

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

№ 2

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 онкорadiологов», 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. Буйденков (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. Сеницын (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)

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 17.06.2019.
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, Eletskaaya 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)

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)

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. Buydenkov (Moscow)
O.I. Okhotnikov (Kursk)

Editorial Council:

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

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)

Experimental Radiology

E.Yu. Grigorieva (Moscow)

Medical Physics and Radiation Safety

V.S. Skuridin (Tomsk)

Clinical Oncology

A.D. Kaprin (Moscow)
E.L. Choyzonov (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 17.06.2019.
Free price.
Format 60×88/8. Offset printing.
12.5 sh.
Circulation of 500 copies

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

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика • лучевая терапия

СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2019

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Стереотаксическая лучевая терапия у больных раком легкого I–IIa стадии

Т.Н. Борисова, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев,
С.Б. Алиева, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская,
С.М. Иванов, С.С. Герасимов, К.К. Лактионов,
В.В. Бредер, Н.А. Мещерякова, Д.Т. Маринов,
А.А. Федорова

5

Протоны и фотоны в лучевой терапии метастатического поражения головного мозга

А.В. Назаренко, А.А. Вайнсон, Е.В. Соловьева

16

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

Рентгенорадиологический контроль состояния ревааскуляризированных аутотрансплантатов методом гибридной технологии ОФЭКТ/КТ

А.Д. Рыжков, А.М. Мудунов, В.А. Соболевский,
М. Бектемиров, А.С. Крылов, В.Ю. Ивашков,
С.М. Каспшик

20

Контроль химиотерапевтической перфузии изолированной конечности у больных меланомой или саркомой мягких тканей

Б.Я. Наркевич, С.В. Ширяев, И.В. Лагутина,
Ю.В. Буйденко, Т.К. Харатишвили,
Н.С. Петроченко

28

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Роль МРТ-визуализации при брахитерапии рака шейки матки: методические аспекты

О.А. Кравец, А.В. Дубинина, Е.В. Тарачкова,
О.В. Козлов, Е.А. Романова

36

Результаты применения рентгеноконтрастного вещества йопамидол у больных с метастазами колоректального рака в печени

К.А. Романова, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков,
Е.С. Колобанова

45

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Современная диагностическая визуализация в оценке поздних осложнений лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала

В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко,
Е.В. Тимошкина, Д.С. Романов

50

Особенности стадирования воротной холангиокарциномы (опухоли Клатскина)

Е.С. Макаров, М.И. Нечушкин, И.А. Гладилина,
В.А. Вишневский, Н.Р. Молодикова

57

МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Бор-нейтронозахватная терапия злокачественных опухолей: основы, история и текущее состояние

С.Ю. Таскаев

66

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Некроз стенки мочевого пузыря после билатеральной суперселективной эмболизации ветвей внутренней подвздошной артерии для коррекции неконтролируемой гематурии из опухоли мочевого пузыря

А.А. Тарханов, С.А. Дружин, Р.Т. Шахбазян,
Г. Бартал

84

ПЭТ/КТ в диагностике смешанного гепатохолангиоцеллюлярного рака. Клиническое наблюдение

П.Е. Тулин, М.Б. Долгушин, А.А. Оджарова,
Б.М. Медведева

92

ONCOLOGICAL JOURNAL

radiation diagnosis • radiation therapy

CONTENTS № 2 – 2019

RADIATION THERAPY

Stereotaxic Radiotherapy of Patients with Lung Cancer Stage I–IIa

T.N. Borisova, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, S.B. Alieva, O.P. Trofimova, V.V. Glebovskaya, S.M. Ivanov, S.S. Gerasimov, K.K. Laktionov, V.V. Breder, N.A. Meshcheryakova, D.T. Marinov, A.A. Fedorova

5

Protons and Photons for Radiotherapy of Brain Metastases

A.V. Nazarenko, A.A. Wainson, E.V. Solovieva

16

NUCLEAR MEDICINE

Radiological and Nuclear Medicine Monitoring of the State of Revascularized Autografts Using Hybrid SPECT/CT Technology

A.D. Ryzhkov, A.M. Mudunov, V.A. Sobolevsky, M. Bektimirov, A.S. Krylov, U.U. Dikov, V.U. Ivashkov, S.M. Kaspshik

20

Control of Chemotherapeutic Perfusion of Isolated Limb in Patients with Melanoma or Sarcom Soft Tissues

B.Ya. Narkevich, S.V. Shiryayev, I.V. Lagutina, Yu.V. Buydenok, T.K. Kharatishvili, N.S. Petrochenko

28

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer. Methodical Aspects

O.A. Kravets, A.V. Dubinina, E.V. Tarachkova, E.A. Romanova, O.V. Kozlov

36

COMBINED METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Modern Diagnostic Imaging in the Evaluation of Late Complications Radiation Therapy in Patients with Squamous Cancer of the Anal Canal

V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, A.V. Nazarenko, E.V. Timoshkina, D.S. Romanov

50

Features of Staging of Portal Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor)

E.S. Makarov, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina, V.A. Vishnevskiy, N.R. Molodikova

57

MEDICAL PHYSICS

Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Tumors: Basics, History and Status

S.Yu. Taskaev

66

CLINICAL CASES

Bladder Wall and Surrounding Tissue Necrosis Following Bilateral Superselective Embolization of Internal Iliac Artery Branches Due to Uncontrollable Haematuria Related to Bladder Tumor: Two Case Reports

A.A. Tarkhanov, S.A. Druzhin, R.T. Shakhbazyan, G. Bartal

84

PET/CT in Diagnosis of Mixed Hepatocholangiocellular Cancer. Case report

P.E. Tulin, M.B. Dolgushin, A.A. Odzharova

92

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО I-II СТАДИИ

Т.Н. Борисова, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, С.М. Иванов, С.С. Герасимов, К.К. Лактионов, В.В. Бредер, Н.А. Мещерякова, Д.Т. Маринов, А.А. Федорова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: tborisova111@gmail.com

Реферат

Цель: Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) больных раком легкого I-II стадии в настоящее время является методом выбора для лечения функционально неоперабельных пациентов, она демонстрирует безопасность и высокую эффективность в достижении локального контроля. Однако остается ряд нерешенных вопросов, связанных с прогнозированием эффективности лечения и частоты осложнений. Интеграция в процесс планирования и лечения новых технологий позволяет расширить поиск предиктивных факторов.

Материал и методы: С 2014 г. получили лечение методом СРТ 38 больных раком легкого клинической I-II стадии (с $T_1N_0M_0$ – 16 больных, с $T_2N_0M_0$ – 22 больных). Большинство пациентов (34) признаны функционально неоперабельными в связи с сопутствующей бронхолегочной патологией, 4 условно операбельных больных отказались от операции. У 11 пациентов в анамнезе имелись первично-множественные опухоли, у 3 больных определялись центральные формы рака легкого. При планировании применялась методика 4D KT-ITV. Использованные варианты фракционирования: 10 Гр $\times$ 5 фракций ($n = 25$) и 7 Гр $\times$ 8 фракций ($n = 13$) – BED = 100 Гр.

Результаты: При медиане прослеженности – 26 мес (диапазон 3–38 мес) 2-летний локальный контроль составил 94 %. Изолированных локальных рецидивов не отмечено. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость 84 % (95 % ДИ: 70–99) и 83,2 % (95 % ДИ: 70,5–99) соответственно. У 4 больных (10 %) в течение первого года отмечено локорегионарное и отдаленное прогрессирование, из которых 3 умерли. Легочная токсичность не менее 2 степени отмечена у 7 пациентов, один пациент с опухолью центральной локализации умер от легочного кровотечения (токсичность 5 степени). Боли в области грудной стенки 3 степени отмечены у 2 пациентов, у одного из которых произошел бессимптомный перелом ребра. При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние на прогноз режима фракционирования ($p = 0,04$), и близкое к достоверности влияние исходного уровня SUV_{max} ($p = 0,07$), зарегистрированного при ПЭТ/КТ. Не отмечено достоверной связи уровня лучевой токсичности с основными дозиметрическими показателями ($V_{10\text{ Гр}}$, $V_5\text{ Гр}$, MLD) при тенденции к достоверной корреляции с показателями общего объема легких ($p = 0,058$).

Выводы: При современных подходах к планированию и реализации СРТ необходим поиск дополнительных предикторов эффективности и токсичности лечения. Предикторными факторами эффективности могут являться режим подведения суммарной дозы и исходный SUV_{max} опухоли, предикторным фактором токсичности – объем легочной ткани.

Ключевые слова: стереотаксическая радиотерапия, рак легкого, лучевая токсичность, предикторные факторы

Введение

Каждый год во всем мире от рака легкого умирает столько же людей, сколько от рака предстательной железы, молочной железы и толстой кишки вместе взятых – до 1,6 млн смертей [1]. Этот огромный список умерших в основном пополняют больные распространенными формами рака легкого, тогда как число пациентов с наиболее благоприятными ранними стадиями заболевания не превышает 15 % [2].

Больные ранними формами рака легкого, когда процесс ограничен только первичной опухолью легкого, в подавляющем большинстве являются пациентами торакальных хирургов, т.к. хирургическое лечение позволяет достигать общей 3-летней выживаемости в пределах 90 %. Однако основные трудности при планировании лечения больных I-II стадии рака легкого обусловлены значимой сопутствующей патологией и пожилым возрастом. Это означает снижение на 15–20 % числа больных, способных перенести

оперативное лечение, когда помимо стандартной лобэктомии у 5-15 % пациентов необходимо выполнение билобэктомии и еще у 4-15 % – пневмонэктомии [3]. Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) как метод выбора лечения функционально неоперабельных больных ранними формами рака легкого представляет собой высокоточную лучевую терапию с использованием крупных доз за небольшое количество фракций. По данным американского общества радиационной онкологии (ASTRO), частота выполнения СРТ в возрастной группе 60 лет возрастает с 11 % до 39 % в возрастной группе 90 лет ($p < 0,001$). При этом показатель общей 2-летней выживаемости больных, получивших СРТ, увеличился с 2004 по 2011 гг. с 39 до 58 % ($p < 0,001$) [4, 5].

Подведение аблативных доз, превышающих толерантность окружающих структур, требует высокой степени прецизионности, значительного градиента дозы, технологических инструментов компенсации движения опухоли, «риска-адаптивных» доз, так как индуцированные облучением повреждения нормальных тканей определяют качество, а в случаях исходной тяжелой соматической патологии и продолжительность жизни.

До недавнего времени анатомические изображения, полученные методом компьютерной томографии (КТ), были единственной информацией, используемой для планирования и реализации лучевой терапии. Прогресс в области ядерной медицины принес дополнительные перспективы в определении характеристик опухоли и формировании концепции «биологических изображений» на основе использования метода ПЭТ/КТ.

Переосмысление радиобиологических принципов СРТ по сравнению с традиционной лучевой терапией, интеграция в процесс планирования лучевого лечения современных методов визуализации (ПЭТ/КТ), развитие стратегий риск-адаптивной радиотерапии расширят поиск возможностей прогнозирования эффективности и токсичности лечения.

Материал и методы

В рамках проспективного исследования по изучению эффективности и токсичности СРТ

у больных раком легкого I-IIa стадии с 2014 г. получили лечение и находились под наблюдением 38 больных. Цитологическое или гистологическое подтверждение немелкоклеточного рака легкого было получено с использованием трансторакальных пункций и эндоскопических биопсий. У 6 больных диагноз установлен клинико-инструментальными методами в связи с невозможностью и неинформативностью малоинвазивных методик. Определение стадии процесса проводилось с использованием компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов и лимфоузлов, а также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (как правило, стандартизованный показатель поглощения [SUV] 2,5 и выше является пороговым для определения злокачественности процесса). Часть больных (11-29 %) имели в анамнезе излеченную ранее злокачественную опухоль (первично-множественные злокачественные опухоли) без проведения лучевой терапии на область грудной клетки.

Центральная или периферическая локализация опухоли условно определялась согласно протоколу RTOG 0236 (Радиологическая онкологическая группа) на основании схемы «проксимального бронхиального дерева».

Тактика лечения выработывалась на мультидисциплинарном консилиуме, 34 пациента признаны неоперабельными по медицинским показаниям, 4 условно операбельных больных отказались от оперативного лечения. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение. Исходная оценка состояния больных, включающая физикальный осмотр, определение массы тела, клинический и биохимический анализ крови, электрокардиографию, определение функции внешнего дыхания, проводилась в период 10 дней до начала лечения.

Критерии эффективности лечения включали: локальный контроль – любой объективный ответ на лечение; локальное прогрессирование (ЛП) – увеличение более чем на 25 % суммы взаимно перпендикулярных размеров в зоне облучения; локальный рецидив (ЛР) – сочетание локального прогрессирования и/или гиперметаболической активности, аналогичной или выше чем до лечения, или определение объема после зарегистрированного полного ответа в зоне облучения; регионарное прогрессирование (РП) –

увеличение регионарных лимфатических узлов более 1 см и/или новые характеристики ^{18}F -ФДГ-поглощения; отдаленное прогрессирование (ОП) – клинические и/или радиологические признаки отдаленных метастазов; изолированный локальный рецидив (ИЛР) – локальный рецидив в зоне облучения без признаков других видов прогрессирования. Токсичность оценивалась при плановых контрольных осмотрах по данным физикального и радиологического обследования.

Для планирования лучевой терапии всем пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация и выполнялась четырехмерная компьютерная томография с контролем дыхания (4D-КТ) для количественной оценки движения опухоли. Синхронизация по дыханию осуществлялась с использованием метода ITV, при котором на основании данных, полученных при проведении 4D КТ, с использованием инструмента «проекции максимальной интенсивности» (MIP) формируется объем, охватывающий дыхательные экскурсы опухоли – ITV – внутренний объем мишени (Internal Target Volume).

В определении объема опухоли участвовали 2 специалиста-радиотерапевта. Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся по данным КТ в «легочном окне» и при необходимости (прилегание плотных анатомических структур) в «мягкотканном окне». Во всех случаях использовалась функция планирующей системы по совмещению изображений (registration/fusion), когда диагностические изображения ПЭТ накладывались на топометрические снимки КТ для верификации как морфологического, так и метаболического объема опухоли (MTV-metabolic tumor volume). При планировании лечения у 3 пациентов макроскопическое определение объема опухоли (GTV) осуществлялось только на основании метаболического объема по данным ПЭТ в связи с недостаточной ее визуализацией по данным КТ на фоне сегментарных ателектазов и зон гиповентиляции. Дополнительных расширений объема мишени для учета микроскопического распространения не выполнялось: таким образом, объем GTV был равен объему CTV.

Внутренний объем мишени (ITV), представляющий собой пространство, занимаемое опухолью во время всего дыхательного цикла, опре-

делялся из набора данных 4D-КТ. Планируемый объем мишени (PTV) создавался вокруг ITV путем равномерного добавления 0,8 см в аксиальном и продольном направлениях.

В процессе лечения использовалась технология лучевой терапии, корректируемой по изображениям (Image Guided Radiation Therapy – IGRT), как визуально-управляемый способ верификации позиционирования.

Использовались дозы 50 Гр за 5 фракций, и 56 Гр за 8 фракций в зависимости от расположения опухоли относительно паренхиматозных и полых органов. Ограничения дозы на критические органы основывались на данных отчета Американской ассоциации медицинских физиков. Проводилось трехмерное дозное планирование с 5–8 компланарными полями по технологии 3D конформной лучевой терапии или облучения с модулированной интенсивностью (IMRT) с энергией фотонов 6 МВ.

Контрольное обследование, включающее физикальный осмотр и КТ грудной клетки, выполнялось в сроки 8 нед, 16 нед, затем каждые 3 мес в течение 2 лет, и в дальнейшем через каждые 6 мес. Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). При появлении симптомов легочной токсичности выполнялось рентгенологическое и/или внеплановое КТ-исследование органов грудной клетки. При зафиксированном локальном прогрессировании по данным КТ выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с оценкой метаболической активности по критериям PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors). Токсичность в течение 1 года после лечения оценивалась с использованием шкалы NCI-CTCAE v. 4.03 при каждом контрольном обследовании и/или при появлении жалоб.

Основными конечными точками исследования были оценка локального контроля, 2-летняя общая выживаемость, 2-летняя безрецидивная выживаемость, токсичность лечения в течение 1 года.

С января 2014 г. лечение в объеме СРТ получили 38 больных раком легкого I–IIa клинической стадии (с $T_1N_0M_0$ – 16 больных, с $T_2N_0M_0$ – 22 больных). Возраст больных превышал 55 лет, большинство были мужчины (соотношение 3:1) с длительным стажем курения (см. табл. 1).

Таблица 1

Характеристики 38 пациентов, получивших СРТ

Характеристики			
Пациентов (n = 38)		Опухоли	
Пол	Мужчин – 28	Стадия	cT ₁ N ₀ M ₀ – 16
	Женщин – 10		cT ₂ N ₀ M ₀ – 22
Возраст (лет)	Медиана 65,5	Гистологический подтип	Аденокарцинома – 25
	Диапазон 56–86		Плоскоклеточный – 7
Соматический статус (ECOG)	(0–1) – 25	Локализация	Нет – 6
	(2–3) – 13		Периферическая – 35
ПМЗО	11		Центральная – 3
Объем легких, см ³	Медиана – 4023	РТV, см ³	Медиана – 65,86
	Диапазон – 2200–8299		Диапазон – 14,67–201,8
Фракционирование	10 Гр × 5 фракций – 25 Гр	SUV _{max}	Медиана – 7,185
	7 Гр × 8 фракций – 13 Гр		Диапазон – 4,36–23,02

Примечание: ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа, ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли, GTV – макроскопический объем опухоли, РТВ – планируемый объем мишени, SUV_{max} – максимальные значения стандартизованного показателя поглощения ¹⁸F-ФДГ

Функциональная неоперабельность в большинстве случаев (31 больных – 82 %) обуславливалась бронхолегочными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) II–III степени тяжести по критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2007) и бронхиальной астмой средней и тяжелой степени по критериям GINA (Global Initiative for Asthma, 2006). У 3 пациентов отмечалась сочетанная патология: бронхолегочная, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная. Еще 4 пациента отказались от предложенного оперативного лечения.

У 10 больных рак легкого явился метакронной и у 1 больного синхронной первично-множественной опухолью (ПМЗО): из них у 3 больных в анамнезе был рак контрлатерального легкого, излеченный хирургическим методом 5, 7 и 12 лет назад, и у 1 больной диагностирован синхронный рак обоих легких, по поводу чего выполнена верхняя лобэктомия слева за 4 мес до СРТ на опухоль правого легкого.

В подавляющем большинстве наблюдений опухоль представлена аденокарциномами (78 %) и периферическими формами (92 %), средний диаметр опухолей, по данным КТ, составил $3,26 \pm 1,14$ см (табл. 1).

При медиане прослеженности 26 мес (диапазон 3–38 мес) 2-летний локальный контроль составил 94 %. У 9 (24 %) пациентов подтверждена полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия по данным КТ.

Результаты

Общая 2-летняя выживаемость в группе больных получивших СРТ составила 84 % (95 % ДИ: 70–99) (рис. 1).

Безрецидивная 2-летняя выживаемость – 83,4 % (95 % ДИ: 70,5–99).

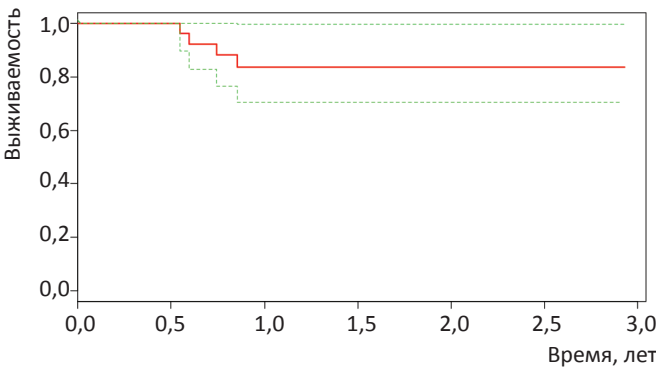


Рис. 1. Общая выживаемость больных после СРТ

У 4 (10 %) больных зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде сочетаний локального рецидива (ЛР), регионарного (РП) и отдаленного прогрессирования (ОП) (поражение плевры, экссудативный плеврит), которое реализовывалось в течение первого года; 3 пациента умерли, 1 получает симптоматическое и системное лечение. У 1 больного регионарное и отдаленное прогрессирование определялось при наличии стойкого локального контроля (РП+ОП), в остальных трех случаях имелось одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛП+РП+ОП). Изолированных локальных рецидивов (ИЛР) в зоне облучения за период наблюдения не отмечено. Медиана выживаемости при прогрессировании составила 8 мес (диапазон 5–11 мес).

За период наблюдения 4 больных умерли от причин, не связанных с опухолевым процессом (осложнение лечения, вторая внелегочная опухоль, сопутствующая патология).

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения с использованием СРТ в группе 38 больных, выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров как возраст, пол, наличие ПМЗО, размеры опухоли и облу-

Таблица 2

Однофакторный анализ. Влияние параметров на исход лечения

Параметр		Число больных / Прогрессирование	Медиана	p-value
Пол	Женщины	9 / 0		0,634
	Мужчины	29 / 4		
Возраст, лет			69,5	0,683
ПМЗО		11 / 0		0,264
SUV _{max}			7,185	0,07
Размер GTV, см ³			20,98	0,664
Размер PTV, см ³			64,35	0,77
Диаметр опухоли, см			3,4	0,675
Фракционирование 10 Гр × 5 фракций 7 Гр × 8 фракций		25 / 4 13 / 0		0,04*

Примечание: * – статистически достоверно

Таблица 3

Лучевая токсичность не менее 2-й степени после СРТ (шкала NCI-CTCAE v. 4.03)

Вид токсичности	Степень	Число больных (n = 9)
Пулumonит/Бронхо-легочные геморрагические нарушения	2	4
	3 / 5	3 / 1
Боль в грудной клетке	2	0
	3	2

чаемого объема с прогрессированием заболевания. В изучаемой группе имеется достоверная зависимость результатов СРТ от схемы фракционирования ($p = 0,04$). Так же определена тенденция к достоверной связи между высоким уровнем SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ и неблагоприятным исходом лечения ($p = 0,07$).

Токсичность лечения 2-й и более степени, оцененная в течение первого года, отмечена у 9 (23 %) пациентов (табл. 3). Проявлялась она в подавляющем большинстве случаев в виде лучевого пулumonита – 7 больных. Из них у 4 больных – легочная токсичность 2-й степени, не требующая специального медикаментозного лечения; у 3 больных – 3-й степени с необходимостью назначения противовоспалительных средств. Клиническая картина острого лучевого пулumonита развивалась в среднем через 3–4 мес после окончания облучения и проявлялась в виде усиления кашля, нарастания одышки, лихорадки. Лечение включало кортикостероиды, антибиотики, ингаляции с 10 % раствором диметилсульфоксида, бронхолитические, муколитические, антиагрегантные, антигистаминовые, противокашлевые средства, ориентируясь на индивидуальную клинко-рентгенологическую картину. Явления токсичности 3-й степени отмечались у 2 пациентов старше 70 лет с исходно низким соматическим статусом и значительно ухудшили качество жизни на период до 1 мес. После проводимого лечения острого пулumonита 3-й степени клинические проявления были купированы в течение 25–30 дней от начала медикаментозной терапии у обоих пациентов.

Еще в одном случае легочной токсичности 3-й степени у пациента 59 лет с тяжелой формой ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью через

4 мес после СРТ развилась долевая абсцедирующая пневмония. Патогенетическая картина была расценена как индуцированное кортикостероидами иммуносупрессивное состояние на фоне постлучевого отека стенок кровеносных сосудов и десквамации альвеолярного эпителия с активизацией патогенной и условно патогенной флоры. Пневмония была успешно излечена консервативными методами в стационарных условиях в течение 35 дней.

Из трех пациентов с лучевым пульмонитом 3-й степени один умер от легочного кровотечения через 11 мес после СРТ (токсичность 5-й степени). Это 72-летний больной плоскоклеточным раком центральной локализации с тяжелым течением бронхиальной астмы, получивший лечение по схеме 8 фракций по 7 Гр с клинико-морфологической картиной полной регрессии опухоли и отсутствием клинических признаков легочной токсичности после лекарственной терапии на момент смерти.

У 2 пациентов через 3 мес после облучения отмечено появление болевого синдрома в области грудной клетки со стороны облучения, расцененного как токсичность 3-й степени, потребовавшая назначения нестероидных про-

тивовоспалительных, нейротропных, обезболивающих средств. Болевой синдром на фоне лечения купирован в обоих случаях, однако у одного из этих больных через 6 мес после облучения периферической субплевральной опухоли произошел спонтанный асимптомный перелом ребра в зоне лучевой терапии (табл. 3).

Выполненный однофакторный анализ не продемонстрировал достоверного влияния на риск возникновения лучевой токсичности 2-й и более степени ни одного из изучаемых параметров, включая основные дозиметрические характеристики, такие как средняя доза на легкое, $V_{10\text{ Гр}}$, $V_{5\text{ Гр}}$ для ипсилатерального легкого. Обнаружена близкая к достоверности зависимость развития лучевой токсичности от общего объема легких (табл. 4).

Обсуждение

С 1990-х гг. в госпитале Каролинска в Швеции принципы стереотаксической радиотерапии были впервые использованы для экстракраниальных локализаций, и этот вид терапии стал вариантом лечения опухолей небольших

Таблица 4

Однофакторный анализ лучевой токсичности не менее 2-й степени

Параметр		Число больных / токсичность > 2 степени	Медиана	p-value
Стадия	T ₁ N ₀ M ₀	16 / 2		0,51
	T ₂ N ₀ M ₀	22 / 8		
Возраст, лет			69,5	0,167
Объем легких, см ³			4023	0,058
Средняя доза на ипсилатеральное легкое, Гр			7,1	0,332
Размер PTV, см ³			64,35	0,086
Ипсилатеральное легкое V _{10 Гр} , %			16,7	0,547
Ипсилатеральное легкое V _{5 Гр} , %			30,2	0,158
Локализация	верхняя доля	8 / 1		0,134
	средняя доля	1 / 0		
	нижняя доля	29 / 9		
Фракционирование	10 Гр × 5 фракций	25 / 7		0,694
	7 Гр × 8 фракций	13 / 3		

Примечание: PTV – планируемый объем мишени;
V_{10 Гр} – объем легкого, получившего 10 Гр;
V_{5 Гр} – объем легкого, получившего 5 Гр

размеров, в том числе «ранних» форм рака легкого. С внедрением в клиническую практику СРТ популяционный анализ демонстрирует повышение общей выживаемости с 16 до 24 мес в период между 2001 и 2009 гг. у пожилых функционально неоперабельных больных раком легкого I стадии [6].

Высокие показатели локального контроля после СРТ, достигающие 85–90 % за 5 лет, позволяют рассматривать данный консервативный подход равноценным хирургическому. Но отмечено, что уровень общей и особенно болезнь-специфичной выживаемости после СРТ в долгосрочной перспективе уступает хирургическим методам (показатель смертности на 3 года после хирургии и СРТ – 25,0 % против 45,1 %, $p = 0,001$) с более высокими показателями регионарных рецидивов после СРТ [7].

Первые рандомизированные исследования (III фаза) сравнения хирургического и лучевого лечения STARS и ROSEL, включавшие 58 пациентов, продемонстрировали лучшие результаты общей 3-летней выживаемости (95 % против 79 %, $p = 0,037$) в группе больных, получивших СРТ. Однако достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами не получено, и у половины больных с рецидивом после СРТ отмечено регионарное прогрессирование [8].

Такая тенденция к регионарному и отдаленному прогрессированию при высоких показателях локального контроля может свидетельствовать о клинической недооценке стадии процесса в лимфатических узлах на момент проведения СРТ и, как следствие, отсутствие лечебного воздействия на регионарные лимфоузлы, тогда как оперативное лечение включает систематическую лимфодиссекцию, послеоперационное морфологическое стадирование и при необходимости адъювантное лечение. Это является основной нерешенной проблемой методологии СРТ, ухудшающей результаты лечения, что полностью согласуется с данными анализа в рамках «Проекта стадирования рака легкого» IASLC (Международная ассоциация по изучению рака легкого), где на 18198 больных НМРЛ I стадии продемонстрировано резкое снижение общей выживаемости при клиническом стадировании по сравнению с послеоперационным [9]. По данным хирургической клиники Национального

медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, внедрение систематической медиастинальной лимфодиссекции при I стадии НМРЛ нашло отражение в тенденции к уменьшению частоты прогрессирования опухоли и увеличению показателей 5-летней общей выживаемости с 41,1 до 62,4 %, что связано с повышением радикализма лечения и точным послеоперационным стадированием [10]. В нашей группе больных все виды прогрессирования заболевания (10 %) сопровождалось регионарным прогрессированием (РП), и ни в одном случае не было отмечено изолированного локального рецидива в течение 1 года, что позволяет думать о возможной недооценке распространенности процесса в регионарных лимфоузлах по данным КТ и ПЭТ/КТ. По данным различных авторов, число «скрытых» метастазов в лимфоузлы при стадировании по данным ПЭТ/КТ составляет от 16 до 25 %, и основными независимыми прогностическими факторами их наличия являются размер первичной опухоли и уровень SUV_{max} в ней [11]. В наших наблюдениях при однофакторном анализе также отмечена тенденция корреляции уровня SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ с прогнозом заболевания, а также преобладание стабильно высоких с малым разбросом показателей SUV_{max} в группе прогрессирования, что позволяет считать SUV_{max} предикторным фактором распространенности процесса и, как следствие, дальнейшего раннего прогрессирования.

В группе 38 больных после СРТ не отмечено ни одного случая изолированного локального рецидива, что говорит о биологически адекватной дозе, подведенной к опухоли. Об этом может свидетельствовать и полученная при однофакторном анализе значимость режима фракционирования дозы (а значит, уровня биологически эффективной дозы) для прогноза заболевания.

Так как зависимость доза–ответ является ведущим принципом лучевой терапии, а локальный контроль опухоли при СРТ отражает непосредственную эффективность метода, исторически было исследовано множество схем фракционирования и размеров подводимой дозы. Onishi et al. пришли к заключению, что эффективность СРТ существенно выше при биологически эффективной дозе (BED-Biological

Effective Dose) превышающей 100 Гр с 5-летним локальным контролем 84 % при $BED_{10} > 100$ Гр и 37 % при $BED_{10} < 100$ Гр ($p < 0,001$), и в настоящее время $BED_{10} = 100$ Гр является пороговым минимумом для СРТ [12]. Авторы недавнего исследования по анализу локального контроля у 2965 пациентов предполагают отсутствие четкого тумороцидного механизма у высоких доз за фракцию, что определяет большую биологическую эффективность мультифракционной СРТ по сравнению с однофракционной радиохирургией [13].

С учетом подводимых экстремально высоких биологически эффективных доз, одну из основных проблем представляет угроза тяжелой лучевой токсичности после СРТ у больных, как правило, с исходно низкими соматическими показателями. Анализ результатов последних исследований позволяет правильно оценивать соотношения польза/риск, т.к. чисто линейная зависимость доза–ответ поставлена под сомнение и реакция после СРТ демонстрирует более сложный сценарий. Потенциальный риск используемых для СРТ высоких доз в недавнем исследовании был продемонстрирован зависимостью между размером облучаемого объема и уровнем легочной токсичности при подведении дозы, составляющей $BED \geq 90$ Гр, тогда как при превышении пороговых $BED > 100$ Гр для риска возникновения тяжелого пульмонита уже теряют значимость параметры объема облучения [14]. При использовании режима фракционирования 18 Гр за 3 фракции ($BED = 150$ Гр) тяжелая легочная токсичность 3, 4 степеней возникали у 16 % больных с периферическими формами рака легкого после СРТ в исследовании II фазы RTOG 0236, но, как отмечают авторы, симптомы токсичности в большей степени связаны с первично низкими функциональными параметрами легких [15]. Однако неоднократные исследования не обнаружили корреляции исходно сниженных легочных показателей с возникновением легочной токсичности любой степени и риском смерти в течение 1 года после СРТ, тогда как кардиальная патология связана с более высоким риском смерти [16, 17]. Таким образом, как и в общей популяции, больные раком легкого I–II стадии с тяжелой сердечной патологией имеют меньше шансов на длительное выживание после лечения, чем пациенты с нарушени-

ями функции легких, и тяжелые бронхолегочные заболевания не должны являться причиной отказа в СРТ. В наших наблюдениях также все смерти, не связанные с опухолевым процессом, ассоциированы с сердечной патологией.

В отличие от подходов в стандартном фракционированном облучении, где показатели средней дозы на легкие (MLD) и объем легких, получающих 20 Гр ($V_{20\text{ Гр}}$) являются достоверными предикторными факторами легочной токсичности, уровень токсичности после СРТ не соотносится ни с одним из этих дозиметрических параметров. Как показывают исследования, другие дозиметрические характеристики дозного распределения ($V_{10\text{ Гр}}$, $V_{5\text{ Гр}}$) при СРТ периферических опухолей также не имеют значимости для риска возникновения лучевого пульмонита [16, 18].

Для легких, являющихся тканью с параллельной функциональной структурой, способной компенсировать радиационно-индуцированные повреждения, значимым параметром является объем облученной нормальной ткани, находящийся за пороговым уровнем, при которым можно ожидать стадию декомпенсации функций. Это соотносится с данными о достоверном влиянии облучаемого объема на риск возникновения лучевого пульмонита. Так, на большом числе больных ($n = 240$) в мультивариантном анализе продемонстрировано предикторное значение объемов облучения для риска возникновения тяжелой лучевой токсичности (PTV: $p = 0,036$; ITV: $p = 0,052$) при отсутствии значимости других дозиметрических параметров [19]. Эти закономерности отражены в рекомендациях Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM), когда угроза лучевой токсичности определяется объемом легочной ткани, свободной от воздействия определенной дозы излучения (объем легочной ткани более 1500 см^3 не должен получить выше 12,5 Гр для 5 фракций СРТ – $V_{12,5\text{ Гр}} < 1500\text{ см}^3$) [20]. В наших наблюдениях также единственным параметром, близким к достоверности и способным предсказать риск лучевой токсичности, явился показатель общего объема легких, который косвенно определяет $V_{12,5\text{ Гр}}$.

Использование СРТ для опухолей легкого центральной локализации исторически сдерживалось угрозой фатальной лучевой токсичности

за счет тесного прилегания органов средостения (трахея, бронхи, пищевод, сердце). В исследовании Timmerman et al после СРТ в режиме 60 Гр за 3 фракции у 20 % больных с центральными опухолями отмечена токсичность выше 3-й степени, из них 6 умерло (токсичность 5-й степени). Самым сильным фактором прогноза лучевой токсичности при мультифакторном анализе явилась центральная локализация опухоли ($p = 0,004$), которая 11-кратно увеличивала риск возникновения тяжелой токсичности [17]. В наших наблюдениях у одного больного с опухолью центральной локализации после СРТ в режиме 8 фракций по 7 Гр через 3 мес зафиксирована полная регрессия опухоли, однако через 11 мес после лечения развилось аррозивное кровотечение, приведшее к смерти (токсичность 5-й степени). Причинами могли служить резорбция опухоли с формированием фиброзных тканей и местная иммуносупрессия на фоне длительного приема стероидов, при которой фиброзные изменения прикорневой зоны обеспечивают преобладание деструктивных процессов над репаративными возможностями с возникновением аррозионного кровотечения. Таким образом, продемонстрировано сочетание нескольких факторов риска терапии, приведшее к возникновению токсичности 5-й степени, и в настоящее время центральная локализация опухоли рассматривается как жесткое условие использования риск-адаптивных доз при СРТ.

Хирургические вмешательства на грудной клетке, особенно торакотомия, давно признаны одними из наиболее травматичных и приводящими к развитию хронического болевого синдрома. Выраженная боль, связанная с торакотомией, сопровождается гиповентиляцией, нарушением пассажа мокроты и предрасполагает к развитию ателектазов и пневмонии, поскольку пациент избегает активного использования дыхательной мускулатуры. В то время как большинство пациентов после хирургического лечения испытывают боль в области грудной стенки, связанную с инвазивностью метода, после СРТ у ряда больных отмечаются нейропатические боли разной степени интенсивности.

У небольшого числа пациентов регистрируются спонтанные переломы ребер в зоне облучения периферической опухоли легкого, как правило асимптомные. Авторы отмечают от

12 до 30 % случаев переломов ребер в сроки от 1 до 4 лет после облучения. Прогностические факторы четко не определены, однако вероятность перелома ребер на срок 4 года при превышении максимальной дозы на грудную стенку $D_{\max} = 54$ Гр составляет 47,7 % и значимым прогностическим фактором может явиться параметр V_{160} [21, 22]. Считается, что патогенетический механизм возникновения болей в грудной стенке отличается от такового при переломе ребер, однако болевой синдром может явиться предиктором последующего перелома. Грудная стенка рассматривается как важный орган риска при СРТ, однако консенсус по ограничению дозы на нее не был достигнут. Как правило, переломы ребер являются бессимптомными и не ухудшают качество жизни. В наших наблюдениях у 2 больных после облучения субплевральных опухолей отмечены боли в грудной клетке, полностью купированные после терапии нестероидными противовоспалительными средствами, и у одного из этих больных случайной находкой при плановом контрольном обследовании явился перелом ребра в зоне облучения. Малое число случаев не позволило оценить вклад клинических и дозиметрических параметров для риска возникновения этих нежелательных последствий СРТ.

Заключение

СРТ является неинвазивной альтернативой оперативному лечению больных клинической I–II стадии НМРЛ с высокими показателями локального контроля и умеренной токсичностью. Возможность прогнозирования «скрытых» для ПЭТ/КТ метастазов в лимфоузлах средостения делает поиск предикативных факторов задачей, определяющей исход лечения. $SUV_{\max}$ можно считать одним из возможных объективных предикторов «скрытых» метастазов, обуславливающих раннее прогрессирование после СРТ. Суммарную дозу облучения и способ фракционирования можно считать прогностическими факторами эффективности лечения. Для риска возникновения лучевой токсичности в настоящее время окончательно не определены прогностические факторы, однако придерживаясь ограничений на критические органы и реали-

зую концепцию риск-адаптивных доз, возможно снизить уровень лучевой токсичности у соматически тяжелого контингента больных.

Список литературы

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA // Cancer J. Clin.* 2015. Vol. 65. P. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М. 2014.
3. Pezzi C.M., Mallin K., Mendez A.S. et al. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. Vol. 148. P. 2269–2277. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.077.
4. Nanda R.H., Liu Y., Gillespie T.W. et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis // *Cancer.* 2015. Vol. 121. P. 4222–4230. DOI: 10.1002/cncr.29640.
5. Dalwadi S.M., Szeja S., Teh B.S. et al. Outcomes in elderly stage I non-small cell lung cancer in the stereotactic body radiation therapy era: a surveillance, epidemiology, and end results analysis // *Int. J. Radiat. Oncol.* 2016. Vol. 96. № 2. P. 68–74. [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(16\)30500-4/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(16)30500-4/fulltext)
6. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Antonisse M.E. et al. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy // *Cancer.* 2010. Vol. 116. P. 406–414. DOI: 10.1002/cncr.24759.
7. Van den Berg L.L., Klinkenberg T.J., Groen H.J., Widders J. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10. № 5. P. 826–831. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000483.
8. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 6. P. 630–637. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
9. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2. P. 593–602. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31807a2f81.
10. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // В кн.: Новое в терапии рака легкого. Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М. 2003. С. 41–53.
11. Li L., Ren S., Zhang Y. et al. Risk factors for predicting the occult nodal metastasis in $T_{1-2}N_0M_0$ NSCLC patients staged by PET/CT: potential value in the clinic // *Lung Cancer.* 2013. Vol. 81. № 2. P. 213–217. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.04.012.
12. Onishi H., Araki T., Shirato H. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study // *Cancer.* 2004. Vol. 101. P. 1623–1631. DOI: 10.1002/cncr.20539.
13. Shuryak I., Carlson D.J., Brown J.M., Brenner D.J. High-dose and fractionation effect in stereotactic radiation therapy: analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother. Oncol.* 2015. Vol. 115. P. 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.013>.
14. Katoh N., Soda I., Tamamura H. et al. Clinical outcomes of stage I and IIA non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Radiat. Oncol.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 3–12. DOI: 10.1186/s13014-016-0742-3.
15. Stanic S., Paulus R., Timmerman R.D. et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. P. 1092–1099. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.050.
16. Ferrero C., Badellino S., Filippi A.R. et al. Pulmonary function and quality of life after VMAT-based stereotactic ablative radiotherapy for early stage inoperable NSCLC: a prospective study // *Lung Cancer.* 2015. Vol. 89. № 3. P. 350–356. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.06.019.
17. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C. et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4833–4839. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5937.
18. Roach M.C., Videtic G.M., Bradley J.D. IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Treatment of peripheral non-small cell lung carcinoma with stereotactic body radiation therapy // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10. № 9. P. 1261–1267. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000610.
19. Baker R., Han G., Sarangkasiri S. et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. № 1. P. 190–195. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.041.
20. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D. et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101 // *Med. Phys.* 2010. Vol. 37. P. 4078–4101. DOI: 10.1118/1.3438081.
21. Aoki M., Sato M., Hirose K. et al. Radiation-induced rib fracture after stereotactic body radiotherapy with a total dose of 54–56 Gy given in 9–7 fractions for patients with

- peripheral lung tumor: impact of maximum dose and fraction size // Radiat. Oncol. 2015. Vol. 10. P. 99–106. DOI: 10.1186/s13014-015-0406-8.
22. Park Y., Kim H.J., Chang A.R. Predictors of chest wall toxicity after stereotactic ablative radiotherapy using real-time tumor tracking for lung tumors // Radiat. Oncol. 2017. Vol. 2. № 1. P. 66–73. DOI: 10.1186/s13014-017-0857-1.

DIAGNOSTIC THERAPY

Stereotaxic Radiotherapy of Patients with Lung Cancer Stage I–IIa

T.N. Borisova, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, S.B. Alieva, O.P. Trofimova, V.V. Glebovckaya, S.M. Ivanov, S.S. Gerasimov, K.K. Laktionov, V.V. Breder, N.A. Meshcheryakova, D.T. Marinov, A.A. Fedorova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: tborisova111@gmail.com

Abstract

Purpose: Nowadays the stereotactic radiotherapy (SRT) of patients with clinical stage I–II lung cancer is the choice of the treatment modality for functionally inoperable patients. It shows safety and high efficiency in reaching the local control. Though there is a range of unsolved issues connected with the prediction of treatment efficiency and frequency of complications, an integration of new technologies in the planning and treatment process allows to widen the search of the predictive factors.

Material and methods: Since 2014, 38 patients ($T_1N_0M_0$ – 16 patients, $T_2N_0M_0$ – 22 patients) with clinical stage I–IIa lung cancer have underwent SRT. The majority of patients (34) have been recognized as functionally inoperable due to the concurrent broncho-pulmonary pathology, 4 conditionally operable patients have refused an operation. 11 patients had the primary multiple tumors in their anamneses. 35 patients had a *peripheral tumor*. Used dose fractionation options were: 10 Gy $\times$ 5 fractions ($n = 25$) and 7 Gy $\times$ 8 fractions ($n = 13$) – BED = 100 Gy.

Results: The median follow-up was 26 months (range 3–38 months). The 2-year local control was 94 %. The isolated local recurrences were not registered. Overall and a 2-year recurrence-free survival rate was 84 % (95 % CI: 70–99) and 83.2 % (95 % CI: 70.5–99) respectively. During the first year 4 patients (10 %) had the locoregional and distant progression and 3 of them died. 7 patients had experienced $\geq$ grade 2 pulmonary toxicity. One patient with the central tumor died from the pulmonary hemorrhage (5-degree toxicity).

Grade 3 chest pain was observed in 2 patients, one of them had a rib fracture. During one-factor analysis a reliable influence on the prognosis of the fractionation regimen ($p = 0,04$) and, close to reliability, the initial SUV_{max} level influence ($p = 0,07$) were revealed. A reliable relationship between the radiation toxicity level and dosimetric radiation index ($V_{10\text{ Gy}}, V_{5\text{ Gy}}, MLD$) was not registered. There was a tendency to the reliable correlation with the total lung capacity indices ($p = 0,058$).

Conclusions: With modern approaches to SRT treatment planning and delivery there should be a search for additional treatment efficiency and toxicity predictors. The total dose delivery regimen and initial tumor SUV_{max} can be predictive efficiency factors, while the pulmonary tissue volume can be a predictive toxicity factor.

Key words: *stereotactic radiotherapy, lung cancer, radiation toxicity, predictor factors*

ПРОТОНЫ И ФОТОНЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Назаренко, А.А. Вайнсон, Е.В. Соловьева

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: LLexoff@mail.ru

Содержание

Введение

Физические особенности протонных пучков

Использование протонов при облучении метастазов в головной мозг

Протоны при облучении опухолей иной локализации

Выводы

Ключевые слова: протоны, тормозное излучение, лучевая терапия, головной мозг, метастазы

Введение

В данный момент широко обсуждается вопрос о строительстве новых государственных центров протонной терапии в Российской Федерации в дополнение к трем действующим. Имеется большой список локализаций опухолевого процесса, при которых использование протонных пучков теоретически позволит расширить терапевтический интервал лучевой терапии. Благодаря тому, что в мире насчитывается почти 70 клиник с оборудованием для протонной терапии, а общее число лечившихся в них больных приближается к ста тысячам, можно сделать некоторые выводы, в каких случаях использование протонных пучков уже позволило улучшить излечение больных, а в каких преимущество протонов перед современными ускорителями электронов, позволяющими проводить стереотаксическую радиохирургию, пока не стало явным.

Физические особенности протонных пучков

Напомним, что отличием пучков ускоренных протонов от пучков электронов или тормозного излучения является несколько уменьшенный уровень облучения (но не отсутствующего!) располагающихся рядом с пучком нормальных тканей вторичными и рассеянными

ми частицами [1], а также принципиальная возможность торможения протонов на заданной глубине объекта облучения, причём в конце пробега протонов передаваемая ими энергия возрастает, а также увеличивается её терапевтическая эффективность в расчёте на единицу поглощенной дозы – относительная биологическая эффективность (ОБЭ).

Почти полвека назад на медицинском протонном пучке с энергией частиц 100 МэВ Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) в Москве было установлено, что энергия, передаваемая на единицу пути частиц, в немодифицированном пике Брэгга возрастает по сравнению с плато почти в 3,5 раза, при этом ОБЭ частиц увеличивается в 1,4 раза по критерию подавления выживаемости клеток – их способности к неограниченному размножению [2, 3]. Таким образом, у протонного пучка передаваемая нормальной ткани доза на входе пучка может быть меньше, чем передаваемая опухоли, с которой за счёт изменения энергии частиц можно совместить пик Брэгга, после спада которого ткани почти не подвергаются воздействию радиации.

Однако немодифицированный пик Брэгга на полувысоте имеет ширину всего 6 мм, поэтому по практическим соображениям для перекрытия облучаемой мишени его приходится расширять различными способами. При расширении пика Брэгга ОБЭ протонов снижается до обычно принимаемой сейчас для простоты при

расчётах величины 1,1 (по отношению к гамма-излучению), незначительно превышающей ОБЭ ускоренных электронов/тормозного излучения, что существенно нивелирует значение данной особенности взаимодействия этих тяжёлых заряженных частиц с биологической тканью. Кроме того, возрастает входная доза и доза облучения нормальных тканей на пути пучка к облучаемому объёму. В публикации [4], подготовленной с участием С.В. Козина, в течение многих лет проводившего эксперименты *in vitro* и *in vivo* на протонном пучке ИТЭФ, показано, что ОБЭ в расширенном пике Брэгга варьирует в зависимости от величины дозы облучения, а при фракционированном воздействии – от величин α/β – параметров линейно-квадратичной модели для облучаемого набора тканей.

Интересно, что для более резистентных (с большим потенциалом восстановления разрывов ДНК) клеток одной и той же опухоли ОБЭ протонов в расширенном пике Брэгга будет несколько выше, чем для более радиочувствительных [5]. Многие вопросы биологического действия протонов всё ещё требуют дальнейших исследований, как показало обсуждение этого вопроса на международном совещании экспертов [6].

Использование протонов при облучении метастазов в головной мозг

Одним из важных направлений использования протонных пучков, основанным на описанных особенностях этого вида радиации, является облучение метастазов злокачественных опухолей в головном мозге. Лучевое лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга постоянно совершенствуется, и выход в свет нашего журнала начался с опубликования очень подробной статьи по данному вопросу [7]. В историческом плане улучшение качества и продление на несколько месяцев жизни таких больных было достигнуто благодаря возможности облучения всего головного мозга с появлением высокоэнергетических кобальтовых источников фотонного излучения. Последующее развитие методов радиохирургии, а также использование лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка тормозного излу-

чения позволило снизить дозовую нагрузку на гиппокамп и тем самым уменьшить отрицательный эффект лучевого лечения метастазов на когнитивную способность больных. Ожидалось, что применение протонного облучения ещё более раздвинет терапевтический интервал в лечении метастатического поражения головного мозга благодаря указанным выше особенностям этого вида излучения.

Однако анализ, проведенный Atkins et al [8] по результатам лечения 370 пациентов с 815 метастазами в нерандомизированных группах, показал, что протонная терапия не продемонстрировала преимуществ перед стереотаксической фотонной терапией метастазов головного мозга ни по вероятности локального их рецидива, ни по частоте возникновения новых метастазов, ни по тяжести лучевых реакций или отдалённых поражений (лучевых некрозов), и в целом, ни по увеличению продолжительности жизни пациентов. При этом использование протонов действительно позволило получить рассчитанное дозное распределение с меньшим поражением ствола мозга и отрезка зрительного пути до наружного коленчатого тела, равно как и более низкой общей дозы облучения головного мозга [9]. Однако из-за несовершенства существующих в настоящее время планирующих систем не учитываются многие факторы, влияющие на реальное биологическое действие протонного пучка, например, увеличение плотности ионизации в конце модифицированного пика Брэгга, малейший сдвиг которого приведёт к возрастанию количества радионекрозов, что представляется особенно опасным при расположении критических структур сразу позади пика Брэгга.

В описанном исследовании вопросы сохранения когнитивной способности и общей оценки качества жизни больных не были главной целью. Больные в основном относились к старшей возрастной группе, для которой небольшие отличия в дозе облучения структур головного мозга при действии протонного и фотонного излучения были не определяющими. Но о протонной лучевой терапии часто говорится, особенно в средствах массовой информации, как о методе выбора при облучении детей или лиц юношеского возраста с хорошими результатами лечения основного очага и ограниченным числом метастазов, однако здесь преимущества в

использовании именно протонов пока остаются под вопросом.

На фоне общей положительной информации о прецизионности протонного облучения опухоли и возможности предотвращения облучения структур, располагающихся даже вблизи облучаемого очага, в дополнение к собственным данным о возникающем вторичном и рассеянном облучении [1], отметим и последние данные шведских специалистов, указывающие на риск канцерогенного действия вторичного излучения, возникающего при облучении протонами опухолей головного мозга [10, 11].

Кроме того, модификация пика Брэгга, требуемая для создания желаемого дозного распределения, неизбежно ведет к увеличению входной дозы облучения, что порой сводит на нет преимущества применения протонов по сравнению с фотонами, а также затрудняет применение протонов для стереотаксического гипофракционированного облучения. Но при лечении хондром и хондросарком основания черепа использование протонов позволило увеличить безрецидивную выживаемость больных при низких показателях токсичности (см. обзор [12]).

Протоны при облучении опухолей иной локализации

Возвращаясь к оценке эффективности этого вида излучения, добавим, что уже два десятилетия использования протонных пучков при лечении ещё одной локализации опухолей – карциномы простаты, где особенности получаемого с их помощью пространственного дозного распределения, казалось бы, должно способствовать существенному расширению терапевтического интервала по сравнению с «обычной» лучевой терапией с модуляцией интенсивности пучка фотонов, также пока не позволило получить убедительных данных о преимуществе этого вида излучения по критериям 10-летней выживаемости больных, а также тяжести отдалённых поражений прямой кишки и мочевого пузыря [13].

Возможно, что применение протонного облучения даст преимущества в детской онкологии при кранио-спинальном облучении боль-

ших объемов. В этом варианте радиационному воздействию подвергнется меньший объем нормальных тканей, что должно понизить риск возникновения вторичных опухолей. Но достоверная информация по этому вопросу будет получена только спустя многие годы.

Выводы

Обсуждая целесообразность строительства чрезвычайно дорогостоящих на настоящий момент центров протонной лучевой терапии, в условиях острой нехватки в стране конвенционального оборудования для фотонной радиотерапии, которая в большинстве случаев не хуже протонов, считаем необходимым учитывать все выше сказанное, и в отношении государственных центров пока ограничиться уже имеющимися в стране.

Список литературы

1. Ломанов М.Ф., Минакова Е.И., Вайнсон А.А. и соавт. Лучевая нагрузка от вторичных и рассеянных частиц при облучении протонами // Мед. Радиология. 1975. Т. 20. № 7. С. 40–48.
2. Вайнсон А.А., Шмакова Н.Л., Ярмоненко С.П. ОБЭ ускоренных протонов в разных частях кривой Брэгга // Радиобиология. 1971. Т. 11. С. 358–364.
3. Wainson A.A., Lomanov M.F., Shmakova N.L. et al. The RBE of accelerated protons in different parts of the Bragg curve // Brit. J. Radiology. 1972. Vol. 45. P. 525–529.
4. Gerweck L.E., Kozin S.V. Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy // Radiother. Oncol. 1999. Vol. 50. № 2. P. 135–142.
5. Lin Y.F., Chen B.P., Li W. et al. The relative biological effect of spread-out Bragg peak protons in sensitive and resistant tumor cells // Int. J. Part. Ther. 2018. Vol. 4. № 3. P. 33–39.
6. Lühr A., von Neubeck C., Pawelke J. et al. Radiobiology of Proton Therapy: Results of an International Expert Workshop // Radiother. Oncol. 2018. Vol. 128. № 1. P. 56–67.
7. Баннов С.М., Голанов А.В., Ветлова Е.Р., Дургарян А.А. Лучевое лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018. Т. 1. № 1. С. 7–14.
8. Atkins K.M., Pashtan I.M., Bussièrè M.R. et al. Proton stereotactic radiosurgery for brain metastases: A single institution analysis of 370 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2018. Vol. 101. № 4. P. 820–829.

9. Baumert B.G., Lomax, A.J. Miltchev V., Davis J.B. A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 49. № 5. P. 1439–1449.
10. Ardenfors O., Dasu A., Lillhök J. et al. Out-of-field doses from secondary radiation produced in proton therapy and the associated risk of radiation-induced cancer from a brain tumor treatment // *Phys. Med. Biol.* 2018. Vol. 53. P. 129–136.
11. Ardenfors O., Gudowska I., Flejmer A.M., Dasu A. Impact of irradiation setup in proton spot scanning brain therapy on organ doses from secondary radiation // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2018. Vol. 180. № 1–4. P. 261–266.
12. Воробьев Н.А., Михайлов А.В., Смирнова Е.В. и соавт. Возможности протонной терапии. Клинические аспекты // *РМЖ*. 2017. № 16. С. 1175–1180.
13. Kagan A.R., Yeh J., Schulz R.J. Is proton-beam therapy better than intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer? // *Amer. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 37. № 6. P. 525–527.

RADIATION THERAPY

Protons and Photons for Radiotherapy of Brain Metastases

A.V. Nazarenko, A.A. Wainson, E.V. Solovieva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: LLexoff@mail.ru

Contents

Introduction
Physical peculiarities of proton beams
Treatment of brain metastases by protons
Protons for prostate carcinoma
Conclusion

Key words: *protons, photons, radiotherapy, brain, metastases*

РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ СОСТОЯНИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ МЕТОДОМ ГИБРИДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОФЭКТ/КТ

**А.Д. Рыжков, А.М. Мудунов, В.А. Соболевский, М. Бектемиров,
А.С. Крылов, В.Ю. Ивашков, С.М. Каспшик**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: adryzhkov60@yandex.ru

Реферат

Цель: Определить сравнительную эффективность остеосцинтиграфии (ОСГ) и ОФЭКТ/КТ в оценке жизнеспособности ниже- и верхнечелюстных костных фрагментов при реконструкции реvascularизированными аутотрансплантатами.

Материал и методы: Обследованы 37 пациентов с васкуляризованными аутотрансплантатами. Для наблюдения за всеми этими пациентами после операции выполняли ОСГ и ОФЭКТ/КТ. О состоятельности аутотрансплантатов судили на основании картины накопления РФП при ОСГ и ОФЭКТ/КТ в пересаженном лоскуте.

Результаты: По данным ОСГ достоверная информация о состоянии трансплантата была получена в 28 из 37 случаев у больных с неосложненным послеоперационным течением. ОФЭКТ/КТ была выполнена в дополнение к ОСГ. Повышение накопления РФП в трансплантатах было показано с помощью ОФЭКТ/КТ у всех пациентов с неосложненным клиническим течением. При тромбозе питающих аутотрансплантат сосудов на ОФЭКТ/КТ отмечалось отсутствие аккумуляции РФП у 5 больных. Таким образом, при ОФЭКТ/КТ получены достоверные данные в 100 % клинических случаев.

Выводы: ОФЭКТ/КТ рекомендуется для использования в раннем послеоперационном контроле за пациентами, перенесшими реконструктивные оперативные вмешательства с формированием челюстных аутотрансплантатов. ОФЭКТ/КТ способна адекватно оценивать эффективность кровотока и жизнеспособность перемещенных свободных костных трансплантатов.

Ключевые слова: *остеосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, реконструкция челюсти, жизнеспособность аутотрансплантата*

Введение

Актуальность челюстных реконструкций обусловлена растущим в мире объёмом подобных операций. Современные подходы в онкологии требуют выполнения подобных расширенно-комбинированных вмешательств в сочетании с обязательной одномоментной реконструкцией дефекта тканей, в том числе и костной, что позволяет достигнуть не только приемлемого онкологического результата, но и адекватной социальной реабилитации пациента за счет восстановления внешнего вида, функций жевания, глотания и речи [1]. Непременными условиями в реконструктивной хирургии являются надежность трансплантата, позволяющая замещать протяженные костные и мягкотканые дефекты, а также возможность быстрой реабилитации пациента и своевременного проведения специфического

хирургического химио- и лучевого лечения. Конечной целью выполнения восстановительной операции является наиболее полная медицинская и социальная реабилитация пациента [2, 3].

С одной стороны, это требует повышения квалификации хирургов, а с другой – диктует поиск дополнительных способов инструментального контроля. Операции, связанные с расширенной резекцией челюстного аппарата, приводят к глубоким калечащим дефектам, и, как следствие, нарушениям дыхательной и жевательной функций, а также могут повлиять на личностный облик больного. Спасением является реконструктивная хирургия, призванная компенсировать тяжёлые косметические дефекты с помощью различных аллопластов и трансплантатов.

Наиболее часто используются реvascularизированные аутотрансплантаты (малоберцо-

вая кость, гребень подвздошной кости, ребро, латеральный край лопатки, фрагмент лучевой кости). Аутотрансплантаты забираются из определенных донорских мест в трех формах: губчатой, кортикальной и губчато-кортикальной [4, 5]. Расположение дефекта часто диктует выбор типа трансплантата, требуемого для реконструкции [6].

В послеоперационном периоде оценка жизнеспособности пересаженной кости является важнейшим элементом восстановительного периода. При комбинированном характере трансплантата, когда кожный фрагмент подшивается к краям дефекта слизистой оболочки в полости рта, у клинициста в ряде случаев есть возможность оценки его жизнеспособности по его кожной части: цвету кожи, сосудистой реакции кожи.

Однако когда реконструкция нижней челюсти выполнена без выкраивания кожи, адекватно оценить состояние пересаженной костной ткани клинически весьма сложно. Помощь может оказать радионуклидное исследование костной системы [7, 8]. Но из-за отека мягких тканей и реактивного накопления в них радиофармпрепарата (РПФ) планарная картина при остеосцинтиграфии (ОСГ) не всегда позволяет получить правильную оценку гемодинамического состояния пересаженной кости. Пространственная картина при однофотонной эмиссионной томографии, комбинированной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) позволяет оценить аккумуляцию РПФ дифференцированно в костной ткани и в мягкотканых структурах [9, 10].

Цель исследования: определить возможности ОФЭКТ/КТ в оценке жизнеспособности установленных реваскуляризированных ауто-трансплантатов при хирургической реконструкции нижней и верхней челюстей.

Задачи исследования: сравнить диагностическую эффективность ОСГ и ОФЭКТ/КТ как в выявлении кровоснабжения, так и в оценке тканевого метаболизма мягкотканых лоскутов и костных фрагментов, формирующих трансплантат.

Материал и методы

В исследование включено 37 пациентов (16 мужчин, 21 женщина). Радионуклидное обследование проводилось в интервале от 3 до 13 сут (32 пациента) после операции и включало планарную ОСГ и ОФЭКТ/КТ. У 5 больных исследование проведено в более поздние сроки.

Основанием для проведения радионуклидного исследования являлось либо клиническое подозрение на несостоятельность сосудистых анастомозов, либо желание убедиться в соответствии клинической картины и накопления меченых остеотропных соединений в костных фрагментах сформированного аутотрансплантата.

Перед началом лечения для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам производили визуальный осмотр, морфологическое подтверждение диагноза (биопсия опухоли), ортопантограмму, КТ в диагностическом режиме и МРТ челюстно-лицевой области, рентгенологическое исследование легких,



Рис. 1. Распределение больных по диагнозу и виду использованного лоскута

УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости.

На основании данных обследования для каждого пациента индивидуально обосновывали алгоритм лечения и метод реконструкции. На этапе планирования операции выполняли разметку забираемого аутотрансплантата по стандартным анатомическим ориентирам, а также оценку состояния сосудов донорской зоны с помощью ультразвуковой доплерографии на портативном аппарате Sonosite.

Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение, включающее сегментарную резекцию нижней, а в одном наблюдении – верхней челюсти, и одномоментную реконструкцию дефекта кости и мягких тканей полости рта с использованием свободных реvascularизированных аутотрансплантатов.

Для оценки состояния реконструированного аутотрансплантата использовалась ОФЭКТ/КТ области головы и шеи.

Исследование проводится в 2 этапа. На первом этапе выполняется радиоизотопное сканирование в режиме «всё тело» или получения статического изображения исследуемого уровня тела – области головы и шеи.

Вторым этапом проводится ОФЭКТ/КТ головы и шеи, получение эмиссионных радионуклидных и трансмиссионных рентгеновских томограмм, а также совмещённых изображений (fusion).

При выполнении исследований на комбинированной ОФЭКТ/КТ системе Simbia T2 фирмы Siemens с 2-срезовой конфигурацией КТ в низкодозовом режиме задаётся толщина среза 5 мм, шаг спирали 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAS 60 360 0,8×0,4мм/8°, 0,8×0,7мм/8°. Параметры матрицы: 128×128 пикселей, 64 угло-

вые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 10–30 с.

Для обработки радионуклидного изображения выполняется коррекция ослабления гамма-излучения ^{99m}Tc по данным КТ. В зависимости от визуализируемого органа или ткани проводится выбор соответствующего фильтра – В30 для мягких тканей или В60 для костей. Интерпретация результатов исследования проводится в соответствующем органном окне.

Результаты

Из 37 пациентов у 32 сформированные ауто-трансплантаты оказались состоятельными. У 5 больных признаков кровоснабжения не выявлено, и больные были реоперированы.

В процессе исследования оценена диагностическая эффективность планарной ОСГ и ОФЭКТ/КТ в оценке жизнеспособности челюстных аутотрансплантатов. В табл. 1 приведены результаты проведённого исследования с расчётами диагностической эффективности используемых методик. Используются стандартные сокращения следующих понятий: ИП – истинно положительный, ИО – истинно отрицательный, ЛО – ложноотрицательный, ЛП – ложноположительный, Ч – чувствительность, С – специфичность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность.

Данные ОСГ позволили выявить признаки жизнеспособности аутотрансплантата только в 28 случаях. В 2 случаях при ОСГ было отмечено понижение накопления РФП, что указывало на отсутствие кровоснабжения пересаженного лоскута. В 3 случаях диффузное распределение РФП при ОСГ более соответствовало снижению

Таблица 1

Диагностическая эффективность радионуклидных методов в оценке жизнеспособности челюстных аутотрансплантатов

Метод \ Результат	ИП	ИО	ЛО	ЛП	Ч, %	С, %	ОПЦ, %	ППЦ, %
ОСГ	28	2	3	4	90	33	40	88
ОФЭКТ/КТ	32	5	0	0	100	100	100	100

аккумуляции в области аутотрансплантата, что не подтвердилось при ОФЭКТ/КТ. И в 4 случаях при ОСГ распределение РФП создавало впечатление о повышении накопления в трансплантате, что не подтвердилось при ОФЭКТ/КТ. Источником ошибок диагностики при ОСГ являлось повышенное накопление РФП в местах остеосинтеза, в окружающих мягких тканях, прилежащих к аутотрансплантату. Такое распределение РФП обусловлено послеоперационными изменениями, вызванными, прежде всего, отеком.

При проведении ОФЭКТ/КТ-исследования у больных с состоятельным аутотрансплантатом в раннем послеоперационном периоде (как правило, на 4–5 сут) отмечалось диффузное или очаговое повышенное накопление РФП в области установленного трансплантата, распространявшееся как на костные фрагменты, так и на мягкие ткани. При этом в пересаженном лоскуте повышенное накопление РФП было даже выше, чем в костной ткани фрагментов. Исключение составляли места остеосинтеза, где отмечался самый высокий уровень гипераккумуляции РФП.

Такая картина распределения радиоиндикатора была характерна для пересаженного ло-

скута. Объясняется это, прежде всего, наличием массивного отека в мягких тканях сформированного аутотрансплантата, а также процессом реваскуляризации. Область вокруг трансплантата становится чрезмерно кровоснабжаемой. Сначала в трансплантате также происходят пролиферация ангиобластов и рост капилляров. Рост сосудов идет в течение первой недели после операции. Вместе с сосудами в трансплантат проникают клетки и вещества, которые необходимы для образования новой кости и замещения старой. Остеокласты, которые выявляют на ранних стадиях, резорбируют кость трансплантата, начиная с периферии, который постепенно замещается, причем образование новой кости идет как на его периферии, так и внутри. Полное замещение трансплантата происходит в течение 3–6 мес, после чего излишняя васкуляризация прекращается [11].

Пример удачной реконструктивно-пластической операции по восстановлению тела нижней челюсти на значительном протяжении с применением малоберцового комбинированного трансплантата, выполненной по поводу распространенной остеогенной саркомы нижней челюсти: пациентке С. 60 лет, обратившейся в

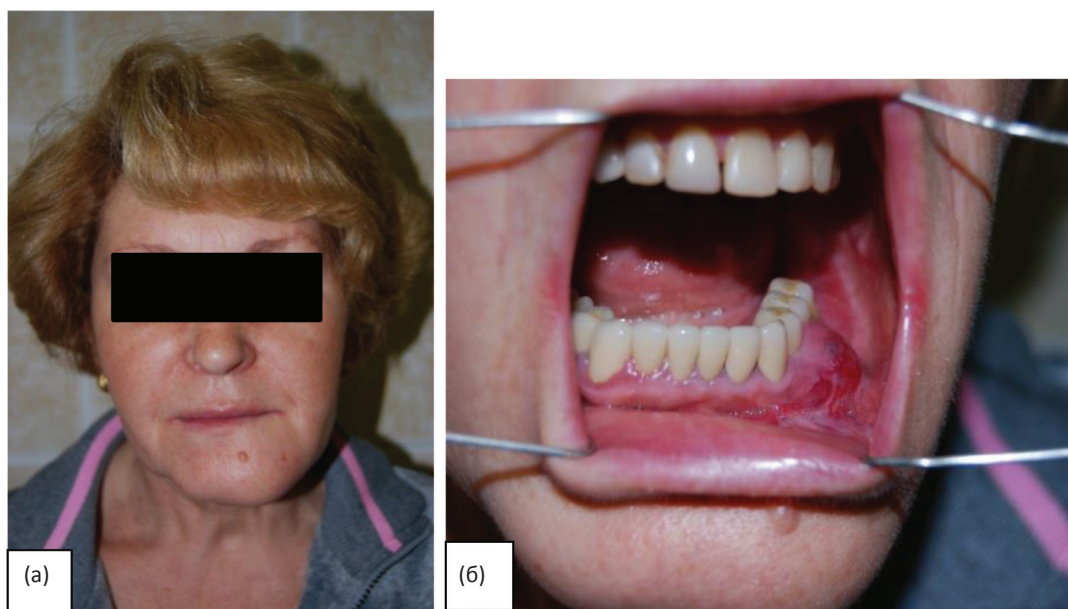


Рис. 2. Пациентка С. Общий вид (а) и вид опухоли со стороны полости рта (б). Имеется деформация контуров лица за счет наличия массивной опухоли, локализуемой в теле нижней челюсти слева. Опухоль «раздувает» и деформирует тело нижней челюсти слева на большом протяжении

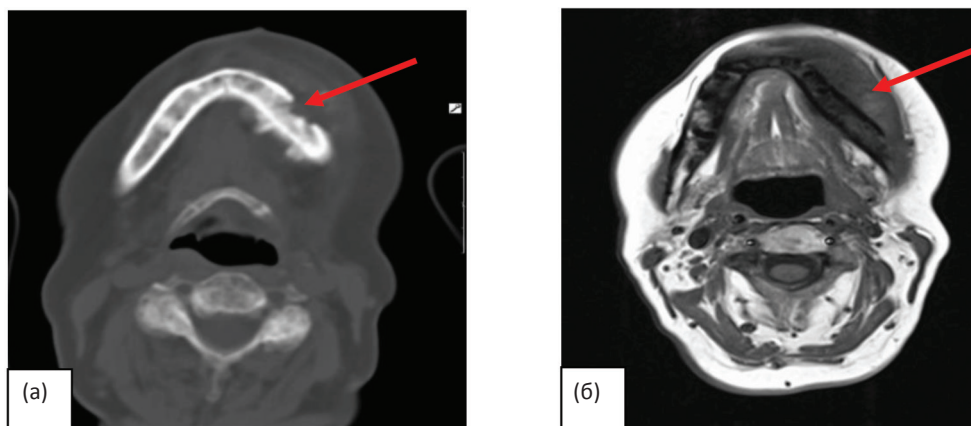


Рис. 3. Данные компьютерной (а) и магнитно-резонансной томографии (б). Выявлено поражение тела нижней челюсти слева

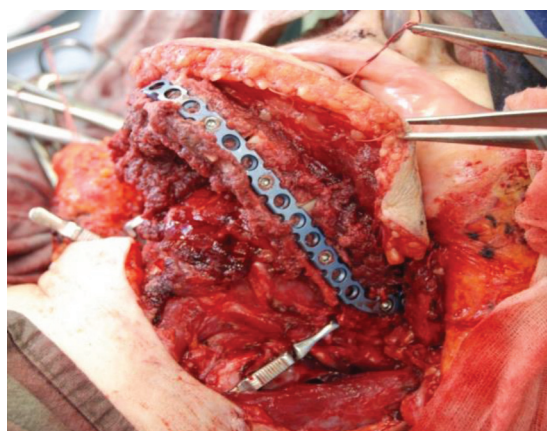


Рис. 4. Вид адаптированного к полости рта малоберцового трансплантата. Непрерывность нижней челюсти восстановлена, наложены микрососудистые анастомозы, сформированный костный фрагмент аутоотрансплантата зафиксирован титановой пластиной

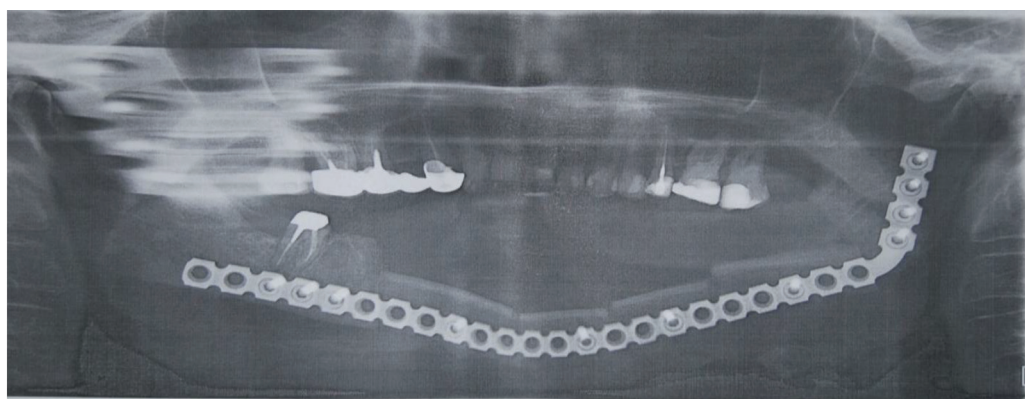


Рис. 5. Ортопантомограмма в послеоперационном периоде. Восстановлена непрерывность тела нижней челюсти с фиксацией на титановую пластину

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу поражения тела нижней челюсти (рис. 2, 3).

Пациентке была выполнена операция по удалению остеогенной саркомы нижней челюсти в виде сегментарной резекции нижней

челюсти с резекцией тканей дна полости рта и прилегающих отделов щеки с одномоментной реконструкцией дефекта комбинированным малоберцовым аутоотрансплантатом на микрососудистых анастомозах с фиксацией трансплантата



Рис. 7. Пациентка С. Окончательный вид после реконструкции нижней челюсти

на всем протяжении реконструктивной титановой пластиной.

У 2 пациентов при проведении радиоизотопного сканирования в режиме всего тела и у 5 пациентов при проведении ОФЭКТ/КТ отмечалось отсутствие аккумуляции радиофармпрепарата (РФП) в тех или иных отделах трансплантата, указывающее на отсутствие признаков кровотока, либо его снижение в отдельных фрагментах лоскута.

На рис. 8 приведен пример, когда у пациента на 3 сутки после сегментарной резекции нижней челюсти с тканями дна полости рта и пластикой реваскуляризированным подвздошным аутотрансплантатом появились признаки недостаточности кровоснабжения лоскута.

На основании клинических данных и данных ОФЭКТ/КТ пациенту было произведено удаление некротизировавшегося аутотрансплантата с повторной пластикой дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом без восстановления непрерывности тела нижней челюсти.

Обсуждение

Гибридные установки, сочетающие возможности радионуклидного и рентгенологического методов, позволяют оценивать не только структурные изменения в костной ткани, но и выявлять функциональные особенности, такие как кровоснабжение тех или иных костных фрагментов, интенсивность костного метаболизма (биохимического и минерального) в зонах изменённой структуры. Особенностью гибридных систем является возможность наложения рентгенологической картины на радионуклидное изображение, давая точную анатомическую привязку структурных нарушений к физиологическим изменениям. Совмещение возможностей рентгеновской и радионуклидной картины

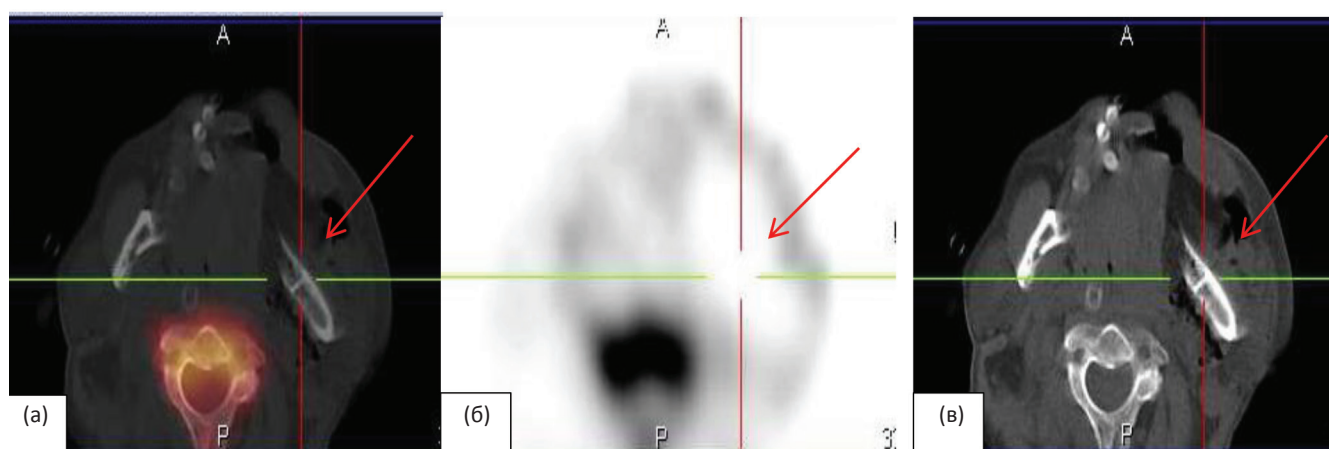


Рис. 8. ОФЭКТ/КТ области головы пациента В. На аксиальных срезах (а, б, в) определяется отсутствие накопления РФП в области установленного трансплантата и в подлежащих мягких тканях щеки, свидетельствующее об отсутствии кровотока в исследуемой области

даёт возможность проводить и дифференциальную диагностику.

Вопрос о состоянии трансплантатов при замещении дефектов нижней челюсти решался разными авторами в основном путем клинических наблюдений, рентгенологических и морфологических исследований репаративных процессов в костной ткани после пересадки различных по характеру и виду трансплантатов [12]. Необходимо учесть, что челюстная трансплантация приобретает всё большую актуальность, и это связано это не только с опухолевыми поражениями, но и растущим числом остеонекрозов, индуцированных применением бисфосфонатов. При этом критически важной является оценка состояния аутооттрансплантата в первые две недели. Для контроля челюстных реконструктивных операций наиболее широко используются панорамная рентгенография, КТ и МРТ, а из радионуклидных методов – прицельное сканирование и ОФЭКТ. Применение гибридного ОФЭКТ/КТ-исследования для оценки жизнеспособности трансплантата позиционируется как одно из наиболее перспективных направлений.

Проведённое нами исследование подтвердило высокую эффективность ОФЭКТ/КТ в оценке жизнеспособности челюстных аутооттрансплантатов. В то же время, выполнение сканирования костей скелета является необходимой предварительной процедурой для поиска функциональных и органических изменений в костной системе.

Наиболее частой причиной нарушения послеоперационной перфузии пересаженных фрагментов и лоскутов являются тромбозы артериальных или венозных анастомозов, которые не могут быть выявлены при клиническом осмотре. Аналогичным образом, КТ или МРТ не способны выявить столь тонкие анатомические нарушения [13].

Сцинтиграфия костей, как неинвазивный метод, играет важную роль в определении сосудистой проходимости шунтов. Поглощение РФП в кости отражает кровоток и метаболизм активности костной ткани. Таким образом, усвоение ^{99m}Tc -фосфонатов в привитой кости обычно трактуется как доказательство приживания костных фрагментов и состоятельности микрососудистых анастомозов. Пространственная

картина в срезовом воспроизведении при ОФЭКТ/КТ лишена артефактов от плоскостного наложения различных анатомических структур, аккумулирующих РФП. Поэтому имеется возможность точного определения аккумуляции радиоиндикатора в конкретном регионе, и положительный тест является наиболее точной оценкой состояния кровоснабжения и тканевого метаболизма установленных фрагментов аутооттрансплантата.

Следует отметить, что физиологически диффундирующие РФП, такие как фосфонаты, накапливаются не только в костной ткани, но и в мягких тканях, на что есть свои механизмы. Как показывает полученный опыт, включение РФП в прилежащие мягкие ткани служит положительным тестом наличия гемодинамики в пересаженном лоскуте даже при сложностях интерпретации накопления РФП в костной ткани установленных фрагментов аутооттрансплантата.

Заключение

Анализ результатов выполненных исследований в сопоставлении с клиническими данными и результатами лечения дает возможность говорить о высокой диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ костной системы в диагностике состояния реваскуляризированных аутооттрансплантатов при реконструкции костных дефектов нижней и средней зоны лица.

Такое исследование позволяет адекватно оценивать эффективность кровотока и жизнеспособность перемещенных свободных костных трансплантатов.

Список литературы

1. Плотников Н.А. Костная пластика нижней челюсти. – М.: Медицина, 2003. 136 с.
2. Матякин Е.Г. Реконструктивная пластическая хирургия при опухолях головы и шеи // Опухоли головы и шеи: Европейская школа онкологов. – М.: 1993.
3. Неробеев А.И., Вербо Е.В., Караян А.С., Дробот Г.В. Замещение дефектов нижней зоны лица после удаления новообразований нижней челюсти // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 1997. № 3. С. 24–31.

4. Imasato S., Fukunishi K. Potential efficacy of GTR and autogenous bone grafts for autotransplantation to recipient sites with osseous defects: evaluation by re-entry procedure // Dent. Traumatol. 2006. Vol. 20. № 1. P. 42–47.
5. Bauss O., Fenske C., Schilke R., Schwestka-Polly R. Autotransplantation of immature third molare into edentulous and atrophied jaw sections // Int. J. Oral Maxillofac Surg. 2007. Vol. 33. № 6. P. 558–563.
6. Behrens P., Schwaninger M., Meiss L. Calcium Phosphate Bone Substituted Materials: A Long Term Follow Up // J. Bone Joint Surg (Brit.). 2007. Vol. 79. P. 161–167.
7. Buyukdereli G., Guney I.B., Ozerdem G., Kesikstas E. Evaluation of vascularized graft reconstruction of the mandible with Tc-99m MDP bone scintigraphy // Ann. Nucl. Med. 2006. Vol. 20. № 2. P. 89–93.
8. Hervas I., Floria L.M., Bello P. et al. Microvascularized fibular graft for mandibular reconstruction. Detection of viability by bone scintigraphy and SPECT // Clin. Nucl. Med. 2001. Vol. 26. P. 225–229.
9. Jamdade A.S., John A. Technetium-99m Bone Scan and Panoramic Radiography in Detection of Bone Invasion by Oral Carcinoma // J. Clin. Diagn. Res. 2014. Vol. 8. № 5. P. 49–53.
10. Acton C.H., Layt C., Gwynne R., Cooke R., Seaton D. Investigative modalities of mandibular invasion by squamous cell carcinoma // Laryngoscope. 2000. Vol. 110. № 12. P. 2050–2055.
11. Альфаро Ф.Э. Костная пластика в стоматологической имплантологии. Описание методик и их клиническое применение. – М.: Азбука, 2006. 235 с.
12. Aydogan F., Akbay E., Cevik C., Kalender E. Blood-pool SPECT in addition to bone SPECT in the viability assessment in mandibular reconstruction // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 18. № 4. P. 587–592.
13. Van Cann E., Koole R., Oyen W. et al. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2008. Vol. 37. № 6. P. 535–541.

NUCLEAR MEDICINE

Radiological and Nuclear Medicine Monitoring of the State of Revascularized Autografts Using Hybrid SPECT/CT Technology

A.D. Ryzhkov, A.M. Mudunov, V.A. Sobolevsky, M. Bektimirov, A.S. Krylov, U.U. Dikov, V.U. Ivashkov, S.M. Kaspshik

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: adryzhkov60@yandex.ru

Abstract

Purpose: To determine the relative efficiency of bone scan and SPECT/CT in assessing the viability of the mandibular and maxillary bone fragments in the reconstruction of revascularized autografts.

Material and methods: 37 patients with vascularized autografts were examined. Bone scan and SPECT/CT were performed as monitoring methods after surgery. The viability of autotransplants was judged on the levels of accumulation of radiopharmaceutical on bone scan and SPECT/CT in a transplanted flap.

Results: Bone scan gave a reliable information on the status of the autograft in 28 out of 37 cases in patients with uncomplicated postoperative course. Additionally SPECT/CT was performed. SPECT/CT showed an increased accumulation of radiopharmaceutical in all patients with uncomplicated postoperative course. If thrombosis of supplying autograft vessels were present, SPECT/CT showed no accumulation of radiopharmaceutical – 5 patients. Thus SPECT/CT allow to obtain a reliable data in 100 % of clinical cases.

Conclusion: SPECT/CT is recommended as a method of choice for early monitoring of patients undergoing reconstructive surgery with the formation of mandibular and maxillary autografts. SPECT/CT can adequately assess the effectiveness of blood flow and the viability of bone grafts.

Key words: bone scan, SPECT/CT, maxilla and mandible reconstruction, graft viability

КОНТРОЛЬ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ ИЛИ САРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Б.Я. Наркевич^{1,2}, С.В. Ширяев¹, И.В. Лагутина^{1,2}, Ю.В. Буйденко¹,
Т.К. Харатишвили¹, Н.С. Петроченко¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва. E-mail: narvik@yandex.ru

2. Ассоциация медицинских физиков России, Москва

Реферат

Предложена технология радиометрического мониторинга регионарной перфузии с целью обеспечения непрерывного контроля возможной утечки химиопрепарата из хирургически изолированной конечности при высокодозной химиотерапии больных меланомой или саркомой мягких тканей. Технология основана на *in vivo* мечении эритроцитов элюатом ^{99m}Tc с последующим непрерывным мониторингом изменений активности меченых эритроцитов как имитатора химиопрепарата в хорошо васкуляризованном участке тела. Ее отличительными особенностями является внутривенное введение пирфотеха сразу после дачи ингаляционного наркоза с целью обеспечения достаточного уровня хелатирования эритроцитов, а также использование активности ^{99m}Tc менее ее минимально значимого уровня, что позволяет проводить работы с открытым источником ионизирующего излучения без нарушения требований нормативных документов по обеспечению радиационной безопасности. На 106 процедурах регионарной перфузии показана высокая клиническая эффективность предложенной технологии радиометрического контроля.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, хирургически изолированная конечность, регионарная перфузия, утечка химиопрепарата, радиометрический контроль

Введение

У больных меланомой, раком кожи и саркомами мягких тканей опухолевые очаги часто возникают на верхних и нижних конечностях. Чтобы избежать калечащих хирургических операций, для лечения таких больных целесообразно использовать метод высокодозной химиотерапии хирургически изолированной конечности. Методика изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечности позволяет в этих случаях локально воздействовать только на пораженную опухоль область. Изолированная регионарная перфузия – метод временной хирургической изоляции пораженной конечности с осуществлением искусственного кровообращения и проведением химиотерапии в ее пределах, при этом сама конечность подвергается непрерывной оксигенации и умеренной гипертермии. Основное достоинство регионарной перфузии состоит в том, что она позволяет использовать такую местную концентрацию химиопрепаратов в конечности с опухолью, которая в 15–25 раз превышает тако-

вую при системном введении, без высокотоксических побочных эффектов для организма больного в целом.

В настоящее время описано более 40 вариантов и режимов проведения этой процедуры [1]. Изоляция пораженной конечности достигается посредством клипирования и последующей канюляции магистральных сосудов конечности (артерии и вены), создания изолированного контура кровообращения с проведением оксигенации в его пределах с помощью аппарата искусственного кровообращения (АИК), лигацией коллатеральных сосудов, через которые может осуществляться отток или приток крови сквозь границы контура, путем наложения жгута на заранее выбранном уровне конечности. Введение химиопрепаратов начинают только после стабильной изоляции системного кровотока от кровообращения в конечности. В ходе перфузии температура тканей конечности постоянно мониторируется. После 60–90 мин перфузии конечность отмывается растворами кристаллоидов, канюли удаляются, жгут снимают, и проходимость сосудов восстанавливается.

Вследствие чрезвычайно высокой токсичности высоких доз химиопрепаратов при их попадании в системную гемодикуляцию, обязательным условием проведения регионарной перфузии является контроль их возможной утечки из изолированной конечности. Предложено достаточно много технологий такого мониторинга, меньшинство из которых относятся к методикам прямого контроля. В частности, здесь можно отметить отбор проб венозной крови из системной циркуляции с последующим иммунохимическим анализом содержания в них химиопрепарата после перфузии [2], оценку гематокрита в венозной крови и в АИК до и после перфузии [3], определение уровня креатинфосфокиназы также до и после перфузии [4]. Однако все эти методики нельзя считать полноценным контролем утечки, поскольку результаты подобных измерений могут быть получены только по завершению перфузии без какой-либо возможности предотвращения неожиданно возникшей в ходе перфузии серьезной утечки и принятия своевременных мер по ее устранению. Несколько более продвинутой выглядит методика забора проб крови из АИК и из системной циркуляции на 5, 30 и 60-й минутах перфузии с отсроченным их анализом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [5], но и здесь по-прежнему отсутствует возможность ургентного исправления уже состоявшейся утечки.

От этого серьезного недостатка свободен метод радиометрического контроля утечки с использованием того или иного радиофармпрепарата (РФП). Принцип метода состоит в том, что в хирургически изолированную систему конечность + АИК вводится РФП в качестве меченого имитатора химиопрепарата. При наличии утечки из нее РФП попадает в системную гемодикуляцию, где скорость его поступления и уровень постепенного накопления могут быть зарегистрированы путем либо отбора и радиометрии проб венозной крови, либо неинвазивно с помощью детектора гамма-излучения, установленного над хорошо васкуляризованным участком тела больного, например, над сердцем. Предпочтительнее вторая из этих двух технологий, поскольку только она позволяет обеспечить непрерывный мониторинг содержания РФП в системной гемодикуляции с возможностью срочного принятия тех или иных мер по полно-

му блокированию или снижению темпов утечки химиопрепарата.

Хотя хирургические и химиотерапевтические аспекты регионарной перфузии к настоящему времени проработаны достаточно глубоко, до сих пор не существует унифицированной технологии контроля утечки, существуют различные подходы к организации и проведению измерений и даже к интерпретации результатов этих измерений.

В связи с этим целью данного исследования является проработка всех методических аспектов радиометрического контроля утечки химиопрепарата из хирургически изолированной конечности с возможностью их оптимизации на качественном уровне и с обеспечением радиационно-гигиенических требований по работе с открытыми источниками ионизирующих излучений (ИИИ) непосредственно в хирургической операционной.

Материал и методы

В качестве имитатора химиопрепарата были выбраны меченные *in vivo* ^{99m}Tc эритроциты, ранее успешно использованные нами для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей и гемангиом печени [6]. Существо этой методики состоит во внутривенном введении хелатирующего агента пирфотеха (стандартная доза 50 мг), после чего через 20 мин пациенту также внутривенно вводится 300–500 МБк элюата ^{99m}Tc , и далее больному проводится динамическая и статическая сцинтиграфия печени. За эти 20 мин хелатирующий агент адсорбируется на оболочки эритроцитов, и введенный ^{99m}Tc присоединяется к хелату, т.е. получается мечение эритроцитов *in vivo*. Такое мечение не препятствует газообмену в организме, который в дальнейшем протекает без возникновения как гипоксии, так и гиперкапнии.

Чтобы удовлетворить требованиям нормативного документа ОСПОРБ-99/2010 [7] по возможности работы с открытыми ИИИ в хирургической операционной без получения специального разрешения органов Госсанэпиднадзора РФ, мы были вынуждены вводить в систему изолированной конечности + АИК элюат ^{99m}Tc с активностью не 300–500 МБк, как в [6], а не более 100 МБк (разрешенное ОСПОРБ-99/2010 10-кратное значение

так называемой минимально значимой активности – МЗА). Поэтому пришлось увеличивать продолжительность процесса хелатирования не менее чем до 1 ч, чтобы обеспечить большее содержание хелатированных эритроцитов как в системной гемоциркуляции, так и в пока еще не изолированной конечности и, тем самым, обеспечения более высокую вероятность прикрепления метки ^{99m}Tc к хелатированным эритроцитам. При реализации стандартной хирургической процедуры получения доступа к магистральным артерии и вене конечности проходит именно столько времени, в связи с чем в/в введение пирфотека теперь мы проводили сразу после дачи общего наркоза, а введение ^{99m}Tc в конечность – только через 1,0–1,2 ч, непосредственно после канюлизации ее сосудов и наложения изолирующего жгута.

С учетом всех этих обстоятельств была разработана следующая последовательность технологических процедур:

- Проводится радиометрия двух фасовок активностью 3–6 МБк и 80–100 МБк ^{99m}Tc на радиометре РИС-1А (НПО «Амплитуда», Россия) в фасовочной лаборатории радиоизотопной диагностики, для которой имеется разрешение проведения работ с открытыми ИИИ по II классу. Регистрируются активности A_1 и A_2 соответственно.
- В хирургической операционной, куда доставляются обе фасовки в переносных свинцовых контейнерах, выполняется повторная калибровка тех же двух фасовок без контейнеров в одинаковой геометрии измерений на специализированной радиометрической установке ISOMED 2166 (Med Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Германия). Регистрируются скорости счета импульсов N_1 и N_2 соответственно. Отношения A_1/A_2 и N_1/N_2 должны различаться не более чем на 5 %.
- Коллимированный скинтилляционный детектор указанной радиометрической установки, упакованный в стерильный пленочный чехол, размещают над областью расположения сердца на расстоянии 2–3 см от поверхности тела больного. Штатив детектора должен не мешать работе анестезиолога, хирурга и перфузиолога, а также их ассистентов (рис. 1).
- Сразу после выполнения ингаляционного наркоза внутривенно вводится 50 мг пирфотека в 5 мл физиологического раствора.
- После канюлизации сосудов конечности, присоединения к ним АИК и наложения жгута, в АИК вводится РФП активностью A_2 из второй фасовки.
- Через 3 мин (время полного размешивания РФП в гемоциркуляции изолированной конечности) детектором регистрируется ско-



Рис. 1. Общий вид расположения коллимированного детектора над областью сердца больного

рость счета импульсов $N_{\text{подсв}}$, характеризующая «подсветку» установленного над сердцем детектора вследствие незначительного проникновения гамма-квантов от РФП из изолированной конечности через боковую защиту детектора на его сцинтилляционный кристалл.

- В системную гемоциркуляцию внутривенно вводится РФП активностью A_1 из первой фазовки.
- Через 3 мин (время полного размешивания РФП в сосудах системной гемоциркуляции без изолированной конечности) детектором регистрируется скорость счета импульсов N_0 , характеризующая общую активность в системной гемоциркуляции и счет от «подсветки».
- Установка переключается в режим непрерывной регистрации скорости счета импульсов, и при отсутствии в течение последующих 3 мин изменений величины N_0 больше чем 0,5–1,0 % перфузиолог вводит в АИК терапевтическую дозу химиопрепарата, после чего в течение 1,0–1,5 ч проводится регионарная перфузия конечности.

Интерпретация результатов измерений производится по следующему алгоритму. Предположим, что произошла полная утечка РФП (т.е. 100 %) из конечности в системную циркуляцию. Тогда виртуальная скорость счета импульсов N_{100} будет:

$$N_{100} = k \frac{A_1 + A_2}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}, \quad (1)$$

где k – коэффициент пропорциональности, зависящий от геометрии радиометрии и чувствительности детектора, A_1 – активность РФП в системной циркуляции, введенная внутривенно, A_2 – активность РФП, введенная в АИК и циркулирующая в АИК, в конечности и в связанных с ними трубках, $V_{\text{ВТ}}$ – объем циркулирующей крови во всем теле, $V_{\text{АИК}}$ – объем циркулирующей крови в системе только АИК+трубки.

Тогда реальная скорость счета N_0 , зарегистрированная после наложения жгута непосредственно перед введением химиопрепарата в изолированную конечность, есть:

$$N_0 = k \frac{A_1}{V_{\text{ВТ}} - V_{\text{КОН}}} + N_{\text{подсв}}, \quad (2)$$

где $V_{\text{КОН}}$ – объем циркулирующей крови в изолированной конечности, $N_{\text{подсв}}$ – скорость счета импульсов вследствие «подсветки» детектора гамма-излучением, выходящим из изолированной конечности. Если выразить параметр k из формулы (2) и подставить в (1), то получим:

$$N_{100} = \frac{A_1 + A_2}{A_1} (N_0 - N_{\text{подсв}}) \frac{V_{\text{ВТ}} - V_{\text{КОН}}}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}. \quad (3)$$

В формуле (3) все величины известны, поскольку значения A_1 , A_2 , N_0 и $N_{\text{подсв}}$ непосредственно регистрируются, значения $V_{\text{ВТ}}$ и $V_{\text{КОН}}$ вычисляются автоматически в зависимости от вида изолируемой конечности (нога или рука), массы тела и пола пациента с использованием программного обеспечения радиометрической установки, а значение $V_{\text{АИК}}$ приведено в инструкции по эксплуатации АИК.

При наличии в момент времени t реальной утечки детектором регистрируется скорость счета $N(t)$, и тогда накопленная к моменту времени t относительная утечка РФП из конечности $L(t)$ может быть вычислена по формуле:

$$L(t) = \frac{N(t) - N_{\text{подсв}}}{N_{100}} \cdot 100 \%. \quad (4)$$

Надо отметить, что в стандартном программном обеспечении указанной радиометрической установки вместо формулы (1) используется менее точная формула:

$$N_{100} \approx k \frac{A_2}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}, \quad (5)$$

основанная на практически бесполезном допущении $A_1 \ll A_2$, из-за чего точная формула (3) становится приблизительной:

$$N_{100} \approx \frac{A_2}{A_1} (N_0 - N_{\text{подсв}}) \frac{V_{\text{ВТ}} - V_{\text{КОН}}}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}. \quad (6)$$

Вследствие этого текущие абсолютные значения относительной утечки $L(t)$ оказываются завышенными на 5–7 %.

Рассчитанные с использованием формулы (6) текущие значения накопленной утечки $L(t)$ и ее изменения во времени выводятся на экран компьютера радиометрической установки в виде табулированных цифровых показателей и графика.

Результаты и обсуждение

Разработанная технология радиометрического контроля утечки была успешно использована в 106 процедурах регионарной перфузии химиопрепаратов. В подавляющем большинстве случаев утечка отсутствовала, и результирующая кривая накопленной утечки представляла собой плато, зашумленное статистическими флуктуациями скорости счета (рис. 2). Однако в восьми случаях утечка имела место, но в пределах допустимого уровня общей накопленной утечки 10 % (рис. 3), и только в трех случаях потребовалось вмешательство анестезиолога (повышение давления в системной гемодинамике) и/или перфузиолога (понижение давления в системе АИК + конечность) (рис. 4), а в одном

случае хирургу пришлось увеличивать натяжение жгута (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о реальной клинической эффективности непрерывного радиометрического контроля утечки и его преимуществах по сравнению с другими методами, реализуемыми без использования РФП, поскольку, прежде всего, все эти методы ограничены возможностью проведения лишь однократного послеоперационного контроля уже произошедшей утечки.

Для методов радиометрического контроля утечки существует определенная свобода выбора РФП. Сравнительно нечасто с такой целью используют альбумин сыворотки крови человека, меченный ^{125}I или ^{131}I [8, 9]. Из-за низкой энергии характеристического и гамма-

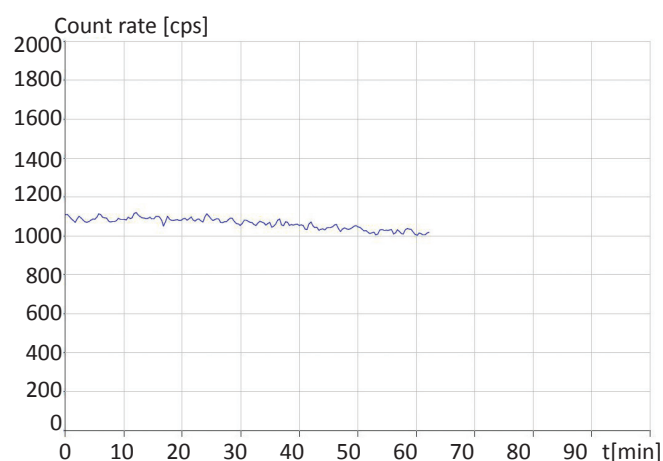


Рис. 2. Типичный вид контрольного графика при отсутствии утечки химиопрепарата из изолированной конечности

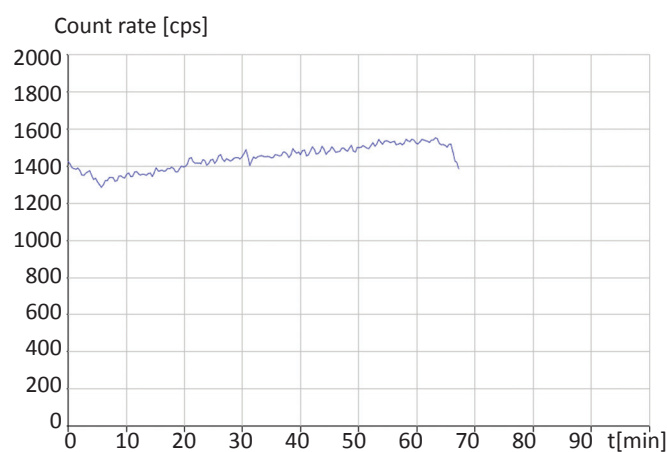


Рис. 3. Типичный вид контрольного графика при наличии допустимой утечки химиопрепарата из изолированной конечности

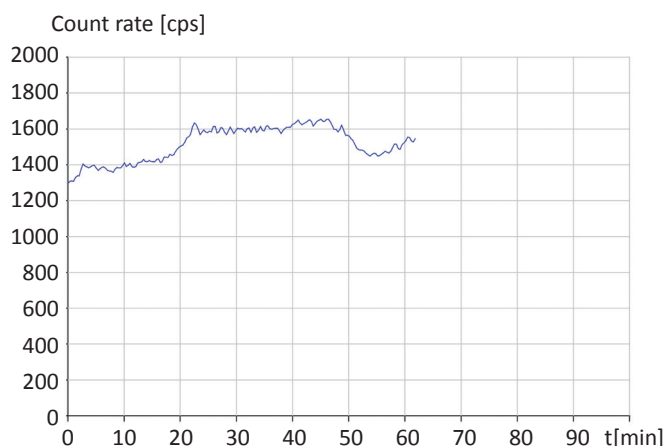


Рис. 4. Типичный вид контрольного графика при наличии недопустимой утечки, блокированной на 23-й минуте перфузии путем снижения давления в АИК и повышения давления крови в системной циркуляции

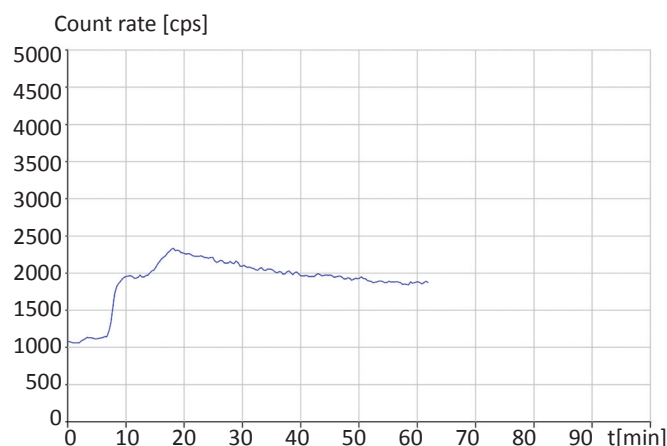


Рис. 5. Вид контрольного графика при наличии недопустимой утечки, частично сниженной на 10-й минуте перфузии путем снижения давления в АИК и полностью блокированной на 17-й минуте перфузии путем повышения натяжения жгута на конечности

излучения ^{125}I (около 30 кэВ) приходится отказываться от непрерывного контроля утечки и использовать технологию многократного отбора проб венозной крови с их последующей радиометрией *in vitro*, поскольку стандартные коллимированные детекторы на основе сцинтиллятора NaI(Tl) не обладают необходимой чувствительностью для измерений *in vivo*. Что касается ^{131}I -альбумина, то вследствие высокой энергии гамма-излучения ^{131}I (364 кэВ) и наличия бета-излучения использование этого РФП обуславливает более высокую лучевую нагрузку на персонал и на больного, из-за чего, например, авторы работы [3] отказались от использования РФП вообще и ограничились послеоперационным контролем по гематокриту. Кроме того, за 2 сут до операции больному приходится принимать препарат йодида калия для блокировки щитовидной железы, а лучевая нагрузка от бета- и гамма-излучения ^{131}I на больного и на персонал существенно выше по сравнению с уровнями облучения от $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Чаще всего используют $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -альбумин, для которого указанные недостатки отсутствуют [1, 8, 10], но поскольку в ходе перфузии имеет место определенный выход альбумина, в том числе и меченного любым радионуклидом, из кровеносных сосудов во внесосудистое пространство, приходится вводить не совсем точную поправку к регистрируемым значениям накопленной утечки $L(t)$. Кроме того, в нашем случае мы не могли использовать наиболее распространенную в зарубежных клиниках технологию контроля с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -альбумином, поскольку отечественная промышленность перестала выпускать необходимые наборы для его синтеза.

Более продвинутой является технология использования в качестве РФП эритроцитов, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В ее первой разновидности прибегают к процедуре мечения *in vitro*, состоящей в том, что пробу крови больного инкубируют сначала с соединением, содержащим ионы Sn^{2+} , после чего – с элюатом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата, и после отмывки меченых эритроцитов физиологическим раствором приготовленный РФП вводят больному внутривенно [11]. Эффективность мечения эритроцитов здесь достигает 100 %, благодаря чему результаты применения такой технологии с отбором и радиометрией проб венозной крови считаются «золотым стандартом» для сравнения с другими технологиями радиометрического контроля [12–14]. Теоретически

вся эта процедура занимает около 30 мин. Однако все работы с необходимой для мечения *in vitro* активностью $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в соответствии с требованиями ОСПОРБ-99/2010 [7], приходится проводить не в хирургической операционной, а в удаленной от нее лаборатории радиоизотопной диагностики, что существенно увеличивает продолжительность приготовления и использования РФП. Кроме того, в РФ также прекращен выпуск наборов для *in vitro* мечения эритроцитов.

Нами была использована вторая разновидность указанной технологии – мечение эритроцитов *in vivo*, описанная выше и несколько модифицированная нами по сравнению с общепринятыми [11, 15]. Ее основным достоинством является отсутствие всех перечисленных выше недостатков остальных технологий, реализуемых как без применения ИИИ вообще, так и с использованием РФП, а именно: 1) непрерывность контроля; 2) простота выполнения, особенно по сравнению с процедурой *in vitro* мечения эритроцитов; 3) оптимальная энергия регистрируемого *in vivo* гамма-излучения; 4) ненужность введения поправки на выход РФП из сосудистого русла; 5) обеспечение высокого уровня хелатирования эритроцитов; 6) возможность использования активности элюата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ не более 10-кратной МЗА непосредственно в хирургической операционной.

Последнее обстоятельство обуславливает лучевые нагрузки как на больного, так и на персонал хирургической бригады на уровне примерно в 2 раза ниже естественного радиационного фона и в 10 раз ниже предела дозы профессионального облучения персонала группы Б. В частности, эффективная доза внутреннего облучения пациента не превышала 400 мкЗв, а средняя эффективная доза внешнего гамма-облучения персонала (она имела место у перфузиолога) на одну процедуру регионарной перфузии не превышала 30 мкЗв, т.е. не более 1 мЗв в год при 30–35 операциях за год [16].

Для проведения радиометрического контроля утечки используют различные средства ядерной медицины, в том числе гамма-пробники (управляемые и устанавливаемые вручную автономные сцинтилляционные детекторы) [8, 14, 15], гамма-камеры с различными малоразмерными позиционно-чувствительными детекторами [8, 17] и специализированные радиометрические установки [10, 12, 13, 16, 18].

Гамма-пробники не снабжены ни достаточной радиационной защитой от бокового проникновения гамма-излучения на сцинтилляционный детектор, ни регулируемым штативом для продолжительной фиксации детектора относительно тела пациента в ходе достаточно продолжительной перфузии. Использование гамма-камеры, даже портативной, усложняет процедуру измерений и интерпретацию их результатов, поскольку информация о пространственном распределении РФП в васкуляризованном участке тела является избыточной для обеспечения непрерывного мониторинга только временного распределения РФП на этом участке. Специализированные радиометры свободны от этих недостатков, к тому же они, как правило, снабжены программным обеспечением для непрерывной регистрации накапливаемой относительно утечки. Более того, существуют многофункциональные варианты подобных установок, например, с одновременной регистрацией не только утечки, но и температуры, скорости кровотока и давления крови в изолированной конечности [18].

К сожалению, в рассмотренных здесь работах интерпретации результатов контроля утечки уделяется мало внимания, как правило, отсутствуют разъяснения – что именно авторы подразумевают под утечкой (leakage), многие формулы представлены в нечитаемом виде, иногда с ошибками вплоть до нарушения правила сохранения размерности входящих в них величин [8, 14, 15]. И в нашем случае, как было указано выше, в радиометрической установке почему-то для интерпретации была использована формула с точностью меньшей, чем это было бы возможно.

В работах чисто клинического плана методические аспекты обычно игнорируются, а алгоритмы интерпретации вообще не рассматриваются. Даже такой важный вопрос о том, какую утечку следует считать критической, обычно не обсуждается. По умолчанию большинство авторов полагают таким критическим уровнем 10 %, хотя другие считают, что для перфузии мелфалана порог должен составлять 5 %, а для фактора некроза опухоли TNF- α – не более 1 % [8].

Выводы

1. Технологии радиометрического контроля утечки химиопрепарата при регионарной перфузии хирургически изолированной конечности принципиально превосходят все остальные технологии контроля, не связанные с использованием радиофармпрепаратов, за счет возможности выполнения непрерывного мониторинга утечки и, следовательно, своевременного принятия мер по ее прекращению или ослаблению.
2. Предложенная в данной работе технология радиометрического контроля с *in vivo* мечеными эритроцитами обеспечивает оперативность и необходимую точность контроля текущей и накапливаемой утечки, позволяя работать с минимально возможной активностью ^{99m}Tc непосредственно в хирургической операционной без нарушения установленных требований по обеспечению радиационной безопасности при работах с открытыми ИИИ.
3. Из 106 проведенных процедур регионарной перфузии в 4 случаях понадобилось вмешательство хирургической бригады для прекращения или ослабления утечки радиофармпрепарата, чем была подтверждена клиническая эффективность разработанной технологии радиометрического контроля утечки химиопрепарата из изолированной конечности в системную гемодинамику.
4. Лучевая нагрузка на больного за счет внутреннего облучения составляет всего 200–400 мкЗв благодаря отмывке всей введенной в конечность активности после окончания перфузии, а средняя годовая эффективная доза профессионального облучения персонала не превышает 1 мЗв, что в 2–2,5 раза ниже годовой дозы облучения от естественного радиационного фона.

Список литературы

1. Гаргон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфольд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) // Практическая онкология. 2004. Т.5. № 4. С. 276–284.
2. Zwavelig J.H., Maring J.K., Mulder A.B. et al. Effects of hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant tumor necrosis factor α and melphalan on the human fibrinolytic system // Cancer Res. 1996. Vol. 56. P. 3948–3953.
3. Goldberg M.E., Rosenblum H.M., Seltzer J.L., Rosato F.E. Isolated regional perfusion: anesthetic technique, moni-

- toring and blood replacement // *Canad. J. Anesthesia*. 1984. Sep. 1984. P. 512–558. DOI: 10.1007/BF03009542
4. Kroon H.M. Treatment of locally advanced melanoma by isolated limb infusion with citotoxic drugs // *J. Skin Cancer*. 2011. Article ID 106573. 7 pp.
 5. Татьяначева Н.В. Оценка эффективности метода изолированной регионарной перфузии в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей и меланомой кожи конечностей. Автореф. канд. мед. наук. – С.-Пб. 2012. 24 с.
 6. Ширяев С.В., Гончаров М.О., Наркевич Б.Я. Разработка радионуклидной семиотики гемангиом печени при использовании однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с мечеными эритроцитами в дифференциальной диагностике опухолей печени // *Мед. физика*. 2009. № 3(43). С. 44–55.
 7. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612–10. (в ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).
 8. Vidal-Sicart S., Rull R., Barriuso C., Nieweg O.E. Radionuclide monitoring of systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma // In: *Radioguided Surgery*. Ed. by Herrmann K., Nieweg O.E., Povoski S.P. – Springer. 2016. P. 359–369.
 9. Vrouenraets B.C., Eggermont A.M., Hart A.A. et al. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor-alpha versus toxicity after melphalan alone // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2001. Vol. 24. № 4. P. 390–395.
 10. Di Filippo F., Rossi C.R., Santinami M. et al. Hyperthermic isolation limb perfusion with TNFα in the treatment of in-transit melanoma metastasis // *In vivo*. 2006. Vol. 20. P. 739–742.
 11. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.). Т. 2. – Томск: STT. 2010. С. 73–74.
 12. Wierts R., Lazarenko S.V., de Jong J.R., Willemsen A.T. Characteristics of a new system for monitoring the leakage factor during regional hyperthermic isolated limb perfusion // *Nucl. Med. Commun*. 2011. Vol. 32. № 9. P. 858–862.
 13. Paulsen I.F., Chakera A.H., Schmidt G. et al. Radionuclide leakage monitoring during hyperthermic isolated limb perfusion for treatment of local melanoma metastasis in an extremity // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2014. Vol. 6. № 6. PMID: 24902761 html.
 14. Fiz F., Villa G., Ferrari E. et al. Prevention of systemic toxicity in hyperthermic isolated lung perfusion using radioisotopic leakage monitoring // *Int. J. Hypertherm*. 2007. P. 1–10. DOI: 10.1080/02656736.2017.1355485.
 15. Villa G., De Cian F., Pomposelli E. et al. Continuous leakage monitoring with Sn-medronat-^{99m}Tc-labelled RBC and hand-held gamma-probe during hyperthermic isolated limb and lung perfusion // *Il Giornale di Chirurgia*. 2009. Vol. 30 (5 suppl.) P. 240–241.
 16. Липанова Н.Н., Наркевич Б.Я. Оценка лучевой нагрузки пациента и персонала при радиационном контроле открытых источников в диагностике // *Мед. физика*. 2011. № 3 (51). С. 81–85.
 17. Orero A., Vidal-Sicart S., Roé N. Monitoring system for isolated limb perfusion based on a portable gamma camera // *Nuklearmedizin*. 2009. Vol. 48. № 4. P. 166–172.
 18. MedicalView>>Product. 3 Sense. https://www.mediview.ea/?page_id=31

NUCLEAR MEDICINE

Control of Chemotherapeutic Perfusion of Isolated Limb in Patients with Melanoma or Sarcom Soft Tissues

B.Ya. Narkevich^{1,2}, S.V. Shiryayev¹, I.V. Lagutina^{1,2}, Yu.V. Buydenok¹, T.K. Kharatishvili¹, N.S. Petrochenko¹

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: narvik@yandex.ru

2. Association of Medical Physicists of Russia, Moscow

Abstract

A technology has been developed for radiometric monitoring of regional perfusion in order to ensure continuous monitoring of the possible leakage of a chemotherapy drug from a surgically isolated limb during high-dose chemotherapy in patients with melanoma or sarcoma of soft tissues. The technology is based on *in vivo* labeling of erythrocytes with ^{99m}Tc eluate followed by continuous monitoring of changes in the activity of labeled erythrocytes as a chemotherapy simulator in a well vascularized body region. Its distinctive features are intravenous injection of a pyrfotech slice after giving inhalation anesthesia to ensure a sufficient level of red blood cell chelation, as well as using ^{99m}Tc activity less than its minimum significant level, which allows working with an open source of ionizing radiation without violating the requirements of radiation safety regulations. At 106 regional perfusion procedures, the clinical efficacy of the proposed radiometric monitoring technology is shown.

Key words: high-dose chemotherapy, surgically isolated limb, regional perfusion, chemotherapy leaks, radiometric monitoring

РОЛЬ МРТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

О.А. Кравец, А.В. Дубинина, Е.В. Тарачкова, О.В. Козлов, Е.А. Романова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: kravetz_olga@mail.ru

Реферат

Цель: Разработка методики планирования лучевой терапии больных раком шейки матки на основе брахитерапии под контролем трехмерной визуализации с использованием изображений магнитно-резонансной томографии (МРТ) по критерию подведения максимальной дозы на объем опухоли HR-CTV > 85 Гр (EQD2) путем оптимального режима фракционирования, не превышая при этом допустимые толерантные дозы на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку).

Материал и методы: Материалом исследования послужили данные клинических наблюдений за больными местнораспространенным раком шейки матки IIb–IIIb стадии, которым проводилась сочетанная лучевая терапия по радикальной программе. На первом этапе – конформное дистанционное облучение органов малого таза и зон регионарного метастазирования с/без включения парааортальных лимфатических узлов с РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м², на втором этапе – внутритканевая брахитерапия или в сочетании с внутритканевым облучением.

Результаты: Нам удалось добиться максимального подведения дозы на объем опухоли HR-CTV, не увеличивая при этом нагрузку на органы риска. Составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед проведением сеанса брахитерапии на основе клинических и диагностических данных при использовании МРТ помогает клиницисту оптимизировать процесс брахитерапии, выработать тактику ведения пациента и четкую последовательность действий в сложном процессе составления программы.

Заключение: Представленные клинические случаи свидетельствуют о перспективности использования индивидуального подхода в планировании этапа брахитерапии по данным МРТ в лечении больных местнораспространенным РШМ.

Ключевые слова: шейка матки, местнораспространенный рак, брахитерапия, трехмерная МРТ-визуализация, клинический контуринг, внутритканевая лучевая терапия

Введение

Учитывая данные статистических показателей заболеваемости раком шейки матки (РШМ), изучение новых подходов к лечению и внедрение в клиническую практику современных технологий лучевой терапии местнораспространенного РШМ является крайне актуальным направлением. Современный подход в планировании под контролем трехмерной визуализации как на этапе дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), так и на этапе брахитерапии позволяет подводить максимальную дозу к объему мишени при минимальном воздействии на окружающие нормальные органы и ткани за максимально короткий период времени.

Среди методов лучевой диагностики мультипараметрическая МРТ с применением комплекса модальностей, как T₂-ВИ с высоким

пространственным разрешением, диффузно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением ИКД-карт и МРТ с динамическим контрастным усилением, имеет преимущество в дифференциальной диагностике постлучевых, послеоперационных изменений и рецидивной опухоли (особенно, в первые 3–6 мес) после лечения.

Подготовка пациентов (топометрическое планирование) к брахитерапии в общем случае включает в себя следующие этапы: оконтуривание объема опухоли, реконструкция аппликатора, определение границ органов риска, расчет дозы и лечение.

Дальнейшее планирование лечения осуществляется с помощью методов 3D-визуализации, таких как компьютерная томография (КТ) или МРТ, после того, как аппликаторы были установлены в матку. Преимущество метода МРТ состоит в том, что имеется возможность хо-

рошо дифференцировать мягкие ткани и поэтому можно различать опухоль и нормальную ткань шейки матки. Большинство современных систем планирования снабжено библиотекой виртуальных аппликаторов, которыми можно манипулировать с помощью программного обеспечения, так что виртуальные и реальные аппликаторы точно накладываются друг на друга. Корректность размещения аппликатора также хорошо проверяется с помощью МРТ.

Обычно планирование и лечение происходят в один и тот же день, а иногда и в рамках единой процедуры. В результате, система планирования брахитерапии с эффективными инструментами для изложения оптимизированных наборов данных, точными методами восстановления аппликатора и быстрыми вычислительными алгоритмами приводят к минимизации любой задержки между первоначальным сбором данных и возможностью начать лучевую терапию.

Точная и корректная визуализация опухоли имеет решающее значение для брахитерапии, так как на основе результатов такой визуализации о её размерах, локализации и распространённости определяется мишень для подведения предписанной дозы с минимальным воздействием на органы риска.

Адаптивная брахитерапия на основе МРТ имеет ряд преимуществ перед брахитерапией, основанной на использовании КТ-изображений, из-за ограничения точности определения объема опухоли, степени её инвазии в силу физических свойств метода КТ.

Цель исследования – разработка методики принцип планирования лучевой терапии больных РШМ на основе брахитерапии под контролем трехмерной визуализации с использованием МРТ-изображений по критерию подведения максимальной дозы на объем опухоли HR-CTV > 85 Гр (EQD2) путем выбора оптимального режима фракционирования, не превышая при этом допустимые толерантные дозы на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку).

В зарубежной литературе, по данным Richard Potter, показано, что локальный контроль опухоли может превосходить 90 %, если доза на объем мишени D_{100} выше 67 Гр и доза на объем мишени D_{90} составляет по крайней мере

86 Гр за полный курс сочетанной лучевой терапии [4].

Материал и методы

Для создания оптимального плана брахитерапии в нашей клинической практике используются рабочие листы «A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix» («Клинический контуринг») (рис. 1), созданные группой авторов под руководством Carey B., в которых мы фиксировали первичное распространение опухолевого процесса на момент первичной диагностики РШМ и остаточную опухоль на момент проведения брахитерапии. Это дало возможность визуально оценить эффект от проведенной ДЛТ, определить объем остаточной опухоли и выбрать оптимальный вариант проведения брахитерапии согласно рекомендациям 89 ICRU [1–3]. В соответствии с ними показано, что локальный контроль опухоли может превосходить 90 %, если доза на объем мишени D_{100} выше 67 Гр и доза на объем мишени D_{90} составляет по крайней мере 86 Гр за полный курс сочетанной лучевой терапии [4].

Всем пациентам, включенным в исследование, брахитерапия осуществлялась с помощью КТ/МРТ-совместимых аппликаторов, состоящих из маточного эндостата с переменными углами наклона по центральной оси (30°, 45° и 60°) и кольцевого влагалищного аппликатора (26, 30, 34 мм), подбираемого в зависимости от диаметра шейки матки и выраженности сводов влагалища.

Оконтурирование объемов и органов риска осуществлялось в системе планирования Oncentra Brachy для аппарата МикроСелектрон в соответствии с рекомендациями GEC ESTRO и ICRU/GEC ESTRO 89. В случаях оконтурирования по МРТ-изображениям мы придерживались следующими понятиями:

GTV_{res} – остаточная макроскопическая опухоль на момент проведения брахитерапии.

Остаточная патологическая ткань окружает остаточный GTV_{res} и имеет различные клинические и/или визуальные характеристики, такие как отек, фиброз тканей.

Высокий риск CTV-T ($CTV-T_{HR}$) включает в себя $GTV-T_{res}$, всю шейку матки и остаточную патологическую ткань. Несет наибольший риск возобновления опухолевой трансформации.

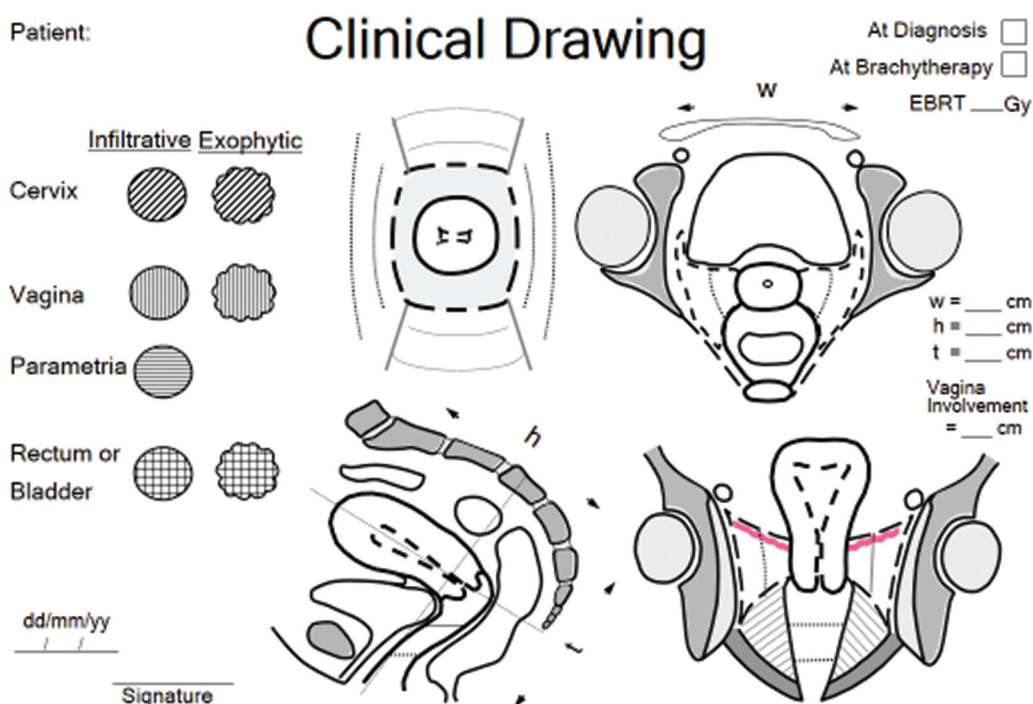


Рис. 1. Карта «Клинической контуринг»

Промежуточный риск CTV-T ($CTV-T_{IR}$) – представляет собой область, объединяющую CTV-T_{HR} и возможную микроинвазию.

Низкий риск CTV-T ($CTV-T_{LR}$) – область предполагаемого микроскопического распространения опухолевого процесса от первичной опухоли.

OAR – органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка).

В нашей работе мы использовали компьютерную программу для создания клинической карты, предоставленной группой EMBRACE для научных целей. Карта «Клинический контуринг» заполнялась дважды на 4 срезах, условно обозначающих гинекологический осмотр в зеркалах, осевой, корональный и сагиттальный срез, согласно данным, полученным при бимануальном осмотре, УЗ-исследовании, КТ/МРТ-исследовании. На рис. 1 обозначены условные линии влагалища – виртуальные деления на его верхнюю, среднюю и нижнюю треть. Пунктирные линии в параметрии – граница между проксимальной и дистальной его половиной. Розовые линии обозначают маточные артерии. На карте мы также отмечали параметры h (высота), w (ширина) и t (толщина) опухоли. Отдельно обозначалось распространение опухоли на влагалищную трубку.

Данные сопоставляли с клиническим осмотром, результатами дополнительных методов исследований, после чего фиксировали на картах первичный опухолевый объем шейки матки, распространение опухолевого процесса на влагалище, параметрии и/или тело матки на основе трех проекций изображений. Тем самым обеспечивалось четкое представление о характере распространенности опухолевого процесса в малом тазу.

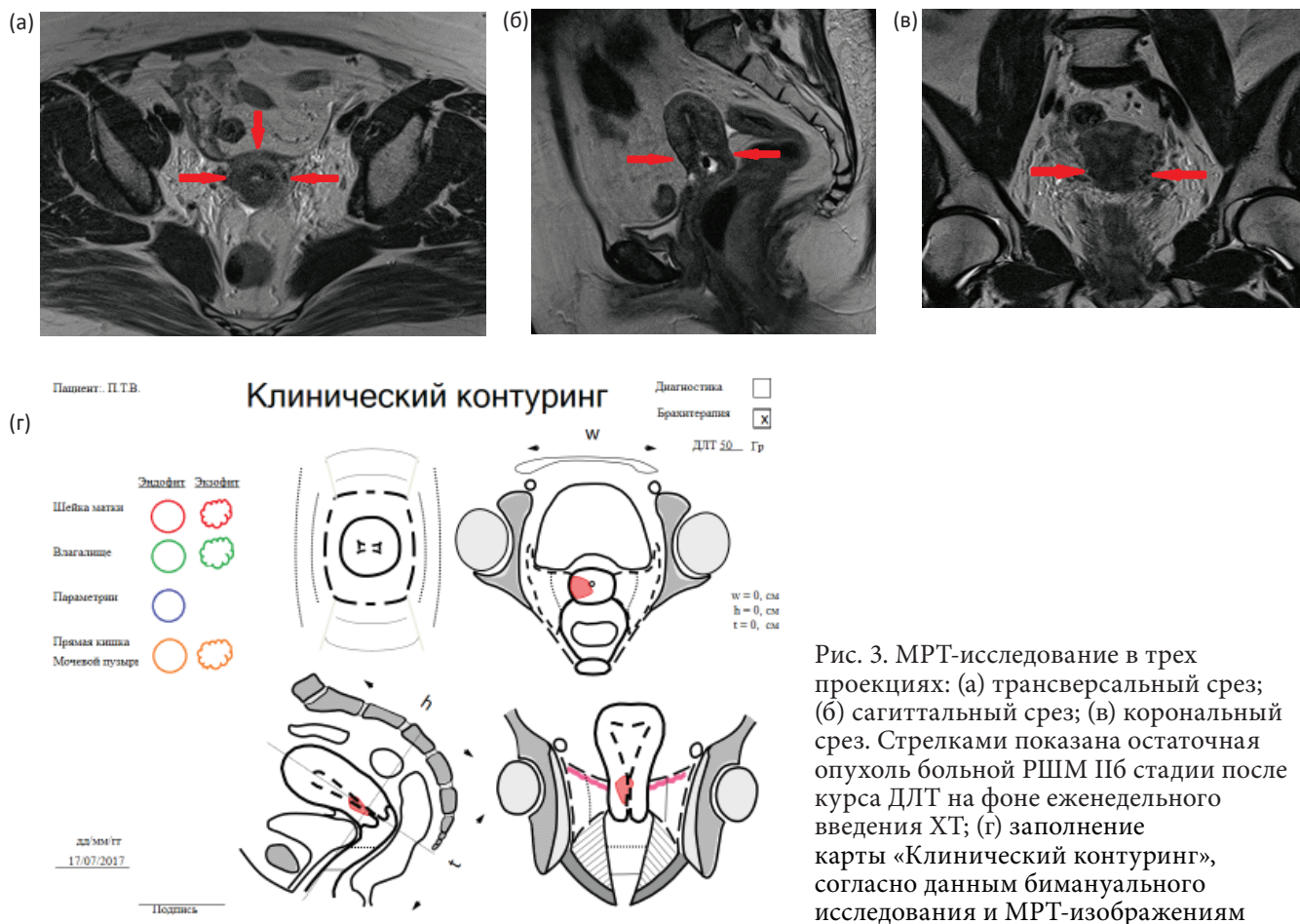
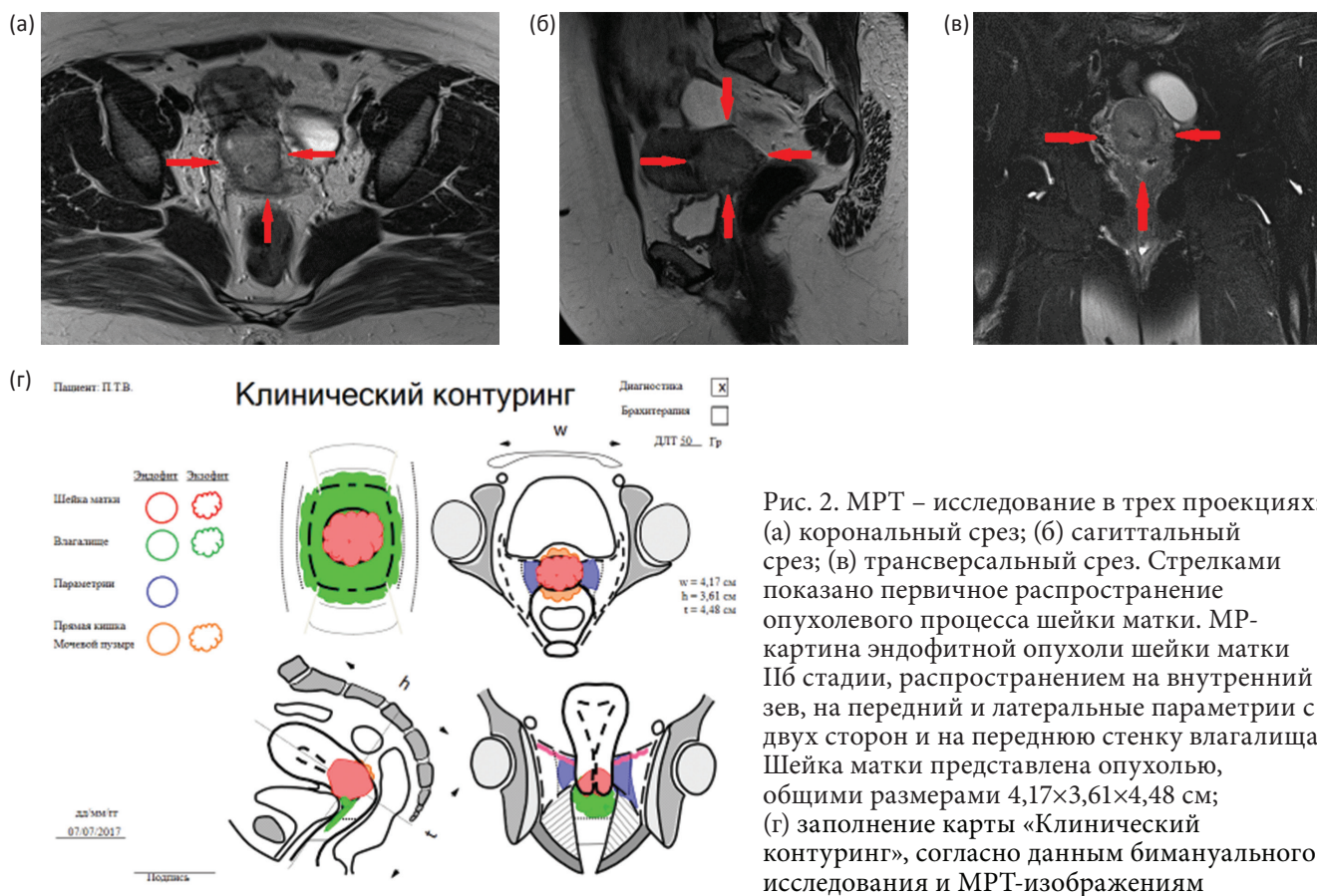
Результаты и обсуждение

На трех клинических примерах продемонстрировано 3 варианта ответа от этапа дистанционной конформной лучевой терапии, в зависимости от этого выбиралась методика брахитерапии.

1 вариант. Частичная регрессия.

Хороший ответ на первый этап лечения

На МРТ-изображениях (рис. 2 а–в) больной Х, 52 лет, с диагнозом РШМ IIb стадии представлены изображения в трех проекциях с первичным распространением опухолевого процесса. На рис. 2г и 3г полученные данные отмечены на карте «Клинический контуринг».



Пациентке был проведен курс ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования с РОД 2 Гр, СОД на CTV-T HR 50 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м² (5 введений). После ДЛТ было проведено повторное контрольное МРТ-исследование органов малого таза с целью определения размеров остаточной опухоли, оценки эффекта от проводимого лечения и выбора методики брахитерапии. По данным МРТ-исследования (рис. 3а–в), отмечено уменьшение размеров опухолево-измененной шейки матки до 1,5×2,0×1,7 см, признаки фрагментации опухоли. Выявлено резкое уменьшение размеров опухоли.

Таким образом, имея четкое представление о распространенности опухолевого процесса на момент проведения брахитерапии, получив хо-

роший эффект от ДЛТ, зная объем остаточной опухоли, учитывая первичное распространение опухолевого процесса, нами была выбрана внутриместная брахитерапия с режимом фракционирования дозы – 4 фракции с предписанной дозой 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения, с индивидуальным подбором аппликатора. Разовая доза на D₉₀ CTV-T HRadapt от курса брахитерапии для 1, 2 фракции составила 7,15 Гр, для 3, 4 фракции – 7,51 Гр; СОД 42,4 иГр, (EQD2 D₉₀). Суммарная доза от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем D_{2cc} – 33,9 иГр, D_{1cc} – 38,8 иГр, D_{0,1cc} – 52,0 иГр; на прямую кишку: D_{2cc} – 25,5 иГр, D_{1cc} – 33,5 иГр, D_{0,1cc} – 55,0 иГр; на сигмовидную кишку: D_{2cc} – 13,5 иГр, D_{1cc} – 16,3 иГр, D_{0,1cc} – 23,9 иГр.

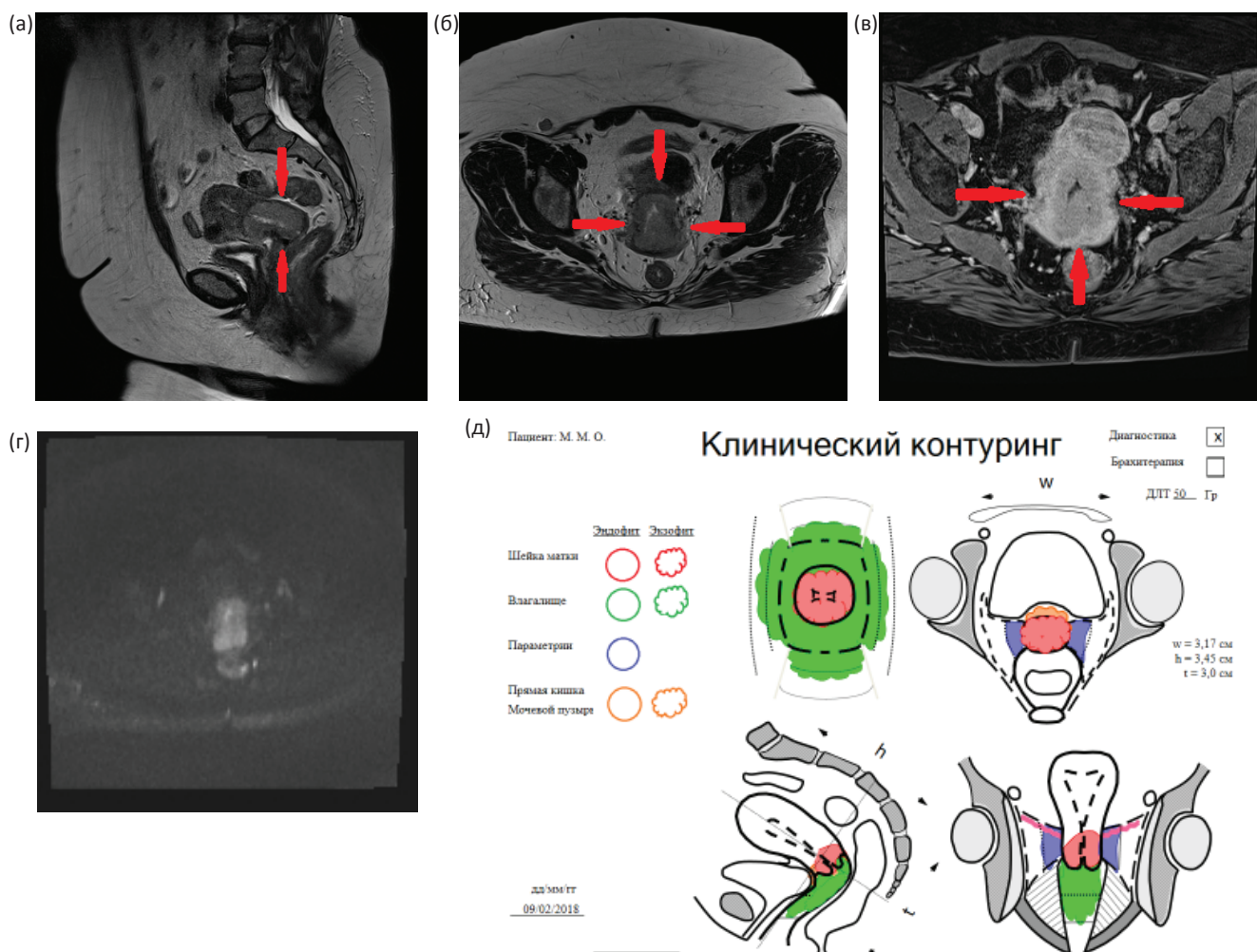


Рис. 4. (а) сагиттальный срез; (б) трансверсальный срез; (в) режим динамического контрастирования; (г) диффузно-взвешенное изображение. Стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки IIb стадии. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. Вся шейка матки выполнена опухолью солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки (доходит до внутреннего зева), на передний и латеральные параметрии (не доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю половину влагалища; (д) заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

2 вариант. Полная регрессия

На МРТ-изображениях (рис. 4а–г) показано первичное распространение опухолевого процесса у больной К, 33 лет, РШМ IIb стадии. Выявлено опухолевое образование в шейке матки размерами 3,17×3,45×3,0 см, с распространением на передний, боковые и минимально задний своды влагалища, с инфильтрацией стенок влагалища до средней трети, с инфильтрацией параметриев с двух сторон, не достигающей костных структур таза.

Пациентке проведена ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования с СОД 50 Гр для СТВ-Т HR на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м² (6 введений). После этапа конформного облучения пациентке было проведено МРТ-исследование органов ма-

лого таза (рис. 5а–г), по данным которого получен полный ответ опухоли на проводимую терапию, остаточная опухоль не определялась.

Учитывая первичное опухолевое распространение и полный ответ опухоли на проводимую терапию, для данной пациентки был выбран режим фракционирования внутривлагалищной брахитерапии – 4 фракции с предписанной дозой 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения, с индивидуальным подбором аппликатора. Доза на D₉₀ СТВ-Т HRadapt от курса брахитерапии составила для 1, 2 фракций 6,64 Гр, для 3, 4 фракций – 6,64 Гр; СОД – 36,8 иГр (EQD2 D₉₀). Суммарная доза от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем D_{2cc} 29,5 иГр, D_{1cc} – 34,9 иГр, D_{0,1cc} – 48,8 иГр; на прямую кишку: D_{2cc} – 5,5 иГр, D_{1cc} – 6,5 иГр, D_{0,1cc} – 8,9 иГр;

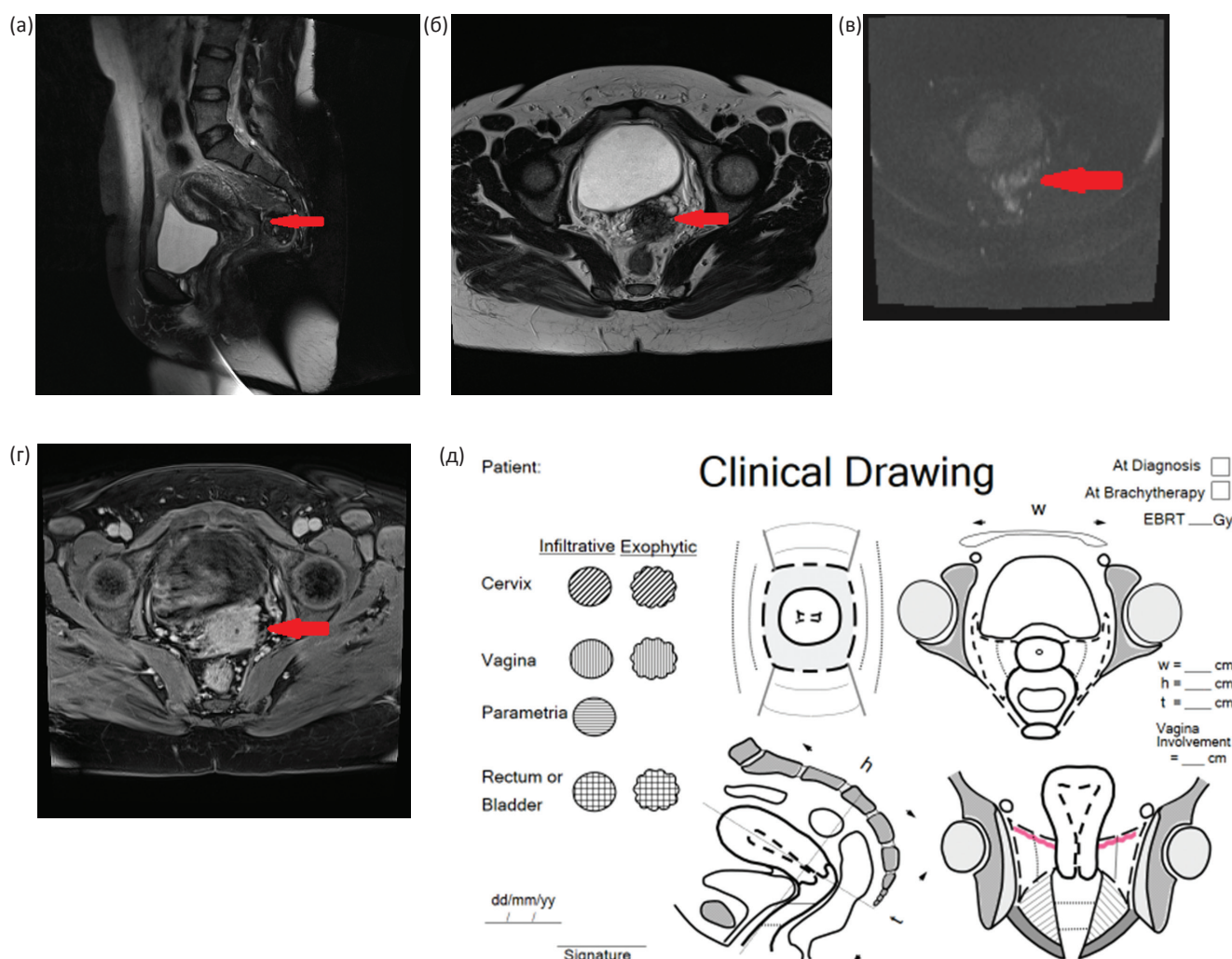


Рис. 5. МРТ-исследование после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения ХТ: (а) сагиттальный срез; (б) трансверсальный срез; (в) диффузно-взвешенное изображение; (г) режим динамического контрастирования; (д) заполнение карты «Клинический контуринг». На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки восстановилась. В шейке матки отмечается участок фиброзной ткани, данных за наличие остаточной опухоли или прогрессирования заболевания не выявлено

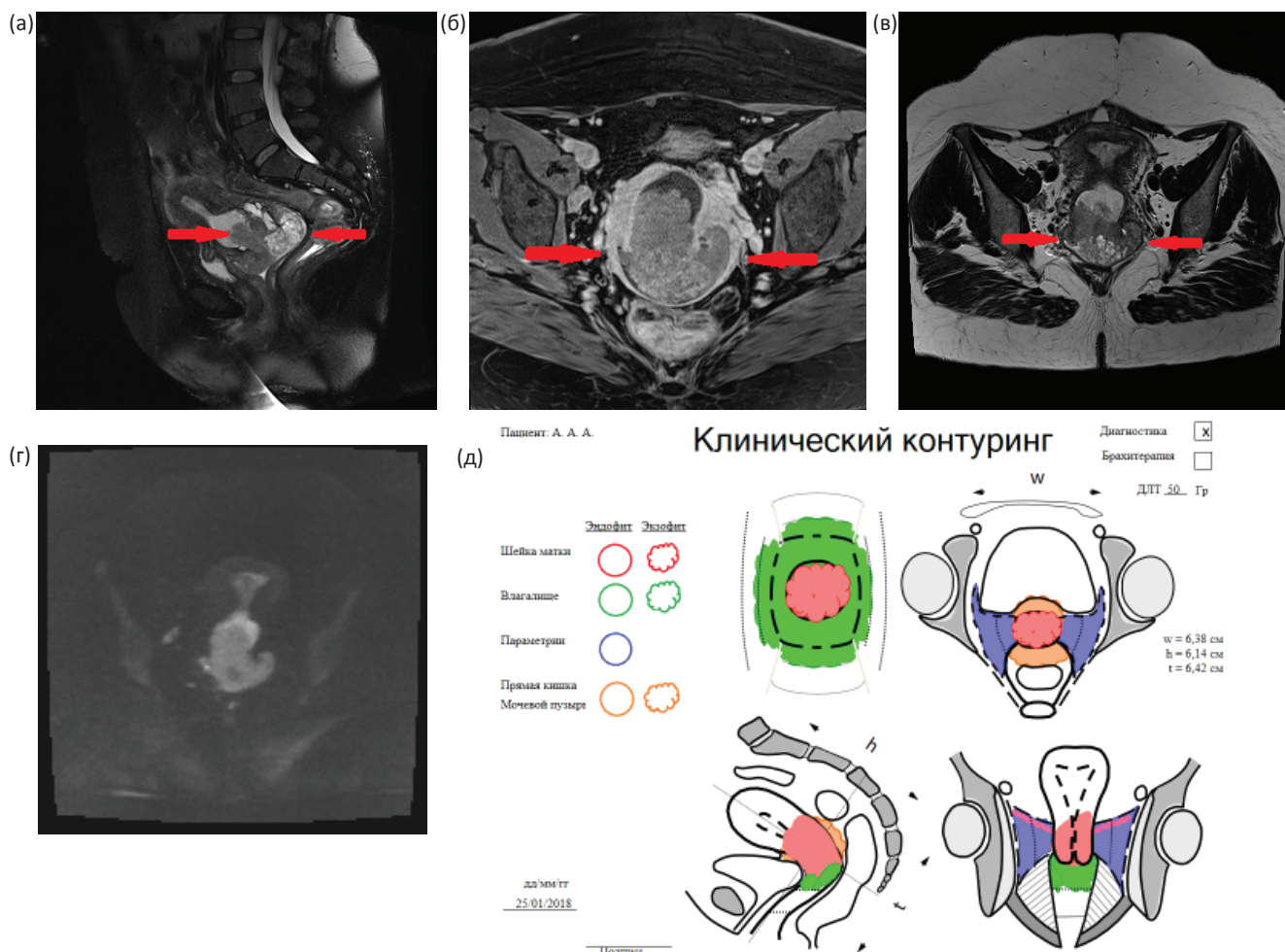


Рис. 6. Первичное распространение опухоли шейки матки на МРТ-изображениях: (а) сагиттальный срез; (б) режим динамического контрастирования; (в) трансверсальный срез; (г) диффузно-взвешенное изображение. Стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. Вся шейка матки выполнена опухолью кистозно-сольной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки, в окружающую параметральную клетчатку во все стороны (доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю треть стенок влагалища; (д) заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

на сигмовидную кишку: D_{2cc} – 16,4 иГр, D_{1cc} – 19,5 иГр, $D_{0,1cc}$ – 28,6 иГр.

3 вариант. Частичная регрессия от проведенной конформной лучевой терапии

На момент диагностики у больной М., 47 лет, РШМ IIIb стадии, по данным МРТ-исследования (рис. 6 а–г), общий размер опухолевого образования составлял 6,38×6,14×6,42 см, опухоль распространялась на передний, задний, боковые своды влагалища, инфильтрируя латеральные и задний парацервикс с инвазией мезоректальной фасции, с инфильтрацией предпузырной клетчатки.

Пациентке была проведена конформная дистанционная лучевая терапия на область мало-

го таза и зон регионарного метастазирования с СОД 50 Гр для СТВ-Т НР на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м² (6 введений). Для оценки эффекта проведено МРТ-исследование органов малого таза после окончания этапа ДЛТ, по результатам которого отмечено лишь частичное сокращение размеров первичной опухоли до 4,0×3,65×2,2 см, (рис. 7 а–г), что соответственно отражено на карте «Клинический контуринг» (рис. 7д).

Учитывая частичный эффект от проведенной химиолучевой терапии и остаточный параметральный опухолевый компонент, данной пациентке была проведена брахитерапия с внутритканевым облучением – дополнительное внедрение игл-интрататов в область па-

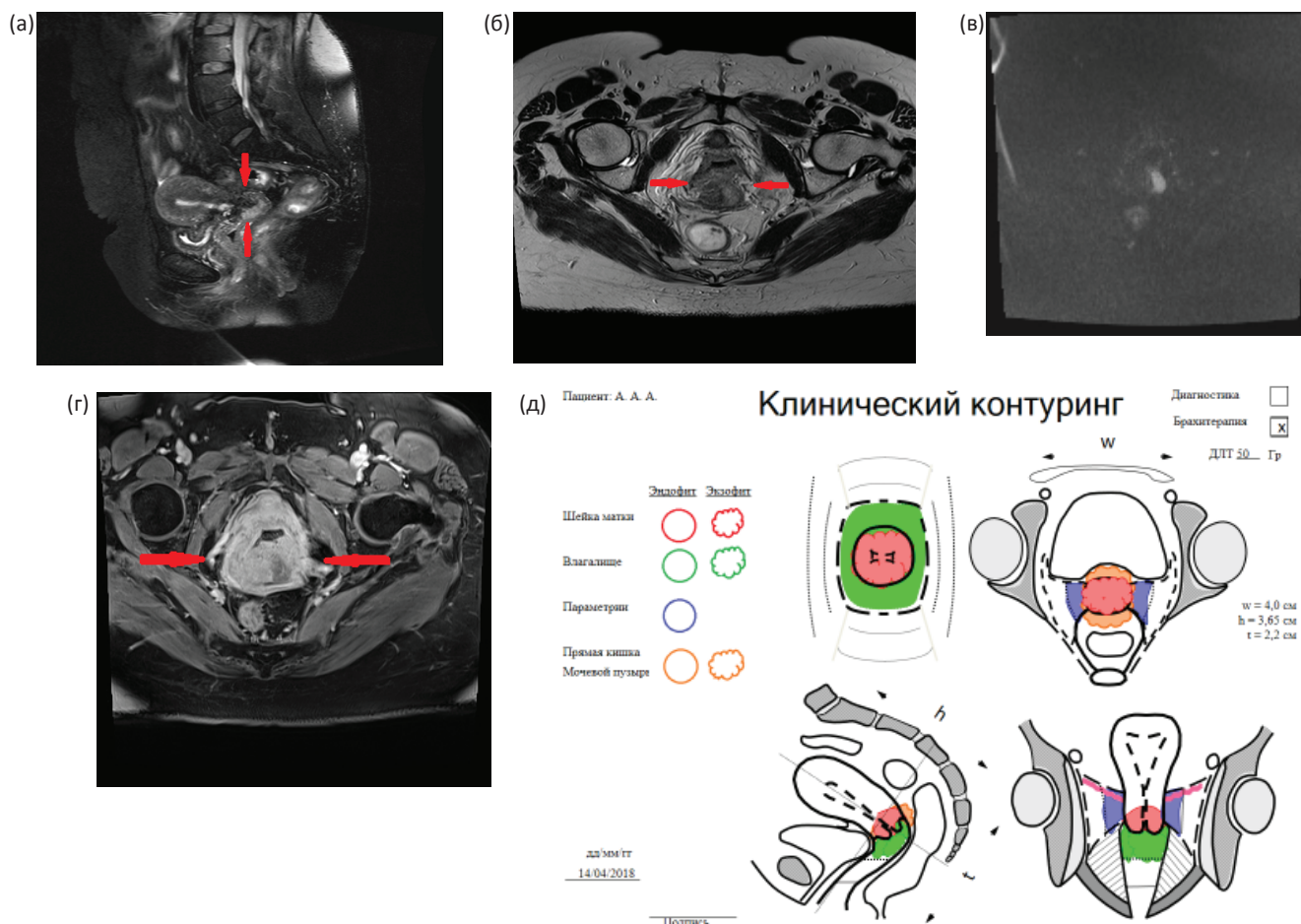


Рис. 7. МРТ-исследование после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения химиопрепарата: (а) сагиттальный срез; (б) трансверсальный срез; (в) диффузно-взвешенное изображение; (г) режим динамического контрастирования. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. В дистальной части шейки матки по правой полуокружности отмечается остаточная опухоль солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на передний параметрий, задний свод и верхнюю треть влагалища. Достоверных данных за вовлечение мочевого пузыря и прямой кишки не выявлено; (д) заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

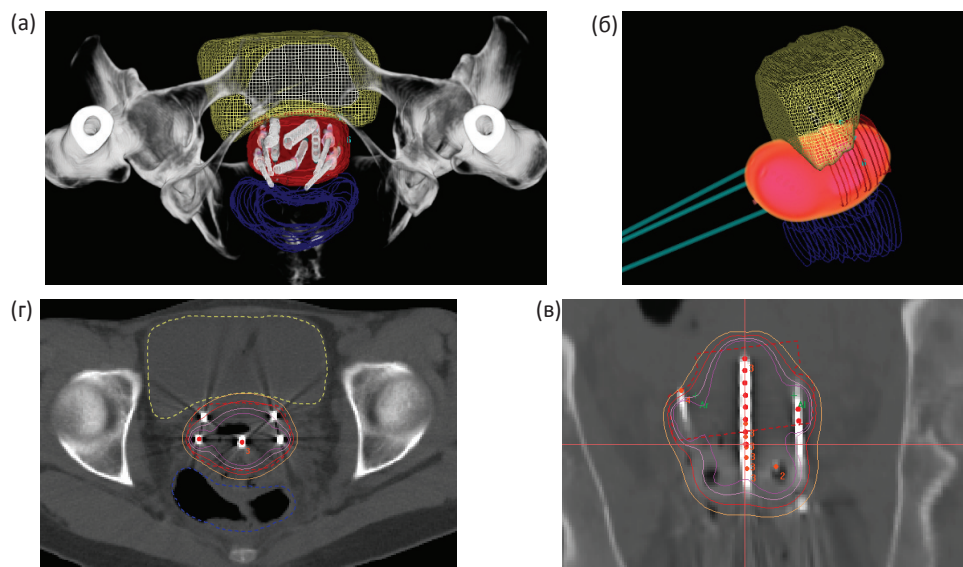


Рис. 8. Дозовое распределение при внутритканевой брахитерапии

раметриев. На рис. 8а–г представлено дозовое распределение.

Доза на D_{90} CTV-T HRadapт от курса брахитерапии составила для 1 и 2 фракции 6,3 Гр, для 3 и 4 фракции 6,65 Гр; СОД – 35,6 иГр (EQD2 D_{90}). Суммарная доза от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем D_{2cc} – 37,6 иГр, D_{1cc} – 41,8 иГр, $D_{0,1cc}$ – 52,6 иГр; на прямую кишку: D_{2cc} – 21,1 иГр, D_{1cc} – 23,4 иГр, $D_{0,1cc}$ – 31,0 иГр; на сигмовидную кишку: D_{2cc} – 19,4 иГр, D_{1cc} – 11,7 иГр, $D_{0,1cc}$ – 17,5 иГр.

Заключение

За весь период наблюдения 6 мес у представленных в клинических случаях больных локальный контроль опухоли шейки матки составил 100 %. Лучевые осложнения не выявлены на фоне зафиксированного лучевого кольпита G1.

Таким образом, составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед проведением сеанса брахитерапии с помощью клинических данных

и МРТ-исследования помогает клиницисту оптимизировать процесс брахитерапии, выработать тактику ведения пациента и четкую последовательность действий в сложном процессе составления плана лечения.

Список литературы

1. Shenfield C.B., Johannes C.A., Dimopolous K.L. et al. A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix, 2015.
2. EMBRACE Study Committee. EMBRACE download PDF protocol. Available at: <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>. Accessed January 5, 2015.
3. EMBRACE Study Committee. EMBRACE: An International Study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Available at: <https://www.embracestudy.dk/About.aspx>. Accessed January 5, 2015.
4. Potter R., Knocke T.H., Fellner C. et al. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993–1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations // Cancer Radiother. 2000. Vol. 4. P. 159–172.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer. Methodical Aspects

O.A. Kravets, A.V. Dubinina, E.V. Tarachkova, E.A. Romanova, O.V. Kozlov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: kravetz_olga@mail.ru

Abstract

Purpose: To increase local control of cervical tumors by developing and introducing into practice the optimization of dose distribution in the primary tumor during concomitant chemoradiation (CRT) and image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) i.e. summing up the maximum dose to the tumor volume of HR-CTV > 85 Gy in the shortest possible period of time by the optimal fractionation regime, without increasing the tolerable doses to the organs at risk (bladder, rectum, sigmoid).

Material and methods: Data of the study was the of clinical observations of patients with locally advanced cervical cancer proven stage IIb–IIIb according to FIGO, treated with curative radiation therapy. After pelvis ± para-aortic external-beam radiation therapy (2 Gy × 50 Gy with Cisplatin 40 mg/m² weekly), they received high-dose rate intracavitary brachytherapy or in combination with interstitial component following GEC-ESTRO recommendations.

Results: We managed to achieve maximum dose to the tumor volume of HR-CTV > 85 Gy without increasing the load on the risk organs. The “Clinical Contouring” at the time of primary diagnosis of cervical cancer and before brachytherapy session based on clinical and diagnostic data using MRI helps to optimize the brachytherapy process, develop patient management tactics and a clear sequence of actions in a complex program of brachytherapy.

Conclusion: The presented clinical cases indicate the prospects of using an individual approach in planning the brachytherapy of patients with locally advanced cervical cancer.

Key words: cervical cancer, locally advanced, image-guided adaptive brachytherapy, CTV-HR, MRI

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА ЙОПАМИДОЛ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

К.А. Романова, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков, Е.С. Колобанова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: evgesha.16.kolobanova@gmail.com

Реферат

Представлен сравнительный анализ результативности применения двух различных контрастных препаратов при РКТ- и МРТ-исследованиях брюшной полости у пациентов с колоректальными метастазами в печени – йод-содержащего йопамидола (370 мг/мл) при РКТ и гадолиамида – при МРТ. Отмечена практически равная диагностическая точность данных методов лучевой диагностики с упомянутыми контрастными препаратами. Кроме того, отмечена хорошая переносимость препарата йопамидола у исследованных пациентов.

Ключевые слова: йопамидол, гадолиамид, рентгеновская КТ, МРТ, колоректальный рак, метастазы, печень

Введение

Современные методы лучевой диагностики, такие как рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время являются неотъемлемой частью в решении сложных проблем клинической онкологии. В частности, для корректной оценки распространённости очаговых образований в печени на дооперационном этапе, применение РКТ и МРТ позволяет уточнить ряд параметров, необходимых для выработки тактики лечения, а именно определить точную зону поражения и соотношение с важными анатомическими структурами (в особенности с магистральными сосудами).

Целью нашего исследования была оценка контрастирующей способности сравнительно нового для России йод-содержащего контрастного препарата «Сканлюкс® 370» (Sanochemia Pharmazeutica, Австрия) при КТ-исследованиях брюшной полости, в частности, при очаговых поражениях печени.

Активным веществом данного препарата является йопамидол, который содержится в водном растворе для внутривенного введения и представляет собой неионное рентгеноконтрастное средство (с концентрацией свободного йода 370 мг/мл).

Материал и методы

Общепризнанно, что одним из подходов к лечению пациентов с метастазами в печень (известного ряда первичных опухолей) заслуженно считается хирургический метод. Но для определения целесообразности и возможности соответствующего оперативного вмешательства необходима уточненная оценка как количества, так и внутрисегментарной локализации выявляемых метастазов в печень, которую позволяют получить такие методы, как РКТ и МРТ с внутривенным контрастированием [1–5].

Для наиболее корректной оценки результативности применения данного контрастного препарата мы выполнили данное исследование в однородной группе из 12 пациентов с единичными или немногочисленными метастазами колоректального рака в печени, которым планировалось оперативное лечение. Таким образом, наши предварительные диагностические находки были сопоставлены с интраоперационными данными (при пальпации и УЗИ) и последующим морфологическим исследованием всех удаленных тканей.

Предварительный отбор пациентов на хирургическое лечение проводился на основе результатов ранее проведенных УЗ-исследований и данных последующих стандартных динамических МРТ-исследований, которые свидетель-

ствовали о технической возможности хирургического удаления выявленных метастазов в печень.

Стандартные динамические МРТ-исследования брюшной полости с внутривенным контрастированием препаратом гадолиамида (Омнискан, GE Healthcare) в общепринятых дозировках (0,1 ммоль/кг = 0,2 мл/кг) производились нашим пациентам для уточнения предварительных данных УЗИ и принятия окончательного решения о возможности выполнения оперативных вмешательств.

За февраль–декабрь 2016 г. нами были исследованы 12 пациентов (8 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 30 до 78 лет, которые лечились и наблюдались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России по поводу колоректального рака.

По данным стандартной МРТ брюшной полости, у 12 наших пациентов выявлено 34 метастаза в печень: у 3 больных – по одному очагу, у 3 – по 2 очага, у 3 – по 3 очага, у одного больного – 4 очага, у 2 – по 6 очагов.

Размеры выявленных метастазов составляли: до 1 см в поперечнике – 6 очагов, от 1,1 до 3,0 см – 19 очагов, 3,1–5,0 см – 6 очагов, 5,1–9,0 см – 3 очага.

За несколько дней до уже запланированного оперативного вмешательства (для исключения возможного прогрессирования метастатического процесса) пациентам выполнялись контрольные КТ-исследования брюшной полости с препаратом йопамидола на 6-срезовом компьютерном томографе Emotion 6 (Siemens).

Контрастное вещество в объеме 100 мл через установленный периферический катетер диаметром 18–20G вводилось в локтевую вену с помощью автоматического инжектора Medrad со скоростью 2,5 мл/с.

С целью определения оптимального времени начала сканирования использовалась встроенная программа Care Bolus (Siemens), которая позволяла на предварительно выполненных аксиальных срезах выбрать зону интереса (брюшную аорту), после чего начиналось введение ограниченного количества контрастного вещества (10–15 мл) с последующим синхронным динамическим сканированием. При достижении в брюшной аорте заданного уровня плотности (обычно 100 HU) динамическое сканирование прекращалось, а стол перемещался в исходное

положение. Затем начиналось повторное спиральное сканирование в сочетании с внутривенным введением полной дозы контрастного препарата. Таким образом, артериальная фаза оценивалась через 25–30 с, венозная фаза – через 40–60 с и отсроченная – через 3 мин.

Результаты

При введении рентгеноконтрастного препарата йопамидола у 7 из 12 больных отмечались минимальные побочные эффекты: холод в руке (в месте инъекции) и ощущение жара внизу живота у 3 больных, приятное тепло по всему телу – у 2 больных, легкое тепло в области лица – у 2 больных.

В табл. 1 представлены сведения об объеме произведенных оперативных вмешательств в обсуждаемой группе пациентов с метастазами колоректального рака в печень.

Как видно из табл. 1, у трех больных (из 12) была выполнена обширная резекция печени: гемигепатэктомия – одному больному, расширенная гемигепатэктомия – двум больным; остальным 9 (из 12) больным выполнялись атипичные резекции: анатомическая – 5 больным, экономная – одному больному, анатомическая и экономная – 3 больным.

При сопоставлении предоперационных данных стандартной МРТ (с гадолиамидом), контрольной КТ (с йопамидолом) и интраоперационных результатов пальпации и УЗИ с последующим морфологическим исследованием удаленных фрагментов паренхимы печени нами были получены следующие результаты (см. табл. 2): полное совпадение всех данных по количеству и локализации метастазов – у 9 больных. У остальных 3 больных (из 12) были выявлены следующие расхождения: при контрольной КТ у всех 3 пациентов не было выявлено 3 мелких (до 1 см) метастатических очага (по одному

Таблица 1

Объем выполненных оперативных вмешательств у 12 больных с метастазами колоректального рака в печени

Обширная резекция печени (гемигепатэктомия / расширенная гемигепатэктомия)	3
Атипичная резекция печени (экономная и/или анатомическая)	9

Таблица 2

Количество метастазов в печени у 12 обследованных больных, выявленных до- и интраоперационно (по данным различных методов)

Пол/ возраст	Количество очагов (до операции)		Интраоперационные находки
	МРТ + гадолиамид	КТ + йопамидол	
м/78	3	3	3
ж/65	2	2	2
ж/59	2	2	2+1*
м/30	1	1	1
м/70	1	1	1
м/56	5	5	5
м/63	6	6	6
м/67	2	2	2
м/64	3	2+1**	3
м/71	3+1**	2+2**	4
ж/63	4	3+1**	4
ж/53	1	1	1

Примечание: * – ложноположительный результат, очаг оказался фиброзом; ** – ложноотрицательный результат, очаг не визуализировался во все фазы внутривенного контрастирования

у каждого больного), которые отчетливо определялись по данным ранее проведенного МРТ и интраоперационно (рис. 1). Кроме того, у одного из этих трех больных интраоперационно и морфологически подтверждено наличие дополнительного мелкого (до 1 см) метастатического очага в печени, который не визуализировался ни при МРТ, ни при контрольной КТ.

Для одного из 12 пациентов, интраоперационно, было высказано подозрение на наличие еще одного (дополнительного) метастатического очага в печени, который при последующей биопсии оказался участком фиброза.

У одного пациента КТ-методика внутривенного контрастирования позволила выявить особый анатомический вариант артериального кровоснабжения печени, который не был определен при МРТ из-за дыхательных артефактов, однако на тактику дальнейшего оперативного вмешательства это не повлияло.

Таким образом, применение рентгеноконтрастного препарата йопамидол позволило нам корректно определить распространенность метастатического процесса в печени у 9 из 12 больных (75 %).

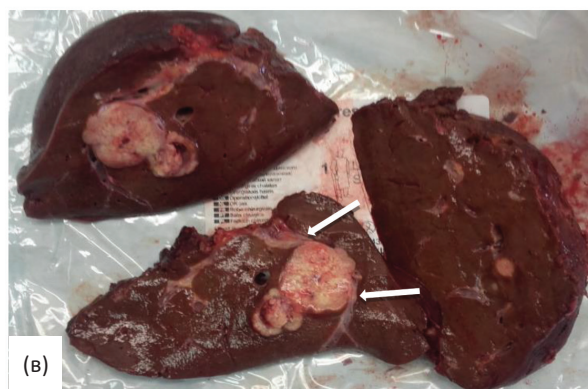
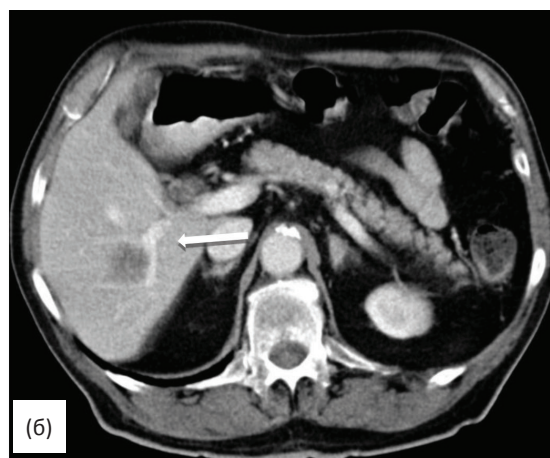
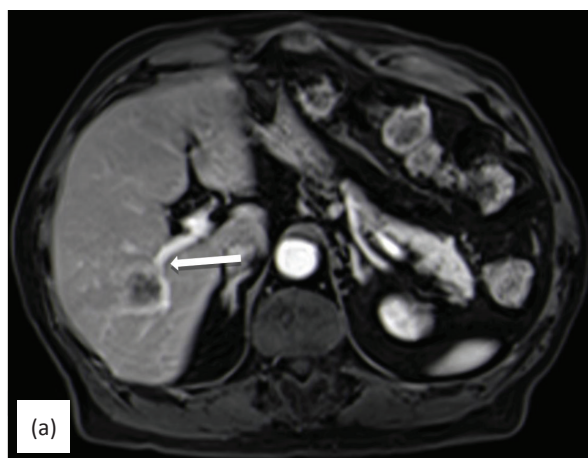


Рис. 1. Исследования абдоминальной области пациента Б., 78 лет с солитарным метастазом колоректального рака в печень.

(а) аксиальная МР-томограмма: в области бифуркации правой ветви воротной вены – округлый гиповаскулярный очаг с нечеткими контурами и не вполне однородной внутренней структурой (белые стрелки), (б) аксиальная компьютерная томограмма – картина та же, (в) макропрепарат удаленного фрагмента печени – крупный белесоватый метастаз с относительно четкими, мелкобугристыми контурами. Следует отметить практически полное сходство отображения макроскопической картины метастатического очага с данными МРТ и КТ

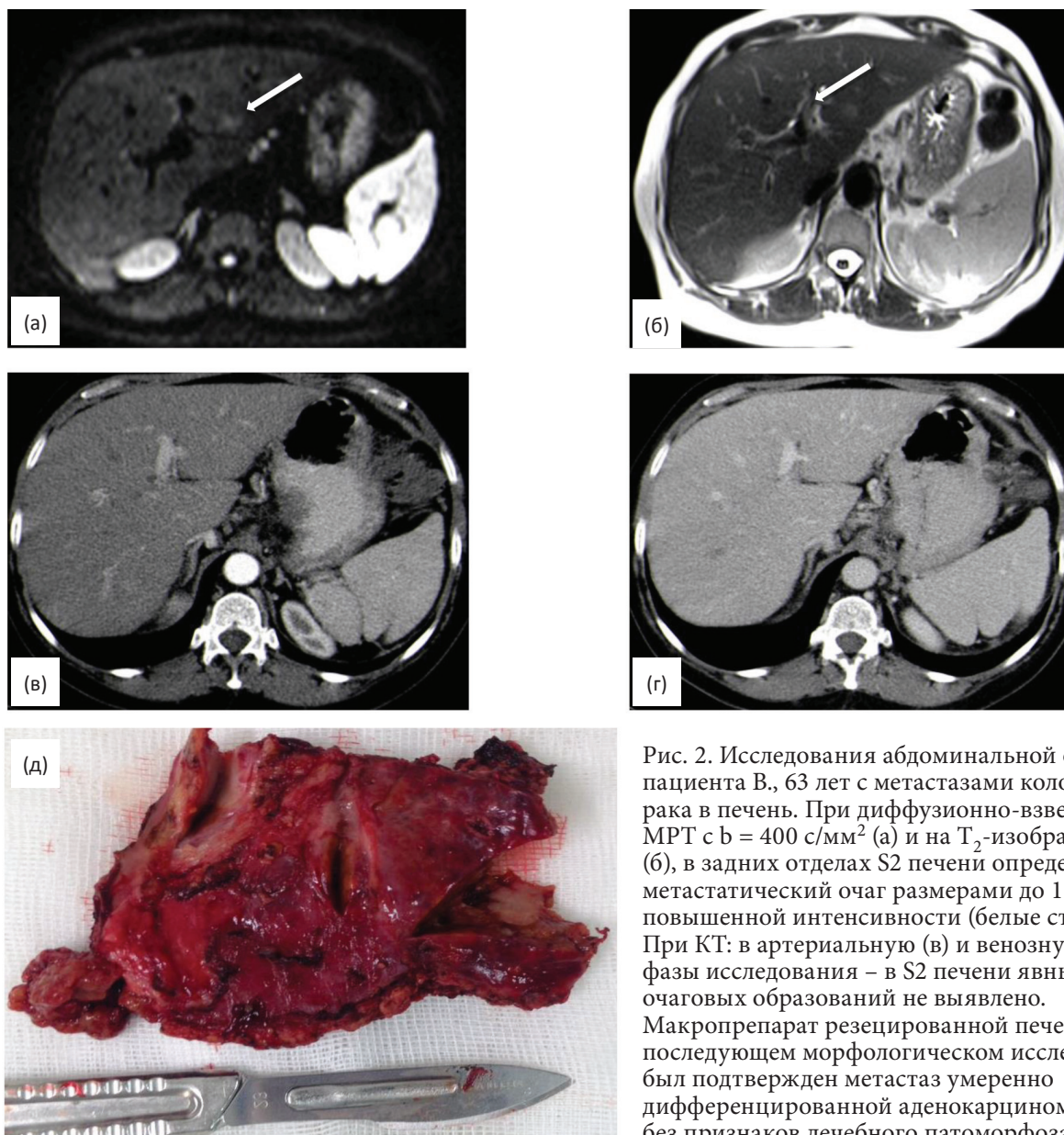


Рис. 2. Исследования абдоминальной области пациента В., 63 лет с метастазами колоректального рака в печень. При диффузионно-взвешенной МРТ с $b = 400 \text{ с/мм}^2$ (а) и на T_2 -изображениях (б), в задних отделах S2 печени определялся метастатический очаг размерами до 1 см повышенной интенсивности (белые стрелки). При КТ: в артериальную (в) и венозную (г) фазы исследования – в S2 печени явных очаговых образований не выявлено. Макропрепарат резецированной печени (д): при последующем морфологическом исследовании был подтвержден метастаз умеренно дифференцированной аденокарциномы без признаков лечебного патоморфоза

Ложноотрицательные результаты при КТ в остальных трех случаях были связаны с нечетливой визуализацией мелких метастатических очагов размерами до 1 см (рис. 2), при МРТ – с наличием дыхательных артефактов, вследствие которых очаг (размерами до 1 см) не отображался.

Обсуждение

Можно лишь еще раз повторить общеизвестный факт, что диагностика и дифференциальная диагностика различных новообразований печени основаны, в первую очередь, на оценке особенностей их васкуляризации и гемодинамики, что достигается путем сравнения данных,

полученных в различные фазы исследования: нативную (до начала введения контрастного вещества), артериальную, венозную, отсроченную.

Именно поэтому при исследованиях печени следует в обязательном порядке применять внутривенное контрастирование йод- и гадолиний-содержащими препаратами. Современные контрастные препараты (вещества), выпускаемые различными производителями, обладают, на наш взгляд, сходными свойствами в целом, поэтому выбор того или иного препарата может определяться его доступностью в том или ином регионе. Но следует упомянуть, что согласно общеизвестным данным и нашему опыту, рациональным (в том числе и более безопасным для пациента) выбором среди ряда рентгено-

контрастных средств для внутривенного введения при РКТ является использование неионных рентгеноконтрастных препаратов.

При РКТ-исследованиях брюшной полости используемая нами скорость введения контрастных препаратов (с помощью автоматического инъектора) составляет 2,5–3 мл/с. Ручное их введение мы считаем недопустимым, поскольку невозможно получить информативные отображения печени в различные фазы контрастирования, без анализа которых корректная диагностика очаговых образований в печени представляется нереальной.

В то же время, выполнение многофазовых МРТ-исследований с внутривенным контрастированием вполне возможно и с ручным введением контрастных препаратов, используя определенные (фиксированные) задержки между началом введения контрастного вещества и началом сканирования. Как известно, усредненное время задержки для получения артериальной фазы в зоне интереса (печени) составляет 20–35 с, венозной фазы – 40–60 с, отсроченной фазы – 5 мин, для гепатотропных контрастных препаратов – 10 и 20 мин [2, 3].

Таким образом, заканчивая ручное введение контрастного вещества (в дозе 15–20 мл) и начиная сканирование, мы получаем артериальную фазу. Повторное сканирование сразу вслед за окончанием артериальной фазы будет соответствовать венозной фазе контрастирования [2, 3, 5]. После чего, через 5 мин от начала введения

контрастного препарата выполняется исследование в отсроченной фазе.

Заключение

Обобщая приведенные выше результаты, мы считаем, что применение обсуждаемого контрастного препарата йопамидола позволило нам достаточно корректно оценивать распространенность метастатического процесса в печени, а диагностическая точность КТ-исследований (с данным препаратом) практически не уступала точности МРТ-исследований (с гадолиамидом). При этом, йопамидол обладает хорошей переносимостью у онкологических пациентов.

Список литературы

1. Стандарты УЗИ, РКТ, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ/КТ и АГ исследований в онкологии. Под ред. Б.И. Долгушина и И.Е. Тюрина. – М., 2018. 163 с.
2. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. – М.: «Практическая медицина». 2005.
3. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Современная тактика распознавания новообразований печени – М.: «Практическая медицина». 2015. 183 с.
4. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Романова К.А. МР-контрастный препарат «Оптимарк» – первый опыт применения у больных с метастазами в печень // Материалы Невского радиологического форума, 5–7 апреля 2013, Санкт-Петербург. С. 75–76.
5. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Метастатическое поражение печени: многоликие проявления // Медицинская визуализация. 2006. № 2. С. 10–18.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Diagnostic Efficacy of the Contrast Media Iopamidol-370 in Assessment Colorectal Liver Metastases

K.A. Romanova, I.V. Sagajdak, A.N. Polyakov, E.S. Kolobanova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: evgesha.16.kolobanova@gmail.com

Abstract

Comparison of using different contrast media (iodinated iopamidol-370 for CT and gadodiamide for MRI) in patients with colorectal liver metastases are being discussed. Almost equal diagnostic accuracy of CT and MRI was achieved. Administration of Iopamidol-370 showed safety and well tolerance in included patients.

Key words: *iopamidol-370, gadodiamide, CT, MRI, colorectal liver metastases, liver*

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ОЦЕНКЕ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ АНАЛЬНОГО КАНАЛА

В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, Е.В. Тимошкина, Д.С. Романов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: oncovalery@mail.ru

Реферат

Цель: В литературе описаны стресс-переломы различных костных структур при лучевой терапии, в том числе крестца и головок бедренных костей. Целью работы является оценка дозовой нагрузки и сопоставление ее с выявленными стресс-переломами у выбранной группы пациентов.

Материал и методы: С 2011 по 2015 гг. 129 пациентам с морфологически подтвержденным биопсией плоскоклеточным раком анального канала проведен курс химиолучевой терапии по технологии IMRT + химиотерапия на основе препарата митомицин. МРТ проводилась для стадирования, оконтуривания планов лучевой терапии и оценки эффекта лечения.

Результаты: По данным МРТ, у 5 (3,9 %) пациенток в возрасте 54–75 лет, в стадии опухолевого процесса IIIA/IIIB, в течение года после окончания химиолучевой терапии выявлены стресс-переломы крестца с отсутствием клинических проявлений. У всех больных доза на область крестца, как критической структуры, не превышала 30–35 Гр за весь курс лучевого лечения. Оценка дозы лучевой терапии на головки бедренных костей проведена у 10 больных: $D_2\%$ составила $41,62 \pm 0,84$ Гр, $V_{45} - 3,08 \pm 1,75$ см³.

Выводы: Стресс-переломы являются редким, но значимым осложнением химиолучевой терапии и требуют современных методов диагностики (МРТ и КТ). Современное лечение предусматривает химиолучевое воздействие в радикальной дозе. Комбинация технологий конформной лучевой терапии на нижние отделы таза, люмбо-сакральный и подвздошный отделы позволяет контролировать дозу лучевого воздействия на здоровые структуры, не превышая допустимую (по данным QUANTEC).

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), стресс-перелом, магнитно-резонансная томография (МРТ)

Введение

В англоязычной литературе стресс-переломы подразделяются на несколько типов: 1) переломы в результате воздействия физической нагрузки, превышающей нормальную, на здоровую кость – fatigue fracture («перелом слабости»); 2) возникающие в результате воздействия нормальной или физиологической нагрузки на ослабленную, деминерализованную или потерявшую эластическое сопротивление кость переломы обозначаются термином insufficiency fractures («переломы недостаточности»).

Среди причин, предрасполагающих к появлению данного вида стресс-переломов, называют постменопаузальный статус, остеопенические состояния и остеопороз, ревматоидный артрит, длительное применение стероидных гормонов или бисфосфонатов, дефицит витамина D [1–4]. В литературе описываются случаи стресс-перелома ладьевидной кости у больно-

го с гиповитаминозом D, сочетанный перелом шейки бедра и малого вертела бедренной кости у больного ХПН, стресс-перелом грудины у больного, принимающего стероидные препараты, перелом обеих бедренных костей у больной, получающей длительно бисфосфонаты, и стресс-перелом крестца у больного ревматоидным артритом [4, 5].

Ещё одним фактором риска возникновения стресс-перелома называют проведение лучевой терапии. Подобные стресс-переломы являются недавно выявленными с помощью современных методов диагностики (МРТ) довольно редкими поздними осложнениями лучевой терапии, характерными для «мегавольтной эры» – периода применения сложных методик лучевого лечения, позволяющего подводить к поражённым органам большие дозы. Согласно современным представлениям, патогенез стресс-переломов в результате проведения лучевого лечения следующий: прямое действие радиации на кость

заключается в повреждении остеобластов, что приводит к остеопении из-за снижения синтеза коллагена и активности фосфатазы. Пороговым значением является суммарная очаговая доза 30 Гр, а гибель клеток костной ткани наступает на дозе 50 Гр при классическом фракционировании. Косвенное действие радиации, особенно поздние, осложнения заключается в повреждении сосудов. Такое комбинированное действие – гибель клеток и повреждение стенок сосудов – приводит к структурной слабости кости, стресс-перелому при нормальной или физиологической нагрузке. Толерантная доза кости на данный момент определена лишь для такого осложнения, как радиоостеонекроз нижней челюсти, составляя 60–77 Гр; кроме того, Етамі указывает толерантную дозу 52 Гр для головок бедренных костей при таком осложнении, как некроз. В силу различий пола, возраста, веса, менструального статуса, сопутствующих заболеваний пациентов и методик лечения (облучаемый объём, РОД, СОД, технология проведения лучевого лечения, применяемые энергии лучевого воздействия, одновременное проведение химиотерапии) представляется сложным с высокой точностью оценить влияние лучевой терапии на возникновение стресс-перелома [1, 6]. Стресс-перелом может возникнуть в любой кости, входившей в облучаемый объём, но наиболее часто отмечаются поражения крестца, что связано с воздействием на него веса собственного тела [1, 2, 6, 7].

Диагностика стресс-переломов затруднена, в первую очередь, их бессимптомным в более чем 50 % случаев течением и довольно длительным сроком возникновения от момента завершения лучевого лечения (5–44 мес). Кроме того, выявляемость сильно зависит от типа диагностической визуализации: по данным авторов, при МРТ переломы были обнаружены у 89 % обследованных пациентов (16 из 18 включённых в исследование) [8], а при рутинной сцинтиграфии – у 34 % (27 из 80 включённых в исследование) [9]. Стресс-переломы, выявляемые с помощью МРТ, визуализируются как повреждение костной ткани без мягкотканного компонента и отёка костного мозга. МРТ-изображения – гипоинтенсивные в режиме T_1 и гиперинтенсивные в режиме T_2 . По данным рентгеновской компьютерной томографии – как линия перелома или склеротические изменения без признаков остеолизиса [2,

3, 8–10]. При сцинтиграфическом исследовании диагностическим критерием стресс-перелома является повышенное накопление РФП без достоверных признаков костных метастазов, типичным для стресс-перелома крестца является распределение РФП в форме буквы Н [3, 9]. При диагностике возможно применение такого современного и высокочувствительного метода, как ПЭТ/КТ. В области перелома наблюдается меньшее накопление ^{18}F -ФДГ, чем в опухолевой ткани, но большее, чем в здоровых тканях [10].

Таким образом, стресс-перелом может быть обнаружен либо в качестве случайной находки при рутинном контрольном обследовании, либо при прицельном обследовании, когда он проявляется выраженным болевым синдромом. Во всех случаях проводится дифференциальная диагностика с метастатическим поражением костей.

Материал и методы

С 2011 по 2015 гг. 129 пациентам с морфологически подтвержденным биопсией плоскоклеточным раком анального канала проведен курс химиолучевой терапии с применением технологии IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности).

Начиная с 2011 г., применение МРТ не только для стадирования и оконтуривания планов ЛТ, но и для оценки эффекта лечения позволило нам более чётко установить степень выраженности поздних повреждений костной ткани и суставов.

Результаты

По данным МРТ, у 5 из 129 (3,9 %) пациенток в возрасте 54–79 лет в стадии опухолевого процесса IIIA/IIIB в течение года после окончания химио-лучевой терапии выявлены поражения в виде стресс-переломов крестца с отсутствием клинических проявлений, а также при отсутствии макроскопических признаков наличия опухолевой ткани. Из анамнеза известно наличие остеопороза у 4 пациенток, у 1 больной было выполнено протезирование тазобедренного сустава. Всем больным лечение осуществлялось по технологии IMRT по радикальной программе до суммарной очаговой дозы на область

первичного очага 56–58 Гр, в комбинации с химиотерапией на основе препарата митомицин.

Безусловно, частота и степень выраженности поздних осложнений зависят от дозиметрических параметров лучевой терапии. Распределение дозы ионизирующего излучения в органах риска было оценено по клиническим параметрам планов лучевой терапии в соответствии с требованиями QUANTEC и протоколом RTOG 0529 – $D_2\%$ (доза, которую получает 2 % от всего объема органа), V_{45} (объем органа в процентах, получающий дозу 45 Гр). Так как головки бедренных костей являются единственной костной структурой, для которой определены допустимые дозы облучения, нами было принято решение дополнительно оценить дозовую нагрузку на данную структуру.

Оконтуренный объем головок бедренных костей нами был очерчен от самой высоко расположенной точки головки бедра до наиболее низко расположенной точки малого вертела бедренной кости и составил $132,3 \pm 30,4 \text{ см}^3$. Суммарная доза $D_{2\%}$ на малый объем головок бедренной кости при IMRT составила $41,62 \pm 0,84$ Гр, что статистически достоверно ниже ($p = 0,046$) в сравнении с ретроспективными данными 3DCRT планов лечения – $50,14 \pm 0,72$ Гр. Оценка V_{45} для головок бедренной кости при 3D программе конформного облучения составила $35,56 \pm 4,48$ % с разительным отличием данных при использовании IMRT технологии – $3,08 \pm 1,75$ % ($p = 0,0115$). Полученные нами собственные результаты объясняют эту закономерность наличием латеральных полей при 3D технологии, которые увеличивают нагрузку на нижние этажи тазового отдела, в том числе на головки бедренной кости. Etmami et al, основываясь на собственном клиническом опыте, рекомендуют ограничить весь объем облучения головки бедра до < 52 изогр, чтобы избежать некроза или перелома. Другие специалисты предложили применение таких ограничений, как $V_{50} < 5$ % или $V_{52} < 10$ %. Осложнения, связанные с облучением головки бедра, встречаются редко в настоящее время, однако, по данным авторов, осмотр 207 пациентов, получающих лучевую терапию тазового отдела с применением конвенциональных технологий, выявил частоту возникновения переломов в 4,8 % случаев, но ни у одного из пациентов получаемая суммарная доза на объем данной

критической структуры не превышала 42 Гр [11]. Необходимо, в особенности при определенных сопутствующих заболеваниях (например, при серповидно-клеточной анемии, длительном применении кортикостероидов или остеопорозе) ограничение дозы облучения этой области. Наше исследование продемонстрировало достоверное уменьшение суммарной дозы на малый объем ($D_2\%$) посредством использования технологии IMRT в сравнении с ретроспективной группой 3DCRT технологий (табл. 1).

Таблица 1

Анализ дозиметрических параметров органов риска (головки бедренных костей) лечебных планов больных плоскоклеточным раком анального канала

Структура	3DCRT	IMRT	<i>p</i>
$D_{2\%}$	$50,14 \pm 0,72$	$41,62 \pm 0,84$	0,046
V_{45}	$35,56 \pm 4,48$	$3,08 \pm 1,75$	0,0115

Важно отметить, что у всех 5 пациенток с выявленными стресс-переломами крестца отсутствовал перелом головок бедренных костей. Мы связываем локализацию осложнений области крестца с тем, что косые поля, применяемые при IMRT, позволяют снизить дозовую нагрузку на нижние отделы таза, однако имеют тенденцию ее увеличения на люмбо-сакральный и подвздошный отделы за счет малых доз. Суммарная доза за весь курс, приводящая к перелому крестца, на данный момент не определена. В литературе [3, 10] приводятся различные данные о суммарной дозовой нагрузке на крестец. В нашем исследовании все пациентки, у которых случился стресс-перелом, получили на область крестца СОД, не превышающую 30–35 Гр за весь курс лечения в комбинации с химиотерапией на основе препарата митомицин (рис. 1, 2).

Обсуждение

Возможно, причиной появления стресс-переломов может быть ускоренная потеря костной плотности (возможно оценить по данным МРТ) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую химиотерапию и лучевую терапию. Исследование Bazan et al так-

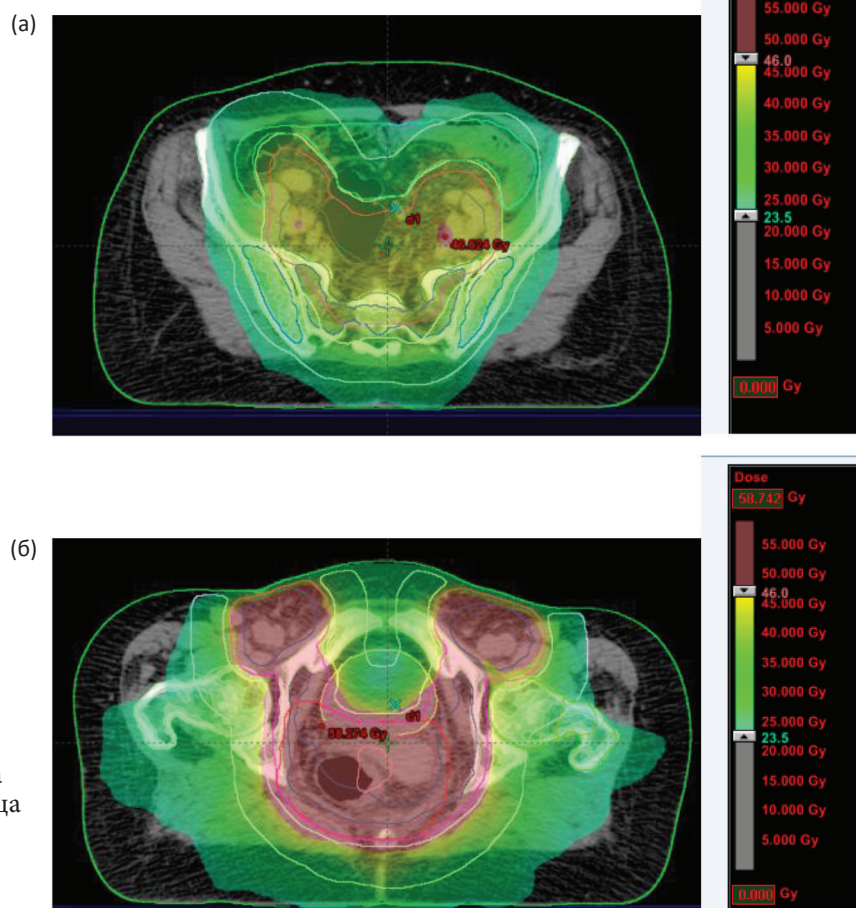


Рис. 1. Больная Ч., 65 лет, стадия $T_3N_1M_0$, СОД на область поражения 56 Гр посредством применения последовательного «буста», в комбинации с ХТ на основе препарата митомицин: (а) СОД на область крестца (за весь курс ЛТ); (б) СОД на головки бедренных костей (за весь курс ЛТ)

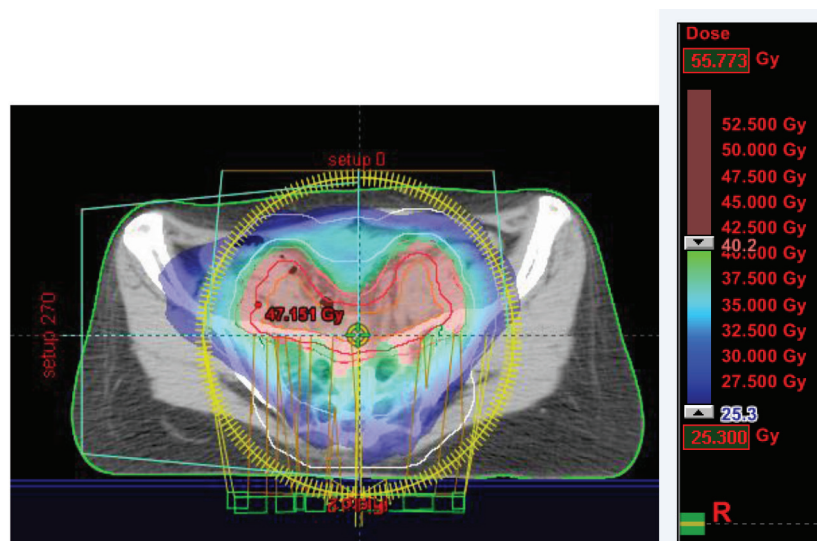


Рис. 2. Больная К., 54 лет, стадия $T_4N_1M_0$, СОД на область поражения 57,2 Гр посредством применения симультантного интегрированного «буста», в комбинации с ХТ на основе препарата митомицин

же продемонстрировало повышение риска развития переломов на 10–20 % по указанной выше причине [12].

Данные анализа табл. 1 убедительно демонстрируют, что применение технологии IMRT снижает дозовую нагрузку на органы, подверженные риску возникновения осложнений. Однако следует помнить, что попытки ограничить дозовую нагрузку одних отделов таза могут привести к ее увеличению на другие отделы. Соответствие рекомендуемым дозо-объемным ограничениям с учетом факторов риска возникновения поздних осложнений со стороны всех критических органов, а также применение современных IMRT технологий лучевой терапии позволяет снизить частоту осложнений как гематологических, так и негематологических.

Следует отметить, что в настоящее время, учитывая превалирующее количество онкологических больных старшей возрастной группы, стресс-переломы следует рассматривать как мультифакторное заболевание. Так, в центре MD Anderson было проведено исследование на основании данных для 304 больных злокачественными новообразованиями, а именно: желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, молочной железы, лёгких и женской репродуктивной системы. У 199 из них была выполнена денситометрия костей, в результате которой у 80 % была выявлена остеопения. В сравнении с общепопуляционными данными у онкологических больных была выявлена бóльшая частота остеопороза (40 vs. 16 %, $p = 0,05$). Кроме того, 245 больных были обследованы на наличие гиповитаминоза D, который был выявлен в 49 % случаев. За два года наблюдения (медиана прослеженности составила 18 мес) была отмечена частота переломов в 2,8 раза выше, чем у людей без онкологических заболеваний. Авторы делают вывод о трехкратном увеличении риска возникновения стресс-переломов у пожилых больных (возраст старше 70 лет) вследствие наличия остеопороза и дефицита витамина D [13].

Частота возникновения стресс-переломов у пациентов, получавших лучевую терапию, в силу указанных выше причин на данный момент мало изучена и составляет от 8 до 20 % в различных работах. На данный момент существуют публикации, оценивающие клинические наблюдения стресс-переломов, выявленных

после проведения лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний органов малого таза. Например, в работе Igdem et al [2] было выявлено 8 случаев симптоматического стресс-перелома из 134 пациентов, получавших лучевую терапию по поводу рака предстательной железы. Применялась технология 3D CRT (разовая очаговая доза составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза 45–50,4 Гр; при N_1 – 66,6 Гр; в группе высокого риска проводился последовательный «буст» на предстательную железу и семенные пузырьки до суммарной дозы 70,2–75,6 Гр) и IMRT (применялась технология симультантного интегрированного «буста»; за 38–39 фракций к регионарным лимфоузлам подводилось 56 Гр с РОД 1,4 Гр, а к предстательной железе и семенным пузырькам – 76–78 Гр с РОД 2 Гр). Медиана срока возникновения данного осложнения от момента завершения лучевой терапии составила 20 мес. Особо отмечено, что у всех восьми пациентов наблюдался перелом крестца, причём у 4 – с одной стороны и у 4 – с обеих сторон. Кроме того, у двух пациентов был также выявлен перелом лобковой кости. Стресс-переломы были выявлены с помощью МРТ (трём пациентам дополнительно проводилась компьютерная томография). Все пациенты получали консервативное лечение по поводу стресс-переломов в амбулаторном режиме – ограничение физической активности и применение нестероидных противовоспалительных средств, и только одному пациенту потребовались наркотические анальгетики. Медиана длительности проявления симптомов составила 8 мес (диапазон 4–21 мес) [2].

В наблюдениях института Кюри было отмечено 15 случаев возникновения стресс-переломов среди 134 больных гинекологическим раком или раком анального канала, пролеченных по методике IMRT с 2007 по 2014 гг.; общая частота составила 4,4 %, а медиана максимальной дозы на область перелома составила 50,3 Гр (диапазон 40,8–68,4 Гр). Авторы отмечают, что старший возраст пациента и менопауза статус достоверно увеличивают риск возникновения стресс – перелома ($p = 0,0274$ и $p < 0,0001$ соответственно) [14].

В статье Chan et al описываются два клинических наблюдения стресс-переломов у возрастных женщин, проходивших лучевое лечение по поводу рака прямой кишки. В обоих случаях

суммарная доза составила 50,4 Гр за 28 фракций. В первом случае было выявлено двустороннее поражение крестца, и пациентке было назначено консервативное лечение; во втором случае у пациентки по данным МРТ были выявлены множественные стресс-переломы подвздошных костей и левой лобковой кости, и была проведена остеопластика [6].

Park et al проследили 235 больных раком шейки матки в течение 5–72 мес (медиана 24 мес) после радикальной или адъювантной лучевой терапии. В область облучения входила вся область малого таза, РОД составила 1,8 Гр, СОД – 45–60 Гр (медиана 55 Гр). У 16 (6,8 %) пациенток был выявлен стресс-перелом в срок 5–30 мес, медиана 12,5 мес. Ожидаемая пятилетняя частота возникновения переломов составила 9,5 %. Наиболее частой локализацией перелома являлось крестцово-подвздошное сочленение, также встречались переломы лобковых костей, шейки бедренной кости, крыла подвздошной кости и вертлужной впадины; у двух пациенток отмечались множественные переломы. Лишь в пяти случаях течение стресс-переломов было бессимптомным. Интересным будет отметить, что при многофакторном анализе авторами были установлены следующие факторы риска возникновения стресс-переломов: возраст старше 75 лет и индекс массы тела менее 23; не было выявлено достоверной взаимосвязи с подведенной за курс лучевого лечения дозой, проведением химиотерапии и хирургического лечения [10].

Aviki et al описывают семь клинических случаев стресс-переломов у женщин, получавших лучевую терапию по поводу рака различных органов женской репродуктивной системы (4 пациентки – рак вульвы, 2 пациентки – рак влагалища, 1 – рак шейки матки) с медианой суммарной дозы 57,6 Гр. У всех 7 пациенток СОД на кость, в которой случился стресс-перелом составила 40–45 Гр. Наиболее частыми локализациями переломов были шейка бедра (40 %) и крестец (30 %). Медиана срока возникновения переломов составила 33 мес. Авторы особо отмечают, что все семь пациенток были в постменопаузе, трое были старше 65 лет, и у двух ранее был диагностирован остеопороз [3].

Следует отметить, что в литературе основным методом лечения стресс-переломов считается консервативный – применение ненаркотических обезболивающих и соблюдение режима

труда и отдыха; при необходимости допустимо наркотическое обезболивание. Лишь в случае неэффективности консервативного лечения может быть рассмотрена остеопластика [5, 7]. Кроме того, как эффективное патогенетическое средство может рассматриваться пентоксифиллин, способствующий восстановлению кровоснабжения сломанной кости.

Выводы

Активное внедрение в практику современных технологий конформной лучевой терапии диктует необходимость применения современных методов визуализации (МРТ и КТ) не только для стадирования опухолевого процесса, оконтуривания планов лучевой терапии, но и для оценки результатов лечения, с возможностью визуализации поздних осложнений со стороны костных структур. А комбинация современных технологий лучевой терапии на нижние отделы таза, люмбо-сакральный и подвздошный отделы позволяет контролировать дозу лучевого воздействия на здоровые структуры, не превышая допустимую (по данным QUANTEC).

Список литературы

1. Dongryul Oh, Seung Jae Huh. Insufficiency fracture after radiation therapy // *Radiat. Oncol. J.* 2014. Vol. 32. № 4. P. 213–220.
2. Igdem S., Alco G., Ercan T. et al. Insufficiency fracture after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77. № 3. P. 818–823.
3. Aviki E.M., Cowan S.M., Young L. et al. Pelvic insufficiency fractures after chemoradiation for gynecologic malignancies: a review of seven cases // *Int. J. Clin. Med.* 2013. Vol. 4. P. 32–43.
4. Vaishya R., Agarwal A.K., Banka P.K. et al. Insufficiency fractures at unusual sites: a case series // *J. Orthop. Case Rep.* 2017. Vol. 7. № 4. P. 76–79.
5. Heron J., Connell D.A., James S.L. CT-guided sacroplasty for the treatment of sacral insufficiency fractures // *Clin. Radiol.* 2007. Vol. 62. P. 1094–1103.
6. Chan S., Rowbottom L., McDonald R. et al. Pelvic insufficiency fractures in women following radiation treatment: a case series // *Ann. Palliat. Med.* 2016. Vol. 5. № 3. P. 233–237.
7. Base N.S., Ozguroglu M., Kamberoglu K. et al. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related pelvic insufficiency fractures of bone // *Radiat. Med.* 2003. Vol. 21. P. 223–227.

8. Blomlie V., Rofstad E. K., Talle K. et al. Incidence of Radiation-Induced Insufficiency Fractures of the Female Pelvis: Evaluation with MR Imaging // AJR Amer. J. Roentgenol. 1996. Vol. 167. P. 1205–1210.
9. Abe H., Nakamura M., Takahashi S. et al. Radiation-induced insufficiency fractures of the pelvis: evaluation with ^{99m}Tc -methylenediphosphonate scintigraphy // AJR Amer. J. Roentgenol. 1992. Vol. 158. P. 599–602.
10. Shin-Hyung Park, Jae-Chul Kim, Jeong-Eun Lee, In-Kyu Park. Pelvic insufficiency fracture after radiotherapy in patients with cervical cancer in the era of PET/CT // Radiat. Oncol. J. 2011. Vol. 29. № 4. P. 269–276.
11. Grigsby P.W., Roberts H.L., Perez C.A. Femoral neck fracture following groin irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 32. P. 63–67.
12. Bazan J.G., Luxton G., Mok E.C. et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in patients treated with intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 84. № 3. P. 700–706.
13. Edwards B.J., Sun M., Zhang X. et al. Fractures frequently occur in older cancer patients: the MD Anderson Cancer Center experience. Support Care Cancer. 2017 Dec 2. DOI: 10.1007/s00520-017-3962-7. [Epub ahead of print]
14. Bazire L., Xu H.P., Amessis M. et al. Pelvic insufficiency fracture after IMRT for gynecologic or anal cancer // ESTRO 36 materials, S375–S376.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Modern Diagnostic Imaging in the Evaluation of Late Complications Radiation Therapy in Patients with Squamous Cancer of the Anal Canal

V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, A.V. Nazarenko, E.V. Timoshkina, D.S. Romanov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: oncovalery@mail.ru

Abstract

Purpose: There are some descriptions of different bones's stress fractures in radiation therapy, among them fractures of os sacrum and femoral heads. We estimated radiotherapy dose on bones mentioned above and collated them with the revealed stress fractures in selected patients.

Material and methods: Since 2011 till 2015 129 patients with morphologically proven squamous cell anal cancer were treated with chemoradiotherapy – IMRT and mytomycin-based CT.

Results: Stress fractures of a sacrum without any symptoms was diagnosed on MRI scan in 5 (3,9 %) patients, aged 54–75, with stages IIIA/IIIB within one year since treatment finished. In our patients no one of those with stress fracture hadn't radiotherapy dose more than 45 Gy on sacrum. For dose estimation on femoral heads they were contoured as separate structure in 10 patients: $D_{2\%}$ was 41.62 ± 0.84 Gy, V_{45} – 3.08 ± 1.75 cm³.

Conclusion: Stress fractures are rare but important complication of modern radiation therapy and call for modern diagnostic methods (MRI). State-of-art treatment involves radiotherapy and chemotherapy, and higher doses of radiotherapy on distinct regions of pelvic bones may increase the risk of stress fracture.

Key words: anal canal, squamous cell carcinoma, intensity modulated radiation therapy (IMRT), stress fracture, magnetic resonance imaging (MRI)

ОСОБЕННОСТИ СТАДИРОВАНИЯ ВОРОТНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (ОПУХОЛИ КЛАТСКИНА)

Е.С. Макаров¹, М.И. Нечушкин¹, И.А. Гладиллина¹, В.А. Вишневский², Н.Р. Молодикова¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.

2. Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва

Реферат

Опухоль Клатскина – редкое, трудно поддающееся лечению злокачественное новообразование с плохим прогнозом. Опухоли Клатскина также называют раком проксимальных желчных протоков или воротной холангиокарциномой. Опухоль названа в честь американского врача Джералда Клатскина. Он был первым, кто сообщил об этой опухоли в 1975 г. Обычно используется классификация, основанная на вовлечении в опухолевый процесс желчных протоков и описанная Bismuth et al в 1975 г. Существует множество классификаций этой опухоли. В данной обзорной статье собрано и обобщено большинство существующих на сегодняшний день терминов и классификаций холангиоцеллюлярного рака.

Ключевые слова: холангиокарцинома, воротная холангиокарцинома, опухоль Клатскина, стадирование

Введение

Исторически рак проксимальных желчных протоков относили к числу редко встречающихся новообразований. В настоящее время совершенствование диагностических методов и приемов изменили взгляд на частоту возникновения этих опухолей. Современные статистические данные свидетельствуют о значительно большей встречаемости этой патологии среди населения.

Клиника холангиокарциномы характеризуется длительным латентным периодом и ранним появлением механической желтухи, являющейся зачастую единственным симптомом заболевания. Поэтому диагностика опухолей данной локализации трудна и во многих случаях несвоевременна.

Билиопанкреатодуоденальная зона является одной из наиболее труднодоступных для оперативного вмешательства локализаций злокачественных опухолей. Тесное соседство в небольшом пространстве многих жизненно важных органов, магистральных сосудов, быстро вовлекаемых в опухолевый инфильтрат, является частой причиной невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства.

Существует масса различных терминов и классификаций для определения патологоанатомической и рентгенологической картины холангиокарциномы, и каждая из них характеризует определенный аспект опухоли. Однако некоторые термины и понятия, используемые

для характеристики холангиокарцином, являются неточными и вызывают определенную путаницу. Знание точной локализации опухоли в протоках, степени ее распространенности по протокам, инвазии в паренхиму печени, магистральные сосуды, наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфоузлы и отдаленных метастазов является критерием выбора тактики лечения этой сложной патологии. В данной статье мы попробуем обобщить различные термины и существующие классификации опухолей Клатскина и оценить их влияние на определение тактики лечения.

Терминология

Опухоль Клатскина является топическим вариантом холангиокарциномы. Опухоль названа в честь американского патоморфолога Джералда Клатскина, который описал ее в 1975 г., опираясь на 13 случаев заболевания. К опухоли Клатскина относится холангиокарцинома, поражающая долевые протоки печени, конfluence долевых протоков и общий печеночный проток [1]. В настоящее время в литературе холангиокарциномы указанной локализации называют раком проксимальных желчных протоков, воротной или гиллюсной холангиокарциномой. Объединяют эти опухоли в силу анатомической и физиологической общности, сходной клинической картины, а в большинстве случаев и одинаковой тактики лечения.

Анатомия

Считаем целесообразным сделать акцент на топографическом делении желчных протоков печени. Общепринятым считается разделение билиарного дерева на внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки. К внутрипеченочным относят сегментарные протоки, которые сливаясь, формируют правый и левый долевые протоки печени. В понятие «внепеченочные желчные протоки» входят правый и левый долевые протоки печени, конфлюенс желчных протоков, общий печеночный, пузырный, общий желчный протоки и фатеров сосочек. Внепеченочные желчные протоки принято разделять на две группы: проксимальные (правый и левый долевые протоки печени, конфлюенс желчных протоков, общий печеночный проток) и дистальные (пузырный, общий желчный проток и фатеров сосочек). Необходимость такого деления возникла в связи с принципиально различными подходами к лечению холангиокарциномы указанных локализаций.

В большинстве случаев сегментарные желчные протоки правой и левой долей печени сливаются в два долевых протока, которые, в свою очередь, объединяются в общий печеночный

проток. Зона слияния долевых протоков печени называется конфлюенсом и выделяется особо в связи с наиболее частым поражением опухолью. Общий печеночный проток распространяется от конфлюенса до впадения пузырного протока. Далее, объединяясь с пузырным протоком, общий печеночный проток формирует общий желчный проток, заканчивающийся в расположенном в стенке двенадцатиперстной кишки большом дуоденальном соске (рис. 1).

Правый печеночный проток сформирован слиянием задних и передних секторальных протоков правой доли. Длина его колеблется в пределах 0,5–1,0 см, а диаметр в норме составляет 0,2–0,4 см. Протоки правого заднего сектора (также известные как латеральные или дорсальные хвостовые протоки) дренируют задне-нижние и передние части печени (сегменты VI и VII). Протоки правого переднего сектора (также известные как медиальные или вентрально-каудальные протоки) дренируют передне-нижние и верхне-задние части печени, сегменты V и VIII. Правый задний секторальный проток обычно более длинный, чем правый передний.

Левый печеночный проток начинается в латеральных сегментах левой доли печени (II и III сегменты). Левый проток идет к центру и гори-

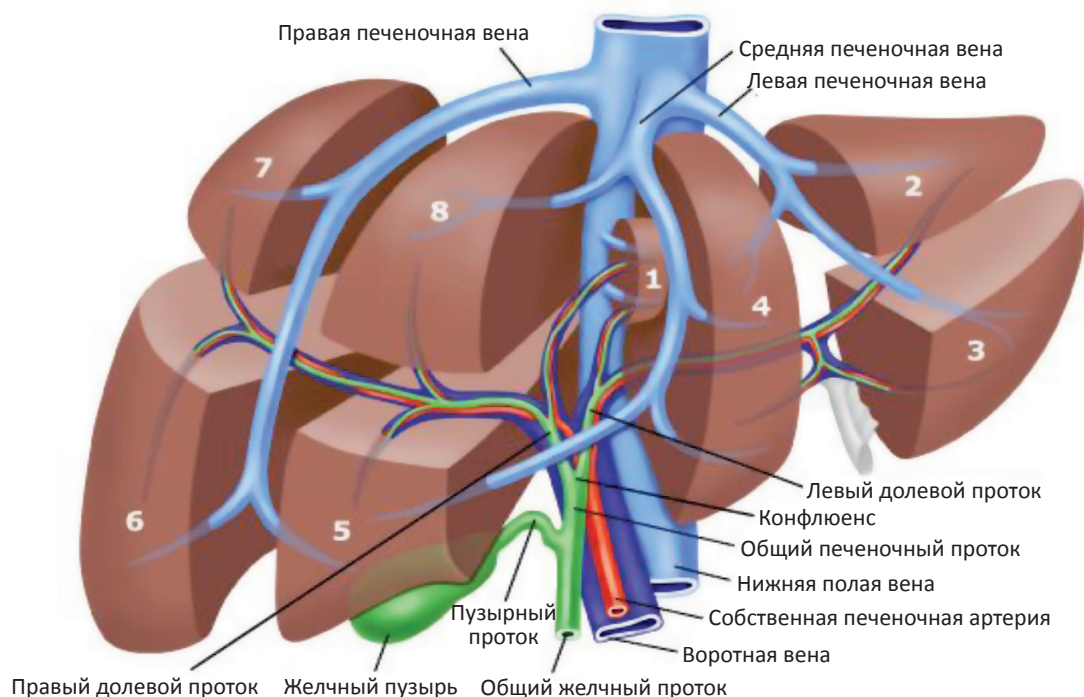


Рис. 1. Анатомия печени

зонтально, становясь внепеченочным, и соединяется с протоками от левых медиальных сегментов I и IV. Левый проток находится спереди от портальной вены. Средняя длина его 2,0 см, диаметр 0,3–0,5 см. Анатомия левого долевого протока печени по сравнению с анатомией правого печеночного протока отличается большим постоянством. Поэтому при операции на желчных путях в области ворот печени он является важным ориентиром.

Общий печеночный проток берет свое начало в воротах печени в результате слияния правого и левого печеночных протоков. Место слияния (конфлюенс) в 90–95 % наблюдений располагается внепеченочно. В редких случаях долевые протоки соединяются внутрипеченочно, либо после впадения пузырного протока в правый печеночный проток. Диаметр общего печеночного протока составляет 0,3–0,8 см, а средняя длина – 2,5 см. Длина общего печеночного протока зависит от того, в каком месте находится место впадения в него пузырного протока.

Классификация

Как и при любом другом типе рака, система стадирования должна идеально информировать о прогнозе и развитии рака, служить проводником для назначения терапии и давать возможность доказательно сравнивать результаты лечения этих больных в различных клиниках. При хирургических болезнях система стадирования критична для выбора тактики лечения: будет ли это агрессивный подход или паллиативная методика (локальная резекция против расширенной операции или даже трансплантации печени). Особенности локализации и распространения воротной холангиокарциномы создали предпосылки для возникновения множества различных классификаций, отвечающих отдельным требованиям клиницистов, но не охватывающим все особенности локализации и распространенности опухоли.

Классификации злокачественных новообразований обычно базируются на описании стадии заболевания в зависимости от первичной опухоли и ее распространения. Классификация опухолевых узлов и метастазов (TNM) является золотым стандартом для многих видов рака, потому что она проста для понимания, приме-

няется ко многим типам рака и содержит информацию о первичной опухоли (Т), статусе лимфатических узлов (N), и отдаленных метастазах (M). К сожалению, эта система мало помогает, когда местные факторы, такие как точная локализация опухоли в желчном протоке, имеют решающее значение для прогнозирования течения заболевания и выбора плана лечения. В случае воротной холангиокарциномы критические факторы, влияющие на результаты и выбор тактики лечения, включают локализацию и распространение опухоли вдоль билиарного дерева, вовлечение паренхимы печени и инвазию опухоли в воротную вену или печеночную артерию. В связи с этим до сих пор продолжается поиск оптимальной системы классификации воротной холангиокарциномы, которая могла бы удовлетворить диагностов, хирургов и радиологов.

В 1983 г. Weinbren и Mutum выделили холангиокарциному трех типов: узловую, склерозирующую и папиллярную. В 1901 г. Eggel классифицировал холангиокарциному на узловую, тотальную и диффузную, подобно гепатоцеллюлярной карциноме. Позже, в 1996 г. Rosai различал две формы – склерозирующую и полиповидную. В радиологической литературе холангиокарциномы конфлюенса и внепеченочных желчных протоков разделяли на экзофитную, инфильтративную и полиповидную (папиллярную) формы [2]. В 1993 г. Sakamoto и Nimura представили разделение холангиокарцином на папиллярные, узловые, нодулярно-инфильтративные и диффузно-инфильтративные формы [3].

В настоящее время наиболее часто используемыми в мировой практике классификациями воротной холангиокарциномы являются: Bismuth–Corlette (BC), анатомо-хирургическая классификация Gazzaniga G.M., классификация of the American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC), классификация the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) и система TNM.

Классификация Bismuth–Corlette (BC)

Классификация, предложенная Bismuth и Corlette в 70-е годы [1, 3], базируется на определении проксимального уровня опухолевого блока, в ней выделяются следующие типы опухоли: тип I (проксимальные желчные протоки

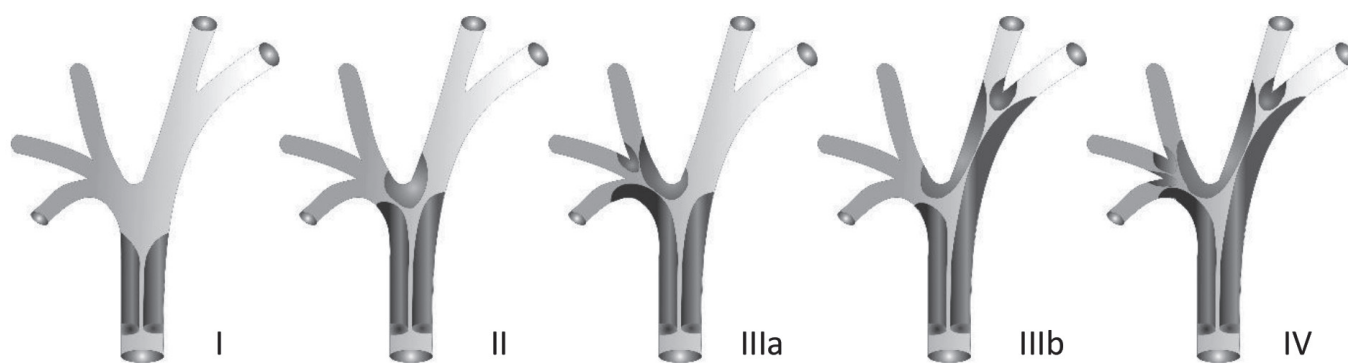


Рис. 2. Классификация холангиокарциномы Bismuth–Corlette

без поражения конfluence), тип II (опухоль распространяется на конfluence без вовлечения внутрипеченочных протоков), тип IIIa и IIIb (окклюзия общего печеночного протока и правого или левого долевого протоков соответственно), и тип IV (вовлекается конfluence и оба долевого протока) (рис. 2).

На основании мета-анализа крупных рандомизированных исследований, Paul et al сделали вывод о том, что использование классификации Bismuth–ACorlette обуславливает низкую достоверность (<50 %), малую чувствительность для типов опухолей IIIa и IIIb (30 %), и не влияет на выживаемость больных с опухолями Клатскина. Хотя классификация BC является первым предоперационным индикатором возможности радикального хирургического лечения, принятие решения о выполнении резекционного вмешательства не может базироваться на ней, поскольку эта классификация не включает оценку таких критических факторов, как сосудистая инвазия и наличие отдаленных метастазов. Другим аспектом, влияющим на распространённость опухоли по протоку, является морфологическая форма опухоли. Папиллярные опухоли имеют свойство к более медленному распространению по слизистой оболочке, в то время как инфильтративные формы имеют тенденцию к быстрому распространению в подслизистом слое.

Классификация Gazzanoga G.M. et al

В 1985 г. предложена анатомо-хирургическая классификация Gazzaniga G.M. et al [5, 6], дополненная в 1993 г., в которой предусматривается внутри- и внепротоковое распространение опухоли и инвазия в сосудистые структуры ворот печени:

I стадия – новообразование конfluence без внепротокового распространения;

II стадия – новообразование конfluence с внепротоковым распространением на структуры, относящиеся к одной доле печени и/или с внутрипротоковой инвазией на желчные пути 2-го порядка;

III стадия – новообразование конfluence с эндобилиарной и/или экзобилиарной инвазией в одну долю печени, сочетающееся с инфильтрацией проксимальных сосудистых структур контралатеральной доли, ограничивающейся ветвями 1-го порядка;

IV стадия – новообразование конfluence с обширной эндо- и экзобилиарной инвазией.

Классификация Blumgart's et al

В 1998 г. Blumgart's et al из MSKCC предложили другие критерии стадирования холангиокарциномы, основанные на трех факторах, определяющих степень локальной распространённости опухоли: локализация и распространённость опухоли по протокам (в соответствии с системой BC), наличия или отсутствия опухолевой инвазии воротной вены, наличие или отсутствие атрофии долей печени [8]. Эта классификация была проверена на 225 пациентах из этого учреждения и показала точность 86 % в предоперационной постановке локальной распространённости заболевания [9]. Изначально система включала 4 группы стадирования, однако была упрощена тремя годами позже к настоящей модели, включающей в себя три стадии.

T₁ – опухоль вовлекает конfluence и один из долевого протока печени. Нет вовлечения воротной вены или атрофии печени;

T_2 – опухоль поражает конfluence с вовлечением одного из долевого протока, имеется прорастание ветвей портальной вены на стороне поражения и/или распространение на желчные пути второго порядка;

T_3 – опухоль конfluence с вовлечением обоих долевого протока, распространяющаяся на контралатеральные ветви воротной вены, билатеральное вовлечение желчных путей второго порядка, или билатеральное вовлечение ветвей воротной вены.

Предложенная система стадирования, по мнению авторов, более точно прогнозирует резектабельность, вероятность метастазирования и выживаемость больных холангиокарциномой [9]. Однако есть некоторые ограничения. Во-первых, классификация сложна для восприятия, и некоторые врачи могут испытывать трудности с ее использованием. Во-вторых, эта система не позволяет оценивать наличие регионарных или отдаленных метастазов или вовлечение артерии. Вследствие последних достижений в хирургии печени и возможности трансплантации печени эта классификация теперь стала выглядеть несколько устаревшей. В настоящее время более подробная информация о вовлечении магистральных сосудов ворот печени имеет решающее значение для выбора адекватного объема хирургического вмешательства.

TNM классификация

Классификация основана на результатах патологоанатомического исследования и в основном используется для стадирования опухоли после хирургического лечения. AJCC недавно опубликовала новые критерии стадирования опухолей внепеченочных желчных протоков [10]. Эти опухоли ранее были разделены на проксимальные, средние и дистальные, и рассматривались по отдельности в системе TNM, причем группа опухолей средних внепеченочных желчных протоков из классификации была удалена, поскольку тактика их лечения идентична таковой для группы проксимальных или дистальных желчных протоков. Сейчас эти две подгруппы имеют различия по TNM-стадированию в зависимости от их патоморфологии, вариантам лечения и прогнозу:

T_x – первичная опухоль не определяется;

T_0 – нет проявлений первичной опухоли;

T_{is} – carcinoma *in situ* (неинвазивная карцинома);

T_1 – опухоль ограничена желчным протоком микроскопически;

T_{2a} – опухоль распространяется за стенку желчного протока в соседнюю жировую ткань;

T_{2b} – опухоль распространяется на паренхиму печени;

T_3 – опухоль прорастает в ипсилатеральную ветвь воротной вены (правую или левую) или печеночную артерию (правую или левую);

T_4 – опухоль вовлекает:

- (1) главную воротную вену или ее билатеральную ветвь (или);
- (2) общую печеночную артерию (или);
- (3) ветви второго порядка билатерально;
- (4) унилатеральные ветви второго порядка с контралатеральными ветвями воротной вены или печеночной артерии.

Лимфатические узлы:

N_x – регионарные лимфоузлы не могут быть исследованы;

N_0 – нет метастазов в регионарные лимфоузлы;

N_1 – метастазы в регионарные лимфоузлы (включающие узлы вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и воротной вены);

N_2 – метастазы в парааортальные, паракаваальные, верхние мезентериальные и чревные лимфоузлы.

Метастазы:

M_0 – нет отдаленных метастазов;

M_1 – отдаленные метастазы.

Стадирование опухоли конfluence в соответствии AJCC staging 7th edition

0 – T_{is} , N_0 , M_0

I – T_1 , N_0 , M_0

II – T_{2a-b} , N_0 , M_0

IIIa – T_3 , N_0 , M_0

IIIb – T_1 или T_2 , T_3 , N_1 , M_0

IVa – T_4 , N_0 , N_1 , M_0

IVb – Любая T , N_2 , M_0 , любая T , любая N , M_1 .

Американским объединенным комитетом рака (AJCC) предложена классификация холангиокарцином, в которую была интегрирована классификация TNM, основанная на патологоанатомическом исследовании. В VII издании классификации AJCC внепеченочные холангиоцеллюлярные раки были классифицированы отдельно и подразделены на воротные опухоли и опухоли дистальных желчных протоков [10, 11].

В отличие от классификации Bismuth–Corlette и MSKCC, в классификации AJCC учитываются сосудистое поражение (портальной вены и печеночной артерии), вовлечение регионарных лимфатических узлов (N₁ – узлы вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и воротной вены; N₂ – парааортальные, перикавальные, лимфатические узлы верхней брыжеечной артерии и чревного ствола) и отдаленные метастазы (в легких, надпочечниках, печени, брюшине и др.). Кроме того, в классификации учитываются степень дифференцировки клеток опухоли и наличие резидуальной опухолевой ткани [12].

На согласительной конференции, организованной Европейской гепатобилиарной ассоциацией (European Hepato-Pancreato-Biliary Association) в 2007 г. была определена необходимость разработки новой классификации воротной холангиокарциномы [10, 12, 14]. Учитывая наличие различных классификаций и сложность сопоставления результатов исследований в различных центрах, Deoliveira M.L. et al в 2011 г. предложили новую классификацию, включающую размер опухоли, распространенность патологического процесса по билиарному тракту, вовлечение сосудов и лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов и предполагаемый остаточный объем паренхимы печени после резекции [12].

При этом авторы создали новый реестр, который дает возможность каждому медицинскому центру вводить данные своих пациентов с опухолью Клатскина (www.cholangiocarcinoma.org) [14, 15]. Наличие таких стандартизированных и многоцентровых данных позволило International Cholangiocarcinoma Group (ICG) создать новую классификацию воротной холангиокарциномы, основанную на модификации и слиянии предыдущих систем.

1. Локализация опухоли:

- B₁ – общий печеночный проток
- B₂ – конfluence
- B_{3R} – правый долевой проток
- B_{3L} – левый долевой проток
- B₄ – оба долевых протока

2. Размер опухоли:

- T₁ – меньше 1 см
- T₂ – 1–3 см
- T₃ – больше 3 см

3. Форма опухоли:

Склерозирующая (перидуктальная)

Узловая (массо-образующая)

Смешанная (склерозирующая и узловая)

Полиповидная (или интрадуктальная)

4. Вовлечение воротной вены (более 180°)

- PV₀ – воротная вена не вовлечена
- PV₁ – вовлечена главная воротная вена
- PV₂ – вовлечена бифуркация воротной вены
- PV_{3R} – вовлечена правая воротная вена
- PV_{3L} – вовлечена левая воротная вена
- PV₄ – вовлечены обе ветви воротной вены

5. Вовлечение печеночной артерии (более 180°)

- HA₀ – печеночная артерия не вовлечена
- HA₁ – вовлечена общая печеночная артерия
- HA₂ – вовлечена бифуркация печеночной артерии
- HA_{3R} – вовлечена правая печеночная артерия
- HA_{3L} – вовлечена левая печеночная артерия
- HA₄ – вовлечены обе ветви печеночной артерии

6. Остаточный объем печени (V)

- V₀ – нет информации (резекция печени не предусмотрена)
- V % – процент от общего объема предполагаемого остатка печени после резекции

7. Предрасполагающие заболевания печени

- Фиброз
- Неалкогольный жировой гепатит
- Первичный склерозирующий холангит

8. Состояние лимфатических узлов (N)

- N₀ – лимфатические узлы не вовлечены
- N₁ – вовлечены воротные лимфоузлы и/или лимфоузлы по ходу общей печеночной артерии
- N₂ – вовлечены парааортальные лимфоузлы

9. Метастазы (M)

- M₀ – нет отдаленных метастазов
- M₁ – отдаленные метастазы (включающие метастазы в печени и по брюшине).

Новая классификация позволяет учесть локализацию опухоли (критерий B), вовлечение воротной вены (критерий PV) и вовлечение печеночной артерии (критерий HA) (рис. 3).

Данная классификация базируется на модифицированной классификации Bismuth–Corlette, TNM и Japanese Society of Biliary Surgery classification [13]. Ключевым моментом данной классификации является акцент на вовлечении в опухоль магистральных сосудов. Эта информация стала актуальной в свете нескольких последних опубликованных исследований, по-

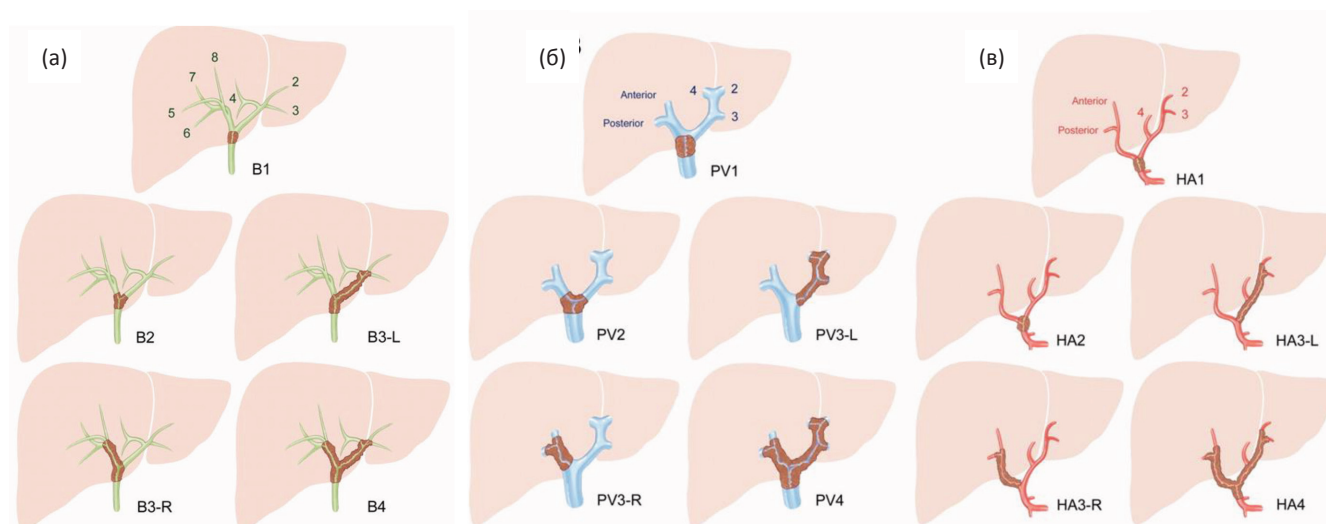


Рис. 3. (а) – информация о локализации опухоли в протоках (модификация ВС); (б) – информация о вовлечении воротной вены; (в) – информация о состоянии печеночной артерии

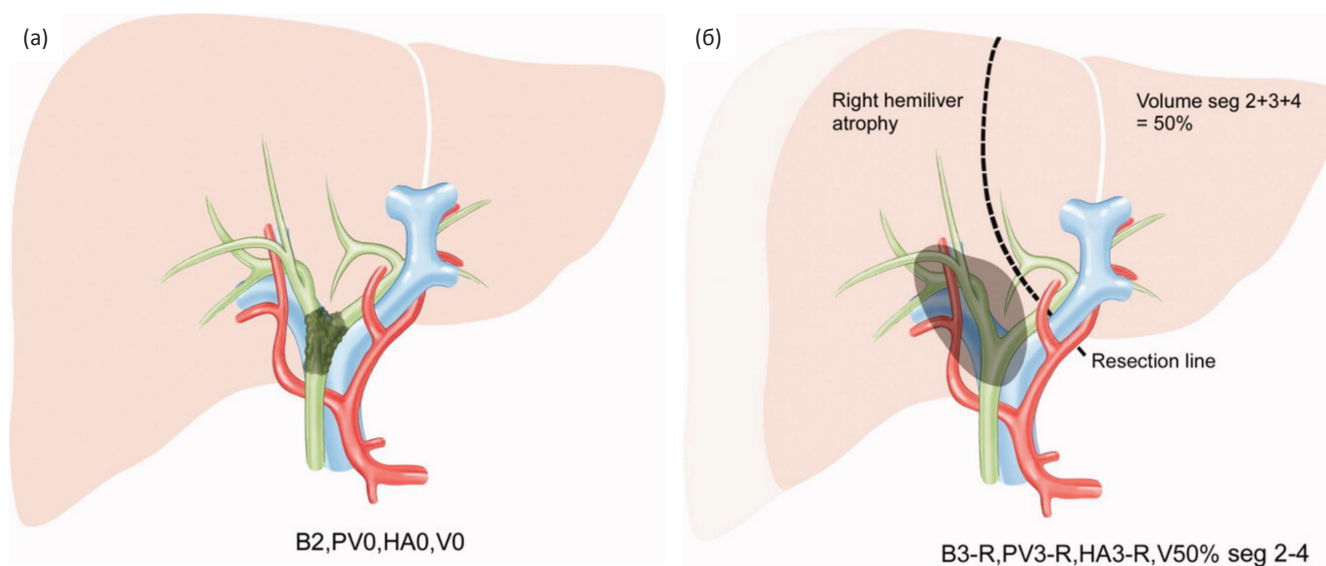


Рис. 4. (а) – опухоль 2,5 см в зоне конfluence желчных протоков, не вовлекающая магистральные сосуды; (б) – опухоль больших размеров с вовлечением правого долевого протока, правой ветви воротной вены и печеночной артерии и, как следствие, атрофией правой доли

казавших отличные отдаленные результаты после резекций магистральных сосудов [16–19]. Примеры использования данной классификации представлены на рис. 4а–б.

Другим ключевым фактором, имеющим решающее значение для улучшения выживаемости, является достижение отрицательных краев резекции (en block R₀), что зачастую расширяет операцию до уровня гемигепатэктомии. Поэтому определение минимально безопасно-го для жизни остаточного объема печени после операции также является значимым фактором в

определении резектабельности опухоли и должно быть включено в классификацию.

Наличие фонового заболевания печени также является важным прогностическим фактором для оценки риска операции, т.к. тогда для безопасной резекции необходим больший остаточный объем печени. Поэтому в классификацию включен критерий фоновых заболеваний (D).

В данной классификации также учтено состояние регионарных лимфоузлов (N) и наличие отдаленных метастазов (M).

Сведения, необходимые для столь углубленного стадирования, возможно получить в настоящее время, используя современные методы диагностики опухолей. Наилучшими способами визуализации воротной холангиокарциномы являются контрастная магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, чрескожная чреспеченочная холангиография или ретроградная холангиопанкреатография с биопсией опухоли, эндоскопическое ультразвуковое исследование, позитронно-эмиссионная томография для определения отдаленных метастазов.

Заключение

Воротная холангиокарцинома – редкое, но в то же время сложное для диагностики и лечения заболевание. Длительный латентный период, тесное соседство с жизненно важными органами и магистральными сосудами определяют позднюю диагностику и скудный арсенал лечебных методик. Этим же обусловлены и множество классификаций, и определённая путаница в терминах и понятиях. В данном обзоре мы попытались отразить и упорядочить терминологию, показали основные существующие классификации холангиоцеллюлярной карциномы. Аксиомой в хирургической онкологии является деление желчных протоков на дистальные и проксимальные. Обусловлено это принципиально разными подходами в лечении рака указанных локализаций. При раке холедоха и ампулы фатерова сосочка стандартно выполняется гастропанкреатодуоденальная резекция. При поражении проксимальных желчных протоков резектабельность опухоли и выбор того или иного объема оперативного вмешательства зависит от информации о локализации и распространенности опухоли в протоке, вовлечении магистральных сосудов, функционального состояния долей печени. Последняя классификация, представленная международной группой исследователей, наиболее полно отражает всю эту важную информацию, необходимую для выработки правильной тактики лечения этой сложной категории больных.

Список литературы

1. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver // *Surg Gynecol. Obstet.* 1975. Vol. 140. P. 170–178.
2. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings // *AJR Amer. J. Roentgenol.* 2003. Vol. 181. P. 819–827.
3. Nimura Y. Staging of Biliary Carcinoma: Cholangiography and Cholangioscopy // *Endoscopy.* 1993. Vol. 25. № 1. P. 76–80. DOI: 10.1055/s-2007-1009128.
4. Bismuth H., Nakache R., Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma // *Ann. Surg.* 1992. Vol. 215. P. 31–38.
5. Paul A., Kaiser G.M., Molmenti E.P., Schroeder T. et al. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth–Corlette classification // *Amer. Surg.* 2011. Vol. 77. P. 1695–1699.
6. Gazzaniga G.M., Faggioni A., Filauro M. Surgical treatment of proximal bile duct tumors // *Int. Surg.* 1985. Vol. 70. P. 45–51.
7. Gazzaniga G.M., Filauro M., Bagarolo C., Ciferri E. et al. Neoplasm of the hepatic hilum: the role of resection // *Hepatogastroenterology.* 1993. Vol. 40. P. 244–248.
8. Burke E.C., Jarnagin W.R., Hochwald S.N., Pisters P.W. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 228. P. 385–394.
9. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P. et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. // *Ann. Surg.* 2001. Vol. 234. P. 507–517.
10. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. – New York, London: Springer. 2011.
11. Edge S.B., Edge, D.R. Byrd et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. – New York: Springer. Verlag. 2010. P. 219–225.
12. Deoliveira M.L. Deoliveira, R.D. Schulick et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma // *Hepatology.* 2011. Vol. 53. № 4. P. 1363–1371. DOI: 10.1002/hep.24227.
13. Japanese Society of Biliary Surgery. Classification of biliary tract carcinoma. Second English ed. – Tokyo: Kanehara; 2004.
14. Toouli J.F., Gigot D., Goumas et al. Editorial comment // *HPB (Oxford).* 2008. Vol. 10. P. 71.
15. Luo J. A new Clinical Classification of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) // *Surgery.* 2017. Vol. 20. P. 1–4.
16. Ebata T., Nagino M., Kamiya J. et al. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma:

- audit of 52 consecutive cases // Ann. Surg. 2003. Vol. 238. P. 720–727.
17. Kondo S., Katoh H., Hirano S. et al. Portal vein resection and reconstruction prior to hepatic dissection during right hepatectomy and caudate lobectomy for hepatobiliary cancer // Brit. J. Surg. 2003, Vol. 90. P. 694–697.
18. Sakamoto Y., Sano T., Shimada K. et al. Clinical significance of reconstruction of the right hepatic artery for biliary malignancy. // Langenbecks Arch. Surg. 2006. Vol. 391. P. 203–208.
19. Nagino M., Nimura Y., Nishio H. et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases // Ann. Surg. 2010. Vol. 252. P. 115–123.

COMBINED METHODS

Features of Staging of Portal Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor)**E.S. Makarov¹, M.I. Nechushkin¹, I.A. Gladilina¹, V.A. Vishnevskiy², N.R. Molodikova¹**

1. N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

2. A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Klatskin tumor is a rare, difficult to treat tumor and their prognosis is poor. Klatskin tumors also named as proximal bile duct tumor (perihilar) or hilar cholangiocarcinoma. Tumor named after American doctor Gerald Klatskin. He was first reported about this tumor in 1975. It is usually classified according to the extent of ductal involvement by tumor, which has been described by Bismuth et al in 1988. There are many terms and classifications of this tumor. In this review article, most of the currently existing terms and classifications of cholangiocellular carcinoma are collected and summarized.

Key words: *cholangiocarcinoma, hilar cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, staging*

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОСНОВЫ, ИСТОРИЯ И ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

С.Ю. Таскаев^{1,2}

1. Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск. E-mail: taskaev@inp.nsk.su

2. Новосибирский государственный университет, Новосибирск

Реферат

Рассмотрены основы бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей, представлена краткая история ее развития и приведен аналитический обзор современного состояния бор-нейтронозахватной терапии в области разработки источников эпитепловых нейтронов на основе ускорителей заряженных частиц.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, злокачественные опухоли, эпитепловые нейтроны, ускорители заряженных частиц, ядерные реакторы

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность онкологических заболеваний и, как следствие, смертность от них неуклонно растут. Так, в США, Японии и других развитых странах злокачественные опухоли являются непосредственной причиной смерти в более чем 25 % случаев, в то время как 70 лет назад – менее 10 %. В России в 2016 г. разные виды рака стали причиной смерти в 15,6 % случаев. Разработка лекарств и методов лечения злокачественных опухолей – важная и до сих пор не решенная научная задача.

Одной из перспективных методик лечения злокачественных опухолей является бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1, 2] – избирательное уничтожение клеток опухоли путем накопления в них стабильного изотопа бор-10 и последующего облучения эпитепловыми нейтронами. В результате поглощения нейтрона бором происходит ядерная реакция с большим выделением энергии именно в той клетке, которая содержит ядро бора, что приводит к ее гибели.

В работе рассмотрены основы БНЗТ, этапы ее развития и современное состояние создания источников нейтронов и клиник для проведения БНЗТ. С медицинскими, химическими и биологическими аспектами методики, в том числе с препаратами адресной доставки бора, можно ознакомиться в отдельных главах монографий [1, 2].

Основы БНЗТ

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) является формой бинарной лучевой терапии, в которой используется уникально высокая способность нерадиоактивного ядра бор-10 поглощать тепловой нейтрон. Сечение реакции поглощения нейтрона, записываемой как $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, приведено на рис. 1; оно составляет величину 3835 барн для тепловых нейтронов и уменьшается обратно пропорционально увеличению скорости нейтронов. Поглощение нейтрона ядром бора приводит к мгновенной ядерной реакции с выделением энергии 2,79 МэВ. В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядром лития и α -частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,48 МэВ. Схематическое изображение реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ приведено на рис. 2. Продукты ядерной реакции (ядро лития с энергией 0,84 МэВ и α -частица с энергией 1,47 МэВ) характеризуются высоким темпом торможения (средние значения 162 и 196 кэВ мкм⁻¹ соответственно) и малым пробегом этих частиц в воде или в ткани организма – 5,2 и 7,5 мкм (характерный размер клеток млекопитающих). Проникающая способность γ -кванта существенно выше, средняя длина его свободного пробега в воде составляет 10 см. Следовательно, выделение основной части энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, а именно 84 %, ограничивается размером одной клетки. Таким образом, селективное накопление бора-10 внутри клеток

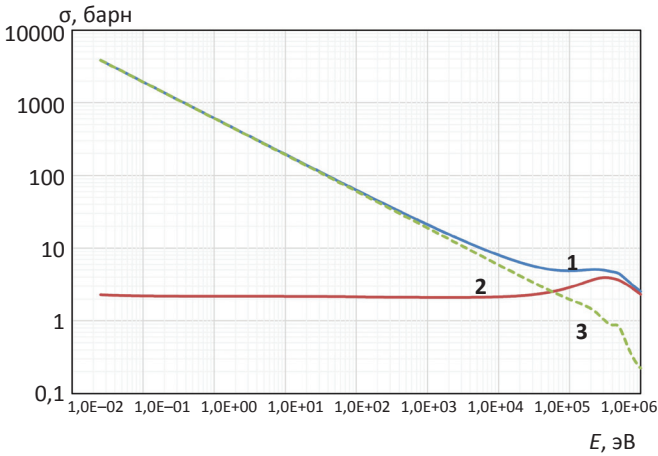


Рис. 1. Зависимость полного сечения взаимодействия нейтрона с ядром бор-10 (1) σ , в том числе упругого рассеяния (2) и реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ (3), от энергии нейтрона E (база данных ENDFB-VII.1)

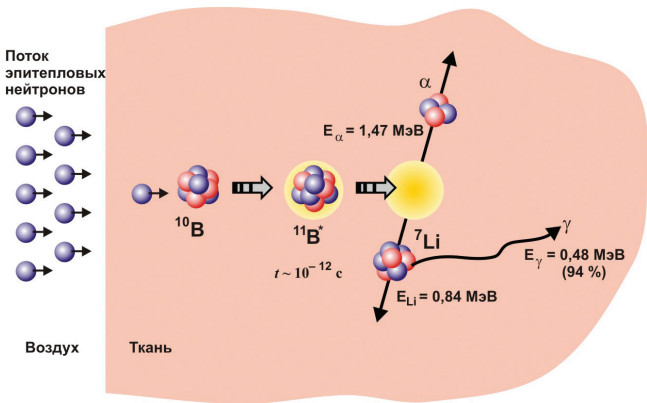


Рис. 2. Схематическое изображение реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$

опухоли и последующее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих здоровых клеток. Эта основная идея БНЗТ была сформулирована американским рентгенологом Г. Лочером еще в 1936 г. [3], вскоре после открытия сэром Дж. Чадвиком нейтрона в 1932 г. [4] и описания Н. Тэйлором и М. Голдхабером реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ [5].

Следует отметить, что еще ряд ядер характеризуется большим сечением поглощения те-

пловых нейтронов (табл. 1). Однако поглощение нейтронов большей частью из них – ^{113}Cd , ^{135}Xe , ^{149}Sm , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{147}Hf , ^{199}Hg – ведет к (n,γ) -реакции, которая не обеспечивает локальности выделения энергии из-за низкого ослабления γ -квантов. Пристальное внимание ряда исследователей было приковано к гадолинию-157. На первый взгляд, применение этого изотопа гадолиния кажется более привлекательным, чем применение изотопа бор-10, из-за почти в 67 раз большей вероятности поглощения нейтронов,

Таблица 1

Нуклиды с сечением поглощения тепловых нейтронов более 500 барн

Изотоп	Распространенность, %	Период полураспада	Вид реакции	Сечение, барн
^3He	0,000013	–	(n,p)	5333
^6Li	7,4	–	(n,α)	940
^{10}B	20	–	(n,α)	3835
^{113}Cd	12	–	(n,γ)	20600
^{135}Xe	–	9,14 ч	(n,γ)	2720000
^{149}Sm	14	–	(n,γ)	42080
^{151}Eu	48	–	(n,γ)	9200
^{155}Gd	15	–	(n,γ)	61100
^{157}Gd	15	–	(n,γ)	259000
^{174}Hf	0,16	$2 \cdot 10^{15}$ лет	(n,γ)	561
^{199}Hg	17	–	(n,γ)	2150
^{235}U	–	$7 \cdot 10^8$ лет	(n,f)	681
^{241}Pu	–	13,2 года	(n,f)	1380
^{242}Am	–	16 ч	(n,f)	8000

в 2,8 раза большего выделения энергии и того, что препараты с гадолинием широко используются в качестве парамагнитного контрастного вещества в магнитно-резонансной томографии. Однако из всей суммарной энергии распада в 7,937 МэВ только 63 кэВ от конверсионных и Оже-электронов выделяется на расстояниях менее 50 мкм. Основным же продуктом распада является жесткое γ -излучение [6] со средним свободным пробегом в биологической ткани порядка 40 см. Таким образом, гадолиний-нейтронозахватная терапия не обеспечивает локальность выделения энергии – она обеспечивает только однородность дозы в достаточно большом объеме. Хотя в ряде проведенных предклинических исследований с применением гадолиния и отмечаются положительные результаты [6–12], реальная польза такого подхода для терапии злокачественных опухолей не показана.

Локальность могут обеспечить несколько (n, α)- и (n, f)-реакций вследствие быстрого торможения образующихся α -частиц или продуктов деления ядер. Но применение этих реакций практически не изучалось в силу высокой токсичности лития или радиоактивности урана, плутония и америция. Поэтому основные экспериментальные работы и клиническое применение в нейтронозахватной терапии базируются на использовании бора.

Основное требование, которое предъявляют к терапевтическому пучку нейтронов, часто формулируют следующим образом: плотность потока эпитепловых нейтронов должна быть выше $10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ с тем, чтобы длительность сеанса терапии была менее 1 ч. Под эпитепловыми понимаются нейтроны с энергиями в интервале от 0,5 эВ до 10 кэВ. Использование эпитепловых нейтронов обусловлено необходимостью получить максимальную плотность тепловых нейтронов на глубине расположения опухоли. В терапевтическом пучке могут присутствовать потоки медленных (тепловых) нейтронов, быстрых нейтронов и γ -излучения. Тепловые нейтроны приводят к дополнительной нелокализованной дозе в результате поглощения их азотом или водородом с испусканием протона и γ -кванта соответственно. Быстрые нейтроны в результате упругого рассеяния преимущественно на ядрах водорода вызывают генерацию про-

тонов отдачи и вносят заметный вклад в дозу на поверхности. Так как совсем избавиться от быстрых нейтронов и γ -излучения невозможно, рекомендуют ограничить их вклады в дозу величиной $2 \times 10^{-13} \text{ Гр}$ на эпитепловой нейтрон.

За последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в развитии ускорительной концепции БНЗТ, в частности, в оптимизации систем формирования пучка, и получено лучшее понимание того, что требуется. Стало ясно, что термин «эпитепловые нейтроны» нуждается в уточнении. Слишком широк диапазон энергий нейтронов, чтобы все они были оптимальны для БНЗТ. Данное осознание нашло отражение в монографии по нейтронозахватной терапии [1]. А. Крейнер в главе об ускорителях повторяет утверждение необходимости использования эпитепловых нейтронов, но уточняет, что «идеальным является спектр, центрированный недалеко от верхней границы диапазона», т.е. 10 кэВ [1, стр. 43]. В следующей главе этой же книги К. Леунг делает подобное утверждение, но несколько другими словами – идеальными для БНЗТ являются нейтроны с энергиями от 1 до 30 кэВ [1, рис. 4.11 на стр. 65]. Таким образом, в настоящее время идеальными для БНЗТ считаются нейтроны с энергиями от 1 до 30 кэВ [1]. Сами по себе спектр и плотность потока нейтронов не являются конечной целью. Для терапии важны мощность дозы, терапевтическое отношение и глубина терапии, которые зависят не только от параметров пучка, но и от концентрации бора в опухоли и в нормальных тканях. Именно эти параметры могут определять качество лечения.

История развития БНЗТ

Первое облучение нейтронами фрагментов опухоли с борной кислотой было проведено П. Крюгером в 1940 г. [13]. В 1951 г. важный результат был получен проф. В. Свитом – обеспечено селективное накопление бора в опухолевых клетках пациента [14, 15]. С этого времени началось клиническое применение БНЗТ. В развитии методики БНЗТ выделяют четыре периода [1].

Первый период связан с ранними клиническими испытаниями, проведенными проф. Л. Фарроми и проф. В. Свитом в США с 1951 по

1961 гг. на исследовательских ядерных реакторах в Брукхейвенской национальной лаборатории и в Массачусетском технологическом институте [16, 17]. Эти испытания не продемонстрировали терапевтическую эффективность метода [18, 19]. Причина заключалась в слабой селективности и низкой концентрации бора, из-за чего «фоновое» облучение протонами отдачи и γ -квантами в результате реакций $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ и $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ было достаточно велико.

Второй период определили пионерские работы доктора Х. Хатанака с сотрудниками, проведенные в Японии с 1968 по конец 1980-х гг. Хатанака стал применять внутриапериальную инъекцию боркаптата натрия (BSH), синтезированного А. Соловэй [20], и проводить открытое облучение опухоли после хирургии. Он добился впечатляющих результатов – 5-летняя выживаемость составила 58 % для группы пациентов со злокачественными глиомами 3 и 4 степеней [21]. В 1987 г. доктор Ю. Мисима осуществил лечение поверхностной злокачественной меланомы, применив борфенилаланин (BPA) [22].

Эти результаты дали толчок третьему периоду развития нейтронозахватной терапии – клиническим испытаниям по облучению глубоко локализованных внутримозговых опухолей с применением пучков эпитепловых нейтронов от ядерных реакторов. Терапия таких пациентов была проведена в США [23, 24], в Голландии [25], Финляндии [26], Швеции [27], Чехии [28], Японии [29], Аргентине [30] и Тайване [31]. БНЗТ была распространена и на другие заболевания, такие как опухоли головы и шеи [32, 33], менингиома [34], мезотелиома плевры [35] и гепатоцеллюлярная карцинома [36]. Несмотря на положительные результаты клинических исследований на всех установках, за исключением реактора Института реакторных исследований Университета Киото (Япония), Национального университета Цинхуа (Тайвань) и атомного центра Барилоче (Аргентина), проведение терапии было прекращено. Основная причина закрытия ядерных реакторов была связана с фобией после аварий на Чернобыльской атомной электростанции и на атомной электростанции Фукусима, а также как результат проведенных в ряде стран референдумов за отказ от атомной энергетики. Возможно, дополнительными фак-

торами закрытия ядерных реакторов для БНЗТ послужили два обстоятельства: 1) с применением ускорителей заряженных частиц можно сформировать пучок эпитепловых нейтронов, лучше удовлетворяющий требованиям БНЗТ, чем тот, что можно получить на ядерных реакторах, 2) ускорительный источник нейтронов можно поставить в клинику, а реактор – нет.

В настоящее время исследования по БНЗТ неизбежно переходят в следующий период, связанный с использованием ускорителей заряженных частиц для получения пучков эпитепловых нейтронов. Проф. В. Зауэрвайн в заключении вводной статьи книги [1] подчеркивает: «Ключевой фактор для успеха БНЗТ в первую очередь заключается в сотрудничестве специалистов различных дисциплин: ядерной физики, хирургии, химии, радиационной онкологии, математики, радиобиологии. ... Второй важный аспект состоит в наличии надежного источника нейтронов, размещаемого в клинике. До тех пор, пока технические проблемы не будут решены, не будет реального прогресса в БНЗТ. Аспект лекарственных препаратов, который раньше часто казался узким местом БНЗТ, менее важен. Два препарата, которые уже использовались в клинических испытаниях, а именно, BSH¹ и BPA², обеспечивают очень хороший градиент бора между некоторыми опухолями и окружающими нормальными клетками, чтобы планировать и продолжать клинические испытания»³.

Реакторные источники нейтронов

Традиционным источником нейтронов являются ядерные реакторы, в которых осуществляется управляемая самоподдерживающаяся цепная реакция деления ядер, сопровождаемая выделением энергии и нейтронов. При проведении клинических испытаний БНЗТ в качестве источников нейтронов применялись ядерные реакторы на тепловых нейтронах, в которых деление ядер ^{235}U индуцируется тепловыми нейтронами. Энергетический спектр испускаемых

¹ Обогащенный изотопом бора-10 боркапнат натрия. Химическая формула: $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$.

² Обогащенный изотопом бор-10 борфенилаланин в оптически изомерной форме L. Химическая формула: $(\text{HO})_2^{10}\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$.

³ Перевод автора.

нейтронов хорошо описывается распределением: $F(E) = 0,77E \exp(-0,775E)$. Спектр нейтронов простирается до 10 МэВ и имеет среднюю энергию около 2 МэВ.

Для самых первых испытаний методики были специально спроектированы и построены исследовательские ядерные реакторы: BMRR в Брукхейвенской национальной лаборатории (США) [37] и MITR в Массачусетском технологическом институте (Бостон, США) [38]. Заметим, что впоследствии не было прецедентов строительства реакторов для БНЗТ⁴ – исследования проводились на имеющихся. На этих двух специализированных реакторах были получены нейтроны с низкой энергией, потому что такие пучки относительно просто создать. Однако тепловые нейтроны не обладают достаточной энергией, чтобы проникать глубоко в ткань, и поглощенная доза, таким образом, максимальна на поверхности. По причине неглубокого проникновения нейтронов проф. В. Свитом было применено интраоперационное лечение мультиформной глиобластомы: сначала после трепанации черепа осуществлялось хирургическое удаление большей части опухоли, а затем проводилось облучение нейтронами [16, 18]. Впоследствии такой подход был применен, и вполне успешно, его учеником доктором Х. Хатанака на ряде реакторов в Японии [39].

Основной задачей получения нейтронного пучка является создание однородного распределения тепловых нейтронов в опухоли, включая область вокруг опухоли и участки с подозрением на онкологию. При этом суммарная очаговая доза может быть значительно больше по сравнению с традиционной лучевой терапией. Это связано с тем, что поглощенная доза в здоровой ткани гораздо меньше, чем в опухоли, содержащей бор. Кроме того, нейтронные пучки требуют наличия коллиматоров для предотвращения облучения органов и тканей, которые могут оказаться чувствительными к радиации или содержать некоторое количество введенного ранее бора. При этом побочное излучение от взаимодействия нейтронов с веществом здоровой ткани или с бором, накопившимся в этой ткани, также должно быть ограничено как изнутри, так

и снаружи. При этих условиях разумный выбор характеристик пучка нейтронов помогает выполнить многие из этих задач. Однако в клинических условиях планирование расчетов было направлено на подбор опухолевых доз, ограниченных предельно допустимыми дозами для здоровой ткани, путем моделирования защиты, размера диаметра пучка, а также вариантов его фильтрации. Поэтому нет ничего удивительного в том, что доклинические испытания в БНЗТ до сих пор были направлены на исследование безопасности и осуществимости этого экспериментального метода лечения. Результаты этих исследований не позволяют заключить, что имеющихся клинических данных достаточно для полной оптимизации доставки пучка. Таким образом, хотя некоторые характеристики нейтронного пучка известны, желательно, чтобы лучевые установки были универсальны и имели возможность адаптироваться к необходимым характеристикам пучка в процессе накопления клинического опыта. Общие требования к терапевтическому пучку нейтронов изложены в работе [41], реакторные источники критически рассмотрены в [42].

Осознав преимущества, которые дает облучение глубоко расположенных опухолей без необходимости их хирургического обнажения, исследователи начали поиск нейтронных пучков с большей энергией, позволяющих достичь желаемого увеличения количества тепловых нейтронов в толще ткани. Начиная с 1990-х гг., было модифицировано значительное количество исследовательских и экспериментальных реакторов для получения эпитепловых нейтронных пучков. В табл. 2 перечислены все реакторы, на которых осуществлялась БНЗТ, с указанием количества облученных пациентов к маю 2015 г. Из таблицы видно, что наибольшее количество пациентов было облучено в Японии на таких комплексах, как реактор Института реакторных исследований Университета Киото, на котором и по сей день продолжают проводить облучение 60–80 пациентов в год, реактор Японского научно-исследовательского института по атомной энергии и др.

В табл. 3 приведены характеристики большинства эпитепловых нейтронных пучков, которые были использованы в клинических испы-

⁴ Исключением можно считать проект реактора на 30 кВт для пекинской больницы [40].

Таблица 2

Список реакторов, на которых проводились клинические испытания метода БНЗТ

Реактор	Организация, город, страна	Годы проведения терапии	Количество пациентов
BMRR	Брукхейвенская национальная лаборатории Брукхейвен, США	1951–1961, 1994–1999	42
MITR MIT-FCB	Массачусетский технологический институт, Бостон, США	1959–1961, 1994–2003	99
KUR	Институт реакторных исследований Университета Киото, Куматори, Япония	1974, 1987, 1990–2006, 2009– по наст. время	563
JRR-3 JRR-2 JRR-4	Японский научно-исследовательский институт по атомной энергии, Токай, Япония	1969 1990–1996 1999–2015	1 33 105
HTR	Учебный реактор Хиташи, Токай, Япония	1968–1974	13
MuITR	Институт технологических исследований Муса-си, Токио, Япония	1977–1989	108
FiR1	Хельсинки, Финляндия	1991–2011	314
HFR	Петтен, Голландия	1997–2004	30
LVR-15	Рез, Чехия	2000	2
R2-0	Студсвик, Швеция	2001–2005	22
TAPIRO	ENEA, Рим, Италия	2002, 2004	2
THOR	Синьчжу, Тайвань	2010–2015	34
RA-6	Барилоче, Аргентина	2003–2015	7

таниях. Данные взяты из экспериментального исследования, в котором сравнивались семь различных клинических эпитепловых нейтронных пучков [43], а также из опубликованных отчетов о производительности и особенностях установок для облучения [18, 44, 45].

Глубина облучения определяется как глубина, до которой поглощенная доза в опухоли, там расположенной, превосходит максимальную

дозу в здоровой ткани. Она должна превышать 8 см. Фильтр толщиной 8–10 мм из чистого ${}^6\text{Li}$, как в случае пучков реакторов в Студсвике и Бостоне, обеспечивает значительное увеличение этого параметра, тем самым улучшая покрытие дозой самых глубоко расположенных опухолей [46]. Литиевый фильтр, однако, уменьшает плотность потока пучка примерно на 50 %, что увеличивает продолжительность лечения. Поэтому

Таблица 3

Характеристики пучков ядерных реакторов

	MIT-FCB	MIT-FCB*	R2-0	FiR1	BMRR	LVR	HFR	KUR	JRR-4
Глубина облучения, см	9,3	9,9	9,7	9,0	9,3	8,6	9,7	8,0	–
Терапевтическое отношение	6,0	5,7	5,6	5,8	6,0	4,2	5,4	5,7	–
Время достижения 12,5 Гр, мин	6,7	12,5	19	28	38	24	66	44	–
$\Phi_{\text{epi}}, 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$	6,4	3,0	1,4	1,2	1,1	0,60	0,33	0,46	2,2
Вклад фотонов, $10^{-13} \text{ Гр см}^{-2}$	3,6	4,6	12,6	0,9	1,5	10,8	3,8	2,8	2,6
Вклад быстрых нейтронов, $10^{-13} \text{ Гр см}^{-2}$	1,4	2,3	8,3	3,3	2,6	16,9	12,1	6,2	3,1
Диаметр пучка, см	12		14×10 (прям.)	14	12	12	12	12	15
Медицинская зона, м ²	14		–	6,4	20	8,8	12,2	7,8	27

Примечание: * – с литиевым фильтром

фильтрацию ${}^6\text{Li}$ лучше всего использовать в качестве варианта для более глубоких опухолей в пучках с наибольшей плотностью потока нейтронов, где сниженная мощность дозы не приводит к чрезмерно длительному облучению.

Терапевтическое отношение – отношение дозы в опухоли к максимальной дозе в нормальной ткани. Оно варьирует между значениями 5 и 6 в большинстве пучков при использовании ВРА, что означает 5–6-кратное превышение дозы в опухоли по сравнению со здоровыми тканями.

Высокая плотность потока нейтронов очень важна для минимизации количества сеансов терапии. Непродолжительные по длительности облучения более комфортны для пациента и обслуживающего персонала и снижают влияние ослабления терапевтического отношения, которое возникает в процессе выведения введенного препарата из опухоли.

Облучение головного мозга предусматривает наличие апертуры круглой формы с диаметром от 12 до 16 см. Апертуры с изменяемым диаметром использованы в нескольких учреждениях, и это полезно в плане минимизации побочного облучения и облучения опухоли соответствующей дозой без лишнего риска для других органов.

Коллимированные нейтронные пучки также помогают минимизировать облучение нормальной ткани и улучшают воздействие на глубоко расположенные опухоли [43]. Хорошая коллимация облегчает позиционирование пациента и минимизирует погрешности, связанные с ослаблением дозы. На установке в Бостоне плотность потока эпитепловых нейтронов снижается с расстоянием как $0,7\% \text{ мм}^{-1}$, и обычно применяемый воздушный зазор в 3 см умеренно снижает флюенс пучка примерно на 20 % [47]. Поэтому погрешность при позиционировании в 5 мм дает неопределенность в подведенной дозе до 3,5 %, что сопоставимо с погрешностями от других источников. Еще больший воздушный зазор между пациентом и апертурой использован в Петтене, где коллимация пучка чрезвычайно высока и его плотность потока уменьшается меньше, чем на 20 % на расстоянии более 30 см от апертуры. Полная ширина на половине максимума поперечного сечения пучка нейтронов, измеренная в воздухе на расстоянии 30 см

от коллиматора, только на 10 % шире, чем номинальная апертура пучка. Поэтому пациенты могут быть расположены на таком расстоянии, при котором погрешность осевого позиционирования слабо влияет на точность облучения [48].

Коллиматор, который выступает в пространство процедурного помещения, помогает комфортно расположить пациента, особенно при облучении опухолей головы и шеи, когда мешают плечи пациента. С появлением относительно интенсивных и чистых пучков эпитепловых нейтронов больше внимания стало уделяться эксплуатационным характеристикам, например, в Финляндии установка была изменена с целью улучшения позиционирования пациента [49]. Длинный выступающий коллиматор, который доступен изнутри процедурного помещения, может быть легко адаптирован для изменения размеров и форм апертуры, что дает большую гибкость в планировании лечения и облегчает размещение пациента при различно расположенных опухолях. Помещение для облучения площадью примерно 9 м^2 с центром вокруг пучка достаточно велико для того, чтобы разместить пациента с каждой стороны при проведении боковых облучений головного мозга. Некоторые из установок, представленные в табл. 2, больше и имеют достаточно места для размещения пациента и необходимого для мониторинга оборудования. Однако расположение поля облучения все еще может быть затруднено геометрией помещения, которое ограничено углами вокруг центра пучка. В качестве примера может служить такая комната в JRR-4, хотя и вместительная, но длинная и узкая возле отверстия пучка, так что возможные изменения в размещении пациента относительно ограничены.

Некоторые установки имеют возможность изменения энергетического спектра нейтронов. Добавление на пути пучка резервуара с тяжелой водой смягчает спектр нейтронов практически без потерь [27, 45, 50]. Добавление же кассеты с твердым металлическим литием делает энергетический спектр нейтронов более жестким [27, 43]. Поэтому пучки, полученные на установках на основе реактора, могут содержать нейтроны, охватывающие весь спектр энергетического интереса в БНЗТ от тепловых до $\sim 10 \text{ кэВ}$, и это может оказаться выгодно, потому что нейтроны

одной энергии не могут быть оптимальны для опухолей на всех глубинах в тканях.

Таким образом, установки на основе реакторов в целом соответствуют требованиям, предъявляемым к клиническому использованию бор-нейтронозахватной терапии. Пучки эпитепловых нейтронов могут быть оптимизированы на основе накопленного к настоящему времени опыта. Новые установки для БНЗТ на основе реакторов могут быть построены, если это необходимо.

Ускорительные источники нейтронов

Для получения нейтронов с помощью пучков заряженных частиц обычно используют ядерные реакции, в которых участвуют ядра со слабосвязанными нейтронами. С энергетической точки зрения есть два типа реакции. Экзотермические не требуют минимальной кинетической энергии частиц. Типичным примером является $d-d$ -реакция, в результате которой образуются ядро трития и нейтрон. Энергетический выход реакции, т. е. разность энергий покоя частиц до и после реакции, составляет 3,265 МэВ. Это означает, что образующийся нейтрон имеет энергию 2,451 МэВ, если

пренебрегать энергией дейтрона, и больше, если не пренебрегать. Видно, что энергия нейтронов здесь больше, чем средняя энергия нейтронов деления ядер. Другой тип реакции называется эндотермическим и требует минимальной пороговой энергии частиц. Вблизи порога энергия нейтронов очень мала, так что использование этих нейтронов для БНЗТ очень эффективно.

Основные реакции генерации нейтронов и графики их сечений представлены в работе [51]. Основные параметры этих реакций представлены в работах [52, 53] и приведены в табл. 4.

В работе [52] было отмечено, что наибольшее внимание сосредоточено на следующих четырех реакциях: ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$, ${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$, из которых наилучшей признавалась ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ из-за максимального выхода и минимальной энергии нейтронов. Однако создание литиевой мишени казалось проблематичным из-за низкой температуры плавления, низкой теплопроводности, высокой химической активности лития и из-за наработки радиоактивного изотопа ${}^7\text{Be}$. По прошествии 10 лет проф. А. Крейнер в обзоре по ускорительным источникам нейтронов [1] подчеркивает, что рассматривать следует только три реакции, которые обеспечивают генерацию нейтронов с энергиями

Таблица 4

Основные параметры реакций генерации нейтронов

Реакция	Энергия порога, МэВ	Энергия частиц, МэВ	Выход, н/(мА×с)	Энергия нейтронов, кэВ	
				max	min
${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	1,880	1,880 1,890 2,500 2,800	0 $6,3 \times 10^9$ $9,3 \times 10^{11}$ $1,4 \times 10^{12}$	30 67 787 1100	30 0,2 60 395
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	2,057	2,057 2,500 4,000	0 $3,9 \times 10^{10}$ 1×10^{12}	20 573 2120	20 193 –
${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$	0	0 1,500	0 $3,3 \times 10^{11}$	3962 4279	3962 3874
${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$	0	0 1,500	0 $1,9 \times 10^{11}$	4974 6772	4974 5616
${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$	0,327	0,327 1,500	0 6×10^{10}	4 1188	4 707
$d(d,n){}^3\text{He}$	0	0 0,120 0,200	0 3×10^8 $1,1 \times 10^9$	2451 2898 3054	2451 2123 2047
$t(d,n){}^4\text{He}$	0	0 0,150	0 $4,5 \times 10^{10}$	14050 14961	14050 13305

ниже, чем получается на ядерных реакторах. Речь идет о пороговых реакциях ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ и ${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$. Последняя из этих трех фактически не рассматривается из-за низкого выхода нейтронов.

Энергия генерируемых нейтронов в любом случае больше требуемой для БНЗТ, и потому требуется их торможение в результате упругого и неупругого рассеяния на ядрах материала замедлителя. Этот процесс носит вероятностный характер. Движение нейтрона в замедлителе похоже на движение броуновской частицы. По этой причине чем меньше изначальная энергия нейтронов, тем будет более узким энергетический спектр нейтронов, что требуется для БНЗТ.

Задача создать ускорительный источник нейтронов для клиники БНЗТ была поставлена 30 лет назад [54–56], и с тех пор было предложено множество разнообразных проектов. В проектах рассматривались как различные типы ускорителей заряженных частиц, от высоковольтных электростатических прямого действия, или тандемных, до радиочастотных линаков или циклотронов, так и различные мишени для генерации нейтронов: дейтериевая, тритиевая, литиевая, бериллиевая или углеродная. Со временем, по мере достижения успехов в разработке сильноточных ускорителей заряженных частиц, выбор среди реакций свелся к двум: ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ или ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, поскольку их реализация может обеспечить наилучшее качество терапевтического пучка нейтронов за счет низкой энергии генерируемых нейтронов [1, 52].

Ускоритель заряженных частиц — это класс устройств для получения заряженных частиц высоких энергий. В основе работы ускорителя заложено взаимодействие заряженных частиц с электрическим и магнитным полями. Электрическое поле напрямую совершает работу над частицей, то есть увеличивает ее энергию. Магнитное поле, создавая силу Лоренца, только отклоняет частицу, не изменяя ее энергии, и задает орбиту, по которой движутся частицы. Конструктивно ускорители разделяют на две большие группы: линейные ускорители, где пучок частиц однократно проходит ускоряющие промежутки, и циклические ускорители, в которых пучки движутся по окружностям, проходя ускоряющие промежутки по многу раз.

Идеологически наиболее простым ускорителем заряженных частиц является высоковольтный (ускоритель прямого действия). Частицы ускоряются постоянным электрическим полем и движутся прямолинейно в вакуумной камере, вдоль которой расположены ускоряющие электроды. Ускорение заряженных частиц осуществляется электрическим полем, неизменным или слабо меняющимся в течение всего времени ускорения частиц. Важное преимущество высоковольтного ускорителя по сравнению с другими типами ускорителей – возможность получения малого разброса по энергии частиц, ускоряемых в постоянном во времени и однородном электрическом поле. Ускорители разделяют по типу генераторов, создающих высокое напряжение. Так, в ускорителе Ван де Граафа ускоряющее напряжение создается генератором Ван де Граафа, основанным на механическом переносе заряда диэлектрической лентой. Ускоряющее напряжение также можно создать каскадным генератором, например, генератором Кокрофта–Уолтона, который создает постоянное высокое напряжение, преобразуя низкое переменное напряжение по схеме диодного умножителя.

В линейном резонансном ускорителе, часто называемом линаком (сокращение от LINear ACcelerator), ускорение сгустка заряженных частиц осуществляется переменным электрическим полем высокочастотных резонаторов, когда сгусток частиц проходит в нужной фазе вблизи максимума электрического поля. Такие ускорители, раньше называемые линейными ускорителями Альвареса, представляют собой длинную вакуумную трубу, в которой расположен целый ряд металлических дрейфовых трубок. Каждая трубка последовательно соединена с высокочастотным генератором через длинную линию, вдоль которой бежит волна ускоряющего напряжения. Заряженные частицы ускоряются в промежутках между трубками и дрейфуют, т.е. двигаются с постоянной скоростью, внутри трубок. В настоящее время такие ускорители называют ускорителями с дрейфовыми трубками (DTL – drift tube linac). Широкое развитие получили ускорители, в которых для удержания частиц вблизи оси используют квадрупольные линзы. Такие ускорители получили название RFQ – radio frequency quadrupole.

Примером циклического ускорителя является циклотрон, в котором частицы двигаются в постоянном и однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле неизменной частоты. Первый циклотрон был создан в 1930 г. американскими физиками Эрнестом Лоуренсом и Стэнли Ливингстоном. В циклотроне ускоряемые частицы инжектируются в камеру вблизи ее центра. После этого они движутся внутри полости двух чуть раздвинутых полуцилиндров (дуантов), помещенных в вакуумную камеру между полюсами сильного электромагнита. Однородное магнитное поле этого электромагнита искривляет траекторию частиц. Ускорение движущихся частиц происходит в тот момент, когда они оказываются в зазоре между дуантами. В этом месте на них действует электрическое поле, создаваемое генератором высокой частоты, которая совпадает с частотой обращения частиц внутри циклотрона. При не слишком больших (нерелятивистских) скоростях эта частота не зависит от энергии частиц, так что в зазор между дуантами частицы попадают всегда через один и тот же момент времени. Получая каждый раз при этом некоторое приращение скорости, они продолжают свое движение дальше по окружности все большего радиуса, и траектория их движения образует плоскую раскручивающуюся спираль. На последнем витке этой спирали включается дополнительно отклоняющее поле, и пучок ускоренных частиц выводится наружу.

Проекты ускорительных источников нейтронов для БНЗТ были предложены в конце 80-х гг., и в 1994 г. состоялся первый международный семинар “Основанные на ускорителе источники нейтронов для БНЗТ” [57], на котором подробно обсуждались эти проекты и достигнутые результаты. Несмотря на предпринятые усилия, все предложения того времени не были реализованы, главным образом из-за сложности задачи. В 2003 г. Томасом Блю и Жаклин Янч была опубликована наиболее полная обзорная статья об ускорителях для БНЗТ того времени [52].

Существенный прогресс в разработке ускорителей заряженных частиц для БНЗТ произошёл буквально совсем недавно – в течение последних шести лет. Пяти командам исследователей на разрабатываемых ими ускорительных

источниках нейтронов удалось получить параметры пучков протонов и нейтронов, близкие к требуемым для БНЗТ. Эти успехи послужили тому, что сейчас в мире строятся пять клиник БНЗТ, оснащаемых разными типами ускорителей заряженных частиц и разными вариантами мишеней.

Первая клиника БНЗТ построена на территории клиники Южного Тохоку (префектура Фукусима, Япония). Для этой клиники японская компания Sumitomo Heavy Industries (SHI) изготовила и установила циклотрон на энергию 30 МэВ и ток 1 мА с бериллиевой мишенью [58]. Этот источник нейтронов подобен тому [59–61], что они же изготовили и ввели в эксплуатацию на площадке Института реакторных технологий Университета Киото (KURRI) в Куматори в 2009 г. На этом источнике SHI совместно с компанией Stella Pharma Corp. в сотрудничестве с KURRI, Медицинским колледжем Осака и Медицинской школой Кавасаки с 2012 по 2016 гг. успешно провела первую фазу клинических испытаний БНЗТ опухолей головного мозга и рака головы и шеи. Затем эти же организации и присоединившиеся к ним больница Южного Тохоку и Национальный онкологический центр Японии инициировали в 2016 г. вторую фазу [62]. В течение 2016–2018 гг. проведено облучение 21 больного раком головы и шеи и 24 с опухолями головного мозга. В 2020 г. после наблюдения за состоянием всех пациентов результаты исследований будут направлены в Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии для получения лицензии на проведение БНЗТ.

Вторая клиника БНЗТ практически уже построена в г. Токай (префектура Ибараки, Япония), недалеко от JAERI – Японского НИИ атомной энергии. Для этой клиники Университет Цукубы (Япония) совместно с компанией Mitsubishi Heavy Industries Ltd. и научными организациями КЕК (Организация по изучению высокоэнергетических ускорителей, Цукуба, Япония) и JAERI изготовили и запустили в эксплуатацию линак на 8 МэВ с проектным током 5 мА, оснащенный бериллиевой мишенью [63, 64]. К настоящему времени достигнут ток протонного пучка 2 мА. Они планируют в конце 2019 г. приступить к лечению меланомы, на что

получено разрешение от Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии.

Третья клиника БНЗТ также практически построена на территории Национального онкологического центра в Токио. Здесь используются линак на 2,5 МэВ с током 20 мА [65], изготовленный дочерним предприятием Hitachi – компанией AccSysTechnology, Inc. (Калифорния, США), и литиевая мишень [66], изготовленная компанией LinacSystems (США). К настоящему времени получен протонный пучок с током 11 мА, и, как и центр в Токае, они планируют с 2019 г. приступить к лечению меланомы.

Четвертая клиника БНЗТ строится на территории клиники Университета Хельсинки (Финляндия) [68]. Для этой клиники компания Neutron Therapeutics (Данверс, Массачусетс, США) изготовила 2,6 МэВ 30 мА электростатический ускоритель прямого действия Hyperion™ [67, 69] с вращающейся литиевой мишенью и с осени 2018 г. приступила к его монтажу.

Пятая клиника БНЗТ строится в г. Сямынь (провинция Фуцзянь, Китай). Для этой клиники по заказу компании Neuboron Medtech Ltd. (Нанкин, Китай) компания TAE Life Science (Калифорния, США), совместно с Институтом ядерной физики СО РАН, приступила к изготовлению ускорителя-тандема на 2,5 МэВ и 10 мА с вакуумной изоляцией и литиевой мишени, про-

тотипы которых были предложены [70] и разработаны в ИЯФ СО РАН [51, 71]. В следующей главе будут рассмотрены в деталях ускоритель и мишень, работающие в ИЯФ СО РАН.

Ускорительный источник эпитепловых нейтронов Института ядерной физики СО РАН

В 1998 г. был предложен проект ускорительного источника нейтронов для БНЗТ, основанный на трех новых идеях [70] (рис. 3). Первая состояла в том, что для получения сильноточного протонного пучка необходимо создать новый тип ускорителя – ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией. Вторая касалась выбора реакции генерации нейтронов – поскольку реакция ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ является наилучшей для получения эпитепловых нейтронов, именно ее следует использовать, несмотря на низкую температуру плавления, низкую теплопроводность и высокую химическую активность лития. Третья идея состояла в попытке применить для терапии режим припороговой генерации нейтронов, когда из-за кинематической коллимации генерируемые нейтроны летят преимущественно вперед и имеют относительно низкую энергию – около 40 кэВ.

Первые две идеи себя полностью оправдали – в компактном ускорителе получен про-

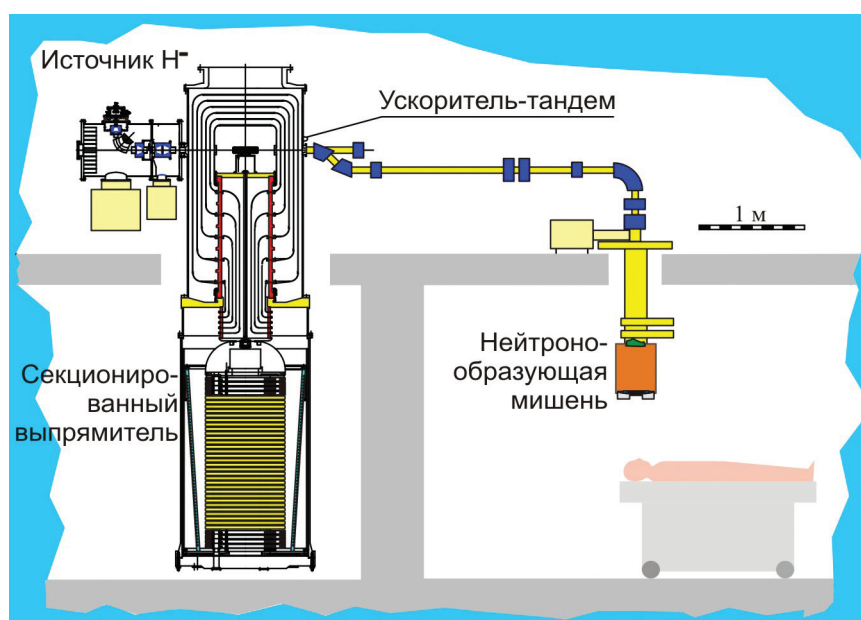


Рис. 3. Схема источника нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией

тонный пучок с энергией до 2,3 МэВ и током до 9 мА. Третья идея несколько трансформировалась – выяснилось, что оптимальной энергией протонов является не совсем припороговая, а энергия в районе 2,3 МэВ [72, 73].

На рис. 4 представлены фотография и схема ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией. Пучок отрицательных ионов водорода с энергией 21–23 кэВ, генерируемый источником 1, поворачивается на угол 15° магнитным полем источника, фокусируется магнитными линзами 2 на вход в ускоритель 3 и ускоряется в нем до энергии 1,15 МэВ. В газовой обдирочной мишени 7, установленной внутри высоковольтного электрода 6, отрицательные ионы водорода превращаются в протоны, которые затем тем же потенциалом 1,15 МВ ускоряются до энергии 2,3 МэВ и транспортируются до нейтроногенерирующей мишени. Потенциал на высоковольтный электрод 6 и пять промежуточных электродов 5 подается от высоковольтного источника питания 9 (секционированный выпрямитель, большая часть не показана) через проходной изолятор 8 с резистивным делителем. Откачка газа осуществляется турбомолекулярными насосами 10, установленными у источника ионов, на входе и

на выходе ускорителя, и криогенным насосом 4 через жалюзи электродов.

Выходящий из ускорителя протонный пучок поворотным магнитом направляется вниз на нейтроногенерирующую мишень. Для генерации нейтронов используется стационарная мишень, обеспечивающая оптимальное качество терапевтического пучка нейтронов. При ее изготовлении учитывались следующие факторы.

1. Литиевый нейтроногенерирующий слой должен быть тонким, таким, чтобы протоны тормозились в нем до порога генерации нейтронов. Это позволит существенно уменьшить сопутствующий поток γ -квантов с энергией 0,478 МэВ и уменьшить температуру на поверхности лития.
2. Литиевый слой должен быть из чистого лития для максимального выхода нейтронов. Выход нейтронов из гидрида, оксида и фторида лития меньше, чем из чистого лития, в 1,43, 2 и 3,3 раза соответственно.
3. Литиевый слой должен быть в твердом состоянии для предотвращения распространения по установке паров лития и образующегося радиоактивного изотопа бериллий-7.
4. Подложка, на которую напыляется литиевый слой, должна быть тонкой. Это позволит по-

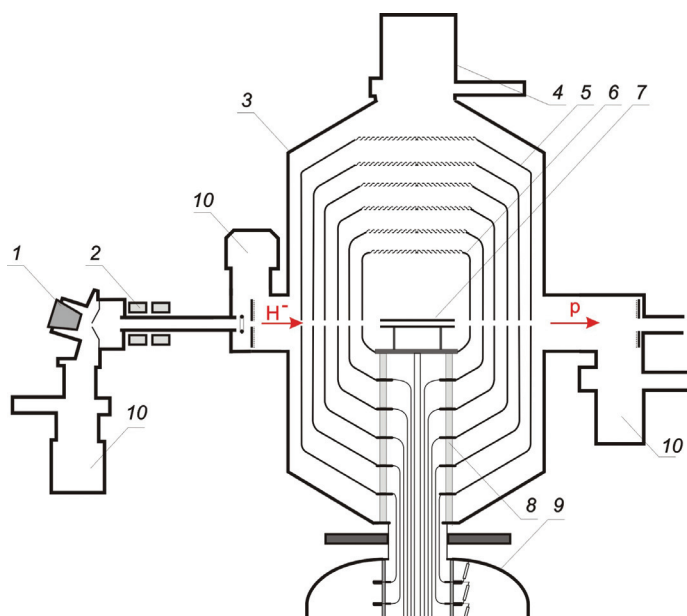


Рис. 4. Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией: общий вид (слева), схема (справа):

1 – H^- -источник, 2 – магнитные линзы, 3 – ускоритель, 4 – криогенный насос, 5 – промежуточные электроды, 6 – высоковольтный электрод, 7 – газовая обдирочная мишень, 8 – проходной изолятор, 9 – высоковольтный источник питания, 10 – турбомолекулярные насосы. Стрелки показывают направление распространения отрицательных ионов водорода (H^-) и протонов (p)

местить оптимальный замедлитель максимально близко к месту генерации нейтронов и сформировать лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов.

5. Подложка должна быть интенсивно охлаждаемой, чтобы поддерживать литиевый слой в твердом состоянии при ее нагреве мощным протонным пучком.
6. Подложка должна быть стойкой к радиационным повреждениям.
7. Подложка должна быть простой в изготовлении.
8. Подложка должна быть легкоъемной для ее утилизации после активации.

В работе [51] представлено подробное описание ускорителя и мишени, а также результаты проведенных у тому времени научных исследований. Ниже представим результаты исследований, проведенных за последние четыре года.

Один из основных результатов состоит в том, что ток протонного пучка удалось существенно увеличить – с 1,6 до 9 мА. В основном это было достигнуто за счет подавления вторичных заряженных частиц в ускорительных зазорах путем модернизации ускорителя [74]. Немаловажный вклад в увеличение тока и улучшение стабильности работы ускорителя внесли исследования, в которых было выявлено влияние пространственного заряда и сферической абберации магнитных линз на фазовый портрет пучка ионов, инжектируемых в ускоритель [75].

Для разработки нейтроногенерирующей мишени проведены два важных исследования. Во-первых, на ускорителе было проведено облучение протонным пучком образцов, изготовленных из лития, графита, фторида магния, фторида бария, алюминия, кремния, титана, ванадия, нержавеющей стали, меди, молибдена и тантала. Измерены мощность дозы и спектр рентгеновского и γ -излучения, мощность дозы нейтронного излучения при поглощении протонов с энергией 2 МэВ в материалах и спектр излучения остаточной активности [76]. Определено, что поглощение протонов с энергией 2 МэВ в молибдене или тантале сопровождается минимальным уровнем мощности дозы рентгеновского и γ -излучения и не приводит к генерации быстрых нейтронов и к остаточной активности. Следовательно, для уменьшения нежелательно-

го сопутствующего γ -излучения подложка нейтронной мишени с тонким слоем лития должна быть изготовлена из молибдена или тантала.

Во-вторых, с применением CCD-камеры и удаленного микроскопа Infinity K2 совместно с Институтом науки и технологий Окинавы (Япония) впервые осуществлено *in situ* наблюдение блистеринга образцов, изготовленных из меди и тантала, при их облучении пучком протонов энергией 2 МэВ [77]. Термосопротивлением, пирометром и инфракрасной камерой измерена температура образца в процессе облучения. С применением рентгеновского дифрактометра, лазерного и электронных микроскопов проведено исследование поверхности облученных образцов. Установлено, что порог образования блистеров на поверхности меди зависит от чистоты меди, в более чистой меди он больше. Максимальное значение порога составляет величину $3 \times 10^{19} \text{ см}^{-2}$, минимальное – в семь раз меньше. Определено, что образцы, изготовленные по четырем разным технологиям нанесения тантала на медь, – сварка взрывом, диффузионная сварка, пайка и плазменное дуговое нанесение порошков тантала и меди, – механически устойчивы к стационарной и импульсной тепловой нагрузке до 1 кВт/см^2 . Тантал значительно более устойчив к образованию блистеров, чем медь. Порог образования блистеров при температуре 160–200 °С превышает $6,7 \times 10^{20} \text{ см}^{-2}$. При флюенсе протонов $3,6 \times 10^{20} \text{ см}^{-2}$ наблюдается модификация поверхности тантала в виде рельефа (сетки) с размером ячеек порядка 1 мкм.

Результаты этих исследований привели к тому, что в марте 2018 г. мишень, конструкция которой описана в работе [78], была заменена на новую, выполненную в виде набора тонких танталовых трубочек [79]. Фотографии мишеней приведены на рис. 5.

При получении терапевтического пучка нейтронов для БНЗТ на ускорительных источниках нейтронов применяют систему формирования пучка, состоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтров. Нами впервые предложено использовать составной замедлитель (фторид магния – вблизи нейтроногенерирующей мишени, и фторид алюминия – вблизи выхода), составной отражатель (графит – в передней полусфере и свинец – в задней), и осущест-



Рис. 5. Нейтроногенерирующая мишень: слева – использованная в 2008–2018 гг., справа – новая

влять генерацию нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при энергии протонного пучка 2,3 МэВ. Методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения показано, что предложенные решения позволяют сформировать терапевтический пучок нейтронов, в наибольшей степени удовлетворяющий требованиям БНЗТ [72, 73].

Для подтверждения требуемого качества пучка нейтронов на установке совместно с сотрудниками Университета Цукубы (Япония) были проведены облучения клеточных культур, инкубированных в среде с бором. Результаты получились вполне ожидаемые [80]: чем выше концентрация бора, тем меньше выживаемость клеток; чем больше время облучения, тем меньше выживаемость клеток (рис. 6).

Еще более наглядный результат получился в экспериментах по облучению мышей с привитой опухолью, проведенных совместно с Институтом цитологии и генетики СО РАН. В экспериментах использовали три группы мышей SCID с ортотопической трансплантацией клеток глиобластомы человека U87MG. Первую группу животных через 4 ч после инъекции борфенилаланина наркотизировали и помещали в термостабильный контейнер под пучок нейтронов на 60 мин. Второй группе животных делали инъекцию борфенилаланина, но не облучали. В качестве интактного контроля использовали животных, у которых опухоль не подвергалась какому-либо воздействию. Всем животным внутричерепную трансплантацию клеток U87MG проводили в один и тот же день за 32 дня до облучения. Для этого на голове в каудально-

краниальном направлении делали надрез кожи 3–4 мм длиной в районе брегмы и через отверстие в черепной коробке вводили 5 мкл суспензии, содержащей 0,5 млн клеток U87MG. В день облучения у всех животных на сверхвысокопольном магнитно-резонансном томографе BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия) были измерены объемы опухолей, и экспериментальные группы были составлены таким образом, чтобы средние значения достоверно не отличались; среднее значения объемов опухоли составили величину 25 ± 7 мкл. Результаты проведенного эксперимента представлены на рис. 7. Как видно, все мыши, не подвергнутые облучению, умерли достаточно скоро. Из тех пяти мышей, что были подвергнуты облучению, три выздоровели. У них на четвертый день после облучения

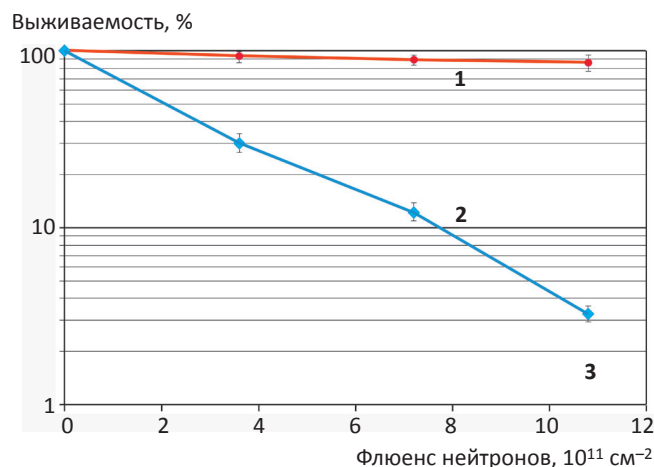


Рис. 6. Зависимость выживаемости клеток U87MG от флюенса нейтронов без бора (1) и с бором в концентрации 40 ppm (2)

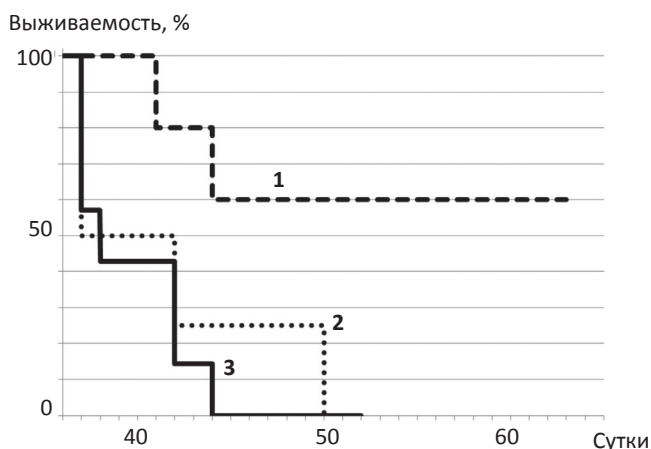


Рис. 7. График Каплана–Мейера: 1 – группа облученных мышей, 2 – группа мышей с введенным борфенилаланином, но не облученная, 3 – интактный контроль

снижился объем опухоли, а на седьмой день опухоль не обнаруживалась. Эти мыши были усыплены через 92 сут после трансплантации опухоли без признаков заболеваний. Те две мыши, что были облучены, но не выздоровели, имели в группе наибольшие объемы опухоли. Излечение мышей с глиобластомой можно считать очень успешным экспериментом еще по той причине, что из-за малости размера мыши ее приходилось облучать всю, в то время как у человека область облучения будет локализована. Как было выяснено с применением атомно-эмиссионного спектрометра, бор накапливается не только в опухоли, но и в других органах мыши (табл. 5), что приводит к выделению в этих органах заметной поглощенной дозы.

Существенный прогресс в разработке ускорительного источника нейтронов и возможность проведения *in vitro* и *in vivo* исследований были обусловлены в значительной степени поддержкой Российского научного фонда, когда

Таблица 5

Концентрация бора (мкг/г массы тела)

Время после инъекции, ч	Глиома	Мозг	Кровь	Печень	Почка	Кожа
1	24	5	30	14	86	34
2,5	20	6	14	5	28	17
5	12	3	4	2	8	5

в 2014 г. была создана временная лаборатория БНЗТ, которая просуществовала до конца 2018 г. В марте 2019 г. Российский научный фонд в рамках объявленного конкурса проведения исследований научными лабораториями мирового уровня поддержал заявку на продолжение работ по БНЗТ на четыре года с возможным продлением еще на три года. Целью работ является подготовка ускорительного источника эпитепловых нейтронов в Институте ядерной физики СО РАН к проведению терапии и проведение БНЗТ на ней в 2022 г.

Заключение

Перспективным методом лечения многих злокачественных опухолей, особенно неизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия, чрезвычайно привлекательная из-за избирательного воздействия излучения непосредственно на опухолевые клетки. Особый интерес к ней в настоящее время обусловлен тем обстоятельством, что рядом исследовательских групп решена сложная научно-техническая проблема создания компактного источника эпитепловых нейтронов на основе ускорителя заряженных частиц, и в мире строятся пять клиник БНЗТ, в которых уже с конца 2019 г. должны начаться клинические испытания методики БНЗТ. Положительные результаты этих клинических испытаний, на которые надеются не только разработчики, но и все сообщество исследователей в области БНЗТ, положат начало широкому внедрению этой методики в клиническую практику и дадут импульс разработке новых препаратов адресной доставки бора, обеспечивших лучшее качество терапии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-72-30005) при поддержке Института ядерной физики СО РАН.

Список литературы

1. Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. (editors). Neutron Capture Therapy: Principles and Applications. – Springer, 2012. 553 p.

2. Таскаев С. Ю., Каныгин В. В. Бор-нейтронозахватная терапия. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2016. 216 с.
3. Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // *Amer. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1936. Vol. 36. № 1. P. 1–13.
4. Chadwick J. The existence of a neutron // *Proc. R. Soc. London.* 1932. Vol. A 136. P. 692–708.
5. Taylor H.J., Goldhaber M. Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion // *Nature (London).* 1935. Vol. 135. P. 341–348.
6. Sheino I., Khokhlov V., Kulakov V., Zaitsev K. Estimation of neutron kerma in biological tissue containing boron and gadolinium compounds for neutron capture therapy // In: *Proc. Intern. Symposium on Boron Neutron Capture Therapy.* S. Taskaev (ed.). July 7–9, 2004, Novosibirsk, Russia. 2004. P. 99–110.
7. Matsumoto T. Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy // *Phys. Med. Biol.* 1992. Vol. 37. P. 155–162.
8. Khokhlov V., Yashkin P., Silin D. et al. Neutron capture therapy with gadopentetate dimeglumine: experiments on tumor-bearing rats // *Acad. Radiol.* 1995. Vol. 2. № 5. P. 392–398.
9. Takahashi K., Nakamura H., Furumoto S. et al. Synthesis and *in vivo* biodistribution of BPA-Gd-DTPA complex as a potential MRI contrast carrier for neutron capture therapy // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. Vol. 13. № 3. P. 735–743.
10. Stalpers L., Stecher-Rasmussen F., Kok T. et al. Radiobiology of gadolinium neutron capture therapy // In: *Research and development in neutron capture therapy.* Sauerwein W., Moss R., Wittig A. (eds.). Monduzzi Editore, Bologna. 2002. P. 825–830.
11. Cerullo N., Bufalino D., Daquino G. Progress in the use of gadolinium for NCT // *Appl. Radiat. Isot.* 2009. Vol. 67. № 7–9. P. S157–S160.
12. Zaitsev K., Portnov A., Sakharov V. et al. NCT at the MEPhI reactor // In: *Proc. Intern. Symposium on Boron Neutron Capture Therapy.* S. Taskaev (ed.). July 7–9, 2004, Novosibirsk, Russia. 2004. P. 82–98.
13. Kruger P. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1940. Vol. 26. P. 181–192.
14. Sweet W. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor // *Nucl. Engl. J. Med.* 1951. Vol. 245. P. 875–878.
15. Sweet W., Javid M. The possible use of slow neutrons plus boron-10 in the therapy of intracranial tumors // *Trans. Amer. Neurol. Assoc.* 1951. Vol. 76. P. 60–63.
16. Farr L., Sweet W., Robertson J. et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme // *Amer. J. Roeng. Ther. Nucl. Med.* 1954. Vol. 71. P. 279–293.
17. Goldwin J., Farr L., Sweet W., Robertson J. Pathology study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron capture therapy using boron-10 // *Cancer.* 1955. Vol. 8. P. 601–615.
18. Slatkin D. A history of boron neutron capture therapy of brain tumours // *Brain.* 1991. Vol. 114. P. 1609–1629.
19. Sauerwein W. Principles and history of neutron capture therapy // *Strahlenther. Onkol.* 1993. Vol. 169. № 1. P. 1–6.
20. Soloway A., Hatanaka H., Davis M. Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor binding sulfhydryl boron compounds // *J. Med. Chem.* 1967. Vol. 10. P. 714–717.
21. Hatanaka H. Clinical results of boron neutron capture therapy // *Basic Life Sci.* 1990. Vol. 54. № 15. P. 15–21.
22. Mishima Y., Ichihashi M., Hatta S. et al. Selective thermal neutron capture therapy and diagnosis of malignant melanoma: from basic studies to first clinical treatment // *Basic Life Sci.* 1989. Vol. 50. P. 251–260.
23. Chanana A., Capala J., Chadha M. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies // *Neurosurgery.* 1999. Vol. 44. № 6. P. 1182–1193.
24. Busse P., Harling O., Palmer M. et al. A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trials of neutron capture therapy for intracranial disease // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 111–121.
25. Sauerwein W., Zurlo A. The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects // *Eur. J. Cancer.* 2002. Vol. 38. Suppl. 4. P. S31–S34.
26. Joensuu H., Kankaanranta L., Seppala T. et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the finish facility using boronophenylalanine // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 123–134.
27. Capala J., Stenstam B., Sköld K. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 135–144.
28. Dbaly V., Tovarys F., Honova H. et al. Contemporary state of neutron capture therapy in Czech Republic (part 2) // *Čes. a Slov. Neurol. Neurochir.* 2002. Vol. 66/99. № 1. P. 60–63.
29. Nakagawa Y., Pooh K., Kobayashi T. et al. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and proposed strategy using epithermal neutron beams // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 87–99.
30. González S., Bonomi M., Santa Cruz G. et al. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome // *Appl. Radiat. Isot.* 2004. Vol. 61. № 5. P. 1101–1105.
31. Liu Y.-W., Huang T., Jiang S., Liu H. Renovation of epithermal neutron beam for BNCT at THOR // *Appl. Radiat. Isot.* 2004. Vol. 61. № 5. P. 1039–1043.
32. Kato I., Ono K., Sakurai Y. et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies // *Appl. Radiat. Isot.* 2004. Vol. 61. № 5. P. 1069–1073.
33. Kankaanranta L., Seppala T., Koivunoro H. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69. № 2. P. 475–482.
34. Tamura Y., Miyatake S., Nonoguchi N. et al. Boron neutron capture therapy for recurrent malignant melanoma. Case report // *J. Neurosurg.* 2006. Vol. 105. № 6. P. 898–903.

35. Suzuki M., Endo K., Satoh H. et al. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT) // *Radiother. Oncol.* 2008. Vol. 88. № 2. P. 192–195.
36. Suzuki M., Sakurai Y., Hagiwara S. et al. First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 37. № 5. P. 376–381.
37. Liu H., Brugger R., Rorer D. et al. Design of a high-flux epithermal neutron beam using ^{235}U fission plates at the Brookhaven Medical Research Reactor // *Med. Phys.* 1994. Vol. 21. P. 1627–1631.
38. Rogus R., Harling O., Yanch J. Mixed field dosimetry of epithermal neutron beams for boron neutron capture therapy at the MITR-II research reactor // *Med. Phys.* 1994. Vol. 21. P. 1611–1625.
39. Hatanaka H. A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors. II. Interim clinical result with the patients excluding previous treatments // *J. Neurol.* 1975. Vol. 209. P. 81–94.
40. Ke G., Sun Z., Shen F. et al. The study of physics and thermal characteristics for in hospital neutron irradiator (IHNI) // *Appl. Radiat. Isot.* 2009. Vol. 67. №. 7–8. P. S234–S237.
41. Moss R., Stecher-Rasmussen F., Ravensberg K. et al. Design, construction and installation of an epithermal neutron beam for BNCT at the high flux reactor Petten // In: *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer*. Allen B., et al. (eds.). Plenum Press, New York. 1992. P. 63–66.
42. Harling O., Riley K. Fission reactor neutron sources for neutron capture therapy – a critical review // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. P. 7–17.
43. Binns P., Riley K., Harling O. Epithermal neutron beams for clinical studies of boron neutron capture therapy: a dosimetric comparison of seven beams // *Radiat. Res.* 2005. Vol. 164. № 2. P. 212–220.
44. Akutsu H., Yamamoto T., Matsumura A. et al. Medical setup of intraoperative BNCT at JRR-4 // *Proc. 9th Int. Symp. Neutron Capture Therapy*, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. 2000. P. 199–200.
45. Sakurai Y., Kobayashi T. The medical-irradiation characteristics for neutron capture therapy at the heavy water neutron irradiation facility of Kyoto University Research Reactor // *Med. Phys.* 2009. Vol. 29. P. 2328–2337.
46. Binns P., Riley K., Ostrovsky Y. et al. Improved dose targeting for a clinical epithermal neutron capture beam using optional ^6Li filtration // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 67. P. 1484–1491.
47. Riley K., Binns P., Harling O. The design, construction and performance of a variable collimator for epithermal neutron capture therapy beams // *Phys. Med. Biol.* 2004. Vol. 49. P. 2015–2028.
48. Raaijmakers C., Konijnenberg M., Mijneer B. Clinical dosimetry of an epithermal neutron beam for neutron capture therapy: dose distributions under reference conditions // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 37. P. 941–951.
49. Auterinen I., Kotiluoto P., Hippeläinen E. et al. Design and construction of shoulder recesses into the beam aperture shields for improved patient positioning at the FiR1 BNCT facility // *Appl. Radiat. Isot.* 2004. Vol. 61. №. 5. P. 799–803.
50. Yamamoto Y., Matsumura A., Shibata Y. et al. Radiobiological characterization of epithermal and mixed thermal-epithermal beams at JRR-4 // *Proc. 9th Intern. Symp. Neutron Capture Therapy*, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. 2000. P. 205–206.
51. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов // *Физика элементарных частиц и атомного ядра*. 2015. Т. 46. № 6. С. 1770–1830.
52. Blue T., Yanch J. Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. P. 19–31.
53. Lee C., Zhou X. Thick target neutron yields for the $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ reaction near threshold // *Nucl. Instrum. Meth. B*. 1999. Vol. 152. P. 1–11.
54. Wang C., Blue T., Gabauer R. A neutronic study of an accelerator-based neutron irradiation facility for boron neutron capture therapy // *Nucl. Technol.* 1989. Vol. 84. P. 93–107.
55. Yanch J., Zhou X., Shefer R., Klinkowstein R. Accelerator-based epithermal neutron beam design for neutron capture therapy // *Med. Phys.* 1992. Vol. 19. P. 709–721.
56. Anderson O., Alpen E., Kwan J. et al. ESQ-focused 2.5 MeV dc accelerator for BNCT // *Proc. 4th Europ. Particle Accelerator Conf.*, June 27 – July 21, 1994, London. 1994. P. 2619–2621.
57. *Proc. 1st International Workshop on Accelerator-based Neutron Sources for BNCT*. Jackson, WN, USA. CONF-940976, 1994.
58. Kato T., Hirose K., Tanaka H. et al. Quality assurance of an accelerator-based boron neutron capture therapy system: Dosimetric and mechanical aspects based on initial experience // *Abstract Book of the 18th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, October 28 – November 2, 2018, Taipei, Taiwan. 2018. P. 217–219.
59. Tahara Y., Abe S., Akiyama Y. et al. A BNCT neutron generator using a 30 MeV proton beam // *Advanced in Neutron Capture Therapy 2006*. *Proc. 12th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*. October 9–13, 2006. Takamatsu, Kagawa, Japan. 2006. P. 327–330.
60. Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M. et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) // *Appl. Radiat. Isot.* 2011. Vol. 69. № 12. P. 1642–1645.
61. Mitsumoto T., Yajiima S., Tsutsui H. et al. Cyclotron-based neutron source for BNCT // *Proc. XIV Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, October 25–29, 2010, Buenos Aires, Argentina. 2010. P. 510–522.
62. Masui S., Asano T. Current Status of BNCT Clinical Trials in Japan // *Abstract Book of the 18th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, October 28 – November 2, 2018, Taipei, Taiwan. 2018. P. 93–94.
63. Kumada H., Matsumura A., Sakurai H. et al. Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba // *Appl. Radiat. Isot.* 2014. Vol. 88. P. 211–215.

64. Kumada H., Kurihara H., Yoshioka M. et al. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy // *Appl. Radiat. Isot.* 2015. Vol. 106. P. 78–83.
65. Abe Y., Fuse M., Fujii R. et al. Hospital-based boron neutron capture therapy in National Cancer Center. An installation design for the accelerator-based epithermal neutron source // *Abstracts of 15th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, 10–14 Sept. 2012, Tsukuba, Japan. 2012. P. 109–110.
66. Willis C., Lenz J., Swenson D. High-power lithium target for accelerator-based BNCT // *Proc. XXIV Linear Accelerator Conf.*, 29 Sept. – 3 Oct. 2008, Victoria, British Columbia, Canada. 2008. P. 223–225.
67. Smick T., Ryding G., Farrell P. et al. Hyperion™ Accelerator Technology for Boron Neutron Capture Therapy // *Book of abstracts of the 16th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, June 14–19, 2014, Helsinki, Finland. 2014. P. 138–139.
68. Porra L., Seppala T., Vaalavirta L. et al. Commissioning of the nuBeam BNCT neutron source at Helsinki University Hospital Cancer Center // *Abstract Book of the 18th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, Oct. 28 – Nov. 2, 2018, Taipei, Taiwan. 2018. P. 72–73.
69. Smick N., Park W. Hyperion Accelerator Technology for BNCT // *Book of Abstracts of the Workshop on Accelerator Based Neutron Production*, April 14–15, 2014, Padova, Italy. 2015. P. 14.
70. Bayanov B., Belov V., Bender E. et al. Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital // *Nucl. Instr. Methods Phys. Res. A*. 1998. Vol. 413. P. 397–426.
71. Таскаев С. Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов – Новосибирск: Дисс. докт. физ. -мат. наук. 2014. 295 с.
72. Зайди Л., Кашаева Е. А., Лежнин С. И. и соавт. Система формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии // *Ядерная физика*. 2017. Т. 80. № 1. С. 63–69.
73. Zaidi L., Belgaid M., Taskaev S., Khelifi R. Beam Shaping Assembly Design of ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy of Deep-seated Tumor // *Appl. Radiat. Isot.* 2018. Vol. 139. P. 316–324.
74. Ivanov A., Kasatov D., Koshkarev A. et al. Suppression of an unwanted flow of charged particles in a tandem accelerator with vacuum insulation // *JINST.* 2016. Vol. 11. P04018.
75. Быков Т. А., Касатов Д. А., Колесников Я. А. и соавт. Измерение проволочным сканером пучка отрицательных ионов водорода, инжектируемого в ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией // *Приборы и техника эксперимента*. 2018. № 5. С. 90–95.
76. Касатов Д. А., Макаров А. Н., Таскаев С. Ю., Щудло И. М. Излучение при поглощении протонов с энергией 2 МэВ в различных материалах // *Ядерная физика*. 2015. Т. 78. № 11. С. 963–969.
77. Badrutdinov A., Bykov T., Gromilov S. et al. *In situ* Observations of Blistering of a Metal Irradiated with 2-MeV Protons // *Metals*. 2017. Vol. 7. № 12. 558.
78. Bayanov B., Belov V., Taskaev S. Neutron producing target for accelerator based neutron capture therapy // *J. Phys.: Conf. Series*. 2006. Vol. 41. P. 460–465.
79. Таскаев С.Ю., Баянов Б.Ф. Нейтроногенерирующая мишень // Патент РФ на изобретение № 2610301 от 09.02.2017.
80. Sato E., Zaboronok A., Yamamoto T. et al. Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy // *J. Radiat. Res.* 2018. Vol. 59. № 2. P. 101–107.

Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Tumors: Basics, History and Status

S.Yu. Taskaev^{1,2}

1. G.I. Budker Institute of Nuclear Physics, Novosibirsk, Russia. E-mail: taskaev@inp.nsk.su

2. Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Abstract

The basics of boron neutron capture therapy of malignant tumors are presented, a brief history of its development is presented, and an analytical review of the status of boron neutron capture therapy in the field of developing sources of epithermal neutrons based on charged particle accelerators is presented.

Key words: boron neutron capture therapy, malignant tumors, epithermal neutrons, charged particle accelerators, nuclear reactors

НЕКРОЗ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ СУПЕРСЕЛЕКТИВНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ ВЕТВЕЙ ВНУТРЕННЕЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГЕМАТУРИИ ИЗ ОПУХОЛИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.А. Тарханов¹, С.А. Дружин¹, Р.Т. Шахбазян¹, Г. Бартал²

1. Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: andrey.tarkhanov@gmail.com

2. Meir MC, Kfar-Saba, Israel

Реферат

Цель: Представить два случая некроза стенки мочевого пузыря и подлежащих тканей после билатеральной суперселективной эмболизации ветвей внутренней подвздошной артерии для коррекции неконтролируемой гематурии, ассоциированной с агрессивной опухолью мочевого пузыря.

Методы: Оба пациента перенесли суперселективную эмболизацию мочепузырных артерий с использованием строго-калиброванного сферического эмболизата с дисперсностью частиц 500 мкм.

Результаты: В обоих случаях получен клинический эффект в виде гемостаза, но в обоих случаях была продемонстрирована картина выраженного постэмболизационного синдрома в раннем послеоперационном периоде (боль в нижних зонах подчревной области, повышение артериального давления, повышение температуры тела). Выраженный некроз стенки мочевого пузыря и окружающих тканей развивался через несколько дней после процедуры. Один пациент погиб от проявлений синдрома полиорганной недостаточности, который явился следствием неконтролируемого мочевого перитонита.

Выводы: Ишемия опухоли и некроз стенки мочевого пузыря и подлежащих тканей являются возможными серьезными осложнениями при использовании строго-калиброванного сферического эмболизата с частицами даже достаточно крупного размера (500 мкм). Последствия данных осложнений могут быть очень опасными, вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: гематурия опухоли мочевого пузыря, эмболизация, эмболизационные агенты

Введение

Эмболизация кровотечений из локально-распространенных опухолей мочевого пузыря – один из самых эффективных и минимально-инвазивных методов, особенно в случаях кровотечений, не ассоциированных с оперативными вмешательствами, а также кровотечений, которые невозможно контролировать консервативно. Тяжелые осложнения встречаются редко, но если пациент сталкивается с ними, то его шансы на выздоровление резко снижаются [1, 2]. Осложнения могут манифестировать гипертермией, болью в области малого таза, рвотой (все вышеперечисленное ассоциировано с постэмболизационным синдромом и может быть купировано НПВС). С незначительными осложнениями можно столкнуться в первые дни после процедуры, как правило, они проявляются в виде инфекции, дизурии, ишурии,

задержки мочи, простатита, ишемии мягких тканей и тканей полового члена [2]. В перечисленных ситуациях лечение, как правило, ограничивается консервативной терапией. В мировой литературе опубликованы случаи положительного лечения постэмболизационных осложнений [1, 3, 4–7]. Мы представляем два случая тяжелых постэмболизационных осложнений: некроз опухоли и подлежащей стенки мочевого пузыря и подлежащих тканей после проведенной эмболизации опухолей мочевого пузыря с целью купирования жизнеугрожающей макрогематурии.

Случай 1

Мужчина, 58 лет, направлен в поликлинику Свердловского областного онкологического диспансера (СООД). Жалобы: дизурия, ишурия в течение нескольких месяцев, появившаяся недавно макрогематурия. У пациента отсутство-

вали клинические и лабораторные симптомы острой потери крови. Уровень креатинина в норме (68 мг/дл). При УЗ-исследовании выявлена солидная масса в мочевом пузыре 55 мм в диаметре, данных о метастазировании не получено. Значимой анемии выявлено не было, но уровень гемоглобина снизился со 143 г/л до 117 г/л за предыдущие два дня.

На догоспитальном этапе выполнено дообследование:

МРТ: опухоль мочевого пузыря 63 мм с инвазией правого мочеточника и правосторонним уретерогидронефрозом.

Сцинтиграфия: нефункционирующая правая почка.

Проводимая консервативная терапия гематурии (Транексам®, РФ, таблетки 500 мг 3 раза в сутки) без эффекта.

Цистоскопия: неинформативна в виду профузной гематурии, визуализировалось множество сгустков в полости мочевого пузыря.

Случай обсужден с лечащим врачом, было решено выполнить селективную эмболизацию опухоли мочевого пузыря. На предоперационной КТ-ангиографии визуализируются множественные сосуды различного калибра в проек-

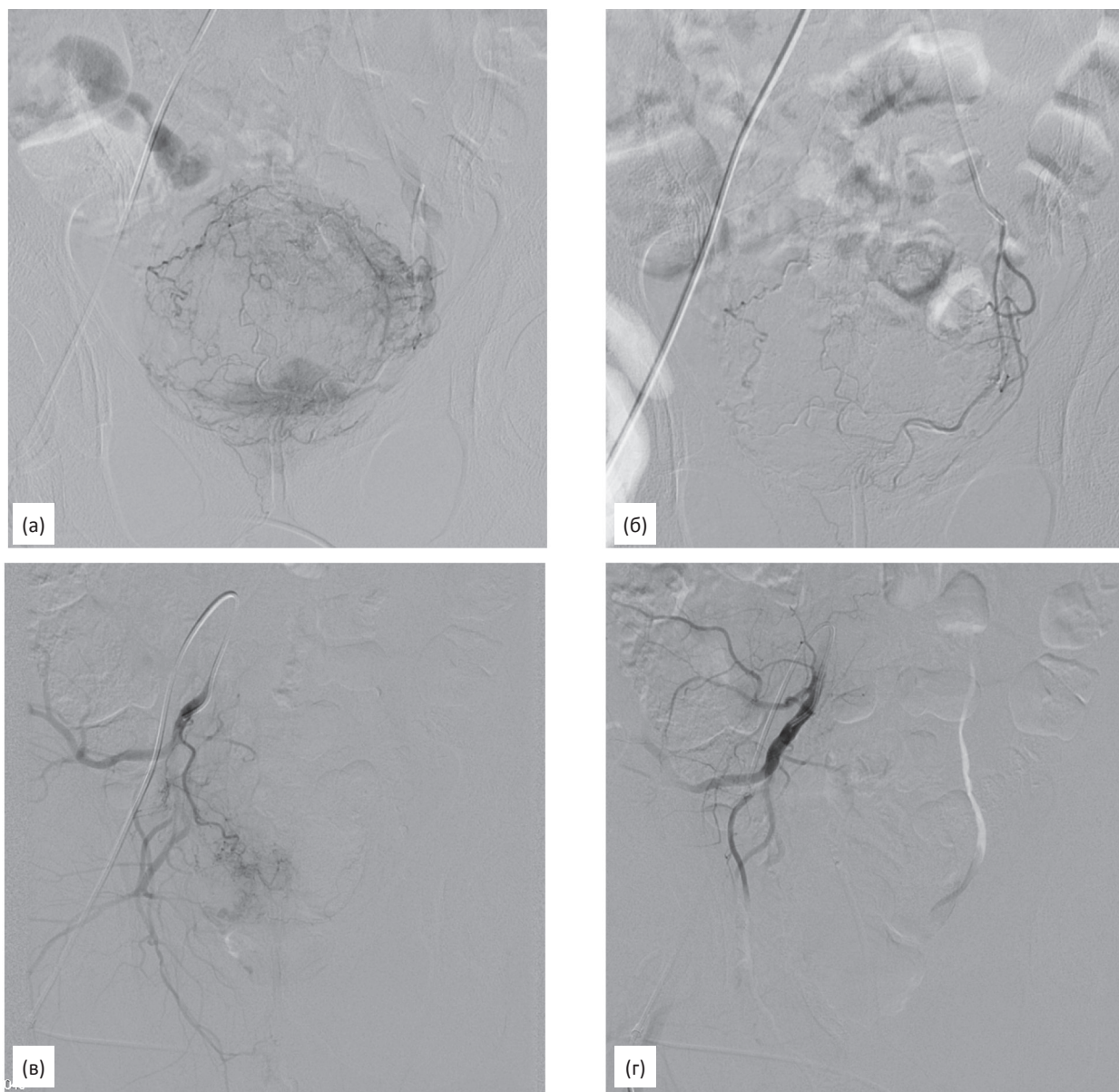


Рис. 1. (а) Неоваскуляризация в проекции ложа опухоли; (б) окончание эмболизации на левой стороне; (в) завершение эмболизации на правой стороне; (г) контрольная ангиография справа

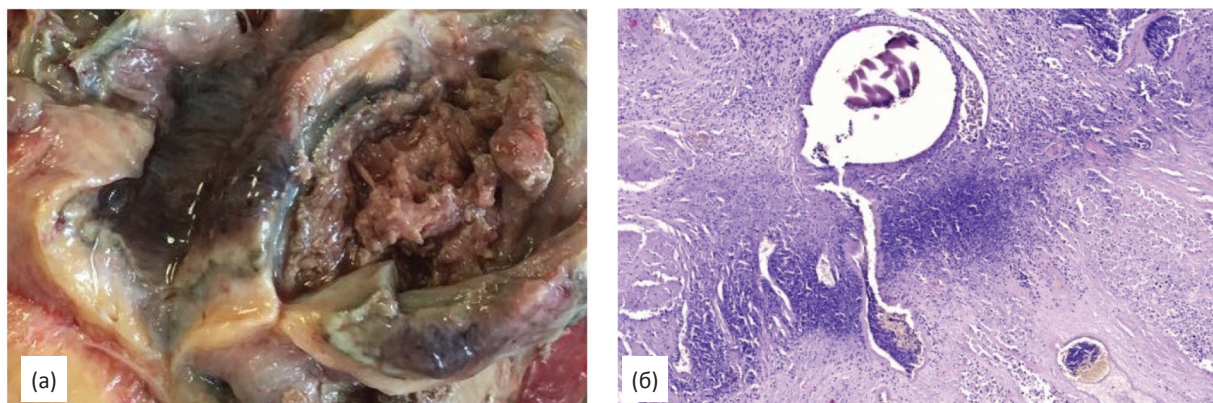


Рис. 2. (а) Некроз опухоли и подлежащей стенки пузыря; (б) микроскопия (неизменная мышечная ткань, зона демаркации, ткань опухоли и микроэмбол в сосуде)

ции опухоли, явный источник кровотечения не визуализируется.

Выполнена эмболизация: доступом через правую общую бедренную артерию (Интродьюсер Prelude 5F, MeritMedical, США, катетер Cobra C2 5F, MeritMedical, США), билатеральная суперселективная эмболизация ветвей переднего ствола внутренней подвздошной артерии с использованием микрокатетера 2F (Progreat-α micro catheter, Terumo Corporation, Япония) и гидрофильного микропроводника Avigo (Medtronic, США). Верхние и нижние мочепузырные артерии с обеих сторон, левая простатическая и левая запирающая артерии были эмболизированы с использованием 1 шприца частиц размерами 500 мкм Embozene (Boston Scientific Corporation, США), разведенных контрастом и физ. раствором до состояния стабильной суспензии. Достигнут субтотальный стазис (практически отсутствие контрастирования дистальных отделов вышеперечисленных артерий), также выполнена субтотальная эмболизация передних стволов внутренних подвздошных артерий (до значительного снижения интенсивности кровотока от места отхождения), используя суспензию из мелко-нарезанной гемостатической губки и оставшихся частиц Embozene (губка занимала около 20 % шприца 10 мл, частицы – около 10 %, остальное – контраст и физ. раствор) (рис. 1).

Выбор «агрессивной» тактики эмболизации объясняется тем, что пациент поступил из отдаленного района области и, при возобновле-

нии кровотечения, мог не успеть добраться до учреждения, где бы ему смогли оказать высококвалифицированную медицинскую помощь.

Процедура выполнялась под местной анестезией (лидокаин 1 %) с внутривенным потенцированием (фентанил 0,2 мг). Пациент испытывал сильные боли в малом тазу в течение 4 ч после процедуры, затем умеренные боли в области малого таза в течение 2 дней. Гематурия прекратилась на 3-й день после процедуры. Для планирования дальнейшего лечения выполнена трансуретральная биопсия опухоли мочевого пузыря (на цистоскопии визуализирована ворсинчатая папиллярная опухоль в нижней полуокружности пузыря). Через два дня у пациента появились признаки перитонита, выполнено УЗИ брюшной полости. На УЗИ выявлено значительное количество гиперэхогенной жидкости, наличие пузырьков газа не описано. Выполнена экстренная эксплоративная лапаротомия – в брюшной полости обнаружено 3–4 л густоватой жидкости с неприятным запахом, выявлен тотальный некроз стенки мочевого пузыря. Выполнена санация брюшной полости, некрэктомия, цистостомия, билатеральная нефростомия. Пациент умер на 8-е сутки после выполненной эмболизации от полиорганной недостаточности, несмотря на симптоматическую терапию в РАО. На вскрытии выявлен тотальный некроз опухоли с некрозом подлежащих участков стенки мочевого пузыря, признаки полиорганной недостаточности (септического генеза) (рис. 2).

Случай 2

Мужчина 60 лет был направлен в поликлинику СООД с диагнозом «опухоль мочевого пузыря». Диагноз установлен по данным УЗИ, без гистологической верификации.

На КТ с контрастным усилением визуализируется солидная масса, занимающая практически весь просвет мочевого пузыря, имеющая признаки инвазивного роста. Пациент жаловался на гематурию, но не испытывал проблем с мочеиспусканием. Пациент госпитализирован в урологическое отделение с целью выполнения трансуретральной биопсии образования.

Цистоскопически: массивная экзофитная папиллярная уротелиальная опухоль.

При выполнении трансуретральной биопсии урологи столкнулись с неконтролируемым кровотечением с поверхности опухоли. Попытка консервативного лечения гематурии, используя антифибринолитики (Транексам®, РФ, в/в 1000 мг каждые 8 ч) в течение 72 ч не принесла результата. Случай обсужден мультидисциплинарной командой, принято решение выполнить селективную эмболизацию опухолевых сосудов.

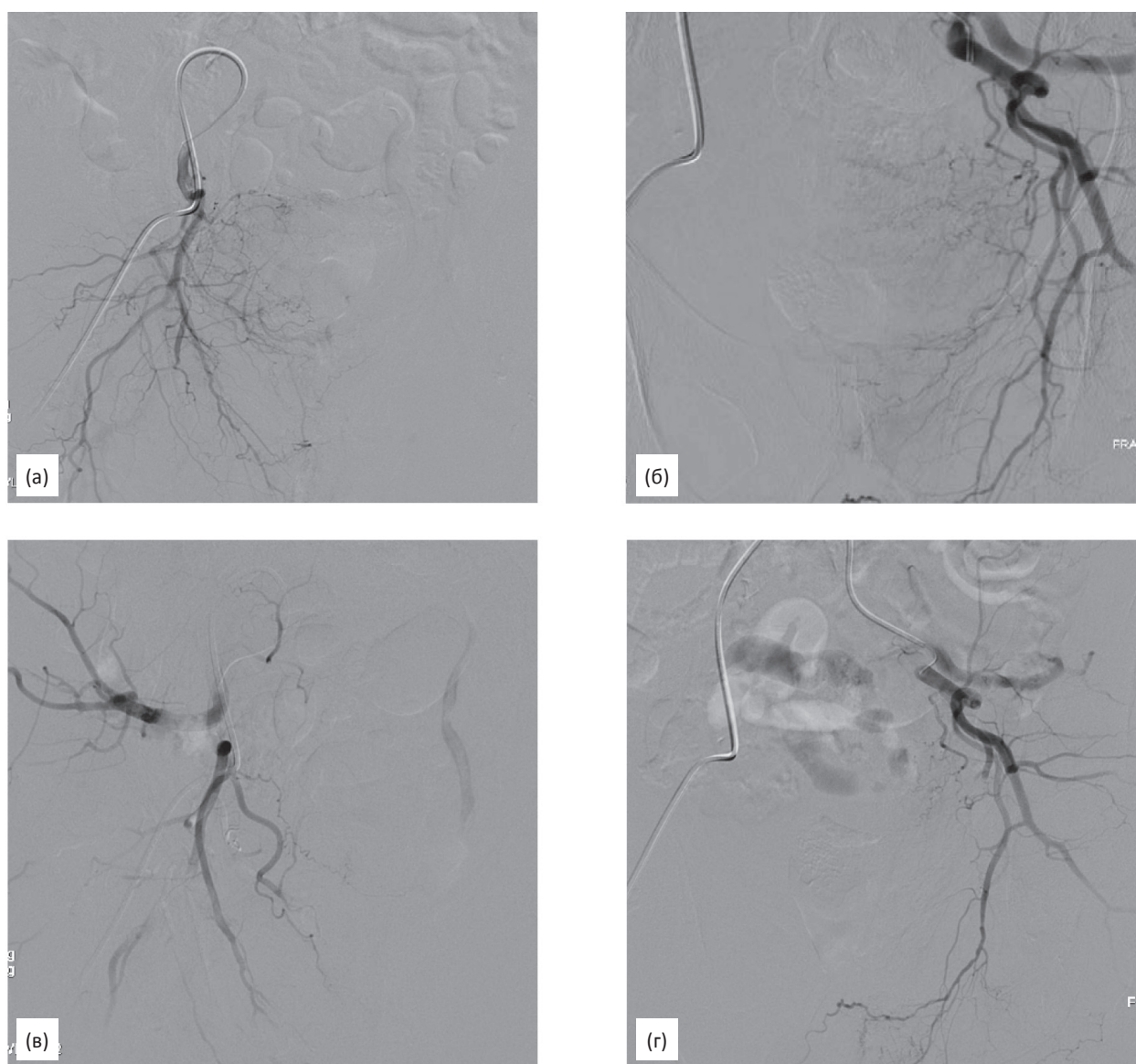


Рис. 3. (а) Ложе опухоли, правая сторона; (б) ложе опухоли, левая сторона; (в) после эмболизации, правая сторона; (г) после эмболизации, левая сторона



Рис. 4. Некроз слизистой головки полового члена

Выполнена эмболизация: доступом через правую общую бедренную артерию (Интродьюсер Prelude 5F, MeritMedical, США катетер Cobra C2 5F, MeritMedical, США) при билатеральной селективной ангиографии внутренних подвздошных артерий выявлена патологическая неоваскуляризация («озера контраста», микро АВФ) в проекции ложа опухоли, без признаков экстравазации. Выполнена эмболизация ветвей переднего ствола внутренней подвздошной артерии с использованием микрокатетера: в начале – эмболизация верхних и нижних мочепузырных артерий небольшим объемом сферического эмболизата Embozene (Boston Scientific Corporation, США) 500 мкм (примерно по 0,25 мл для каждой артерии), и затем – селективная эмболизация переднего ствола суспензией из мелко-нарезанной гемостатической губки и частиц Embozene (губка занимала около 20 % 10 мл шприца, частицы – около 10 %, остальное – контраст и физ. раствор). На контрольной ангиографии признаков продолжающегося кровотечения не выявлено, опухолевые сосуды окклюзированы тотально. Дорсальная артерия полового члена на ангиограммах начинается от внутренней половой артерии (рис. 3).

Во время проведения интервенции и в первые два дня после процедуры пациенту проводилась терапия постэмболизационного синдрома с использованием небольших доз опиоидных

анальгетиков. Гематурия закончилась на второй день после процедуры, но пациент начал жаловаться на незначительный дискомфорт во время мочеиспускания.

На второй день после операции во время обхода уролог заметил цианоз головки полового члена пациента. Ишемия постепенно прогрессировала, пока не переросла в некроз слизистой головки полового члена (рис. 4). В день появления некроза слизистой пациент отметил, что из уретры выходит большой объем бело-желтого густого отделяемого. Начата антибиотикопрофилактика (меронем, AstraZeneca, Англия) 1 г каждые 8 ч в течение нескольких дней), местные антисептические процедуры (ванночки с хлоргексидином). Лечение не приводило к существенному визуальному улучшению. Катетер Фолея был убран в виду рисков восходящей инфекции.

Было принято решение выполнить лапароскопическую цистостомию, чтобы исключить риск нарушения оттока мочи из-за адгезивной обструкции уретры. Интраоперационная оценка полости пузыря выявила массивную папиллярную серую опухоль шейки мочевого пузыря в состоянии тотальной ишемии/некроза, небольшой объем слизистой мочевого пузыря непосредственно вокруг опухоли также имел сероватый оттенок, на слизистой отмечены мелкие язвы и сгустки фибрина (рис. 5). После процедуры пациент наблюдался в урологиче-

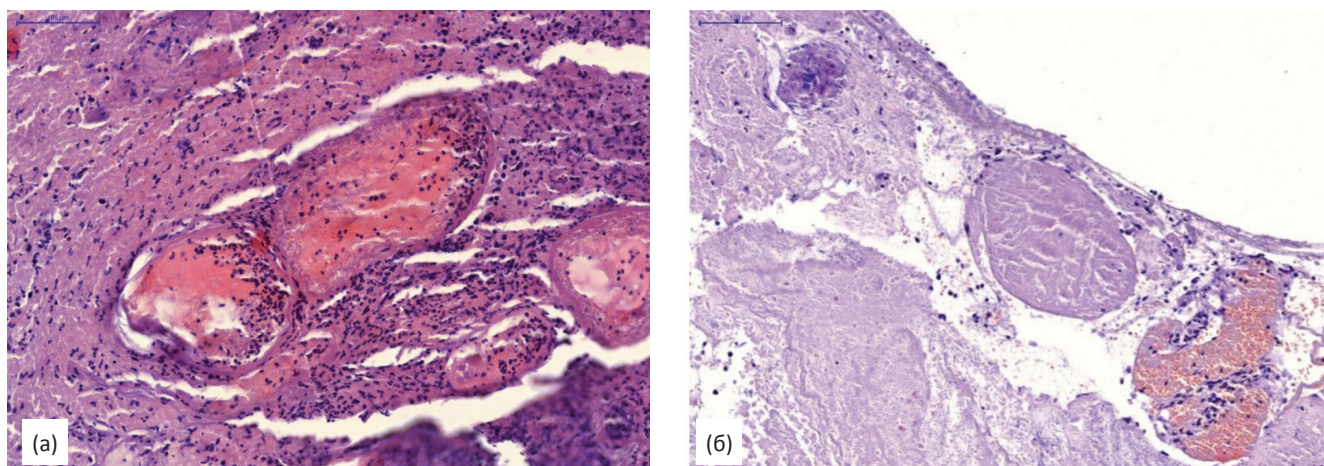


Рис. 5. (а) некроз опухоли, васкулит опухолевых сосудов, тромбоз; (б) некроз опухоли, тромбоз сосудов

ском отделении в течение нескольких дней, затем выписан на дальнейшее наблюдение и долечивание по месту жительства.

Обсуждение

Хроническое кровотечение – одна из актуальнейших проблем в онкоурологии. Онкологические пациенты могут столкнуться с перманентным каскадом дисбаланса путей коагуляции [8–11]. У таких пациентов всегда выше риск возникновения кровотечения даже без перенесенных хирургических вмешательств, а в послеоперационном периоде риски кровотечения значительно становятся еще выше. Наиболее распространенная причина подобных осложнений – диффузное кровотечение из травмированной при цистоскопической биопсии поверхности опухоли.

Консервативные методы гемостаза [12] (ингибиторы фибринолиза) будут неэффективны в большинстве случаев. Это всегда сложная ситуация, ведь не каждый пациент данной когорты может перенести открытую цистостомию в виду сопутствующей соматической патологии. С недавнего времени суперселективная эмболизация стала методом выбора в борьбе с подобными кровотечениями. Кроме того, эмболизация часто является методом выбора и при острых кровотечениях различной этиологии: сочетанная травма с переломами таза, неконтролируемые кровотечения после гинекологи-

ческих хирургических вмешательств, при осложнениях лучевой терапии [13–17].

Обычная последовательность действий включает: билатеральную диагностическую ангиографию внутренних подвздошных артерий для определения источника кровотечения (источниками кровоснабжения опухолей мочевого пузыря могут быть верхние и/или нижние мочепузырные артерии, простатические артерии, реже ветви внутренней половой артерии, запираательные артерии [3]), сопровождаемую суперселективной эмболизацией с использованием различных эмболизирующих агентов. Наиболее часто используемыми агентами являются строго-калиброванные сферические эмболизаты, которые могут обеспечить перманентную окклюзию опухолевых сосудов (выбор диаметра сфер производится на основе ожидаемой глубины пенетрации сосудов), но кроме сфер интервенционные радиологи могут использовать полиформные PVA-частицы (которые также обеспечивают перманентную окклюзию), измельченную гемостатическую губку (временная окклюзия) или комбинации из вышеперечисленных агентов. Описанные методы являются эффективной альтернативой хирургии.

Эмболизация может быть выполнена даже у пациента в состоянии шока, при этом с высокой эффективностью. Процедура не требует специальной подготовки пациента. Несмотря на очевидные преимущества и минимально инвазивный характер процедуры, в некоторых случаях эмболизация может приводить к тяжелым осложнениям.

В ретроспективном исследовании Matityahu et al [14] авторы отмечают 11 % осложнений, включая один случай некроза мочевого пузыря из выборки в 98 пациентов. Серьезные осложнения всегда возникали у пациентов, кому была выполнена двухсторонняя эмболизация.

Возникновение некроза мочевого пузыря как осложнения, было описано в первые 4–5 нед после эмболизации [15, 18], однако, мы обнаруживали признаки некроза мочевого пузыря у своих пациентов и в более раннем послеоперационном периоде (в течение первых двух недель после процедуры) [16, 18]. В нашем прошлом опыте из более 40 случаев эмболизаций мочепузырных кровотечений, вызванных опухолями мочевого пузыря, мы использовали калиброванный сферический эмболизат BeadBlock (BTG) и EmboGold от Merit Medical. Мы не наблюдали подобных осложнений, хотя придерживались схожего, «агрессивного» характера выполнения эмболизации. У описанных пациентов некроз стенки мочевого пузыря возникал в первые 10 дней постэмболизационного периода. К факторам, которые могли спровоцировать столь серьезное жизнеугрожающее состояние, можно отнести: гипоперфузию тканей, потенциальную нецелевую эмболизацию тканей, не участвующих в артериальном снабжении опухоли, отсутствие выраженного коллатерального кровотока из-за аномалий сосудов (таких, как атеросклероз), гиповолемию, возникшую из-за сепсиса.

Мы ассоциируем возникновение данного феномена с использованием строго-калиброванных микросфер с высокой концентрацией частиц в единице объема (в сравнении с хуже откалиброванными частицами PVA или гемостатической губки). Ожидаемо, что строго-калиброванные эмболизирующие агенты имеют более сильную способность глубоко проникать в сосудистое русло с несравнимо более плотным его заполнением, что может приводить к тотальной опухолевой ишемии и ишемии тканей пузыря, не вовлеченных в процесс. Очевидно, что строго калиброванные микросферы обеспечивают ожидаемый выраженный гемостатический эффект, но нужно очень обдуманно подходить к выбору размера эмболизата, основываясь на размерах сосудов в органе-мишени.

Заключение

Методика эмболизации опухолевых кровотечений занимает прочное место в современной лечебной практике. Неоспоримые преимущества эндоваскулярных процедур позволяют применять их даже у соматически тяжелых пациентов, попадающих в группу высокого хирургического риска или имеющих противопоказания к выполнению общего наркоза. При этом важно помнить, что даже малоинвазивное лечение может привести к жизнеугрожающим состояниям. Потенциальные осложнения должны быть обсуждены с пациентами перед выполнением процедуры, также обязательным является оформление индивидуального согласия на проведение вмешательства с перечислением всех основных рисков.

Кровоснабжение опухоли, коллатеральный кровоток и объем эмболизации должны всегда оцениваться в индивидуальном порядке, затем должна выполняться субтотальная эмболизация питающих опухоль сосудов. Беря во внимание описанную нами методику эмболизации, мы рекомендуем воздержаться от использования строго калиброванных микросфер размером менее 500 мкм для эмболизации сосудов опухолей полых органов, т.к. их использование может привести к тотальному некрозу опухоли, подлежащей стенке органа, а как следствие – к перфорации полого органа и, соответственно, использовать строго калиброванные микрочастицы размерами от 700 мкм и более. В ситуациях, когда лечение выполняется пациентам, проживающим на территориях с низкой доступностью высокотехнологичной помощи, главная цель – поиск баланса между достаточным прекращением кровотока в опухоли за одну процедуру для достижения адекватного гемостаза и слишком выраженной ишемией ложа опухоли, которая может привести к нежелательным осложнениям.

Список литературы

1. Korkmaz M., Şanal B., Aras B. et al. The short- and long-term effectiveness of transcatheter arterial embolization in patients with intractable hematuria // Diagn. Interv. Imaging. 2016. Vol. 97. № 2. P. 197–201. Epub 2015 Oct 23. DOI:10.1016/j.diii.2015.06.020

2. Greenstein A., Merimsky E., Papo J., Braf Z. Persistent glutealpain after embolization of the hypogastric arteries. An unexpected complication // J. Urol. 1983. Vol. 89. P. 595–596.
3. Prasad V., Sacks B.A., Kraus S., Clouse M.E. Embolotherapy for Lower Urinary Tract Hemorrhage. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2009.04.048>
4. Pereira J., Mancini I., Bruera E. The management of bleeding in patients with advanced cancer. In: Portenoy R.K., Bruera E., eds. Topics in Palliative Care. Vol. 4. – New York: Oxford University Press; 2000. P. 163–183.
5. Pereira J., Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer // Oncologist. 2004. Vol. 9. P. 561–570.
6. Carmignani G., Belgrano E., Puppo P. et al. Trans-catheter embolization of the hypogastric arteries in cases of bladder hemorrhage from advanced pelvic cancers: follow-up in 9 cases // J. Urol. 1980. Vol. 124. P. 196–200.
7. El-Assmy A., Mohsen T. Internal iliac artery embolization for the control of severe bladder hemorrhage secondary to carcinoma: long-term follow-up // Sci. World J. 2007. Vol. 17. P. 1567–1574.
8. Fricke A., Ullrich P.V., Cimniak A.F.V. et al. Levels of activated platelet-derived microvesicles in patients with soft tissue sarcoma correlate with an increased risk of venous thromboembolism // BMC Cancer. 2017. Vol. 17. № 1. P. 527. DOI: [10.1186/s12885-017-3515-y](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3515-y).
9. Salignac S., Walter A., Feugier P. et al. Solid tumor in terminal phase: interpretation of biologic anomalies (hematologic tests) // Ann. Biol. Clin. (Paris). 2002. Vol. 60. № 1. P. 96–100.
10. Kennedy A.R., Maity A., Sanzari J.K. A Review of Radiation-Induced Coagulopathy and New Findings to Support Potential Prevention Strategies and Treatments // Radiat. Res. 2016. Vol. 186. № 2. P. 121–140. DOI: [10.1667/RR14406.1](https://doi.org/10.1667/RR14406.1). Epub 2016 Jul 26.
11. Zhu Y.W., Feng T.B., Zhou X.J. et al. Routine Hemostasis and Hemogram Parameters: Valuable Assessments for Coagulation Disorder and Chemotherapy in Cancer Patients // Chin. Med. J. (Engl.). 2016. Vol. 129. № 15. P. 1772–1777. DOI: [10.4103/0366-6999.186637](https://doi.org/10.4103/0366-6999.186637).
12. Kolev K., Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis // Brit. J. Haematol. 2016. Vol. 175. № 1. P. 12–23. DOI: [10.1111/bjh.14255](https://doi.org/10.1111/bjh.14255). Epub 2016 Aug 1.
13. Agolini S.F., Shah K., Jaffe J. et al. III Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage // J. Trauma: Injury, Infection and Critical Care. 1997. Vol. 43. № 3. P. 395–399. DOI: [10.1097/00005373-199709000-00001](https://doi.org/10.1097/00005373-199709000-00001).
14. Matityahu A., Marmor M., Elson J.K. et al. Acute complications of patients with pelvic fractures after pelvic angiographic embolization // Clin. Orthopaed. Relat. Res. 2013. Vol. 471. № 9. P. 2906–2911. DOI: [10.1007/s11999-013-3119-z](https://doi.org/10.1007/s11999-013-3119-z).
15. Ali A., Nabi G., Swami S., Somani B. Bladder necrosis secondary to internal iliac artery embolization following pelvic fracture // Urol. Ann. 2014. Vol. 6. № 2. P. 166–168. DOI: [10.4103/0974-7796.130657](https://doi.org/10.4103/0974-7796.130657).
16. Washington S., Osterberg Ch.E. et al. Acute Bladder Necrosis after Pelvic Arterial Embolization for Pelvic Trauma: Lessons Learned from Two Cases of Immediate Postembolization Bladder Necrosis Case // Rep. Urol. 2016. P. 7594192. Published online 2016 Sep 5.
17. El-Shalakany A.H., Nasr El-Din M.H., Wafa G.A. et al. Massive vault necrosis with bladder fistula after uterine artery embolisation. First published: February 2003. DOI: [10.1046/j.1471-0528.2003.01151.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.01151.x).
18. Sieber P.R. Bladder necrosis secondary to pelvic artery embolization: case report and literature review // J. Urol. 1994. Vol. 151. Article 422.

CLINICAL CASES

Bladder Wall and Surrounding Tissue Necrosis Following Bilateral Superselective Embolization of Internal Iliac Artery Branches Due to Uncontrollable Haematuria Related to Bladder Tumor: Two Case Reports

A.A. Tarkhanov¹, S.A. Druzhin¹, R.T. Shakhbazyan¹, G. Bartal²

1. Sverdlovsk Regional Oncology Center / Interventional Radiology, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: andrey.tarkhanov@gmail.com

2. Meir MC / Radiology, Kfar-Saba, Israel.

Abstract

Presented two cases of urinary bladder wall and surrounding tissue necrosis following bilateral superselective embolization of internal iliac artery branches due to unmanageable haematuria associated with aggressive bladder tumor. Paper include patients pre-operative state and test results, procedure technical features and post-operative outcome.

Key words: *hematuria, bladder cancer, embolization, iliac artery*

ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ СМЕШАННОГО ГЕПАТОХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.

Клиническое наблюдение

П.Е. Тулин, М.Б. Долгушин, А.А. Оджарова, Б.М. Медведева

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: 480pol@mail.ru

Реферат

Цель: Оценить диагностическую значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и ^{18}F -ФДГ при гепатохолангиоцеллюлярном раке.

Материал и методы: ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и ^{18}F -ФДГ была выполнена пациенту 56 лет с диагнозом гепатохолангиоцеллюлярного рака. Также были проведены КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, гистологическое и иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала.

Результаты: Выявлены различия в накоплении ^{18}F -холина и ^{18}F -ФДГ в отдельных участках гепатохолангиоцеллюлярного рака – в области холангиокарциномы и в области низкодифференцированного гепатоцеллюлярного рака.

Выводы: Комбинированное использование в ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина в комплексе с КТ/МРТ с внутривенным контрастированием может повысить качество первичной дифференциальной диагностики у больных с опухолевыми заболеваниями печени, а в некоторых случаях предположить их морфологические особенности.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{18}F -холин, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – злокачественная опухоль печени, развивающаяся из гепатоцитов. На долю гепатоцеллюлярного рака приходится 80–90 % первичных злокачественных опухолей печени [1]. По данным ВОЗ, по частоте возникновения гепатоцеллюлярный рак занимает 5-е место у мужчин и 8-е место у женщин среди всех злокачественных новообразований. Мужчины болеют в 2 раза чаще, средний возраст больных 50 лет [2]. Летальность через год с момента выявления заболевания у мужчин составляет 75 %, у женщин – 71,4 % [3]. В 60–90 % случаев ГЦР возникает на фоне цирроза печени, частой причиной которого являются гепатит В или С [4–7], при этом 50–55 % приходится на долю HBV-инфекции и около 20–30 % на долю HCV-инфекции [8, 9].

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) – опухоль, развивающаяся из клеток эпителия желчных протоков. На холангиокарциному приходится приблизительно 5–30 % всех первичных злокачественных новообразований печени, и она занимает 2-е место по встречаемости после ГЦР.

Чаще всего опухоль развивается в возрасте 60–70 лет. За последние 30 лет частота возникновения ХЦР увеличилась, что связано как с развитием методов диагностики, так и увеличением истинного количества больных [10]. Факторы риска включают первичный склерозирующий холангит, врожденный фиброз и, в том числе, инфицирование китайской печеночной трематодой [16].

На сегодняшний день для диагностики поражений печени применяются различные методы, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Несмотря на то, что ГЦР и ХЦР обладают рядом характерных признаков, выявляемых каждым из этих методов, зачастую возникают дифференциально-диагностические трудности. Так, при УЗИ первичные злокачественные опухоли малых размеров (менее 2 см) могут быть гипо-, изо- или гиперэхогенными относительно паренхимы печени, то есть иметь схожие ультразвуковые характеристики с фокальной нодулярной гиперпла-

зией (ФНГ) и кавернозной гемангиомой [11]. Патогномоничный для ГЦР признак, который появляется при доплерографии, – исчезновение нормальной печеночной триады (артерия, вена, желчный проток), появление патологического нестандартного ангиогенеза [12], а иногда и артерио-венозного шунта. УЗИ с внутривенным контрастированием обладает высокой чувствительностью (92 %) и специфичностью (87–96 %) к ГЦР и ХЦР [13, 14]. Как правило, в низко- и умеренно-дифференцированных опухолях вымывание контрастного препарата происходит быстрее, чем в высокодифференцированных.

Артериальная и венозная фазы контрастирования являются наиболее информативными на КТ-изображениях (при болюсном внутривенном введении йодорастворимых контрастных препаратов) для визуализации ГЦР и ХЦР. Отсроченная фаза может помочь в выявлении опухолей, характеризующихся высоким кровотоком. При нативном исследовании чаще всего узлы ГЦР и ХЦР представлены изо- или гиподенсными участками [15]. Крупные узлы ГЦР и ХЦР часто гетерогенны вследствие наличия зон некроза или кровоизлияний. В порталную фазу происходит быстрое вымывание вещества из узла, он становится вновь изоденсным. Иногда обнаруживается несколько гетерогенная капсула, а также более мелкие очаги – внутрипеченочные метастазы [17].

При МРТ применение контрастных препаратов значительно повышает возможности дифференциальной диагностики различных узловых новообразований в печени и, в частности, регенераторных и диспластических узлов и, в том числе, ГЦР и ХЦР. Большинство опухолевых узлов гепатоцеллюлярного рака характеризуется диффузным и равномерным усилением всего объема образования в артериальную фазу. В венозную и отсроченную фазы происходит вымывание контрастного вещества с сохранением гипоинтенсивности образования. На диффузионно-взвешенных изображениях ГЦР и ХЦР, как правило, гиперинтенсивны [18–21]. Повышенный сигнал на T₁- и T₂-изображениях часто обусловлен сопутствующими кровоизлияниями, жировыми включениями, а снижение

сигнала характерно для некротических изменений [22].

Применение позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике ГЦР в настоящий момент не получило широкого распространения, однако установлены дифференциально-диагностические особенности накопления ¹⁸F-ФДГ и ¹⁸F-холина в ткани гепатоцеллюлярного рака [27–29]. Накопление ¹⁸F-ФДГ в печени зависит от ряда факторов, основные из них – это концентрация глюкозо-6-фосфатазы и собственный глюконеогенез печени. Известно, что содержание фосфатазы выше в высокодифференцированных опухолевых клетках, поэтому ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ не позволяет достоверно их визуализировать [25]. С другой стороны, ¹⁸F-холин – радиофармпрепарат, отражающий активность формирования мембранных комплексов, активно захватывается высокодифференцированными клетками, что находит свое отражение на ПЭТ-изображениях с ¹⁸F-холином.

По данным литературы, чувствительность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (флюоро-2-дезоксиглюкоза) к ГЦР не превышает 40–70 % [23, 24]. Установлено, что лучше всего с ¹⁸F-ФДГ визуализируются низкодифференцированные опухоли печени и, в меньшей степени, умеренно-дифференцированные [25]. Применение ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ при высокодифференцированных опухолях, на фоне высокого накопления радиофармпрепарата (РФП) в неизменной паренхиме печени, нецелесообразно. J. Talbot et al показали, что это связано с низкой концентрацией глюкозо-6-фосфатазы в низкодифференцированных опухолях, повышенными энергетическими требованиями опухолевой клетки [26].

По данным ряда авторов, чувствительность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике внутрипеченочных холангиокарцином составляет около 91,3 %, а КТ – 83,2 %, в то время как чувствительность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-холином составляет 0 %, в связи с чем, данный РФП не получил широкого распространения в диагностике ХЦР. Значительную роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ играет и в диагностике внутри- и внепеченочной распространенности опухоли [26–32].

Собственное наблюдение

Мужчина, 56 лет, обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на боль и тяжесть в правом подреберье, слабость, периодическую горечь во рту. Отметил снижение веса за последние 6 мес. По данным УЗИ, было выявлено объёмное образование в правой доле печени, при повторном динамическом УЗИ через 2 мес отмечено увеличение образования в размерах. По данным МРТ – объёмное образование в печени, заполняющее весь объем правой доли печени. В связи с этим по месту жительства пациенту была выполнена трепанобиопсия печени. Данных о гепатите В, С и циррозе печени не получено.

Поступил НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с диагнозом: первичный рак правой доли печени, узловая форма. При обследовании пациенту были выполнены УЗИ, КТ, МРТ с контрастным усилением и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином.

Компьютерная томография выполнялась на мультиспиральном томографе Siemens Somatom Sensation 64. Исследование выполнялось на гепатобилиарную зону с поднятыми руками на фазе вдоха, с внутривенным болюсным введением контрастного вещества объемом 100 мл³ омнипак-350, скорость введения 2,5 мл/с. Исследование состояло из четырех фаз: нативная (до введения контрастного препарата),

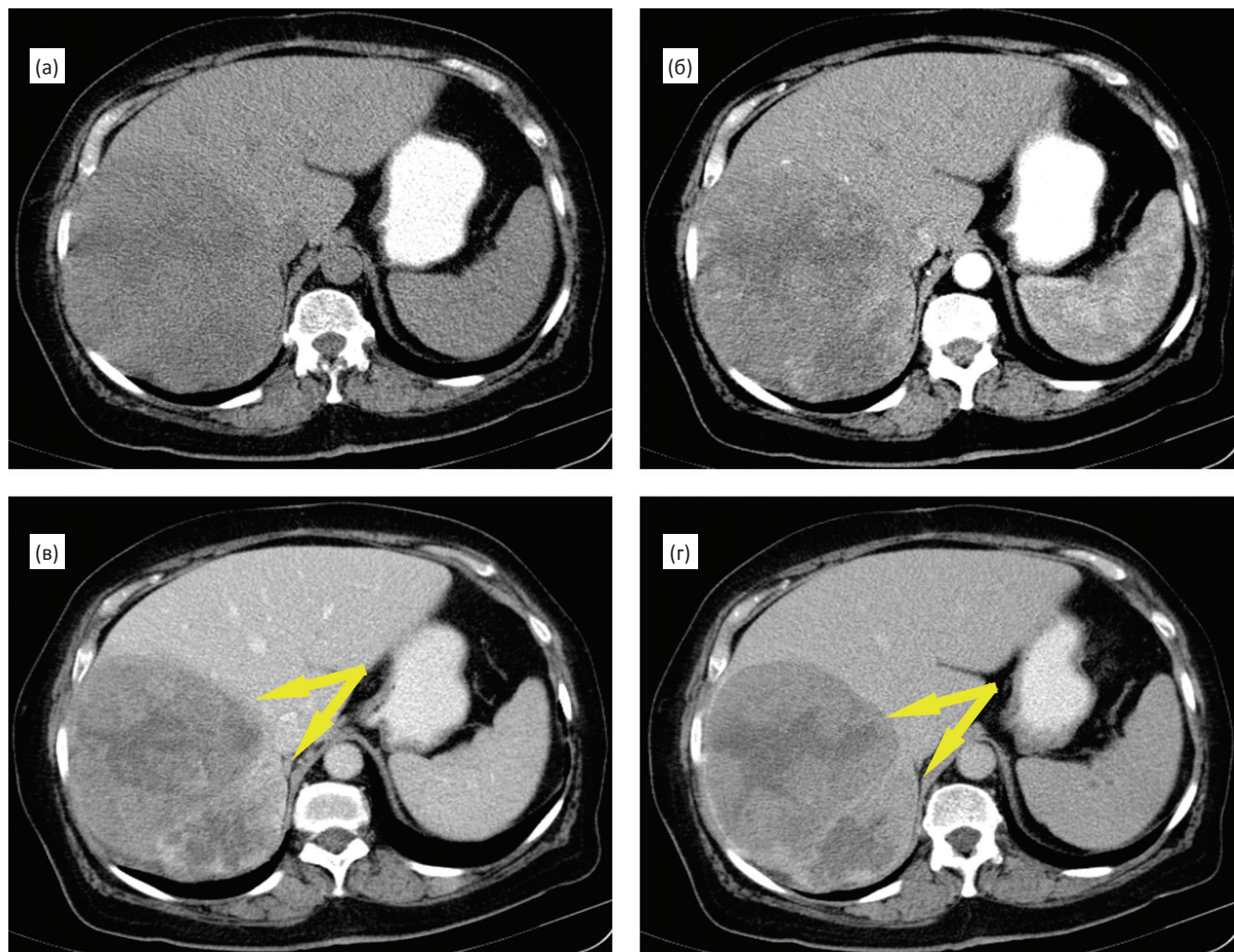


Рис. 1. КТ в аксиальной проекции. При нативном исследовании (а) выявляется крупное объёмное гиподенсное образование в правой доле печени. В артериальной (б), венозной (в) и паренхиматозной (г) фазах определяются четкие контуры образования, состоящего из двух сливающихся узлов (стрелки), активное накопление контрастного вещества в солидной части опухоли, гиподенсный центр, соответствующий зоне некроза

артериальная (задержка 15 с), венозная (70 с), паренхиматозная (3 мин).

Структура паренхимы правой доли печени при КТ характеризовалась неоднородной плотностью за счет крупного опухолевого гиподенсного конгломерата, состоящего из двух узлов (рис. 1а), заполняющего более половины объема правой доли. При внутривенном контрастировании отмечено интенсивное накопление рентгеноконтрастного препарата в солидной части опухоли (рис. 1б–г). Центральная зона некроза характеризовалась отсутствием выраженной фиксации контрастного вещества.

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате Siemens Magnetom Espree

с магнитной индукцией 1,5 Тл. Исследование проводилось в режиме синхронизации с дыхательным циклом. Были получены аксиальные срезы в режимах T_2 TSE, T_2 HASTE, DWI, ADC, а также T_1 ВИ GRE/ VIBE с полной задержкой дыхания. При болюсном внутривенном введении контрастного вещества (примовист 20 мл³, скорость введения 2,5 мл/с) в режиме T_1 GRE/ VIBE были выполнены следующие фазы: артериальная (20–25 с после введения контрастного вещества (КВ)), портальная венозная фаза (60–70 с после введения КВ), паренхиматозная фаза (180 с после введения КВ), отсроченная (через 5–7 мин после введения КВ).

На МР-томограммах в правой доле печени определяется многоузловое образование гетерогенной структуры, с четкими границами от-

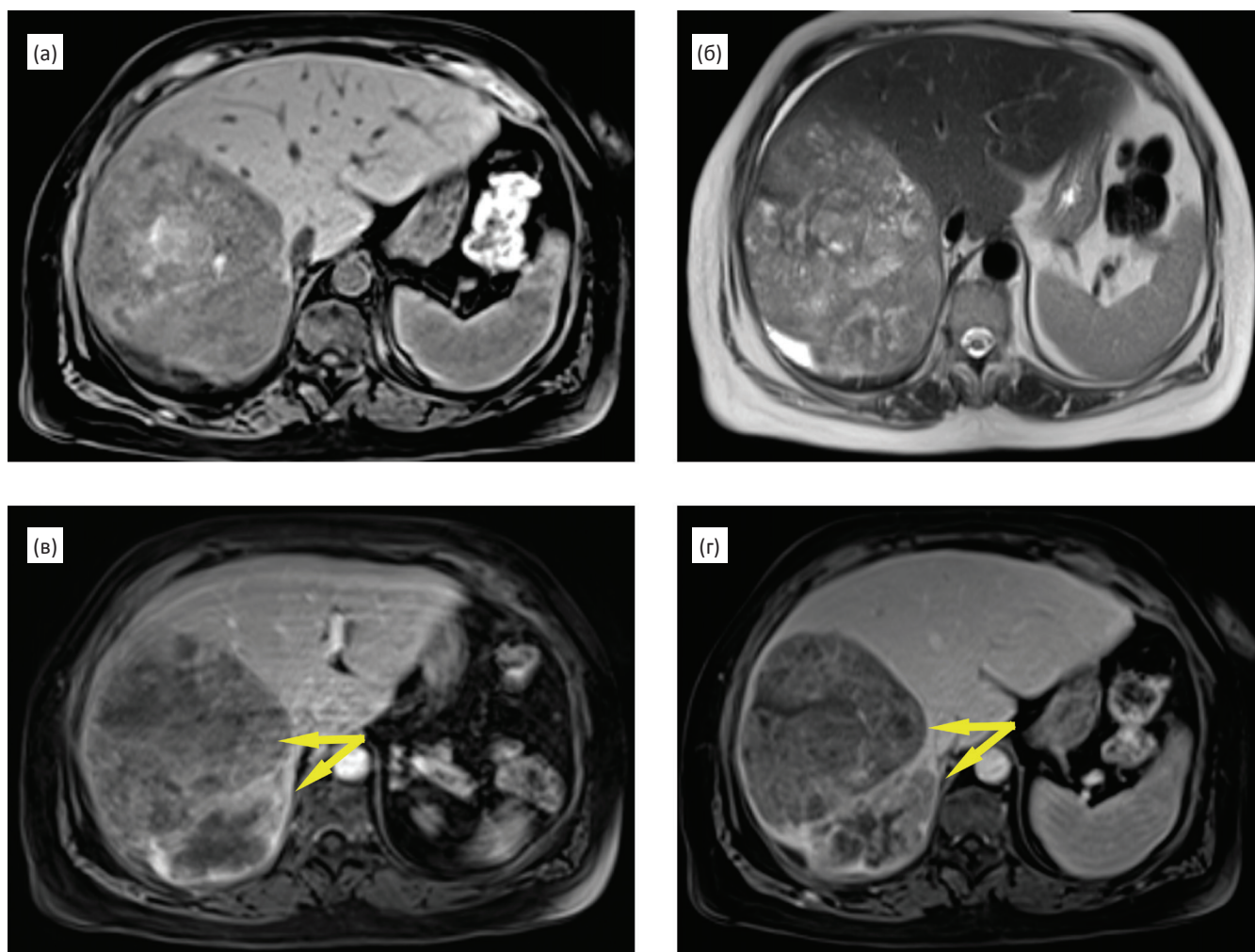


Рис. 2. МРТ в аксиальной проекции. Образование хорошо визуализируется на фоне неизменной ткани печени, в режиме T_1 – (а) преимущественно гипоинтенсивного сигнала и зоной повышенного сигнала в центре, в режиме T_2 – (б) опухоль гетерогенно гиперинтенсивна. Контрастный препарат активно накапливается в солидной структуре опухоли (в, г), подчеркивая два хорошо очерченных узла (стрелки) и некротические включения

носителем непораженной паренхимы печени. В режиме T_1 в центральной части опухоли отмечается облаковидная зона повышенного сигнала, что может быть характерно для геморрагического компонента (рис. 2). В режиме T_2 образование характеризуется преимущественно

гиперинтенсивным сигналом с множественными гипоинтенсивными включениями различного размера. Накопление контрастного препарата в структуре опухоли неравномерное, но активное, при этом четко визуализируются контуры двух узлов (рис. 2, стрелки).

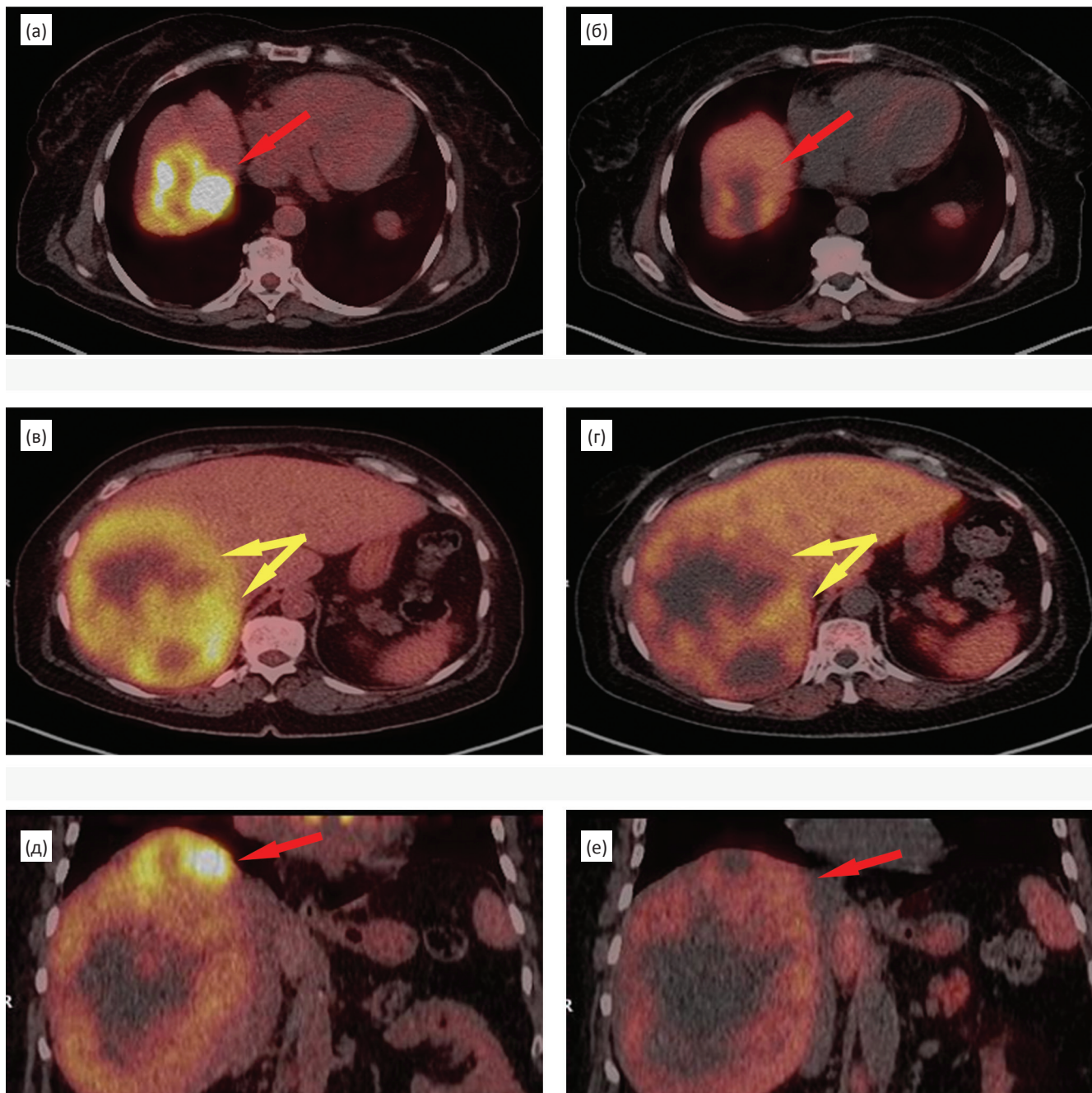


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином: определяются очаги неравномерного патологического накопления РФП в правой доле печени. Определяется многоузловая структура образования (желтые стрелки). Наиболее активный метаболизм при исследовании с ^{18}F -ФДГ (а, д) определяется в сегменте S8 (красная стрелка) – $\text{SUV}_{\text{max}} = 25,74$, в то время как для данного участка не характерна высокая активность при исследовании с ^{18}F -холином (б, г) – $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,02$ (красная стрелка)

Таблица 1

**Значения накопления ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина в опухолевых узлах
и в нормальной печеночной паренхиме**

Максимальное значение стандартизованного показателя накопления РФП	^{18}F -ФДГ	^{18}F -холин
$\text{SUV}_{\max}$ в участке низкодифференцированного гепатоцеллюлярного рака	10,03	9,32
$\text{SUV}_{\max}$ в участке холангиоцеллюлярного рака	25,74	5,02
$\text{SUV}_{\max}$ в нормальной паренхиме печени	2,76	8,25

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на аппарате Siemens Biograph mCT. Исследование выполнено натощак (не менее 6 ч голодания) с водной нагрузкой (0,5 л чистой воды). Внутривенно было введено 302 МБк ^{18}F -ФДГ. Сканирование проводилось через 50 мин. Продолжительность ПЭТ-исследования составила 7 мин на одну «кровать». На полученных томографических срезах были выявлены очаги неоднородной повышенной фиксации РФП в участках, соответствующих солидной структуре опухоли. Измерены уровни накопления РФП ($\text{SUV}_{\max}$ – standardized uptake value) в солидных участках двух опухолевых узлов, расположенных в S8 и S7–8–6–5, соответственно, в зонах некроза и в неизменной паренхиме печени. Наибольшие значения ($\text{SUV}_{\max} = 25,74$) отмечались в поддиафрагмальных отделах опухоли – в области наименьшего по размерам узла. В более крупном узле – $\text{SUV}_{\max} = 10,03$. Значения SUV в непораженной левой доле печени составили 2,76 (рис. 3).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином. Подготовка к данному исследованию была проведена по аналогии с ПЭТ/КТ-исследованием с ^{18}F -ФДГ. Внутривенно было введено 364 МБк водного раствора ^{18}F -холина. Через 40 мин было выполнено сканирование с вычислением количественных показателей – значение $\text{SUV}_{\max}$ в меньшем узле (поддиафрагмально) – 5,02, в большем – 9,32, с продолжительностью сканирования области печени 7 мин. Полученные данные отличались от результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (табл. 1, рис. 3). Разница уровней накопления использованных РФП в нормальной паренхиме печени была зна-

чительной: при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – $\text{SUV}_{\max} = 2,76$, при ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином – $\text{SUV}_{\max} = 8,25$.

Данное исследование показало, что существует корреляция степени злокачественности ГЦР: низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак обладает интенсивным метаболизмом (гликолизом), что подтверждается высокой степенью накопления ^{18}F -ФДГ, и низкой активностью формирования мембранных комплексов – об этом свидетельствуют значения накопления ^{18}F -холина. Значительной разницы в накоплении двух РФП в участке холангиоцеллюлярного рака при настоящем исследовании не было выявлено.

С учетом полученных данных КТ и МРТ была выполнена повторная тонкоигольная биопсия под контролем УЗИ с прицелом на краевые солидные фрагменты новообразования. Результат гистологического исследования – низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак.

Пациенту была проведена правосторонняя гемигепатэктомия с последующим гистологическим исследованием. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований различных участков новообразования, опухоль представляла собой комбинированный рак, представленный холангиоцеллюлярным раком (участок, соответствующий верхушке S8) и гепатоцеллюлярным раком с зонами некроза (рис. 4).

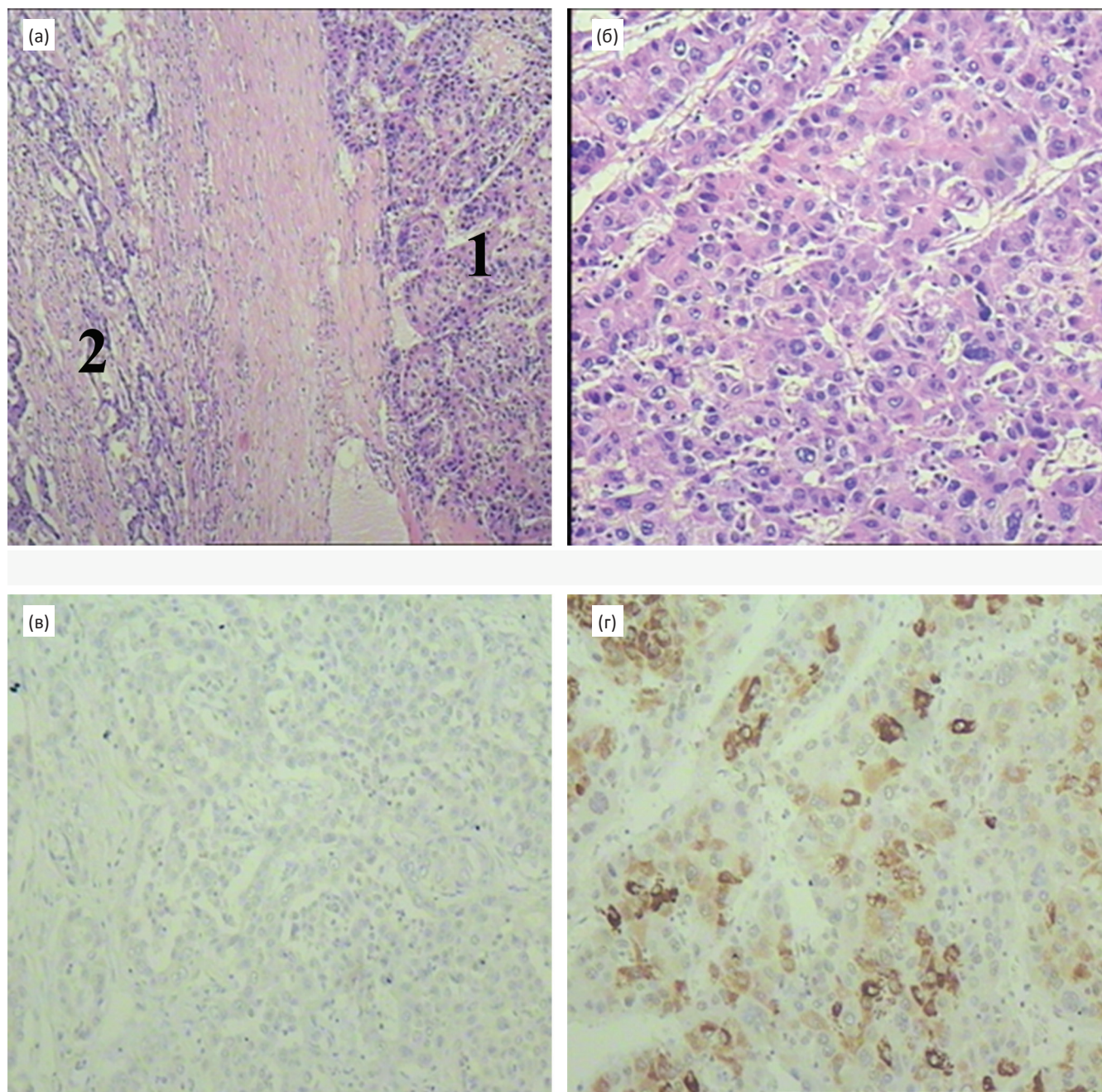


Рис. 4. Гистологическое исследование: (а) – комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома (окраска гематоксилином и эозином $\times 50$). Определяется пограничная зона между компонентами ГЦР (1) и компонентом холангиоцеллюлярного рака (2); (б) – компонент низкодифференцированного ГЦР (окраска гематоксилином и эозином $\times 100$); (в) – отсутствие экспрессии HerPar1 в клетках компонента холангиоцеллюлярного рака; (г) – экспрессия HerPar1 в клетках компонента ГЦР

Заключение

Наибольшее значение накопления ^{18}F -ФДГ ($\text{SUV}_{\text{max}} = 25,74$) и наименьшее значение накопления ^{18}F -холина ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5,02$) были получены для участка холангиоцеллюлярного рака. Патологическое накопление ^{18}F -ФДГ также отмечалось в солидных компонентах низкодиф-

ференцированного гепатоцеллюлярного рака ($\text{SUV}_{\text{max}} = 10,03$) при нормальных значениях $\text{SUV}_{\text{max}} = 2,76$ в неизменной паренхиме печени. Явного повышения накопления ^{18}F -холина в участках низкодифференцированного гепатоцеллюлярного рака при сравнении с неизменной паренхимой печени выявлено не было ($\text{SUV}_{\text{max}} = 9,32$ и $\text{SUV}_{\text{max}} = 8,25$ соответственно).

Комбинированное использование в ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина, а также применение МРТ может повысить качество первичной дифференциальной диагностики у больных с опухолевыми заболеваниями печени, а в некоторых случаях и предположить их морфологические особенности.

Список литературы

1. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чучуев Е.С. и соавт. Гепатоцеллюлярный рак печени // Бюлл. медицинских интернет-конференций. 2011. Т.1, С. 35–61.
2. Чиссов В.И. Онкология. – М.: ГЭОТАР. 2007. 605 с.
3. Суконко О.Г. Гепатоцеллюлярный рак. Алгоритм диагностики и лечения злокачественных новообразований. – Минск. 2012. 105 с.
4. Bosh F.X., Ribes J., Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer // *Semin. Liver Dis.* 1999. Vol. 19. P. 271–285.
5. Beasley R.P., Hwang L.Y. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma // *Viral Hepatitis and Liver Disease.* 1991. P. 532–535.
6. Huo T.I., Lee S.D., Wu J.C. For hepatocellular carcinoma: look for a perfect classification system // *J. Hepatol.* 2004. Vol. 40. № 6. P. 1041–1042.
7. Barazani Y., Hiatt J.R., Tong M.J. et al. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *World J. Surg.* 2007. Vol. 31. P. 1245–1250.
8. Jeong S., Aviata H., Katamura Y. et al. Low-dose intermittent interferon – alpha-therapy for HCV-related liver cirrosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterology.* 2007. Vol. 113. P. 5188–5195.
9. Зогот С.Р., Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Варшавский Ю.В. Гепатоцеллюлярный рак (эпидемиология, лучевая диагностика, современные аспекты лечения) // *Практическая медицина.* 2013. № 2(67). С. 21–29.
10. Майстренко Н.А., Шейко С.Б., Алентьев А.В. Азимов Ф.Х. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) // *Практическая онкология.* 2008. Т.9. № 4. С. 229–236.
11. Caturelli E., Pompili M., Bartolucci F. Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: diagnostic evaluation in patients // *Radiology.* 2001. Vol. 220. № 2. P. 337–342.
12. Matsui O., Kadoya M., Kameyama T. et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply // *Radiology.* 1991. Vol. 178. № 2. P. 493–497.
13. Xu H.X., Liu G.J., Lu M.D. Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent // *J. Clin. Ultrasound.* 2006. Vol. 34. № 6. P. 261–272.
14. Lencioni R., Piscaglia F., Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. № 5. P. 848–857.
15. Tiferes D., D'ippolito G. Liver neoplasms: imaging characterization // *Radiol. Bras.* 2008. Vol. 41. № 22. P. 119–127.
16. Ward J., Robinson P.J. How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis // *Eur. Radiol.* 2002. Vol. 12. № 9. P. 2258–2273.
17. Prokop M. Spiral and multislice computed tomography of the body. – Thieme. 2003. 430 pp.
18. Медведева Б.М., Лукьянченко А.Б. Возможности МРТ в диагностике гепатоцеллюлярного рака у пациентов с циррозом печени // *REJR.* 2013. Т. 3. № 2. С 63–71.
19. Jeong Y., Yim N.Y., Kang H.K. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules // *AJR.* 2005. Vol. 185. № 4. P. 1024–1032.
20. Lee M.H., Kim S.H., Park M.J. Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease // *AJR.* 2011. Vol. 197. № 5. P. 868–875.
21. Nasu K., Kuroki Y., Tsukamoto T., Nakajima, H. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade // *AJR.* 2009. Vol. 193. № 2. P. 438–444.
22. Ferucci J. MRI of the liver // *AJR.* 1985. Vol. 147. № 2. P. 1103–1116.
23. Yamamoto Y., Nishiyama Y., Kameyama R. Detection of hepatocellular carcinoma using ^{11}C -choline PET: comparison with ^{18}F -FDG PET // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. № 8. P. 1245–1248.
24. Hwang K. H., Choi D.-J., Lee S. Y. et al. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [^{11}C]-acetate and [^{18}F]-FDG PET/CT: a preliminary study // *Radiat. Isotop.* 2009. Vol. 67. № 7–8. P. 1195–1198.
25. Trojan J., Schröder O., Raedle J. et al. [^{18}F]-FDG Positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma // *Amer. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 11. P. 3314–3319.
26. Talbot J., Gutman F., Fartoux L. et al. PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [^{18}F]-fluorocholine: preliminary comparison with [^{18}F]-FDG PET/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006. Vol. 33. № 11. P. 1285–1289.
27. Esschert J.W., Bieze M., Beuers U. H. et al. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia using ^{18}F -Fluorocholine PET/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011. Vol. 38. № 3. P. 436–440.
28. Lee J., Paeng J., Kang K. W. et al. Prediction of tumor recurrence by ^{18}F -FDG PET in liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *J. Nucl. Med.* 2009. Vol. 50. № 5. P. 682–687.

29. Kuang Y., Salem N., Tian H. et al. Imaging lipid synthesis in hepatocellular carcinoma with [methyl- ^{11}C]-choline: correlation with *in vivo* metabolic studies // J. Nucl. Med. 2011. Vol. 52. № 1. P. 98–106.
30. Moon C.M., Bang S., Chung J.B. et al. Usefulness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of cholangiocarcinomas // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. № 5. P. 759–765.
31. Kluge R., Schmidt F., Caca K. et al. Positron emission tomography with [^{18}F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer // Hepatology. 2001. Vol. 33. № 5. P. 1029–1035.
32. Тулин П.Е., Долгушин М.Б., Оджарова А.А. и соавт. КТ-перфузия и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФХ в комплексной диагностике гепатоцеллюлярного рака // Лучевая диагностика и терапия. 2015. Т. 6. № 3. С. 59–69.

CLINICAL CASES

PET/CT in Diagnosis of Mixed Hepatocholangiocellular Cancer. Case report

P.E. Tulin, M.B. Dolgushin, A.A. Odzharova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: 480pol@mail.ru

Abstract

Purpose: To estimate the diagnosis value of PET/CT with ^{18}F -choline and ^{18}F -FDG in case of mixed hepatocellular (HCC) and cholangiocellular cancer (CCC).

Material and methods: PET/CT with ^{18}F -choline and ^{18}F -FDG was performed on 56 years old patient with diagnosed liver cancer. Contrast-enhanced CT and MRI, histological and immunohistochemical studies of postoperative material were also performed.

Results: Difference of the accumulation of ^{18}F -choline and ^{18}F -FDG in some areas of mixed hepatocellular and cholangiocellular cancer was detected: in the field of CCC and in the field of poor-differentiated HCC.

Conclusions: ^{18}F -choline has a low diagnostic value in the detection of CCC and poor differentiated HCC, in contrast to ^{18}F -FDG.

Key words: PET, ^{18}F -FDG, ^{18}F -choline, hepatocellular cancer, cholangiocellular cancer