ был разработан инструмент отчетности и обучения по безопасности – Безопасность в радиационной онкологии (SAFRON) – как добровольный инструмент отчетности о случаях аварийных ситуаций и близких к ним. В Евросоюзе в 2001 г. в качестве добровольного веб-инструмента отчетности была создана информационная система (ROSIS), в 2014 г. в США Американским обществом радиационной онкологии (ASTRO) и Американской ассоциацией медицинских физиков (AAPM) была запущена национальная система обучения по инцидентам в области радиационной онкологии (RO-ILS). Похожие системы отчетности были созданы в Канаде, Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и некоторых других странах. По всей видимости, Российской Федерации также предстоит создать национальную систему отчетности, при этом следует внимательно подойти к критериям отчетности, понятию добровольного предоставления сведений и доступа к данной отчетности третьих лиц.

3.5.2. Критерии идентификации радиационных аварий в лучевой диагностике

Определение правильных критериев идентификации радиационных аварий в лучевой диагностике – гораздо более сложная задача по сравнению с лучевой терапией. Это связано с тем, что дозы могут отличаться в десятки раз в зависимости от модели оборудования, настройки протоколов исследований и антропометрических характеристик пациента. Более того, доза не всегда измеряется и не всегда правильно оценивается ввиду отсутствия необходимого дозиметрического оборудования, квалифицированных медицинских физиков и специалистов в области радиационной безопасности в большинстве российских лечебно-профилактических учреждений.

Аналогично регистрации аварийных ситуаций в лучевой терапии, МАГАТЭ создана система добровольной отчетности в лучевой диагностике SAFRAD, которая аккумулирует случаи, если соблюдены одно или несколько пороговых значений или событий: время рентгеноскопии превышает 40 мин, произведение дозы на площадь превышает 200 Гр×см^2, кумулятивная входная доза при интервенционном исследовании превышает 5 Гр, максимальная входная доза для кожи превышает 2 Гр, проведено более 20 серий съемки в ангиографии, либо облучен не тот пациент, проведена не та процедура, проведено исследование беременной женщине, проведено несколько процедур в течение месяца.

Фактически выше были перечислены критерии отнесения событий к близким к аварийным. Тогда какие критерии следует назвать критериями радиационной аварии? Абсолютно точно аварийной ситуацией в лучевой диагностике является превышение порога детерминированного эффекта, однако между порогом детерминированного эффекта и указанными выше значениями есть существенный неопределенный диапазон.

В регулирующих документах, используемых в Российской Федерации, указано, что при достижении накопленной дозы медицинского диагностического облучения пациента 500 мЗв должны быть приняты меры по дальнейшему ограничению его облучения, если лучевые процедуры не диктуются жизненными показаниями [50]. Дополнительно МУ 2.6.1.2944-11 введено понятия контрольного значения произведения дозы на площадь при проведении интервенционного исследования, которое составляет от 300 до 600 Гр×см^2 [51].

Вероятно, указанные значения несколько завышены, так как при пересчете в соответствии с методикой, изложенной в МР 2.6.1.0098-15 [52], пожизненный риск для здоровья пациента будет существенным или даже выше, что также подтверждается пороговыми значениями, используемыми в программе SAFRAD [53].

Исходя из вышеизложенного, при всех возможных разночтениях введение числового значения для оценки аварийного облучения в лучевой диагностике выглядит крайне заманчиво, и, по всей видимости, необходимо, так же, как и создание национального реестра отчетности о неблагоприятных событиях при лучевой диагностике.

3.6. Оценка событий, близких к аварийным

Особое место в системе аварийного реагирования занимают случаи, когда события или ситуации, которые могли привести к негативному последствию, не произошли вследствие стечения обстоятельств или ввиду своевременного вмешательства. Обычно в подобных случаях используется термин “near-miss” – событие, близкое к аварийной ситуации (возможное, но реально не случившееся событие), либо менее употребимые эквивалентные термины: “close call”, “near hit”, “good catch” или “near-error” [4]. Наибольшего внимания с точки зрения вероятности развития событий, близких к аварийным, требуют высокодозные методы диагностики, такие как интервенционные процедуры и компьютерная томография, в особенности многофазные и перфузионные исследования [54]. Особую категорию событий, близких к аварийным, составляют непреднамеренные воздействия на плод, которые также должны учитываться и анализироваться.

Учет данных ситуаций в медицинской визуализации и лучевой терапии в России практически не ведется. Более того, медицинский персонал не обращает внимания на подобные случаи, так как они не рассматриваются в ходе

подготовки врачей, лаборантов и медицинских физиков. Это характерно не только для российской практики. Так, согласно канадскому исследованию, персонал не сообщает о событиях, близких к аварийным, по трем причинам: 1) малозначимость, так как событие не привело к фактическому вреду для пациента; 2) уникальные события, связанные с проблемой конкретного пациента; 3) это систематическое нарушение, воспринимаемое как неизбежное, рутинное событие [55]. Последний случай может приводить к системным ошибкам при организации радиационной безопасности.

В настоящее время в нашей стране медицинским сообществом и регулирующими органами не выработаны четкие критерии отнесения событий к «близким к аварийным». Тем не менее, практический опыт показывает, что именно правильное восприятие данных событий во многом определяет культуру радиационной безопасности в медицинском учреждении. Поэтому важно расширить сферу действия учета событий за пределы аварий и инцидентов, которые достигают пациента, и включить в отчетную и аналитическую документацию события, близкие к аварийным. По сути, подобные события представляют собой «бесплатные уроки» радиационной безопасности, которые нельзя игнорировать [56, 57]. Именно благодаря регистрации и анализу событий, близких к аварийной ситуации, мы сможем выявить предшественники аварии (accident precursors), т.е. исходные события, которые могли привести к аварийным условиям [26, 58]. Это позволит своевременно обнаружить и устранить скрытые слабые места в радиационной безопасности и причины возникновения аварии еще до ее развития.

3.7. Оценка необоснованного облучения или «серая зона» аварийного реагирования

Отдельного подробного анализа и формирования адекватного отношения требуют случаи необоснованного облучения, такие как: 1) проведение радиодиагностических исследований без клинических показаний и жалоб со стороны пациента; 2) неоправданные многократные повторения высокодозных методов диагностики в течение короткого периода времени; 3) не оптимизированные протоколы исследований (попытка получить максимальное качество изображения приводит к многократному увеличению лучевой нагрузки), в том числе в педиатрической практике. Отдельного рассмотрения требует вопрос ненадлежащего контроля качества диагностического оборудования, в связи с чем в эксплуатации длительное время может находиться оборудование, не соответствующее заявленным характеристикам. Подобная ситуация угрожает развитием долго не выявляемых аварийных ситуаций, с переоблучением большого количества людей.

Не следует думать, что подобные проблемы есть только в России, фактически это «серая зона» аварийного реагирования во всем мире, нет однозначных критериев для снижения количества необоснованных исследований. Так, в ряде европейских стран на долю необоснованных исследований приходится около 30 % от всех назначений, в США – до половины, в России в некоторых стационарах доля необоснованных исследований может доходить до 70 %. В ряде стационаров рентгенологическое исследование проводится всем пациентам, поступившим в лечебно-профилактическое учреждение, без учета его обоснованности. Целью проведения подобных исследований является не польза для пациента, а увеличение прибыли учреждения или перестраховка лечащего врача. Частично данная ситуация может быть связана с желанием исполнить стандарты оказания медицинской помощи, требованиями страховых компаний или отсутствием времени у клиницистов на полноценный осмотр пациента.

Очевидно, что проведение необоснованных исследований – болезненная и неоднозначная тема, а вопрос отнесения данных случаев к авариям является дискуссионным и требует дальнейшего рассмотрения. Однако потенциал снижения лучевой нагрузки, а, следовательно, и существенного снижения стохастических эффектов на популяционном уровне, настолько высок, что надзорные ведомства и администрация медицинских организаций должны обратить пристальное внимание на проведение необоснованных исследований.

3.8. Различия в определении неблагоприятного события, халатности и врачебной ошибки

Ранее в данной статье мы уже касались общемедицинских подходов к причинению вреда от медицинского воздействия. Ввиду того, что медицинское переоблучение фактически является частным случаем ятрогении, следует более подробно рассмотреть некоторые общеупотребительные медицинские термины, которые также могут встретиться в повседневной практике врачей лучевой диагностики и терапии. Как правило, ятрогенные неблагоприятные события определяют как причинение непреднамеренного вреда здоровью, вызванное оказанием медицинской помощи (включая неоказание медицинской помощи), которое требует дополнительного наблюдения, лечения или госпитализации, или которое вызвало инвалидизацию или привело к смерти пациента. При этом неблагоприятное событие может быть как предотвратимым, так и непредотвратимым.

Непредотвратимым событие считается в случае, если все манипуляции выполнялись правильно, в соответствии со стандартами, но избежать неблагоприятного эффекта не получилось. Например, к подобным состояниям можно отнести некоторые посттерапевтические лучевые поражения, в случаях, когда план лучевой терапии составлен корректно. Другим примером могут стать лучевые поражения, связанные с интервенционным вмешательством, или контраст-индуцированной нефропатии после введения рентгеноконтрастного препарата.

Предотвратимое событие по-другому называют более «страшным» и имеющим определенные юридические последствия термином «халатность». Фактически это понятие тесно связано с понятием врачебной ошибки, и определяется как манипуляция, которая не соответствует современным стандартам оказания медицинской помощи или, другими словами, оказание некачественной помощи. Например: аллергическая реакция после введения контрастирующего препарата пациенту, имеющему в анамнезе аллергию на йод. Частота подобных случаев относительно невысока и составляет не более трети от всех выявленных неблагоприятных событий [3, 59]. В свою очередь, многие авторы разделяют предотвратимые события на собственно врачебные ошибки (неправильные действия медицинского персонала) или упущения (неспособность сделать правильно).

Следует отметить, что соблюдение общепринятых протоколов и стандартов оказания медицинской помощи сводит риск неблагоприятных событий к минимуму. Однако ряд авторов выделяет так называемые «непредотвратимые предотвратимые события», т.е. события, которых можно было избежать, выйдя за стандартные протоколы оказания медицинской помощи, но этого не было сделано [59].

3.9. Ошибки и расхождения в интерпретации результатов

Частота ошибок в интерпретации была предметом многочисленных статей, опубликованных в журналах по рентгенологии и радиологии во всем мире. К сожалению, в России не очень много исследований, посвященных данной проблематике. Однако очевидно, что нет ни одного рентгенолога, который не делал бы ошибок в заключении и у кого не было бы ни разу расхождений с клиническим или паталогоанатомическим диагнозом. Ошибки и вариации в интерпретации рентгеновского изображения являются «ахиллесовой пятой» современной рентгенологии [60]. По данным американских исследователей, ошибки в описании составляют около 5 % от всех исследований [61, 62]. Большинство допущенных ошибок не имеют значимого влияния на течение заболевания и никак не сказываются на тактике лечения пациента. Тем не менее, некоторые ошибки в клинической практике могут нанести вред пациентам, что может быть расценено как врачебная ошибка, которая приведет к нежелательным последствиям. В американской практике более 75 % исков, подаваемых к врачам-рентгенологам, связаны с диагностическими ошибками [60].

Особенно интересным является тот факт, что при ретроспективном пересмотре исследований, содержащих значительные патологические находки, ошибка или «промах», которые могут быть найдены медицинскими экспертами, составляет в среднем 30 % [62]. Так, аутопсии, проведенные в клинике Майо и сравнивающие клинические диагнозы с посмертными, показа-

ли, что в 26 % случаев клинический диагноз был пропущен [63]. В другом исследовании процент ошибочных диагнозов (ложноположительных) при проведении скрининговой маммографии составил 61 % [61]. Более того, четверть врачей при повторном описании имела расхождения со своим ранее сделанным заключением [64].

Трудно оправдать врача-рентгенолога/радиолога, который не смог обнаружить рентгенологическую/радиологическую аномалию, ретроспективно легко обнаруживаемую. Эта трудность частично является результатом предвзятости, т.е. склонности людей со знанием фактического исхода события ошибочно полагать, что они не допустили бы подобной ошибки. Особой сложностью в этом случае является то, что большинство людей не осознают свое предвзятое отношение [61].

Второй проблемой, тесно связанной с предвзятым отношением, является склонность людей легче приписывать вину в случаях наступления серьезных последствий. По мнению некоторых исследователей, приписывание вины удовлетворяет психологическую потребность найти объект для наказания, потому что, наказывая другого, мы уменьшаем собственные нравственные страдания [65].

Бесспорно, ошибки в интерпретации результатов не следует рассматривать как радиационные аварии, с другой стороны, подобные ситуации имеют прямое отношение к вопросам обеспечения безопасности в лучевой диагностике и подлежат учету как внештатные ситуации.

4. Обсуждение

4.1. Связь радиационных аварий и врачебных ошибок

Медицина не является точной наукой, а осложнения являются неотъемлемым риском любой процедуры или медицинского вмешательства, в том числе и при использовании ионизирующего излучения. Избыточное или неправильное медицинское облучение бесспорно может причинить вред и должно называться аварийным. Однако всегда ли аварийное облучение в медицине является врачебной ошибкой? Около 70 % всех радиационных аварий тем или иным образом связано с «человеческим» фактором. Однако далеко не всегда это связано с халатностью персонала. Природа человека подразумевает возможность ошибаться, именно поэтому важно провести черту между неизбежными неблагоприятными событиями и медицинскими ошибками. Мы не должны забывать, что вероятность наказания за возникновение неблагоприятных событий может явиться существенным сдерживающим фактором в сложных случаях лучевой терапии, интервенционных вмешательствах или проведения пункционной биопсии под контролем компьютерной томографии. Система регулирования и надзора не должна наказывать за неблагоприятные события, а должна быть направлена на выявление медицинских ошибок.

4.2. Законодательные инициативы по предупреждению ошибок и аварий в России

Особенно актуальным это становится при учете законодательной инициативы Следственного комитета России выделить в Уголовном кодексе статьи за ненадлежащее оказание медицинской помощи (медицинской услуги) и сокрытие нарушения оказания медицинской помощи [66, 67]. Начиная с сентября 2016 [68], общая правоприменительная практика в отношении врачебных ошибок претерпела существенные изменения [69]. В России проведена большая работа по усилению контроля и ужесточению наказания за халатность и врачебные ошибки, в следственных органах созданы специализированные отделы [70, 71]. В результате в медицинской общественности получили широкое обсуждение некоторые резонансные уголовные дела, возбужденные в отношении медицинских работников [72], следствием которых стали попытки в других спорных ситуациях скрыть неблагоприятные события [73]. Надо заметить, что подобная практика имеется не только в России [3]. Боязнь ответственности за совершение ошибки существенно влияет на медицину, врачи стараются выполнить инструкцию даже в ущерб пациенту. При этом вероятность судебного разбирательства по злоупотреблению служебным положением тесно связана с «выгоранием» врача [74]. В одном из американских исследований было установлено, что к 65 годам, в зависимости от специаль-

ности, 75–99 % врачей столкнутся с жалобами на медицинскую халатность [75]. При этом, в отличие от России, большинство врачей будут подвергнуты не уголовному, а гражданско-правовому преследованию, что является крайне существенным различием наших судебно-правовых систем. В настоящее время в Соединенных Штатах Америки медицинские ошибки преследуются в соответствии с деликтной системой, то есть путем денежного наказания за халатность и компенсации пострадавшим. Основываясь на понятии риска, ответственность врача за ошибку может быть застрахована, что исключено в случае уголовного преследования. С другой стороны, возможность получения материальной компенсации приводит к тому, что пациенты предъявляют исковые заявления, не понимая фундаментальных различий между неблагоприятным событием и медицинской ошибкой или различий между системными ошибками и реальной небрежностью. Это приводит к увеличению количества сутяжничества без улучшения системы здравоохранения.

4.3. Определение коренных причин. Системные ошибки

Как правило, при расследовании нарушений не пытаются установить коренные причины, приведшие к указанным событиям. Таким образом, мы подошли к еще двум очень важным понятиям: небрежность и системная ошибка. Время от времени люди невольно допускают ошибки, такие как принятие соли за сахар в кулинарии или принятие «1,5 мЗв» за «15 мкЗв» или «15 мР» при проведении радиологического исследования. Это не ошибка принятия решения, а небрежность, т.е. неотъемлемое свойство любого человека. Например медицинские работники иногда неправильно читают почерк, потому что они люди. Наказывать работников за эти ошибки неэффективно, поскольку они не являются результатом лени или халатности, а просто ошибками, которые могут совершать люди. Как правило, данные ошибки следует называть системными, потому что единственным способом избежать подобных проблем является организация адекватной системы контроля (менеджмента) качества [3]. В этом смысле наиболее эффективными являются системы контроля качества, которые признают человеческую ошибку и внедряют меры защиты от неблагоприятных ситуаций. Очень важно при рассмотрении случаев нарушений радиационной безопасности установить системные и коренные причины, приведшие к медицинской ошибке, такие как отношение руководства клиники к контролю качества, наличие специалистов в области радиационной безопасности и т.д. В России основной системной ошибкой по сути является отсутствие реально функционирующей системы контроля качества, в связи с чем, например, были отмечены случаи введения одного радиофармпрепарата взамен другого из-за одинаковой цветовой маркировки. По всей видимости, это связано с тем, что существующие системы менеджмента качества функционируют в отрыве от реальной работы персонала.

5. Выводы

Подводя предварительные итоги, следует сделать вывод, что не только в России, но и во всем мире существует огромное количество терминов для описания аварийных ситуаций, часть из которых является синонимами, а в ряде случаев одни и те же слова, употребленные в разных контекстах, могут использоваться для описания абсолютно разных событий. Часть из указанных терминов применяют непосредственно для описания ситуаций, связанных с медицинским облучением, часть – неприменима к медицинскому облучению в принципе. Обсуждая события, связанные с избыточным облучением пациентов, можно сделать вывод, что в используемой в настоящее время терминологии отсутствует систематизация и универсальность. Таким образом, во избежание путаницы, следует проявлять особую осторожность. При этом в российском законодательстве очевидно отсутствуют термины, подходящие для описания медицинского переоблучения, что делает затруднительным учет данных случаев.

5.1. По нашему мнению, первоочередной задачей для решения указанных проблем является разработка и включение в нормативную документацию терминологического глоссария, который должен не только дать определения всех ис-

пользуемых терминов, но и пояснить различия между ними и область применения каждого.

5.2. Исходя из вышеизложенного, следует сделать вывод, что существующая система учета и реагирования на радиационные аварии в медицине несовершенна и требует существенных изменений. Фактически мы не знаем реального состояния дел в отношении радиационной безопасности в медицине. Нам необходимо создать национальные системы учета и ознакомления с инцидентами, которые можно использовать для оценки наиболее распространенных точек возникновения и обнаружения ошибок. Это может помочь адаптировать усилия по повышению безопасности и нацелить на наиболее важные части рабочего процесса [76]. Более того, потенциальные ошибки могут быть предотвращены с помощью изучения инцидентов, это подчеркивает необходимость строгого систематического процесса обучения инцидентам в каждой клинике, для повышения безопасности пациентов [77].

5.3. В настоящее время в медицинском профессиональном сообществе хорошо ощущается усиливающаяся роль правоохранительных органов, при этом надзорными ведомствами не всегда правильно квалифицируются действия медицинских работников, что приводит к бездумному усилению карательных функций, а зачастую и наказанию невиновных лиц. При этом общемировая практика свидетельствует, что ужесточение наказания за ошибки не уменьшает их количества в будущем, однако негативно сказывается на безопасности в целом, так как стимулирует работников к сокрытию информации об ошибках и близких к ним ситуаций, либо приводит к отказу от лечения и диагностики в сложных случаях, бездумному выполнению инструкций и назначению избыточных диагностических манипуляций. В итоге безопасность пациентов обеспечивается за счет здоровья самих пациентов, что приводит к снижению качества медицинской помощи. Для изменения сложившегося положения дел необходимо перейти от репрессивной модели управления к превентивной, направленной на выявление, анализ и предупреждение аварийных ситуаций.

5.4. Для этого необходимо внедрить систему учета радиационных аварий в медицинской практике. Это касается не только серьезных инцидентов или несчастных случаев, но и событий, близких к аварийным. Следует создать условия для заинтересованности медицинских работников в предотвращении ошибок. Необходимо заменить поиск и наказание виновных на поощрение отличившихся, правильно работающих сотрудников. В этом вопросе полезно использовать накопленный мировой опыт по повышению культуры радиационной безопасности, который говорит о том, что обучение на примерах является одним из ключевых элементов для поддержания безопасности. Фактически, увеличение объема отчетности является признаком ориентированного на безопасность учреждения, поэтому, как это ни парадоксально, увеличение числа отчетов является показателем успеха [4]. При этом отчетность не должна становиться непосильным бременем и превращаться в основную работу медицинского персонала, она должна быть удобна, высокотехнологична и автоматизирована, необходимо использовать технологии сбора больших наборов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта [78, 79], а также включать обратную связь с конечными пользователями для создания персонализированного подхода в обеспечении радиационной безопасности пациентов. Это потребует серьезного научного подхода и широкого обсуждения, однако начинать данную работу надо уже сегодня.

5.5. Следует признать, что в настоящее время у врачей и рентгенолаборантов отсутствуют знания, опыт и время для оценки радиационной безопасности пациентов. Фактически это является результатом системной ошибки, когда на высококвалифицированных специалистов перекладываются не профильные для них функции. По мнению ряда ученых, от 85 до 98 % ошибок определяется системой, а не исполнителями [80]. Таким образом, нужны системные изменения на государственном уровне. Во многих странах данная проблема решена введением в штатное расписание диагностических и интервенционных отделений ставки медицинского физика. По всей видимости, этот путь является единственным, так как только так возможно создать систему контроля качества в радиационной безопасности, включающую регулярный

мониторинг параметров дозы облучения, систему информирования и отчетности об ошибках и отслеживания триггерных дозовых значений важных для обеспечения безопасности.

Реализация изложенных предложений позволит: 1) выявить системные ошибки в анализе рисков медицинского облучения; 2) своевременно распространять информацию об извлеченных уроках; 3) разработать и внедрить стандарты и требования по контролю качества диагностических и лечебных процедур; 4) сформировать политику здравоохранения в области обеспечения безопасности пациентов; 5) оценить эффективность принятия решений в области радиационной безопасности. Все это позволит улучшить состояние лучевой диагностики, лучевой терапии и радиационной безопасности в медицинских учреждениях территории Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Moser R.H. Diseases of Medical Progress // N. Engl. J. Med. 1956. Vol. 255. № 13. P. 606–614. DOI: 10.1056/nejm195609272551306.
2. Adverse Events, Near Misses, and Errors [Электронный ресурс] // U.S. Department of Health & Human Service the Agency for Healthcare Research and Quality Patient Safety Network Patient Safety Primer Дата обновления: January 2019 URL: https://psnet.ahrq.gov/primers/primer/34/Adverse-Events-Near-Misses-and-Errors (дата обращения: 29.01.2019).
3. Sohn D.H. Negligence, genuine error, and litigation // Int. J. General Med. 2013. Vol. 6. P. 49–56. DOI: 10.2147/IJGM.S24256.
4. Ford E.C., Evans S.B. Incident learning in radiation oncology: A review // Med. Phys. 2018. Vol. 45. P. e100-e119. DOI: 10.1002/mp.12800.
5. Institute of Medicine. 2000. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/9728.
6. Burlison J.D., Quillivan R.R., Kath L.M. et al. A multilevel analysis of U.S. hospital patient safety culture relationships with perceptions of voluntary event reporting // J. Patient Safety. 2016. Vol. 1. DOI: 10.1097/pts.0000000000000336.
7. Adverse Events in Hospitals: National Incidence among Medicare Beneficiaries // Levinson DR. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Office of the Inspector General; November 2010. Report No. OEI-06-09-00090, 81 p.
8. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // Annals of the ICRP. 2007. Vol. 37. № 2–4. P. 332.
9. Berlin L. Radiation-Induced Skin Injuries and Fluoroscopy // Amer. J. Roentgenol. 2001. Vol. 177. № 1. P. 21-25. DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770021.
10. Tsegmed U., Fahim N., Batcha A.K. et al. (2017). Accidental overexposure related to new radiation therapy technologies // J. Radiat. Oncol.. 2017. Vol. 6. № 2. P. 117–132. DOI: 10.1007/s13566-017-0309-4.
11. Coeytaux K., Bey E., Christensen D. et al. (2015). Reported radiation overexposure accidents worldwide, 1980–2013: a systematic review // PLOS ONE. 2015. Vol. 10. № 3. e0118709. DOI: 10.1371/journal.pone.0118709.
12. Cosset J., Gourmelon P. Accidents en radiothérapie: un historique. [Accidental exposures in radiotherapy: an history] [на французском] // Cancer/Radiothérapie. Vol. 6. P. 166–170. DOI: 10.1016/s1278-3218(02)00227-5.
13. Bogdaich W. Radiation Overdoses Point Up Dangers of CT Scans // The New York Times. 2009. 16 oct. P. A13 [Электронный ресурс]. URL: http://www.nytimes.com/2009/10/16/us/16radiation.html (дата обращения 29.01.2019).
14. Domino D. Court transcripts don't resolve questions in Mad River CT case / Donna Domino // AuntMinnie.com 2010. 1 July [Электронный ресурс]. URL: http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=91193 (дата обращения 29.01.2019).
15. IAEA. The Radiological Accident in Goiania. International Atomic Energy Agency, Vienna. 1998b.
16. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близнюков О.П., Зотов В.К. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки (обзор) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2010. Т. 2. № 10. [Электронный ресурс]. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/pansh2_v10.htm (дата обращения 29.01.2019).
17. Наркевич Б.Я., Ратнер Т.Г., Моисеев А.Н. Краткий словарь дискуссионных терминов по медицинской радиологии, радиационной безопасности и медицинской физике // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. №. 5. С. 55–64.
18. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы (СанПин 2.6.1.2523-09): утв. и введены в действие от 07.07.09. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 100 с.
19. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) СП 2.6.1.2612-10) зарегистрирован 11 августа 2010 г. Регистрационный № 18115. – М.: Минюст России. 2010. 82 с.
20. Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ "О радиационной безопасности населения" / "Собрание законодательства РФ", 15.01.1996. № 3, ст. 141, / "Российская газета", N 9, 17.01.1996.
21. Приказ Ростехнадзора от 15.02.2016 № 49 "Об утверждении федеральных норм и правил в области использования атомной энергии "Правила расследования и учета нарушений при эксплуатации и выводе из эксплуатации радиационных источников,

пунктов хранения радиоактивных веществ и радиоактивных отходов и обращении с радиоактивными веществами и радиоактивными отходами" (вместе с "НП-014-16. Федеральные нормы и правила..") (Зарегистрировано в Минюсте России 04.05.2016 № 41970) Текст приказа опубликован на "Официальном интернет-портале правовой информации" (www.pravo.gov.ru) 5 мая 2016 г.

22. Техногенные чрезвычайные ситуации. Термины и определения: ГОСТ Р 22.0.05-94. – М.: Изд-во стандартов. 2005. IV, 12 с.
23. Реагирование медицинских учреждений МЧС России на радиологические аварийные ситуации (методические рекомендации). Под ред. С.С. Александрина. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. 2016. 138 с.
24. Галушкин Б.А., Азаров С.Г., Багаев Н.С. и соавт. Справочник спасателя: Книга 7: Спасательные работы по ликвидации последствий радиоактивных загрязнений. – М.: ВНИИ ГОЧС. 2006. 152 с.
25. IAEA Safety Standards Series, Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency GS-R-2 Subject Classification: 0610-Accident response STI/PUB/1133. 2004. 92 pp.
26. Международное агентство по атомной энергии, Глоссарий МАГАТЭ по вопросам безопасности: терминология, используемая в области ядерной безопасности и радиационной защиты. Издание 2007 г., МАГАТЭ, Вена (2008) [Электронный ресурс]. URL: https://www.iaea.org/resources/safety-standards/safety-glossary (дата обращения 29.01.2019).
27. IAEA Fundamental Safety Principles, IAEA Safety Standards Series No. SF-1, IAEA, Vienna. 2006.
28. Common Formats [Электронный ресурс] // U.S. Department of Health & Human Service the Agency for Healthcare Research and Quality Patient Safety Organization (PSO) Program URL: https://www.pso.ahrq.gov/common (дата обращения: 29.01.2019)
29. IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3. Radiation protection and safety of radiation sources: International Basic Safety Standards. Vienna: IAEA. 2015. 477 pp. (Russian Edition).
30. Международные основные нормы безопасности для защиты от ионизирующих излучений и безопасного обращения с источниками излучения, Серия изданий по безопасности, № 115, МАГАТЭ
31. Балонов М.И., Голиков В.Ю., Звонова И.А. и соавт. Современные уровни медицинского облучения в России // Радиационная гигиена. 2015. Т. 8. № 3. С. 67–79.
32. Council Directive 2013/59/Euratom [Электронный ресурс] URL: http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj (дата обращения: 29.01.2019)
33. Nenot J.C. Radiation accidents over the last 60 years // J. Radiol. Prot. 2009. Vol. 29. P. 301–320. DOI: 10.1088/0952-4746/29/3/R01
34. Iddins C.J., Christensen D.M., Parrillo S.J. et al. Management of Ionizing Radiation Injuries and Illnesses, Part 5: Local Radiation Injury // J. Amer. Osteopath. Assoc. 2014. Vol. 114. № 11. P. 840–848. DOI: 10.7556/jaoa.2014.170
35. Kostova-Lefterova D., Vassileva J., Rehani M. Lessons from two cases of radiation induced skin injuries in fluoroscopic procedures in Bulgaria // J. Radiol. Protect. 2017. Vol. 37. № 4. P. 938–946. DOI: 10.1088/1361-6498/aa8ce7.
36. Inspection sur le thème de la radioprotection Installation: Scanographie interventionnelle Identifiant de l'inspection: INSNP-PRS-2018-1076 [Электронный ресурс] // de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) Дата обновления: 12.02.2018. URL: http://www.asn.fr/Controler/Actualites-du-controle/Lettres-de-suite-d-inspection-dans-le-domaine-medical/Inspection-suite-a-un-evenement-significatif-de-radioprotection (дата обращения: 29.01.2019).
37. Амирасланов Ю.А., Светухин А.М., Жуков А.О. и соавт. Местные лучевые поражения при эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях // Диагностическая и интервенционная радиология. 2007. Т. 1. № 2. С. 48–54.
38. Галстян И.А., Надеждина Н.М., Борисов Н.М. Лучевые поражения при применении эндоваскулярной хирургии // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 2. С. 23–29.
39. Галстян И.А., Надежина Н.М. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2012. Т. 57. №. 5. С. 31–36.
40. Галстян И.А., Надежина Н.М. Местные лучевые поражения и их отдаленные последствия // Медицина труда и промышленная экология. 2017. №. 9. С. 42–43.
41. Зурначян А.А. Лучевые поражения слизистой оболочки полости рта после радиотерапии: подходы к профилактике и лечению // Казанский мед. ж. 2015. Т. 96. №. 3. С. 397–400. [Электронный ресурс] URL: https://cyberleninka.ru/article/n/luchevye-porazheniya-slizistoy-obolochki-polosti-rta-posle-radioterapii-podhody-k-profilaktike-i-lecheniyu (дата обращения: 29.01.2019).
42. Исаев П.А. и соавт. Ранние лучевые реакции и повреждения при лечении злокачественных новообразований головы и шеи // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56. №. 5. С. 127.
43. Бардычев М.С. и соавт. Лучевые повреждения при лечении болезни Ходжкина // Российский онкол. журнал. 2003. №. 4. С. 31–32.
44. ICRP 2000. Prevention of Accidental Exposures to Patients Undergoing Radiation Therapy. ICRP Publication 86 // Annals of the ICRP. 2000. Vol. 30(3) 68. P. DOI: 10.1177/ANIB_30_3.
45. Purdy J.A., Biggs P.J., Bowers C. et al Medical accelerator safety considerations: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 35 // Med. Phys. 1993. Vol. 20. P. 1261–1275. DOI: 10.1118/1.596977.
46. NRC Report 10 CFR 35.3045 Report and notification of a medical event. [Электронный ресурс] // U.S. Nuclear Regulatory Commission URL: https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/part035/part035-3045.html (дата обращения: 29.01.2019).
47. IAEA. Voluntary reporting and learning system Safety in Radiation Oncology (SAFRON) [Электронный ресурс]

// IAEA. Radiation protection of patients — SAFRON. Дата обновления: January 2019 URL: https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Modules/login/safron-register.htm (дата обращения: 29.01.2019).
48. Greenham S., Manley S., Turnbull K. et al. Application of an incident taxonomy for radiation therapy: Analysis of five years of data from three integrated cancer centers // Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 2018. Vol. 23. № 3. P. 220–227. DOI: 10.1016/j.rpor.2018.04.002.
49. Arnold A., Delaney G.P., Cassapi L., Barton M. The use of categorized time-trend reporting of radiation oncology incidents: a proactive analytical approach to improving quality and safety over time // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 78. P. 1548–1554. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.029.
50. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований (СанПиН 2.6.1.1192-03): введены в действие от 18.02.03 г. – М.
51. Методические указания. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований (МУ 2.6.1.2944-11) – М.: Роспотребнадзор. 2011. 32 с.
52. Методические рекомендации. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. МР 2.6.1.0098-15 – М.: Роспотребнадзор. 2015. 35 с.
53. IAEA. Sub-programme on Radiation Protection of Patients Safety in Radiological Procedures (SAFRAD) [Электронный ресурс] // IAEA. Safety in Radiological Procedures (SAFRAD). Дата обновления: January 2019 URL: https://rpop.iaea.org/safrad/Default.aspx (дата обращения: 29.01.2019).
54. Martin C.J., Vassileva J., Vano E. et al. Unintended and accidental medical radiation exposures in radiology: Guidelines on investigation and prevention // J. Radiol. Protect. 2017. Vol. 37. № 4. P. 883–906. DOI: 10.1088/1361-6498/aa881e.
55. Hewitt T.A., Chreim S. Fix and forget or fix and report: a qualitative study of tensions at the front line of incident reporting // BMJ Qual. Saf. 2015. Vol. 24. № 5. P. 303–310.
56. Arnold A., Delaney G.P., Cassapi L., Barton M. The use of categorized time-trend reporting of radiation oncology incidents a proactive analytical approach to improving quality and safety over time // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 78. P. 1548–1554.
57. Mutic S., Brame R.S., Oddiraju S. et al. Event (error and near-miss) reporting and learning system for process improvement in radiation oncology // Med. Phys. 2010. Vol. 37. P. 5027–5036.
58. IAEA Safety Glossary: Terminology Used in Nuclear Safety and Radiation Protection. Revision of the IAEA Safety Glossary 2007 Edition. 2016
59. Forster A.J., Murff H.J., Peterson J.F. et al. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital // Ann. Intern. Med. 2003 Vol. 138. P. 161–167. DOI: 10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00007.
60. Itri J.N., Tappouni R.R., McEachern R.O. et. al. Fundamentals of diagnostic error in imaging // RadioGraphics. 2018. Vol. 38. № 6. P. 1845–1865. doi:10.1148/rg.2018180021.
61. Berlin L. Radiologic errors and malpractice: a blurry distinction // Amer. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189. P. 517–522. DOI: 10.2214/AJR.07.2209.
62. Brady A.P. Error and discrepancy in radiology: inevitable or avoidable? // Insights Imaging. 2016. Vol. 8. № 1. P. 171–182. DOI: 10.1007/s13244-016-0534-1.
63. Roosen J., Frans E., Wilmer A. et al. Comparison of premortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings // Mayo Clin. Proc. 2000. Vol. 75. P. 562–567.
64. Bruno M.A., Walker E.A., Abujudeh H.H. Understanding and confronting our mistakes: the epidemiology of error in radiology and strategies for error reduction // RadioGraphics. 2015. Vol. 35(6). P. 1668–1676. DOI: 10.1148/rg.2015150023
65. Merry A., McCall Smith A. Errors, Medicine, and the Law. – Cambridge, UK: Cambridge University Press 2001. P. 261.
66. Бобылев С. СК РФ подготовил в Уголовный кодекс две новые статьи о врачебных ошибках / Сергей Бобылев // Федеральное государственное унитарное предприятие «Информационное телеграфное агентство России (ИТАР-ТАСС)» 13 июля 2018 [Электронный ресурс]. URL: https://tass.ru/obschestvo/5371525 (дата обращения 29.01.2019).
67. Кондратьева И. Следственный комитет предлагает ввести для медработников отдельные статьи в УК // «Право.Ru» 13.07.2018 [Электронный ресурс]. URL: https://pravo.ru/news/204020/ (дата обращения 29.01.2019).
68. Пресс-релиз СК РФ. В СК России состоялась коллегия по вопросам расследования преступлений, связанных с некачественным оказанием медицинской помощи [Электронный ресурс]. URL: http://sledcom.ru/press/events/item/1069831 (дата обращения 29.01.2019).
69. Бастрыкин А.И. Противодействие преступлениям, совершаемым медицинскими работниками: проблемы и пути их решения // Вестник академии следственного комитета Российской Федерации. 2017. № 1 (11). С. 11–14.
70. Левкович А. В СК появится группа по расследованию ятрогенных преступлений // Деловой журнал Vademecum. 29.06.2018 [Электронный ресурс]. URL: https://vademec.ru/news/2018/06/29/aleksandru-bastrykinu-pozhalovalis-na-rassledovaniya-yatrogennykh-prestupleniy-v-regionakh/ (дата обращения 29.01.2019).
71. Серков Д., Алехина М., Звездина П. Минздрав предупреждают: в СКР появятся отделы по врачебным ошибкам // РБК 29.11.2018 [Электронный ресурс]. URL: https://www.rbc.ru/society/29/11/2018/5bffa0419a79470a75dba1be?utm_source=pushc (дата обращения 29.01.2019).
72. Пахомов А. Дело Елены Мисюриной направлено на дополнительное расследование // Деловой журнал Vademecum 07.08.2018 [Электронный ресурс]. URL: https://vademec.ru/news/2018/08/07/

delo-eleny-misyurinoy-napravleno-na-dopolnitelnoe-rassledovanie/ (дата обращения 29.01.2019).
73. Пахомов А. Расследование дела Елены Белой передано в центральный аппарат СК // Деловой журнал Vademecum 28.22.2018 [Электронный ресурс]. URL: https://vademec.ru/news/2018/11/28/rassledovanie-delo-eleny-beloy-peredano-v-tsentralnyy-apparat-sk/ (дата обращения 29.01.2019).
74. Marshall D., Tringale K., Connor M. et al. Nature of medical malpractice claims against radiation oncologists // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. Vol. 98. № 1. P. 21–30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.022.
75. Jena A.B., Seabury S., Lakdawalla D., Chandra A. Malpractice risk according to physician specialty // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 7. P. 629–36. DOI: 10.1056/NEJMsa1012370.
76. Novak A., Nyflot M.J., Ermoian R.P. et al. Targeting safety improvements through identification of incident origination and detection in a near-miss incident learning system // Med. Phys. 2016. Vol. 43. P. 2053–2062. DOI: 10.1118/1.4944739.
77. Ford E., Smith K., Harris K., Terezakis S. Prevention of a wrong-location misadministration through the use of an intradepartmental incident learning system // Med. Phys. 2012. Vol. 39. P. 6968–6971. DOI: 10.1118/1.4760774.
78. Potters L., Ford E., Evans S. et al. A systems approach using big data to improve safety and quality in radiation oncology // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016. Vol. 95. P. 885–889. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.024.
79. Whitaker T.J., Mayo C.S., Ma D.J. et al. Data collection of patient outcomes: one institution's experience // J. Radiat. Res. 2018. Vol. 59 (suppl_1). P. i19-i24.
80. Васильев А.В., Герасимова Е.Б. Формирование системы менеджмента качества кредитной организации. Под ред. Б.И. Герасимова. – Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та. 2005. 92 с.

What to Understand by Radiation Accidents and Medical Errors in Medical Radiology?

S.A. Ryzhov[1,2]

1. Central Interregional Territorial Department for Nuclear and Radiation Safety Supervision of Federal Environmental, Industrial and Nuclear Supervision Service, Moscow. E-mail: mosrg@mail.ru.
2. Association of Medical Physicists of Russia, Moscow.

Abstract

The most frequently used terms and definitions associated with radiation accidents and medical errors in medicine are considered. The main differences in terminology used in Russian and international practice are analyzed. Identified problems in the definition of the concepts of excessive medical exposure. The issues of accounting for adverse situations associated with excessive and insufficient exposure of the patient are considered. The differences between medical errors, negligence and unavoidable adverse situations of medical exposure are discussed. The possibilities of introducing near-miss terms and events close to emergency in Russia have been analyzed. Conclusions about possible solutions to the problems raised in the article. This article may be useful to radiotherapists, radiologists and medical physicists, as well as public health authorities and regulatory authorities to understand the criteria for detection and procedures in the event of radiation accidents in medical practice.

Key words: *terminology, radiation accident, accidental exposure, medical exposure, reference levels, medical negligence, system errors*

Онкологический журнал. 2019. Том 2. № 1. С. 84–90

ТРУДНОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ИНСУЛИНОМЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.А. Гранов, М.С. Тлостанова, С.В. Шаповал, С.А. Попов, Н.А. Носов, М.В. Игнатова

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tlostanovamarina@gmail.com

Реферат

Представлен клинический случай злокачественной инсулиномы поджелудочной железы. Описаны алгоритм обследования при нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта и мероприятия, проведенные на этапах госпитализации пациента. Раскрыт потенциал использования позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с новым радиофармпрепаратом ^{68}Ga-DOTA-TATE, являющимся синтетическим аналогом соматостатина, в топической диагностике инсулиномы, обнаружение которой при помощи стандартных визуализирующих методик представляло особую трудность. Публикация дополнена кратким обзором литературы.

Ключевые слова: *инсулинома, поджелудочная железа, ПЭТ/КТ, ^{68}Ga-DOTA-TATE*

Введение

Инсулинома – это редко встречающаяся нейроэндокринная опухоль (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ), исходящая из бета-клеток островков Лангерганса. Согласно последнему анализу базы данных SEER США (Surveillance, Epidemiology and End Results – выживаемость, эпидемиология и окончательные результаты), заболеваемость инсулиномами составляет 0,32 на 100 тыс. человек в год [1]. Приблизительно в 10 % случаев инсулиномы мультицентричны, в 5 % – ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН I) [2]. Учитывая преимущественно доброкачественный характер опухоли, изолированные спорадические инсулиномы у 90–95 % больных обычно излечиваются хирургическим путем (резекцией ПЖ). Злокачественные инсулиномы встречаются лишь у 10–15 % больных, при этом только треть из них обладает способностью к метастазированию. При манифестации заболевания вследствие избыточной секреции опухолью пептидного гормона инсулина у больного наблюдается развитие типичных для гипогликемической болезни клинических и лабораторных признаков, являющихся составляющими триады Уиппла [3].

Комплексная лабораторная диагностика инсулиномы включает определение основных биохимических маркеров данного заболевания, а также обязательное проведение теста с 72-часовым голоданием [4]. Морфологическая диагностика инсулином включает определение в образце ткани синаптофизина и хромогранина-А [5]. Важно отметить, что экспрессия хромогранина-А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных НЭО, при этом наличие синаптофизина необходимо для постановки диагноза. Кроме того, обязательно оценивается число митозов в 10 репрезентационных полях зрения и рассчитывается индекс пролиферативной активности Ki67 (клон MIB-1), как процент окрашенных ядер при учете 2000 опухолевых клеток в областях с максимальной пролиферативной активностью [6]. Значение индекса Ki67 служит базой для дальнейшей клинической оценки агрессивности течения заболевания и находится в прямой корреляционной зависимости с выживаемостью больных НЭО. Важно отметить тот факт, что в некоторых случаях наблюдаются существенные количественные различия Ki67-позитивных клеток в метастатических очагах и исходной опухоли.

Традиционно для топической диагностики инсулином выполняют абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). К сожалению, все эти методы

имеют не очень высокую чувствительность для выявления НЭО ПЖ. Дополнительно возможно выполнение эндоскопического УЗИ (ЭУЗИ). По данным А.В. Егорова и соавт., чувствительность УЗИ, КТ и ЭУЗИ составили 50,8, 43,3 и 85 % соответственно, а сочетание ЭУЗИ и ангиографии с артериально-стимулированным забором крови – до 96,4 % [7]. Диагностический алгоритм у больных инсулиномами предусматривает также проведение сцинтиграфии с использованием синтетического аналога соматостатина (октреотида), меченного ^{111}In (^{111}In-октреотид). Однако по данным литературы, метод позитивен лишь в 50 % случаев [8].

В последние годы во всем мире для диагностики НЭО различных локализаций все большее значение приобретает другой метод ядерной медицины – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Применение метода при данной патологии связано с внедрением ряда принципиально новых рецептор-специфичных радиофармпрепаратов (РФП), являющихся синтетическими аналогами соматостатина, меченными ^{68}Ga. В 2016 г., согласно рекомендациям Европейского общества по изучению НЭО (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS, 2016), ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина признана самой эффективной при проведении топической диагностики и оценке распространенности НЭО всех гистологических типов, за исключением инсулином. К сожалению, чувствительность данного метода у больных инсулиномами не превышает 25 % [4, 9].

Несмотря на доказанную многочисленными исследованиями низкую информативность ПЭТ/КТ в диагностике инсулином, в данной работе мы хотим продемонстрировать целесообразность ее проведения в отдельных сложных клинических ситуациях, требующих индивидуального подхода к тактике ведения пациента. Описываемый случай представляет собой клинический интерес, прежде всего, с точки зрения диагностических трудностей, возникших у нас при обследовании больной с клинико-лабораторными признаками органического гиперинсулинизма, наблюдаемого на фоне массивного метастатического поражения печени.

Клинический случай

Пациентка Ш., 48 лет в июле 2017 г. после перенесенного простудного заболевания начала отмечать появление эпизодов гипогликемических состояний, частота которых постепенно нарастала. Кроме того, пациентка предъявляла жалобы на увеличение массы тела за 3 мес на 20 кг. После очередного приступа 13.07.17 пациентка была госпитализирована в стационар в г. Бологое с диагнозом эндогенного гиперинсулинизма неясной этиологии. При КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием от 13.07.17 в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ) опухолевой патологии обнаружено не было. В то же время в правой доле печени визуализировалось массивное образование размерами 105×100×98 мм, накапливающее контрастное вещество. Заключение: новообразование правой доли печени, метастатическая природа представляется наиболее вероятной.

11.09.17 на фоне постоянной в/в инфузии 40 % глюкозы посредством инфузомата сантранспортом из региона пациентка была перевезена в Санкт-Петербург для госпитализации в эндокринологическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова. При поступлении в стационар Центра уровень глюкозы в плазме крови был снижен до 1,3 ммоль/л, значение С-пептида достигало 15,2 мг/л (референсный интервал в норме 0,78–5,19 мг/л), концентрация инсулина составляла 981,6 пмоль/л (интервал в норме 17,8–173,0 пмоль/л). Для коррекции гипогликемии было принято решение о начале терапии октреотидом по 100 мг 3 раза в день. На 3-и сут (14.09.17) после начала лечения отмечено повышение уровня инсулина до 1056,5 пмоль/л, зарегистрировано незначительное снижение С-пептида до 14,1 мг/л. В связи с отсутствием положительной динамики терапия октреотидом была признана неэффективной, препарат отменен.

12.09.17 проведена повторная КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. На компьютерных томограммах в SV, SVI, SVII, SVIII печени определялось гиподенсное образование размерами 140×150×160 мм с нечёткими контурами, имеющее неоднородную плотность за счёт наличия крупных кистозных участков в

центральных отделах, сдавливающее окружающую паренхиму печени. В артериальную фазу сканирования определялось неоднородное контрастное усиление образования до +60 HU, при этом визуализировались питающие опухоль сосуды (из правой печёночной артерии). В портальную и отстроченную фазы контрастирования плотность образования относительно окружающей печёночной паренхимы снижалась, визуализировались крупные участки пониженной плотности (участки некроза). Заключение: новообразование правой доли печени. По сравнению с данными КТ от 13.07.17 зарегистрирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров новообразования печени.

13.09.17 выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. При УЗИ в правой доле печени визуализировано крупное округлое изоэхогенное образование размерами 152×145 мм, с ровными четкими контурами, с тонким ободком по периферии, имеющее неоднородную структуру за счет множественных участков сниженной эхогенности, с умеренным перинодулярным кровотоком. Отмечалось увеличение размеров селезенки до 146×62 мм. Размеры поджелудочной железы не изменены, головка до 25 мм, тело до 14 мм, хвост до 20 мм, контуры ее четкие, ровные, вирсунгов проток не расширен, структура однородная, объемные образования не определялись. Заключение: образование правой доли печени. Гепатоспленомегалия.

При дальнейшем обследовании было установлено отсутствие отклонений от нормы значений показателей альфа-фетопротеина и ракового эмбрионального антигена. Одновременно отмечено резкое повышение в плазме крови уровня хромогранина А до 3210,10 мкг/л (в норме менее 100,00). По данным лабораторных исследований, дополнительно был установлен диагноз железодефицитной анемии тяжелой степени: гемоглобин – 63,0 г/л (в норме 120,0–140,0 г/л), гематокрит – 24,0 % (в норме 36,0–42,0), железо – 3,51 мкмоль/л (в норме 6,60–26,00). По данным фиброгастродуоденоскопии также обнаружены эндоскопические признаки анемии. Пациентка консультирована гематологом, проведены терапия препаратами железа, заместительная гемотрансфузия, на фоне которых отмечена положительная динамика.

При ректальном осмотре следов крови не обнаружено, кал обычного цвета. При фиброколоноскопии выявлена эпителиальная неоплазия сигмовидной кишки, выполнено удаление образования, взята биопсия. Гистологический диагноз: фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с незначительным отёком собственной пластинки.

21.09.2017 анамнез пациентки был обсужден на врачебном консилиуме. Принято решение от биопсии образования в печени воздержаться, перевести больную в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова МЗ РФ для проведения хирургического лечения (удаления образования печени).

Таким образом, при переводе больной 22.09.17 в наш Центр причина гиперинсулинизма у пациентки оставалась неясной. Предварительный диагноз формулировался следующим образом: злокачественная инсулинома с неуточненной локализацией (?), эктопическая автономная гиперпродукция инсулина (?), возможно, быстрорастущим образованием печени.

27.09.17 в стационаре РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова МЗ РФ перед запланированным оперативным вмешательством для оценки топографической анатомии опухоли печени, уточнения сосудистой инвазии, а также поиска злокачественной инсулиномы была выполнена диагностическая ангиография. Опухоли в поджелудочной железе, стенках желудка и двенадцатиперстной кишке не выявлено. Проведена эмболизация опухоли печени, как возможного очага эктопической автономной гиперпродукции инсулина. Значимого снижения потребности в глюкозе в постэмболизационном периоде не отмечено.

06.10.17 с целью установления локализации инсулиномы перед предстоящим оперативным вмешательством на печени выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE. Через 60 мин после в/в введения РФП с диагностической активностью 151 МБк получено изображение туловища пациентки от козелка уха до верхней трети бедра. На рис. 1а–д представлены результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE. У больной обнаружены TATE-позитивная опухоль тела поджелудочной

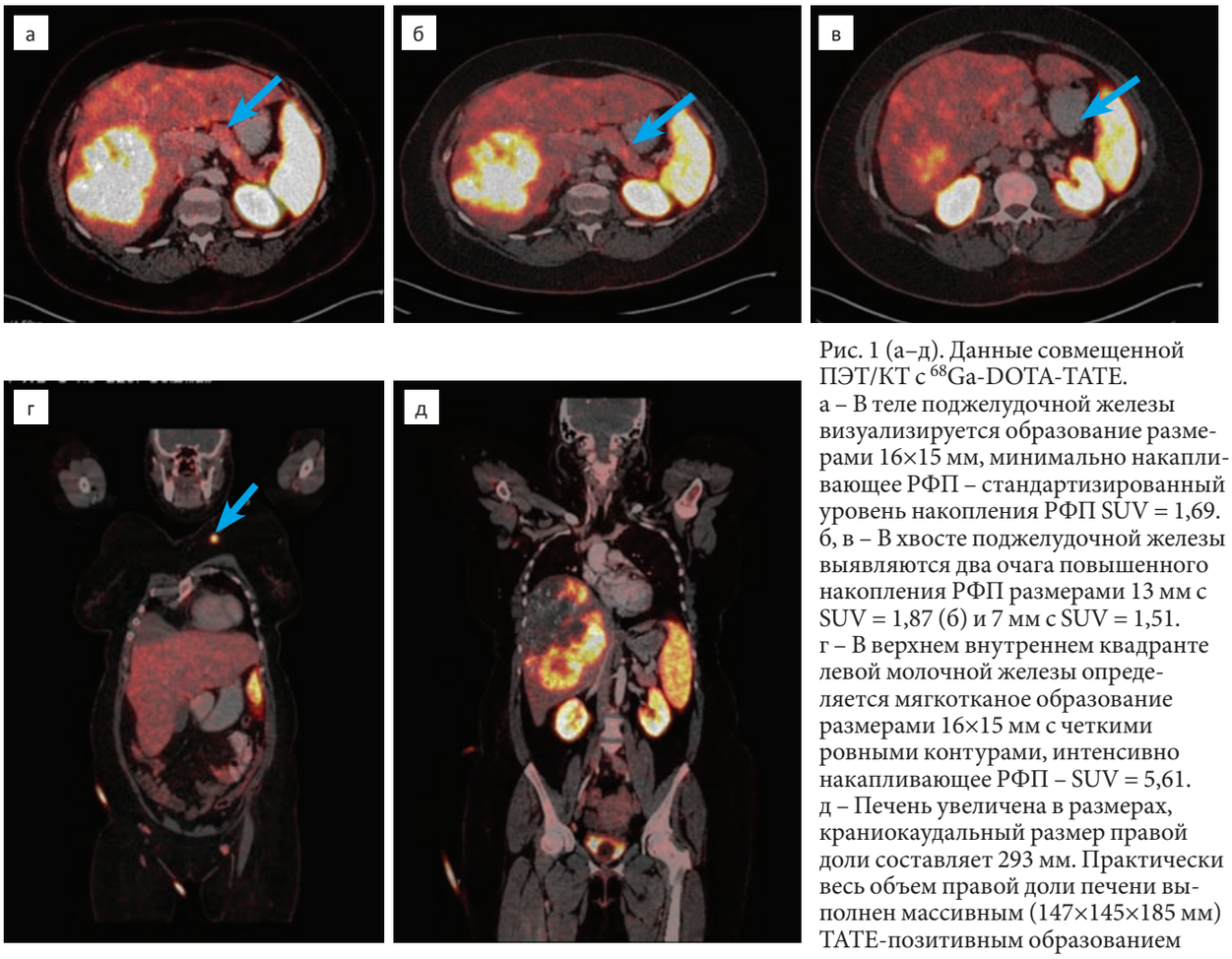


Рис. 1 (а–д). Данные совмещенной ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE.
а – В теле поджелудочной железы визуализируется образование размерами 16×15 мм, минимально накапливающее РФП – стандартизированный уровень накопления РФП SUV = 1,69.
б, в – В хвосте поджелудочной железы выявляются два очага повышенного накопления РФП размерами 13 мм с SUV = 1,87 (б) и 7 мм с SUV = 1,51.
г – В верхнем внутреннем квадранте левой молочной железы определяется мягкотканое образование размерами 16×15 мм с четкими ровными контурами, интенсивно накапливающее РФП – SUV = 5,61.
д – Печень увеличена в размерах, краниокаудальный размер правой доли составляет 293 мм. Практически весь объем правой доли печени выполнен массивным (147×145×185 мм) TATE-позитивным образованием

железы (а), два участка повышенного накопления РФП в хвосте поджелудочной железы (б), образования в правой доле печени (в) и верхнем квадранте левой молочной железы (МЖ) (г). Заключение врача-радиолога: ПЭТ/КТ-картина TATE-позитивных изменений в теле и хвосте поджелудочной железы. Метастатическое поражение правой доли печени, левой молочной железы.

09.10.2017 выполнена операция – лапаротомия, правосторонняя гемигепатэктомия, резекция опухоли тела ПЖ, резекция хвоста ПЖ, секторальная резекция левой МЖ (рис. 2–4). Послеоперационный период гладкий, раны зажили первичным натяжением, все швы сняты. 01.11.2017 в удовлетворительном состоянии пациентка выписана на амбулаторное лечение в онкологический диспансер по месту жительства.

Гистологическое заключение 25445/2017: НЭО ПЖ; ткань печени с разрастаниями НЭО

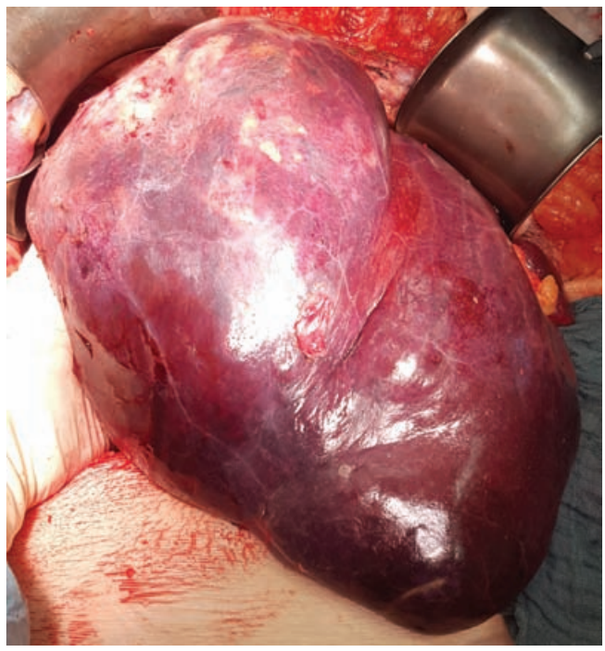


Рис. 2. Гигантская опухоль правой доли печени (макропрепарат)

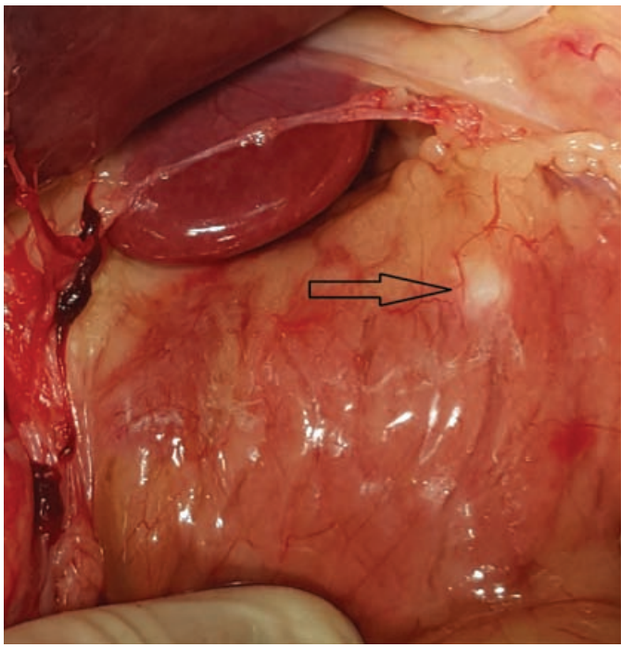


Рис. 3. Первичный очаг нейроэндокринной карциномы (инсулиномы) в теле поджелудочной железы (макропрепарат)

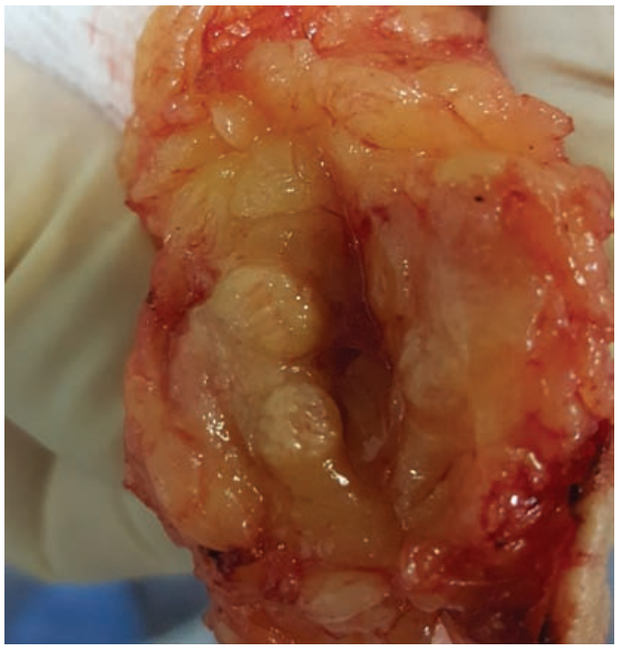


Рис. 4. Метастаз инсулиномы в молочную железу (макропрепарат)

и обширными некрозами; фиброзно-жировая ткань молочной железы с разрастаниями НЭО.

Иммуногистохимическое исследование К65/25445/2017: 1) опухоль ПЖ с экспрессией синаптофизина, хромогранина А, CD56, VIP, соматостатина, соматостатиновых рецепторов 2-го и 5-го типов; без экспрессии инсулина, гастрина, серотонина, кальцитонина, АКТГ. Ki67 – 6 % (рис. 5). Заключение: НЭО, Grade II.

2) опухоль печени с экспрессией синаптофизина, хромогранина А, CD56, VIP, соматостатина, соматостатиновых рецепторов 2 типа (в 100 % клеток опухоли) и соматостатиновых рецепторов 5 типа (в 10 % клеток опухоли), инсулина (в

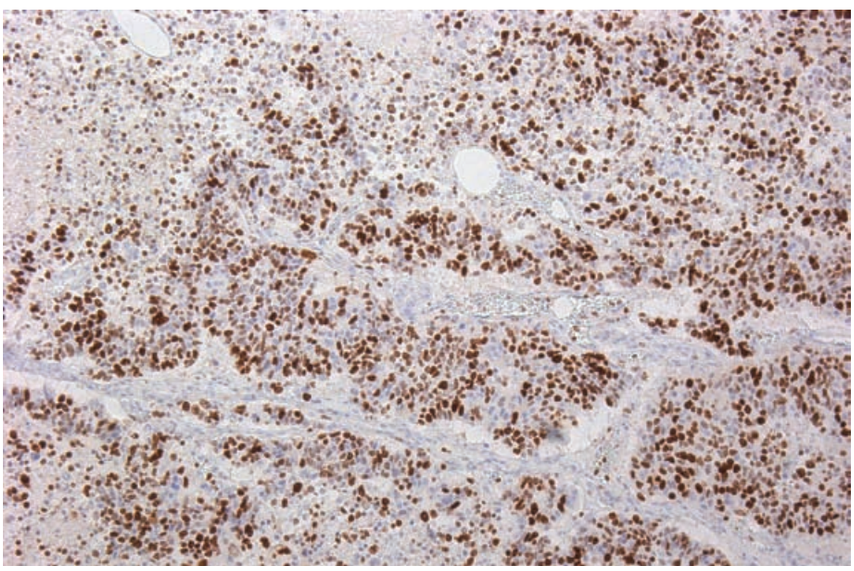


Рис. 5. Микропрепарат: экспрессия Ki-67 в поджелудочной железе. Увеличение ×10. Окраска гематоксилин-эозином

40 %), серотонина в единичных клетках. Опухоль не экспрессирует гастрин, кальциотонин, АКТГ. Ki67 – 90 %. Заключение: НЭО, Grade III.

3) опухоль в МЖ экспрессирует синаптофизин, хромогранин А, CD56, VIP, соматостатиновые рецепторы 2 и 5 типа в 100 % клеток. Инсулин не экспрессируется. Ki67 – 90 %. Заключение: НЭО, Grade III.

Окончательный диагноз: высокодифференцированная НЭО (инсулинома) тела ПЖ. Метастатическое поражение правой доли печени, левой МЖ. $pT_{1(менее\ 2\ см)}$, $N_0M_{1(hepar,\ brest)}$, Grade $2_{(ki67\ 6\ \%)}$. Стадия IV.

Осложнения: эндогенный гиперинсулинизм. Ожирение III степени.

Сопутствующая патология: железодефицитная анемия средней степени. Хроническая ишемия головного мозга 2 степени. Хронический геморрой 1–2 степени. Узлы щитовидной железы. Эутиреоз. Эпителиальная неоплазия сигмовидной кишки 0–Is типа.

Обсуждение

Выше был изложен анамнез заболевания больной злокачественной инсулиномой тела ПЖ с метастазами в МЖ и печень. Наш интерес к данному клиническому случаю обусловлен следующими причинами: редкой встречаемостью злокачественных инсулином, трудностями топической диагностики первичной опухоли, с которыми мы столкнулись при комплексном обследовании пациентки, а также желание продемонстрировать диагностические возможности ПЭТ/КТ с современным рецептор-специфичным РФП – ^{68}Ga-DOTA-TATE. Типичность клинико-лабораторных проявлений гипогликемической болезни, а также обнаружение в правой доле печени массивного образования позволили в достаточно короткие сроки правильно предположить наличие у больной инсулиномы, причем имеющей злокачественный характер.

Однако после выполнения обязательных диагностических процедур (УЗИ, КТ, ангиографии), локализация первичного образования оставалась не установленной. Хорошее оснащение нашего Центра позволило до операции на печени провести ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE.

По данным проведенного исследования была установлена локализация злокачественной инсулиномы, подтвержден вторичный характер образования в правой доле печени, а также обнаружена еще одна метастатическая опухоль, располагающаяся в левой МЖ. Локализация последней оказалась для нас совершенно неожиданной. В литературе также имеются лишь единичные сообщения о случаях выявления первичных НЭО или их метастазов в МЖ [11].

По нашему мнению, пользу от дополнительной диагностической информации, которую мы получили после выполнения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE на дооперационном этапе у данной пациентки, трудно переоценить. В нашем случае результаты ПЭТ/КТ оказали решающее значение при определении объема оперативного вмешательства. Помимо запланированной до ПЭТ/КТ правосторонней гемигепатэктомии, пациентке также были выполнены дистальная резекция ПЖ и секторальная резекция левой МЖ. Ожидаем, что радикализм операции в данной клинической ситуации положительно повлияет на дальнейшее течение заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Halfdanarson T.R., Rabe K.G., Rubin J. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival // Ann. Oncology. 2008. Vol. 19. P. 1727–1733.
2. Öberg K., Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas // Best Practice & Research Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 19. P. 753–781.
3. Клиническая эндокринология. Руководство. 3-е изд. Под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 2002. 576 с.
4. Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. ENETS Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site // Neuroendocrinology. 2016. Vol. 103. P. 172–185.
5. de Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y. et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma // Neuroendocrinology. 2006. Vol. 84. P. 183–188.

6. Lloyd R.V. Utility of Ki-67 as a prognostic marker in pancreatic endocrine neoplasms // Amer. J. Clin. Pathol. 1998. Vol. 109. P. 245–247.
7. Egorov A.V. Factors determining the immediate results of surgical treatment of insulin producing pancreatic tumors // In: Modern Aspects of Surgical Endocrinology. Smolensk. 2002. P. 192–194.
8. Kwekkeboom D.J., Krenning E.P. Somatostatin receptor imaging // Sem. Nucl. Med. 2002. Vol. 32. № 2. P. 84–91.
9. Virgolini I., Gabriel M., Kroiss A., von Guggenberg E. Current knowledge on the sensitivity of the ^{68}Ga-somatostatin receptor positron emission tomography and the SUV_{max} reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. Vol. 43. № 11. P. 2072–2083.
10. Xu C., Zhang H. somatostatin receptor based imaging and radionuclide therapy // Biomed. Res. Int. 2015. P. 917968.
11. Kaklamanos I.G., Bathe O.F., Sfakianakis G.N., Nadji M. Malignant Insulinoma Metastatic to the Breast // Endocrinologist. 2000. Vol. 10. P. 211–212.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Difficulties in Topical Diagnosis of Malignant Insulinoma (Clinical Case)

D.A. Granov, M.S. Tlostanova, S.V. Shapoval, S.A. Popov, N.A. Nosov, M.V. Ignatova

A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, S.-Petersburg, Russia.
E-mail: tlostanovamarina@gmail.com.

Abstract

We demonstrate the clinical case of malignant pancreatic insulinoma. The diagnostic algorythm in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and measures, taken on different stages of treatment, are described. We show the potential of ^{68}Ga-DOTA-TATE positron-emission tomography combined with computed tomography in locating insulinoma, which is very difficult to find, using standart visualisation techniques. ^{68}Ga-DOTA-TATE is a new radiotracer, synthetic somatostatin analogue. The article comes with a short literature review.

Key words: *insulinoma, pancreas, PET / CT, ^{68}Ga-DOTA-TATE*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.А. Стародубцева, Ж.А. Старцева, С.Г. Афанасьев, И.А. Милойчикова, Н.Д. Тургунова, А.В. Августинович, П.В. Суркова, А.В. Усова

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск. E-mail: d.a-yushkova@mail.ru.

Реферат

Кратко проанализирован опыт эффективного использования сочетанной лучевой терапии в комбинированном лечении дистального местнораспространенного рака прямой кишки. На примере представленного клинического случая показано, что применение предлагаемого метода в качестве компонента комбинированного лечения больных раком прямой кишки позволяет повысить процент органосохраняющих операций, и как следствие, ускорить процесс реабилитации и повысить уровень жизни больных данной категории.

Ключевые слова: *рак прямой кишки, сочетанная лучевая терапия, комбинированное лечение, радиомодификация*

Введение

Рак прямой кишки относится к группе лидирующих онкологических заболеваний по своей распространенности и смертности. Так, по последним данным в Российской Федерации рак прямой кишки уверенно занимает седьмую позицию у больных со злокачественными новообразованиями [1]. При этом показатели смертности от опухолей данной нозологии имеют тенденцию к снижению. Одной из причин является современный мультидисциплинарный подход к лечению. Лучевая или химиолучевая терапия при различных методиках фракционирования убедительно доказывает свою целесообразность [2]. В связи с этим, одним из приоритетных направлений является разработка методик комбинированного и комплексного лечения рака прямой кишки.

Исходя из анализа литературных источников, основной целью лечения больных раком прямой кишки является полное выздоровление с сохранением функции управляемой дефекации при улучшении качества жизни пациентов. Особую трудность вызывает лечение больных с опухолевым поражением нижнеампулярного отдела прямой кишки, на долю которого приходится основная часть всех случаев заболевания [3, 4]. Работы последних лет убеждают, что использование предоперационной лучевой терапии с различными радиомодификаторами способствует уменьшению размеров первичной опухоли и, тем самым, расширяет показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций. К тому же, воздействие ионизирующего излучения на опухолевые клетки снижает вероятность диссеминации жизнеспособных клеток во время операции [5–10]. Спорным остается вопрос о выборе способа фракционирования и суммарной дозы предоперационного облучения [11, 12].

Материал и методы

В 2011 г. на базе НИИ онкологии ТНИМЦ проводилась клиническая апробация метода предоперационной химиолучевой терапии с использованием нестандартного курса сочетанной лучевой терапии (дистанционной и внутриполостной) и капецитабина в качестве радиосенсибилизатора (патент РФ № 2599043).

На первом этапе всем пациентам выполнялась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования: РОД 2,0 Гр, 5 раз в неделю, на фоне радиосенсибилизации капецитабином в дозе 825 мг/м^2 по 2 р/сутки в дни проведения лучевой терапии до СОД 40,0 Гр. Облучение проводилось на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox. После планового перерыва длительностью 14 дней осуществлялась оценка эффекта лечения, по результатам которой определялась дальнейшая тактика. При локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки пациент проводилась внутриполостная лучевая терапия на гамма-терапевтическом аппарате MultiSourse HDR в режиме РОД 3,0 Гр до СОД 15 Гр на фоне приема капецитабина в прежних дозировках. Данная методика химиолучевой терапии способствовала выполнению большего числа сфинктеросохраняющих операций и была расценена как эффективный метод лечения [13].

В настоящем сообщении приводим клинический случай эффективного использования сочетанной лучевой терапии в комбинированном лечении нижнеампулярного рака прямой кишки.

Пациент Б., обратился в онкологическую клинику Томского НИМЦ в 2012 г. с жалобами на появление слизи и прожилок крови в стуле. При выполнении фиброколоноскопии (13.09.2012) была обнаружена опухоль нижнеампулярного отдела прямой кишки (по заднеправой стенке 2,5–3 см), дивертикулез толстой кишки. По данным гистологического исследования биопсийного материала №22905 – 08/12 – аденокарцинома умеренной степени дифференцировки. При выполнении обследования органов брюшной полости на магнитно-резонансном томографе Essenza (Siemens) 1,5 Тл (05.10.2012) – картина соответствовала опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки с признаками инфильтрации параректальной клетчатки и вовлечением в процесс мышцы, поднимающей задний проход справа. Признаки метастатического поражения параректальных лимфоузлов и лимфоузлов по ходу верхней прямокишечной артерии (рис. 1).

По результатам комплексного обследования больному был выставлен следующий диагноз: рак нижнеампулярного отдела прямой кишки II $T_3N_xM_x$ (7-е издание 2010 г.). Принято решение о проведении комбинированного лечения с использованием химиолучевой терапии.

На первом этапе пациенту проводился расщепленный курс сочетанной лучевой терапии на область опухоли прямой кишки и параректальной клетчатки на фоне радиосенсибилизации капецитабином 825 мг/м^2 2 раза в сутки в дни облучения. В рамках предлучевой топометрической подготовки, на спиральном компьютерном томографе Somatom Emotion 6 (Siemens) была выполнена разметка. Положение

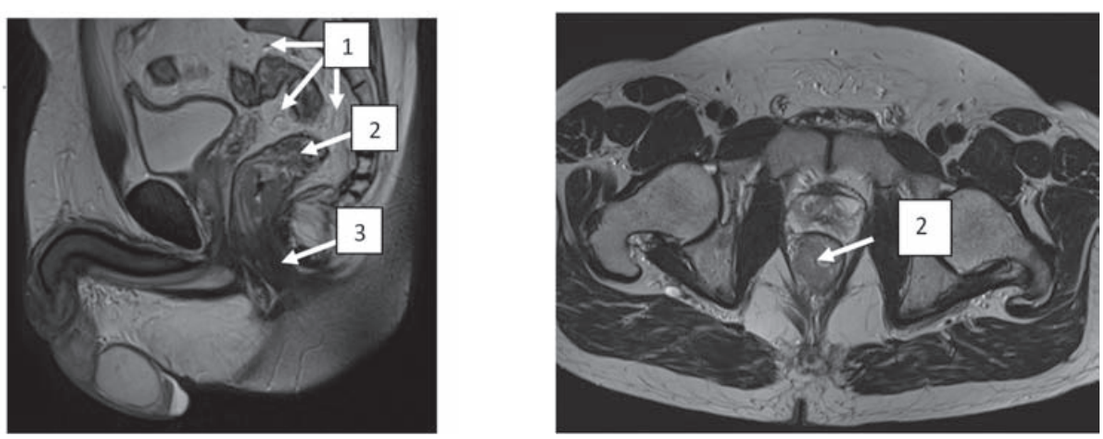


Рис. 1. МРТ органов малого таза до лечения. 1 – метастатическое поражение лимфоузлов; 2 – опухоль прямой кишки; 3 – анальный сфинктер

тела при этом горизонтальное, лежа на спине, руки на груди, при наполненном мочевом пузыре. Границами области КТ-сканирования послужили: верхняя – тело позвонка L2, нижняя – на 5 см ниже анального края.

Планирование лучевой терапии осуществлялось на дозиметрической системе XIO. Весь объем опухоли, определяемый по данным обследования, и регионарные лимфоузлы (параректальные, пресакральные и внутренние подвздошные) вошли в таргетный объем. Верхняя граница поля облучения – на уровне позвонков L5 – S1. Нижняя граница поля облучения – на 2 см ниже дистального края первичной опухоли (рис. 2). Дистанционный этап сочетанной лучевой терапии проводился на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox. Облучение выполнялось в режиме стандартного фракционирования дозы, 5 раз в неделю на фоне радиомодификации капецитабином в дозе 825 мг/м^2 × 2 р/сутки в дни проведения лучевой терапии до СОД 40,0 Гр.

Для оценки эффекта пациенту была выполнена контрольная МРТ (16.12.2012), при которой были выявлены признаки остаточной опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки с постлучевыми изменениями, признаки метастатического поражения параректальных лимфоузлов. В сравнении с предыдущими данными МРТ (05.10.2012) диагностирована значительная положительная динамика в виде уменьшения как размеров образования, так и параректальных лимфоузлов (рис. 3).

На втором этапе проводилась внутриполостная лучевая терапия (РОД 3,0 Гр, кратность 2 сеанса в неделю, всего 5 сеансов, СОД 15,0 Гр) на гамма-терапевтическом аппарате MultiSourse UDR. Пациент удовлетворительно перенес лучевую терапию (общая СОД 55,0 Гр), однако после окончания курса облучения отмечались явления лучевого ректита I степени по шкале RTOG/EORTC. Через 6 нед при повторном инструментальном обследовании (эндоскопическая ультрасонография прямой кишки (09.01.2013): стенка кишки равномерно семислойная, дифференцировка по слоям сохранена, в нижнеампулярном отделе прямой кишки вблизи Z-линии

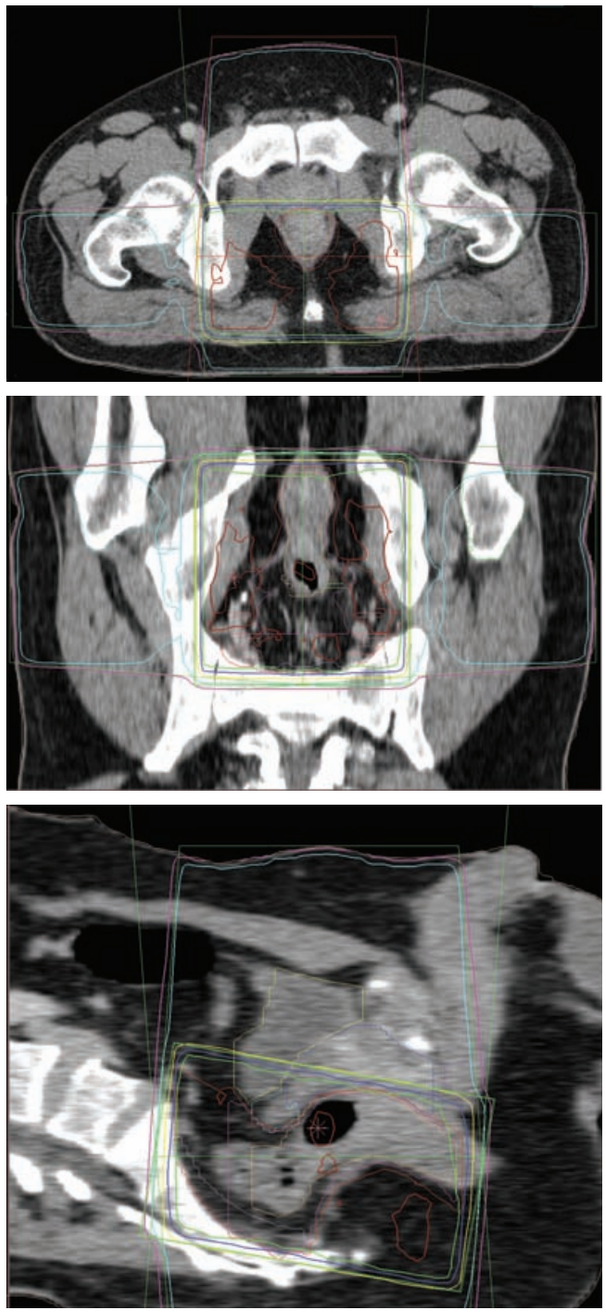


Рис. 2. Дозиметрическое планирование на системе XIO

слизистый и подслизистый слои утолщены до 5 мм, гиперэхогенной фиброзной структуры. Диаметр измененной стенки до 20 мм, мышечный слой сохранен. На момент осмотра – выраженный фиброз, инфильтрация по всем слоям незначительная. Стенка анального канала с четкой дифференцировкой, сфинктеры сохранены.

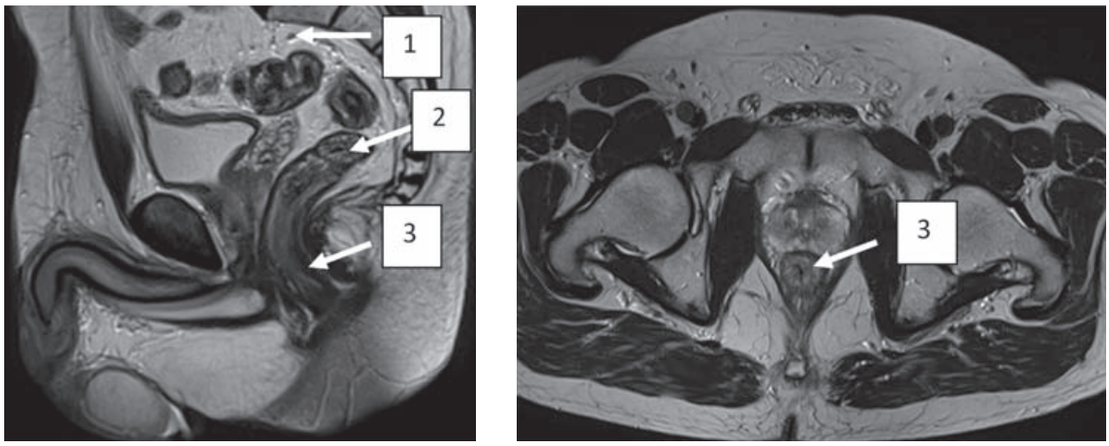


Рис. 3. МРТ органов малого таза на СОД 40,0 Гр. 1 – метастатическое поражение лимфоузлов; 2 – опухоль прямой кишки; 3 – анальный сфинктер

Больной был осмотрен хирургом абдоминального отделения НИИ онкологии ТНИМЦ. При пальцевом ректальном исследовании опухоль не определялась. Учитывая данные инструментальных исследований (эндоскопия, МРТ), принято решение о трансанальной резекции, хотя первоначально пациенту планировалась экстирпация прямой кишки. Таким образом, химиолучевая терапия позволила избежать органоуносящей операции, а, следовательно, улучшила качество жизни пациента. Хирургический этап лечения выполнен 16.01.2013 в объеме трансанального иссечения остаточного образования нижнеампулярного отдела прямой кишки под спинномозговой анестезией. При гистологическом исследовании операционного материала №648-657/13: клетки опухоли отсутствуют, хроническое воспаление с участками склероза, неравномерной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, небольшими участками грануляционной ткани.

Пациент выписан под динамическое наблюдение. По данным последнего МРТ органов малого таза (01.06.2017), отмечаются признаки послеоперационных и постлучевых изменений анального канала и нижнеампулярного отдела прямой кишки, подвздошная и паховая лимфаденопатия, стабилизация процесса (рис. 4).

При последнем контрольном исследовании пациенту была выполнена видеоколоноскопия (29.05.2018), на которой в нижнеампулярном отделе определялся белесоватый рубец с нечеткими контурами, слизистая по периферии с упорядоченным рисунком. На слизистой выявлены умеренно расширенные сосуды. В анальном канале увеличенные геморроидальные узлы, слизистая над ними гиперемирована, с расширенными извитыми сосудами. Заключение: рак прямой кишки, состояние после комбинированного лечения. Лучевая ректопатия.

Результаты и обсуждение

Использование методики химиолучевой терапии на основе проведения расщепленного курса сочетанной лучевой терапии с использованием внутриполостного облучения позволило расценивать разработанную программу как эффективный и безопасный метод лечения. При окончательной оценке результатов сочетанной химиолучевой терапии, у 7 (21,8 %) из 32 пациентов зарегистрирована полная, морфологически подтвержденная, регрессия опухоли, и этим больным хирургический этап не выполнялся. При динамическом наблюдении в течение 6–24 мес признаков продолженного роста опухоли отмечено не было. У остальных 25 (78,2 %) пациентов основной подгруппы зафиксирован эффект в виде частичной регрессии первичной опухоли более 50 %, что потребовало хирургического этапа лечения [13].

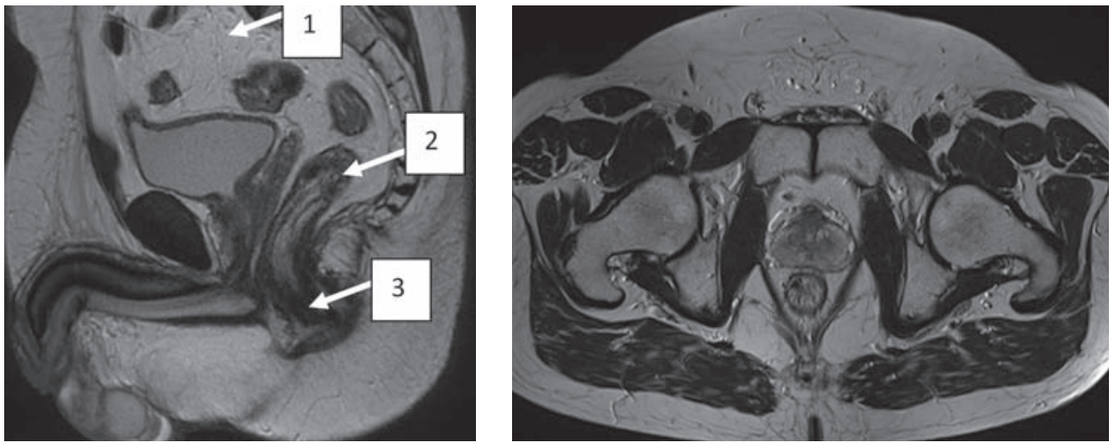


Рис. 4. МРТ при контрольном осмотре через 5 лет. 1 – метастатическое поражение лимфоузлов; 2 – опухоль прямой кишки; 3 – анальный сфинктер

После химиолучевой терапии, по данным разных авторов, полный патоморфологический ответ регистрируется в 8–30 % случаев при отсутствии остаточных признаков опухоли [14]. Одним из примеров могут служить исследования, проведенные группой бразильских ученых. При сравнении 2 групп пациентов – с неполным клиническим ответом, которым выполняли радикальные резекции, и с полным клиническим ответом, в отношении которых велось динамическое наблюдение, – было показано, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 88 и 83 % соответственно в 1-й группе и 100 и 92 % во 2-й. При этом частота локальных рецидивов составила 11 % в группе полного клинического ответа [14–16].

Заключение

Таким образом, полученные результаты лечения больных раком прямой кишки с использованием расщепленного пролонгированного курса лучевой терапии и капецитабина в качестве радиосенсибилизатора позволяют расценивать разработанную программу как эффективный и безопасный метод лечения. Внутриполостное облучение может быть рекомендовано на втором этапе предоперационной лучевой терапии при опухолевом поражении нижнеампулярного отдела прямой кишки. Проведение пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций. Разработанный метод отличается удовлетворительной переносимостью и не ухудшает течение хирургического этапа комбинированного лечения.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена «НМИРЦ» Минздрава России. 236 с.
2. Черниченко М.А., Сидоров Д.В., Бойко А.В. Лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки: современное состояние проблемы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. № 1. С. 84–90.
3. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С. и соавт. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сибирский онкол. журнал. 2012. № 6. С. 5–12.
4. Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморадиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор) // Сибирский онкол. журнал. 2018. Т. 17. №2. С. 89–94. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.
5. Perez K., Safran H., Sikov W. et al. Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: the Brown University Oncology Group CONTRE study // Amer. J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 40. № 3. P. 283–287. DOI: 10.1097/COC.0000000000000149.

6. Расулов А.О., Гордеев С.С., Иванов В.А. и соавт. Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции в лечение рака прямой кишки: исследования II фазы // Онкол. колопроктология. 2016. Т. 6. № 4. С. 24–30. DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30.
8. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю. и соавт. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки // Сибирский онкол. журнал. 2016. Т. 15. № 1. С. 5–10. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-5-10.
8. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В. Ткачев С.И. и соавт. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неоадъювантной термохимиолучевой терапии // Онкол. колопроктология. 2014. № 3. С. 23–28. DOI: 10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28.
13. Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А. Комбинированное лечение местно-распространенного рака прямой кишки с использованием нестандартного курса сочетанной лучевой терапии // Онкохирургия. 2011. Т. 3. № 2. P. 67–68.
11. Jong Hoon Kim. Controversial issues in radiotherapy for rectal cancer: a systematic review // Radiat. Oncol. J. 2017. Vol. 35. № 4. P. 295–305. DOI: 10.3857/roj.2017.00395.
9. Häfnera M.F., Debusa J. Radiotherapy for colorectal cancer: current standards and future perspectives // Visc. Med. 2016 Vol. 32. № 3. P. 172–177. DOI: 10.1159/000446486
12. Rödel C., Trojan J., Bechstein W.O., Woeste G. Neoadjuvant short- or long-term radio(chemo)therapy for rectal cancer: how and who should be treated? // Dig. Dis. 2012. Vol. 30. Suppl. 2. P. 102–108. DOI: 10.1159/000342038
10. Cerezo L., Ciria J. P. Current treatment of rectal cancer adapted to the individual patient // Rep. Practical Oncol. & Radiother. 2013. Vol. 18. № 6. P. 353–362. DOI: 10.1016/j.rpor.2013.08.005
14. Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshim I. et al. Patterns of failure and survival for non-operative treatment of stage 0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy // J. Gastrointest. Surg. 2006. Vol. 10. P. 1319–1329.
15. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results // Ann. Surg. 2004. Vol. 240. № 4. P. 711–717.
16. Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., Sao Juliano G.P. et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. Vol. 88. № 4. P. 822–828. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.

CLINICAL CASES

The Case of Combined Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer

D.A. Starodubtseva, Zh.A. Startseva, S.G. Afanasyev, I.A. Miloucheva, N.D. Turgunov, V.A. Avgustinovich, V.P. Surkova, A.V. Usova

Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.
E-mail: d.a-yushkova@mail.ru

Abstract

This report presents the experience of effective use of combined radiation therapy in the combined treatment of distal locally advanced rectal cancer. The use of the proposed method as a component of the combined treatment of patients with rectal cancer, can increase the percentage of organ-preserving operations, as a consequence, to accelerate the process of rehabilitation and improve the standard of living, this category of patients.

Key words: *rectal cancer, combined radiation therapy, combined treatment, radiomodification, radiation therapy,*

II ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ОНКОРАДИОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»

Подведены итоги II Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия».

15–16 февраля 2019 года в Москве с успехом прошёл II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия», который собрал более 1100 рентгенологов, радиологов, специалистов рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, онкологов, медицинских физиков, лучевых терапевтов и технических специалистов.

Организаторы конгресса:

– Научный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина;
– Российское общество рентгенологов и радиологов;
– Ассоциация онкологов России;
– Санкт-Петербургское радиологическое общество;
– Российское общество интервенционных онкорадиологов;
– Ассоциация «Национальный центр онкорадиологической компетенции»;
– Онкологическое общество молекулярной визуализации;
– Ассоциация медицинских физиков России;
– Общество ядерной медицины;
– Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине.

Президент Конгресса – профессор И.Е. Тюрин.

Председатель оргкомитета – академик РАН, профессор Б.И. Долгушин.

Онкорадиология находится на передовых рубежах российской медицины, опираясь как на многолетний накопленный опыт, так и на новые технологии и лечебно-диагностические подходы, что предъявляет высочайшие требования к компетенции специалистов. Состоявшийся II Всероссийский научно-обра-

Открытие конгресса. И.С. Стилиди, Б.И.Долгушин, И.Е.Тюрин, G. Limouris

Открытие конгресса

зовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» продемонстрировал большое стремление слушателей к расширению своего кругозора. В течение двух дней в 10 залах гостиницы Holiday Inn Moscow Sokolniki, проходили школы, научно-практические конференции, круглые столы, на которых более 300 лекторов представили свои доклады. Рентгенологи, радиологи, специалисты рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, онкологи, медицинские физики и лучевые терапевты собрались, чтобы повысить уровень своих профессиональных навыков, поделиться накопленным опытом.

В программу мероприятия были включены школы «Стандарты лучевой диагностики в

VI международная научно-практическая конференция «ПЭТ в онкологии».
И.С. Романов, М.Б. Долгушин, J. Arbizu

онкологии», «Интервенционная радиология в онкологии», «Лучевые методы в диагностике и лечении онкологических заболеваний ЖКТ», «Урогенитальная радиология», школа памяти проф. С.В. Ширяева «ОФЭКТ/КТ в онкологии», ряд школ по лучевой диагностике, брахитерапии и др., позволяющих получить и систематизировать как базовые, так и углублённые знания, необходимые для повседневной практики.

В рамках конгресса состоялись традиционные ежегодные научно-практические конференции и круглые столы:

– «Лучевая терапия в онкологии»;
– VI международная конференция «ПЭТ в онкологии»;
– II конференция памяти проф. С.А. Бальтера «Ультразвуковая диагностика в онкологии»;
– «Медицинская физика в онкологии»;
– «Радионуклидная терапия в онкологии»;
– «Экспериментальные исследования в лучевой диагностике и терапии опухолей».

За два дня интенсивной работы участники проанализировали инновации в медицине, расставили акценты и приоритеты развития, обсудили наиболее актуальные проблемы повышения качества оказания медицинской помощи пациентам. Были организованы отдельные секции для технических специалистов ПЭТ и радиационных технологов. В течение всего времени Конгресса работала выставка медицинской техники, технологий, инструментария и расходных материалов.

Также в рамках мероприятия прошла Всероссийская олимпиада по лучевой диагностике для ординаторов, дающая возможность обучающимся проверить и продемонстрировать накопленный опыт по специальности, совершенствовать навыки клинического мышления и умения выступать перед аудиторией. Конгресс объединил специалистов из разных регионов России, позволил наладить контакты с коллегами из других стран и укрепить связи внутри медицинского сообщества.

Уже началась подготовка к следующему III Всероссийскому научно-образовательному конгрессу с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия», который состоится в феврале 2020 г. в Москве. Мы ждём Ваших идей и надеемся на активное участие в работе предстоящего Конгресса!

Всероссийская олимпиада для ординаторов по лучевой диагностике

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ С.В. ШИРЯЕВА

Коллектив НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с глубоким прискорбием сообщает, что 30 января 2019 г. на 65 году жизни скоропостижно скончался Ширяев Сергей Вадимович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Сергей Вадимович окончил в 1977 г. 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и по распределению был направлен в ВОНЦ АМН СССР, где до августа 1978 г. работал в должности старшего лаборанта в лаборатории канцерогенных веществ. В 1980 г. окончил клиническую ординатуру по специальности онкология (медицинская радиология). С 1980 по 1987 гг. работал в должности старшего лаборанта лаборатории радиоизотопной диагностики. С 1980 по 1984 гг. проходил обучение в заочной аспирантуре ВОНЦ, в 1985 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Радионуклидная диагностика поражения лимфатической системы у детей, больных лимфогранулематозом». С 1987 по 1989 гг. – научный сотрудник, а с 1989 по 1992 гг. – старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики. В июне 1992 г. был избран по конкурсу на должность заведующего лабораторией радиоизотопной диагностики, которую и возглавлял до настоящего времени. В 2009 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Эмиссионная томография в комплексной диагностике опухолевых поражений печени».

Вся практическая и научная деятельность Сергея Вадимовича была направлена на разработку и клиническое применение новых радионуклидных методик обследования и лечения онкологических больных. Под его руководством и при непосредственном участии были проведены клинические испытания новых радиофармпрепаратов.

Сергей Вадимович пользовался заслуженным авторитетом как высокопрофессиональный специалист и эрудированный ученый среди коллег в России и за рубежом, он автор более 170 научных работ, руководитель 7 диссертаций. Сергей Вадимович был блистательным лектором, увлечённостью работой привлекал интерес многих коллег к своему делу.

Возглавляя лабораторию в течение 27 лет, Сергей Вадимович сумел сохранить и умножить ее научный потенциал, заслужив уважение сотрудников как требовательный и справедливый руководитель.

Светлая память о Сергее Вадимовиче навсегда сохранится в сердцах его сотрудников, коллег и друзей.

Коллектив НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России