

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

№ 3

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

Бойко А.В. (Москва)
Голанов А.В. (Москва)
Назаренко А.В. (Москва)
Кравец О.А. (Москва)

Ядерная медицина

Долгушин М.Б. (Москва)
Крылов В.В. (Обнинск)
Станжевский А.А. (Санкт Петербург)

Лучевая диагностика

Борсуков А.В. (Смоленск)
Кочергина Н.В. (Москва)
Мищенко А.В. (Санкт-Петербург)
Пронин И.Н. (Москва)
Чекалова М.А. (Москва)
Интервенционная радиология
Акинфеев В.В. (Беларусь)
Буйденко Ю.В. (Москва)
Охотников О.И. (Курск)

Экспериментальная радиология

Вайнсон А.А. (Москва)
Липенгольц А.А. (Москва)

Медицинская физика и радиационная безопасность

Горлачев Г.Е. (Москва)
Наркевич Б.Я. (зам. главного редактора) (Москва)
Климанов В.А. (Москва)

Клиническая онкология

В.В. Бредер (Москва)

Редакционный совет:

Лучевая терапия

Гулидов И.А. (Обнинск)
Новиков С.Н. (Санкт-Петербург)
Хмелевский Е.В. (Москва)

Ядерная медицина

Бейер Томас (Австрия)
Важенин В.А. (Челябинск)
Лишманов Ю.Б. (Томск)
Чернов В.И. (Томск)

Лучевая диагностика

Вишнякова М.В. (Москва)
Митков В.В. (Москва)
Нуднов Н.В. (Москва)
Рейнмюллер Р. (Австрия)
Тюрин И.Е. (зам. главного редактора) (Москва)
Фролова И.Г. (Томск)

Интервенционная радиология

Погребняков В.Ю. (Чита)

Таразов П.Г. (Санкт-Петербург)

Суворова Ю.В. (Санкт-Петербург)

Экспериментальная радиология

Е.Ю. Григорьева (Москва)

Медицинская физика и радиационная безопасность

В.С. Скуридин (Томск)

Клиническая онкология

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

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

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

Подписано в печать 07.10.2019.
Свободная цена.
Формат 60×88/8. Печать офсетная.
12,5 усл. печ. л.
Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «ПРИНТ-ДИЗАЙН».
115280, г. Москва, ул. Восточная, д. 2,
корп. 1, пом. V, комната 6.
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, Eletskaia 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)

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. Buydenok (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 07.10.2019.
Free price.
Format 60×88/8. Offset printing.
12.5 sh.
Circulation of 500 copies

Printed in the printing house
ООО «PRINT-DESIGN».
115280, Moscow, 2, Vostochnaya str.,
build. 1, quarters V, room 6.
Order #

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика • лучевая терапия

СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2019

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Роль лучевой терапии у больных почечно-клеточным раком

И.А. Гладиллина, М.А. Шабанов, Е.С. Макаров, А.В. Егорова, С.В. Чулкова

5

Гипофракционная лучевая терапия с локальной эскалацией дозы облучения в химиолучевом лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии

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

12

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

МРТ-оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей

М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, М.А. Шорилов, Д.Ю. Францев, Е.А. Колосов, Е.А. Колобанова, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин

21

Рентгенография в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков

А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина, Л.Е. Ротобельская, А.К. Валиев, К.А. Борзов, Э.Р. Мусаев

31

Особенности ультразвуковой анатомии парастеральной области у больных раком молочной железы

В.М. Сниткин, В.Н. Шолохов, Г.Т. Синюкова, С.Н. Бердников, М.С. Махотина, Р.К. Валиев

40

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

Радионуклидная диагностика с ^{99m}Tc -технетрилом злокачественных опухолей головы и шеи у детей

А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, М.А. Крылова, Е.В. Михайлова, Е.Е. Станякина, Г.А. Жуков, М.Б. Долгушин

47

Особенности визуализации гистологических подтипов лимфомы Ходжкина по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

А.С. Субботин, М.Б. Долгушин, Н.Г. Афанасьева, Д.И. Невзоров

58

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гепатоцеллюлярные аденомы: современное состояние вопроса

Б.М. Медведева, Д.М. Хайцман, А.Б. Лукьянченко

63

МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

ОФЭКТ/КТ скелета: определение индивидуального радиационного риска

Б.Я. Наркевич, А.Д. Рыжков, Д.А. Комановская, М.Е. Билик, А.С. Крылов, С.А. Рыжов

73

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Эмболизация бронхиальных артерий при раке легкого, осложнившимся легочным кровотечением

Б.Б. Гегенава, Е.А. Степанова, А.Н. Анипченко, М.В. Вишнякова, А.С. Аллахвердян

82

Дифференциальная диагностика очага хронического остеомиелита рукоятки грудины у пациентки со злокачественной опухолью молочной железы (клиническое наблюдение)

Р.Х. Ульянова, А.В. Мищенко, А.В. Черная, А.Б. Косичкина, В.В. Данилов, А.А. Шпилова, М.И. Бисярин

88

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ при новообразовании головного мозга без патологического накопления контрастного вещества при МРТ (клиническое наблюдение)

А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, Н.А. Мещерякова, А.И. Михайлов

95

ONCOLOGICAL JOURNAL

radiation diagnosis • radiation therapy

CONTENTS № 3 – 2019

RADIATION THERAPY

Role of Radiotherapy for Patients with Renal-Cell Carcinoma

I.A. Gladilina, M.A. Shabanov, E.S. Makarov,
A.V. Egorova, S.V. Chulkova

5

High-Tech Radiation Therapy with Local Dose Escalation in Chemoradiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Inoperable III Stage

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

12

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

MRI-Assessment of Liver Transarterial Chemoembolization Response in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors

M.G. Lapteva, O.N. Sergeeva, M.A. Shorikov,
D.Yu. Frantsev, E.A. Kolosov, E.A. Kolobanova,
E.R. Virshke, B.I. Dolgushin

21

X-Ray Radiology in Differential Diagnostics of Pathological Vertebral Fractures

A.S. Nered, N.V. Kochergina, A.B. Bludov,
Ya.A. Shchipakhina, L.E. Rotobelskaya, A.K. Valiev,
K.A. Borzov, E.R. Musaev

31

Features of Ultrasonic Anatomy of the Parasternal Region in Patients with Breast Cancer

V.M. Snitkin, V.N. Sholokhov, G.T. Sinyukova,
S.N. Berdnikov, M.S. Mahotina, R.K. Valiev

40

NUCLEAR MEDICINE

The Value of ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT Imaging in Evaluation of Children with Head and Neck Cancer

A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, M.A. Krylova,
E.M. Mikhailova, E.E. Stanyakina, A.G. Zhukov,
M.B. Dolgushin

47

¹⁸F-FDG-PET/CT Imaging of Different Hystological Subtypes of Hodgkin Lymphoma

A.S. Subbotin, M.B. Dolgushin, N.G. Afanasjeva,
D.I. Nevzorov

58

COMBINED METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Hepatocellular Adenomas: The Review of Current Data

B.M. Medvedeva, D.M. Khaitsman,
A.B. Lukianchenko

63

MEDICAL PHYSICS

SPECT / CT Skeleton: Determination of Individual Radiation Risk

B.Ya. Narkevich, A.D. Ryzhkov, D.A. Komanovskaya,
M.E. Bilik, A.S. Krylov, S.A. Ryzhov

73

CLINICAL CASES

Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis in Lung Cancer

B.B. Gegenava, E.A. Stepanova, A.N. Anipchenko,
M.V. Vishnyakova, A.S. Allakhverdyan

82

Differential Diagnosis of Chronic Osteomyelitis in Manubrium of the Sternum in a Patient with Breast Cancer (Clinical Case)

R.Kh. Ulyanova, A.V. Mishchenko, A.V. Chernaya,
A.B. Kosichkina, V.V. Danilov, A.A. Shipilova,
M.I. Bisyarin

88

¹⁸F-FET PET/CT in Non-Enhancing Brain Tumor (Case Report)

A.I. Pronin, M.B. Dolgushin, N.A. Meshcheriakova,
A.I. Mikhaylov

95

РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

И.А. Гладилина^{1,2}, М.А. Шабанов², Е.С. Макаров², А.В. Егорова¹, С.В. Чулкова¹

1. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва. E-mail: 0152@mail.ru

2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

Содержание

Введение: Стандартным подходом к лечению больных локализованного, неметастатического почечно-клеточного рака (ПКР) является хирургическое лечение, с помощью которого можно добиться высоких показателей общей выживаемости. ПКР традиционно считается радиорезистентным к конвенциональной лучевой терапии, в связи с чем она не применялась при лечении больных первичным ПКР. Наиболее актуальное направление, развивающееся в последние годы, было посвящено поиску рациональных режимов лучевой терапии, позволяющих преодолеть радиорезистентность ПКР.

Предоперационная и послеоперационная лучевая терапия: Попытки предоперационной и послеоперационной лучевой терапии в проведенных исследованиях не позволяют судить о преимуществе такого подхода, так как не дают преимуществ в выживаемости этих пациентов.

Лучевая терапия первичного неоперабельного ПКР: Для преодоления радиорезистентности ПКР к стандартной лучевой терапии требуется подведение больших доз за фракцию. Благодаря стереотаксической лучевой терапии появилась возможность высокоточного поражения мишени с применением высоких доз излучения и уменьшения лучевой нагрузки на прилегающие к опухоли здоровые ткани и критические органы.

Заключение: Хотя ПКР относится к радиорезистентным опухолям, в последние годы обозначились новые перспективные направления в лучевой терапии. Лучевая терапия обеспечивает хороший локальный контроль опухоли при подведении больших доз за фракцию. Благодаря появлению новых технологий лучевой терапии, к которым относится стереотаксическая лучевая терапия, появилась возможность точной доставки доз ионизирующего излучения в опухоль без опасности повреждения соседних тканей и органов.

Ключевые слова: лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, почечно-клеточный рак

Введение

Ежегодно в мире выявляют около 210 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что составляет 2 % в структуре онкологической заболеваемости. В России регистрируют более 23 тыс. новых случаев рака почки в год. На долю ПКР приходится 90 % всех злокачественных опухолей почки [1–3]. У 95 % больных ПКР представлен спорадическими карциномами, развивающимися в пожилом возрасте и имеющими одностороннюю локализацию. При наследственных («семейных») опухолях, связанных с онкологическими синдромами, развитие новообразований почек обусловлено в первую очередь наследственными мутациями.

Золотым стандартом в лечении больных локализованным неметастатическим ПКР является

хирургическое лечение, с помощью которого можно добиться высоких показателей безрецидивной выживаемости [4–8]. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с I стадией заболевания составляет 80–95 %, со II – 75 %.

В настоящее время не существует убедительных доказательств целесообразности применения конвенциональной лучевой терапии (ЛТ) у больных первичным ПКР. Это связано с радиорезистентностью опухоли к конвенциональной ЛТ. Для преодоления радиорезистентности опухолей, к которым относится ПКР, требуются большие дозы за фракцию. Применение больших доз за фракцию при опухолях, имеющих низкое значение коэффициента α/β , к которым относят ПКР, обосновано с радиобиологической точки зрения [9].

Предоперационная и послеоперационная лучевая терапия

Применение предоперационной ЛТ неоднозначно. По мнению большинства исследователей, предоперационная ЛТ не дает преимуществ у больных ПКР. В Нидерландах был проведен проспективный анализ результатов лечения 126 больных ПКР по оценке роли предоперационной ЛТ в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр, СОД 30 Гр. В проведенном сравнительном анализе не получено разницы в 5-летних показателях общей выживаемости больных ПКР в зависимости от метода лечения – нефрэктомия или предоперационная ЛТ + нефрэктомия [8, 7].

Интенсификация режима предоперационной ЛТ с увеличением дозы за фракцию до 2,2 Гр, СОД 33 Гр в исследовании Juusela H. et al также не привела к повышению показателей общей выживаемости. Показатели 5-летней общей выживаемости у больных после нефрэктомии составили 62 %, а после комбинации с предоперационной ЛТ – 47 %. В подгрупповом анализе пациентов с предшествующей лучевой терапией также не выявлено значимого улучшения показателей общей выживаемости больных ПКР [10].

Таким образом, результаты клинических исследований не обнаружили значимых преимуществ предоперационной ЛТ.

Роль послеоперационной ЛТ была оценена и в проспективных, и в ретроспективных исследованиях Stein M. et al, которые сравнили результаты лечения больных ПКР, получивших самостоятельное хирургическое лечение и хирургическое лечение с послеоперационной ЛТ в стандартном режиме фракционирования с РОД 2 Гр, СОД 46 Гр. Анализ результатов лечения больных в зависимости от распространенности процесса показал преимущество применения послеоперационной ЛТ только у больных с $T_3N_0M_0$ стадией. Отмечено достоверное снижение частоты локальных рецидивов у больных, получивших послеоперационную ЛТ, с 37 до 10 %, по сравнению с пациентами, у которых использовался только хирургический метод лечения. Однако различий в показателях общей выживаемости у больных в зависимости от метода лечения вновь выявлено не было [11].

В другом проспективном исследовании (Copenhagen Renal Cancer Study Group) продемонстрировано, что повышение РОД до 2,5 Гр и СОД до 55 Гр приводило к увеличению частоты осложнений до 44 %, повышению риска смерти и ухудшению отдаленных результатов лечения. Показатель 5-летней общей выживаемости у больных, перенесших нефрэктомию с послеоперационной ЛТ, составил 38 %, а только нефрэктомию – 63 % [12].

Оценка эффективности послеоперационной ЛТ у больных с метастазами ПКР в регионарных лимфатических узлах проведена Makarewicz R. et al. Анализ результатов показал отсутствие улучшения выживаемости у этой группы больных [13].

Большой интерес представляет работа Каприна А.Д. и соавт. по изучению последовательного применения ЛТ и иммунотерапии в послеоперационном периоде у больных ПКР. Авторы сообщили о результатах лечения 85 пациентов ПКР с $T_{3a}N_0M_0$ стадией. Больным контрольной группы (52 пациента) выполнили только хирургическое лечение в объеме нефрэктомии, а 33 пациентам основной группы после нефрэктомии проводили ЛТ в стандартном режиме фракционирования при РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 46–50 Гр. Через 7–10 дней после завершения ЛТ больные получили курс иммунотерапии реофероном 3 млн МЕ в/м через день, 3 раза в неделю. Продолжительность курса иммунотерапии составила от 4 до 12 мес, в среднем 6 мес. Послеоперационная ЛТ в комбинации с иммунотерапией у оперированных больных ПКР не только улучшила показатели локального контроля, но и достоверно снизила частоту отдаленных метастазов с 44,3 до 21 % по сравнению с пациентами контрольной группы ($p = 0,004$). Однако статистически достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости у больных отмечено не было. Показатели 3-летней общей выживаемости больных, перенесших комплексное лечение и нефрэктомию, составили 77 и 76 % соответственно [14].

Таким образом, попытки послеоперационной и предоперационной ЛТ в проведенных исследованиях не позволяют судить о преимуществе такого подхода лечения.

Самостоятельная лучевая терапия первичного неоперабельного ПКР

Конвенциональная ЛТ при ПКР не эффективна, что связано с уникальными биологическими характеристиками данной опухоли. Известно, что ПКР представляет собой не только морфологически, но и генетически гетерогенную группу опухолей, которая может быть представлена как наследственными, так и спорадическими случаями. Продукты генов с соматическими активирующими мутациями могут вызывать радиорезистентность ПКР. Проведенные экспериментальные исследования выявили взаимосвязь между радиорезистентностью ПКР и HIF фактором (hypoxia-inducible factor), индуцируемым гипоксией, а также транскрипционным фактором STAT1 [15–17].

В исследовании Ning S. et al определено значение коэффициента α/β линейно-квадратичной модели ЛТ (маркер радиочувчивости) для культуры клеток ПКР, которое составило 2,6 Гр. Авторы продемонстрировали, что гибель опухолевых клеток возрастала при увеличении дозы за фракцию [18].

Экспериментальное исследование, проведенное Walsh L. et al, также подтвердило предположение о том, что радиочувствительность ПКР возрастает при подведении к опухоли больших доз за фракцию. Было продемонстрировано, что облучение рака почки у экспериментальных животных (мышей) тремя фракциями с СОД 48 Гр приводило к 30 %-му сокращению объема опухоли и исчезновению активных митозов в опухолевых клетках [19].

Однако подведение больших доз к мишени сопряжено с высоким риском лучевых повреждений смежных тканей и органов. Благодаря появлению новых технологий ЛТ, к которым относится стереотоксическая ЛТ (СЛТ), появилась возможность точной доставки доз ионизирующего излучения к опухоли без опасности повреждения соседних тканей и органов. Современные средства визуализации позволяют контролировать геометрические параметры облучения каждый сеанс в реальном времени. Для этой цели используют рентгеновские компьютерные томографы с коническим пучком излучения, которые позволяют определять трехмерную конфигурацию и пространственное расположение опухоли с точностью до 1 мм [20].

Хотя хирургическая операция остается «золотым стандартом» лечения больных первичным ПКР, существует несколько ситуаций, когда СЛТ может представлять альтернативное решение. Прежде всего, СЛТ может быть рекомендована больным с высоким риском выполнения оперативного вмешательства.

Исследования по СЛТ начали проводиться с 1990 г. в Каролинском институте (Швеция) [21]. Результаты первого клинического исследования по СЛТ больным ПКР были опубликованы в 2003 г. В исследование вошло 20 пациентов ПКР, которым проведен курс СЛТ в режиме РОД 8 Гр за 5 фракций, т.е. с СОД 40 Гр. Показатель локального контроля составил 93 % [22].

Подобная частота локального контроля наблюдалась в исследовании Wersäll P.J. et al. Восьми пациентам, вошедшим в исследование, применили 3 режима СЛТ: 32 Гр за 8 фракций, 40 Гр за 4 фракции и 45 Гр за 3 фракции. Срок наблюдения за больными составил 37 мес. Пять пациентов живы без прогрессирования заболевания. Все режимы ЛТ показали приемлемый токсический профиль. У 39 % больных зарегистрированы поздние лучевые повреждения. У 50 % из них поздние лучевые повреждения соответствовали I–II степени [23].

Первый системный обзор по СЛТ первичного ПКР был опубликован в 2012 г. Проанализированы результаты лечения 126 пациентов. В исследованиях применялся широкий диапазон разовых доз – от 3 до 26 Гр. Суммарные дозы варьировали от 18 до 48 Гр в зависимости от числа подведенных фракций и разовых доз. Срок наблюдения за больными составил 2–3 года. Показана эффективность и безопасность СЛТ у больных первичным ПКР. Частота локального контроля варьировала от 80 до 100 %. Частота поздних токсических эффектов III степени была равна 3,8 % [22].

В 2017 и 2018 гг. были представлены результаты анализа проспективных и ретроспективных исследований 233 больных первичным ПКР [24–26]. Средний возраст больных составил 72 года. Среди больных преобладали мужчины (69,5 %). Наиболее часто применяемые режимы СЛТ в представленных клинических исследованиях: 24 Гр (8 Гр $\times$ 3 фракции) и 40 Гр (8 Гр $\times$ 5 фракций). Частота локального контроля, раково-специфическая выживаемость и выживаемость до прогрессирования за 2 года

составили 97,8, 95,7 и 77,4 %, а за 4 года – 97,8, 91,9 и 65,4 % соответственно. Поздняя токсичность (СТСАЕ, версия 4) отмечена у 83 (37,3 %) больных. Из них частота поздних лучевых повреждений I–II степени выявлена у 35,6 % пациентов и III–IV степени – у 1,3 %. На основании проведенного многофакторного анализа выделено 2 неблагоприятных фактора, влияющих на раково-специфическую выживаемость и выживаемость, свободную от прогрессирования, а именно размеры первичной опухоли и СЛТ,

проведённая в режиме мультифракционирования. Не выявлено разницы в частоте поздних лучевых повреждений в зависимости от режима ЛТ.

В табл. 1 представлены сводные данные по исследованиям с проведением СЛТ больных ПКР.

В последнее опубликованное проспективное клиническое исследование были включены 37 пациентов неоперабельным первичным ПКР. У большинства больных (65 %) наблюдались

Таблица 1

Клинические исследования по СЛТ первичного неоперабельного ПКР

Автор	Год	Кол-во пациентов	Режим фракционирования
Qian G. et al. РИ [27]	2003	20	40 Гр (8 Гр × 5)
Wersall P.J. et al. РИ [23]	2005	8	40 Гр (8 Гр × 5) 40 Гр (10 Гр × 4) 45 Гр (15 Гр × 3)
Svedman C. et al. ПИ [28]	2006	5	40 Гр (8 Гр × 5) 40 Гр (10 Гр × 4) 45 Гр (15 Гр × 3)
Gilson B. et al. РИ [29]	2006	33	40 Гр (8 Гр × 5)
Teh B. et al. РИ [30]	2007	2	48 Гр (8 Гр × 6) 24 Гр (8 Гр × 3)
Svedman C. et al. РИ [31]	2008	7	40 Гр (10 Гр × 4)
Nomiya T. et al. РИ [32]	2008	10	72 Гр (4,5 Гр × 16)
Nair V.J. et al. РИ [33]	2013	3	39 Гр (13 Гр × 3)
McBride S.M. et al. ПИ [34]	2013	15	33 Гр (11 Гр × 3)
Wang Y.J. et al. РИ [35]	2014	9	36 Гр (3 Гр × 12) 50 Гр (5 Гр × 10) 36 Гр (5 Гр × 6)
Lo C.H. et al. РИ [36]	2014	3	40 Гр (8 Гр × 5)
Pham D. et al. ПИ [37]	2014	20	26 Гр (26 Гр × 1) 42 Гр (14 Гр × 3)
Staehler M. et al. ПИ [38]	2015	30	25 Гр (25 Гр × 1)
Ponksy L. et al. ПИ [39]	2015	19	24 Гр (6 Гр × 4) 32 Гр (8 Гр × 4) 40 Гр (10 Гр × 4)
Siva S. et al. ПИ [24]	2016	33	26 Гр (26 Гр × 1) 42 Гр (14 Гр × 3)
Chang J.H. et al. РИ [40]	2016	16	30 Гр (6 Гр × 5) 40 Гр (8 Гр × 5)

Примечание: РИ – ретроспективное исследование, ПИ – проспективное исследование

опухоли размером более 4 см. В исследовании применялось 2 режима фракционирования: 26 Гр / 1 фракция при размере опухоли менее 5 см и 42 Гр / 3 фракции для пациентов с размером опухоли не менее 5 см. Медиана наблюдения составила 24 мес. Большинство (89 %) пациентов завершили лечение. Показатели двухлетней свободной от локальной прогрессии, с отдаленной прогрессией и общей выживаемости составили 100, 89 и 92 % соответственно. Острые лучевые реакции 3 степени не наблюдались ни у одного больного. Поздние лучевые осложнения III степени отмечались только у одного больного [26].

На основании анализа опубликованных клинических исследований, посвященных разработке режимов фракционирования СЛТ неоперабельного ПКР, логично заключить, что большинство из них характеризуются недостаточным объемом клинического материала и использованием широкого спектра режима облучения. Для планирования СЛТ использовались разные методы лечения и визуализации. Все это не позволяет сделать научно обоснованный вывод о преимуществе того или иного режима ЛТ, что требует дальнейшего исследования.

Заключение

ПКР является радиорезистентной опухолью к конвенциональной ЛТ. Однако возможность подведение аблативных доз с помощью СЛТ позволила сместить эту парадигму. СЛТ – это эффективный альтернативный метод лечения больных первичным ПКР. Большинство клинических исследований по применению данного метода продемонстрировало высокий уровень локального контроля, умеренную частоту поздних лучевых повреждений. Однако разнообразие параметров фракционирования и небольшое число наблюдений затрудняет проведение объективного сравнительного анализа и выбора оптимального режима облучения.

Из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований и информации с хорошей доказательной базой, небольшого числа проведенных ретроспективных и проспективных исследований, СЛТ пока не включена в лечебный стандарт больных с первичным нерезектабельным ПКР. Требуется дальнейшие кли-

нические исследования по разработке режимов лучевой терапии неоперабельного ПКР.

Список литературы

1. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году // Онкоурология. 2018. Т. 14. № 4. С. 48–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52.
2. De Felice F., Tombolini V. Radiation therapy in renal cell carcinoma // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2018. Vol. 128. P. 82–87. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.002. Epub 2018 Jun 12.
3. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. – IARC Press. Lion. 2001.
4. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и соавт. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены // Онкоурология. 2005. № 2. С. 8–15. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36.
5. Blanco A.I., Teh B.S., Amato R.J. Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer // Cancers (Basel). 2011. Vol. 3. № 4. P. 4010–4023. DOI: 10.3390/cancers3044010.
6. Jacobs S.C., Berg S.I., Lawson R.K. Synchronous bilateral renal cell carcinoma: total surgical excision // Cancer. 1980. Vol. 46. № 11. P. 2341–2345.
7. van der Werf-Messing B. Proceedings: Carcinoma of the kidney // Cancer. 1973. Vol. 32. № 5. P. 1056–1061.
8. Tselis N., Chatzikonstantinou G. Treating the Chameleon: Radiotherapy in the management of Renal Cell Cancer // Clin. Transl. Radiat. Oncol. 2019. Vol. 16. P. 7–14. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.01.007
9. Гладилина И.А., Клеппер Л.Я., Ефимкина Ю.В. и соавт. Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I–II стадий рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т. 12. № 3. С. 17–23.
10. Juusela H., Malmio K., Alfthan O., Oravisto K.J. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma // Scand. J. Urol. Nephrol. 1977. Vol. 11. № 3. P. 277–281.
11. Stein M., Kuten A., Halpern J., Coachman N.M. et al. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer // Radiother. Oncol. 1992 May. Vol. 24. № 1. P. 41–44.
12. Kjaer M., Iversen P., Hvidt V. et al. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. A study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group // Scand. J. Urol. Nephrol. 1987. Vol. 21. № 4. P. 285–289.
13. Makarewicz R., Zarzycka M., Kulifiska G., Windorbska W. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer // Neoplasma. 1998. Vol. 45. № 6. P. 380–383.

14. Каприн А.Д., Исайчев А.К. Использование дополнительных методов в лечении местнораспространенного рака почки $T_{3a}N_0M_0$ // Вестник РНЦПР МЗ РФ. 2006. № 6. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v6/papers/isav6.htm>
15. Bhatt R.S., Landis D.M., Zimmer M. et al. Hypoxia-inducible factor-2 α : Effect on radiationsensitivity and differential regulation by an mTOR inhibitor // *BJU Int.* 2008. Vol. 102. № 3. P. 358–363. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07558.x. Epub 2008 Apr 3.
16. Deschavanne P.J., Fertil B. A review of human cell radiosensitivity *in vitro* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34. № 1. P. 251–266.
17. Hui Z., Tretiakova M., Zhang Z. et al. Radiosensitization by inhibiting STAT₁ in renal cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73. № 1. P. 288–295. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.043.
18. Ning S., Trisler K., Wessels B.W., Knox S.J. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy *in vitro* and *in vivo* in human renal cell carcinoma xenografts // *Cancer.* 1997. Vol. 80. № 12. Suppl. P. 2519–2528.
19. Walsh L., Stanfield J.L., Cho L.C., Chang C.H. Efficacy of ablative high-dose per-fraction radiation for implanted human renal cell cancer in a nude mouse model // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. № 4. P. 795–800; discussion 800. Epub 2006 Mar 29.
20. Swaminath A., Chu W. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: Current evidence and future directions // *Can. Urol. Assoc. J.* 2015. Vol. 9. № 7–8. P. 275–280. DOI: 10.5489/cuaj.2900.
21. Siva S., Kothari G., Muacevic A., Louie A.V. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach // *Natl. Rev. Urol.* 2017. Vol. 14. № 9. P. 549–563. DOI: 10.1038/nrurol.2017.87. Epub 2017 Jun 20.
22. Siva S., Pham D., Gill S., Corcoran N.M. et al. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma // *BJU Int.* 2012. Vol. 110. № 11 Pt B. P. E737–743. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11550.x. [Epub 2012 Oct 29].
23. Wersäll P.J., Blomgren H., Lax I., Kälkner K.-M. et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 77. № 1. P. 88–95. Epub 2005 Jun 20.
24. Siva S., Pham D.J., Tan T.H. et al. Principal analysis of a phase Ib trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for primary kidney Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. Vol. 96. № 2S. P. S96.
25. Siva S., Louie A.V., Warner A. et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK) // *Cancer.* 2018. Vol. 124. № 5. P. 934–942. DOI: 10.1002/cncr.31156. Epub 2017 Dec 20.
26. Siva S., Chesson B., Bressel M. et al. TROG 15.03 phase II clinical trial of focal ablative stereotactic radiosurgery for cancers of the kidney – FASTRACK II // *BMC Cancer.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 1030. DOI: 10.1186/s12885-018-4916-2.
27. Qian G., Lowry J., Silverman P. et al. Stereotactic extracranial radiosurgery for renal cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 57. Suppl. 2. S283.
28. Svedman C., Sandström P., Pisa P. et al. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma // *Acta Oncol.* 2006. Vol. 45. № 7. P. 870–875.
29. Gilson B., Lederman G., Qian G., Fastaia M. et al. Hypofractionated stereotactic extra-cranial radiosurgery (HFSR) for primary and metastatic renal cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol.* 2006. Vol. 66. P. S349. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.656
30. Teh B., Bloch C., Galli-Guevara M., Doh L. et al. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT) // *Biomed. Imaging Interv. J.* 2007. Vol. 3. № 1. P. e6. DOI: 10.2349/bij.3.1.e6. Epub 2007 Jan 1.
31. Svedman C., Karlsson K., Rutkowska E., Sandström P. et al. Stereotactic body radiotherapy of primary and metastatic renal lesions for patients with only one functioning kidney // *Acta Oncol.* 2008. Vol. 47. № 8. P. 1578–1583. DOI: 10.1080/02841860802123196.
32. Nomiya T., Tsuji H., Hirasawa N., Kato H. et al. Carbon ion radiation therapy for primary renal cell carcinoma: Initial clinical experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 72. № 3. P. 828–833. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.043. Epub 2008 Apr 18.
33. Nair V.J., Szanto J., Vandervoort E., Cagiannos I. et al. Cyberknife for inoperable renal tumours: Canadian pioneering experience // *Can. J. Urol.* 2013. Vol. 20. № 5. P. 6944–6949.
34. McBride S.M., Wagner A.A., Kaplan I.D. A phase 1 dose-escalation study of robotic radiosurgery in inoperable primary renal cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 87. № 2. P. S84.
35. Wang Y.J., Han T.T., Xue J.X., Chang D.S. et al. Stereotactic gamma-ray body radiation therapy for asynchronous bilateral renal cell carcinoma // *Radiol. Med.* 2014. Vol. 119. № 11. P. 878–883. DOI: 10.1007/s11547-014-0402-3. Epub 2014 Apr 3.
36. Lo C.H., Huang W.Y., Chao H.L., Lin K.T. et al. Novel application of stereotactic ablative radiotherapy using CyberKnife for early-stage renal cell carcinoma in patients with preexisting chronic kidney disease: initial clinical experiences // *Oncol. Lett.* 2014. Vol. 8. № 1. P. 355–360. Epub 2014 May 9.
37. Pham D., Thompson A., Kron T., Foroudi F. et al. Stereotactic ablative body radiation therapy for primary kidney cancer: a 3-dimensional conformal technique associated with low rates of early toxicity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 90. № 5. P. 1061–1068. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.043. Epub 2014 Oct 13.
38. Staehler M., Bader M., Schlenker B., Casuscelli J. et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors // *J. Urol.* 2015. Vol. 194. № 4. P. 1165; discussion

- 1166–1167. DOI: 10.1016/j.juro.2015.04.085. Epub 2015 Jul 3.
39. Ponsky L., Lo S.S., Zhang Y., Schluchter M. et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma // *Radiother. Oncol.* 2015. Vol. 117. № 1. P. 183–187. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.08.030. Epub 2015 Sep 8.
40. Chang J.H., Cheung P., Erler D., Sonier M. et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma in non-surgical candidates: initial clinical experience // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2016. Vol. 28. № 9. P. e109–114. DOI: 10.1016/j.clon.2016.04.002. Epub 2016 Apr 27.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Role of Radiotherapy for Patients with Renal-Cell Carcinoma

I.A. Gladilina^{1,2}, M.A. Shabanov², E.S. Makarov², A.V. Egorova¹, S.V. Chulkova¹

1. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: 0152@mail.ru

2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Content

Introduction: Renal cell cancer accounts for 2 % of all cancers. The gold standard for managing patients with no evidence of distant metastasis renal cell cancer remains is complete surgical resection. Renal cell cancer is radioresistant tumor for conventional radiation therapy. Although renal cell carcinoma is related to radioresistant tumors, in recent years new promising directions in radiation therapy have become apparent.

Preoperative and postoperative irradiation: The clinical data investigating preoperative radiotherapy failed to reveal benefited from this methods. The role of routine postoperative radiotherapy in the management of renal cell cancer is not established in patients with localized disease after complete surgical resection.

Primary irradiation for localized renal cell cancer:

To overcome the radioresistance of renal cell carcinoma, the use of modified radiation therapy regimens with high doses per fraction is justified. A new technologies of radiation therapy, which include stereotactic radiation therapy (SRT) allows to accurately deliver doses of ionizing radiation to a tumor, without the risk of damage to neighboring tissues and organs.

Conclusion: Recent data showing that with the use of high-precision methods, such as SRT, unresectable local renal cell carcinoma can successfully be treated with durable local control and low toxicity. Nonetheless, prospective, randomized trials and comparative-effectiveness studies are needed to further evaluate this ablative modality in the treatment of renal cell carcinoma.

Key words: *radiation therapy, stereotactic radiotherapy, renal cell carcinoma*

ГИПОФРАКЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ЛОКАЛЬНОЙ ЭСКАЛАЦИЕЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ В ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ III СТАДИИ

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

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

Реферат

Цель: Оценить повышение эффективности химиолучевого лечения на основе локальной эскалации дозы излучения на опухоль в рамках концепции персонализированного подхода к терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Материал и методы: С 2013 г. проведена химиолучевая терапия 51 больному НМРЛ неоперабельной III стадии: IIIA стадия – 15; IIIB – 36 больных. Лечение осуществлялось с применением высокотехнологичной лучевой терапии (симультантный интегрированный буст – СИБ-IMRT) и эскалацией дозы облучения на зоны гиперметаболизма по ПЭТ/КТ до БЭД₁₀ = 70–74 Гр за 22–25 фракций. Режим фракционирования для СИБ-IMRT определялся дозиметрическими показателями: средней дозой на легкие MDL < 20 Гр и V₂₀ ≤ 30 %. Одновременно проводилась химиотерапия (карбоплатин AUC 5,0 + Паклитаксел 175 мг/м²) с консолидирующим курсом после окончания ХЛТ.

Результаты: При медиане прослеженности 42 мес локальный контроль (1-, 2-, 3-летний) составил 94, 76 и 61 % соответственно. Максимальным зарегистрированным эффектом после химиолучевой терапии у 6 (12 %) пациентов явилась полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия (29–57 %) и стабилизация (16–31 %). Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ, составила 80,8 % (95 % ДИ; 69,7–93,7); 64,6 % (95 % ДИ; 50,4–82,9); 54,2 % (95 % ДИ; 38,3–76,9) соответственно.

У 2 пациентов (5 %) отмечен изолированный локальный рецидив в сроки 9 и 13 мес. В остальных случаях имелось одновременное сочетание всех видов прогрессирования – 17 больных (39 %) и отдаленное прогрессирование – 24 больных (56 %). Легочная токсичность 3 степени отмечена у 7 (14 %) больных. Явления лучевого эзофагита 3 степени на фоне лечения наблюдались у 4 (7 %) больных. При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние на общую выживаемость развития изолированного локального рецидива; для показателя SUV_{max} в опухоли отмечена тенденция к достоверности влияния на исход лечения.

Заключение: При современных высокотехнологичных подходах к планированию и реализации лучевой терапии персонализированная локальная эскалация дозы облучения (с учетом предикторного влияния SUV_{max} в опухоли) в составе химиолучевого лечения неоперабельного НМРЛ III стадии является высокоэффективным методом лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, эскалация дозы, симультантный интегрированный буст, токсичность, факторы прогноза

Введение

По оценкам ВОЗ, рак легкого ежегодно диагностируется более чем у 1,8 млн человек во всем мире, и, несмотря на все усилия по борьбе с курением, внедрение скрининговых и лечебных программ, рак легкого продолжает оставаться главной причиной онкологической смертности. 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 1,7 млн смертей [1, 2]. Немалую долю составляют больные местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), число которых превышает 30 % от всех впервые выявленных больных раком легкого. В свете выбора методов лечения, больные с местнораспространенной III стадией опухолевого процесса представляются весьма неоднородной группой, объединяя как операбельные, так и неоперабельные формы рака легкого.

Для неоперабельных больных единственным методом лечения с доказанной эффективностью является химиолучевая терапия (ХЛТ), которая продемонстрировала снижение риска смерти на 13 % по сравнению только с одним облучением уже в первом мета-анализе 1995 г. и стала стандартом лечения больных местнораспространенным НМРЛ [3]. Оптимальный подход на основе одновременного использования химиолучевого лечения, прогресс в технологиях облучения и методах медицинской визуализации позволяют достигать медианы общей выживаемости, превышающей 2 года, и уже говорить о возможности перевода в хроническое состояние неоперабельного НМРЛ.

На сегодняшний день известно, что НМРЛ – опухоль с высокой пролиферативной активностью, при облучении которой наиболее эффективны укрупненные дозы за фракцию, высокий уровень суммарных очаговых доз и укороченные курсы лечения, а радикальная доза лучевой терапии в максимально сжатые сроки в ряде случаев позволяет преодолеть исходную радиорезистентность опухоли [4]. Анализ данных семи исследований группы RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) показал, что более высокая интенсивность дозы лучевой терапии связана с улучшением локального контроля и выживаемости при химио-лучевом лечении [8]. Кроме того, безусловный успех стереотаксической абляционной радиотерапии (SBRT) «раннего» рака легкого способствовал повышению интереса к эскалации дозы.

Однако рандомизированное исследование RTOG 0617 не продемонстрировало выигрыша в эффективности ХЛТ при использовании такой «высокодозной» лучевой терапии до СОД 74 Гр в конвенциональном режиме и сопровождалось повышением показателей смертности, связанной с лечением [6]. Закономерно, что попытки гомогенной эскалации дозы на весь облучаемый объем в сочетании с конвенциональным режимом признаны бесперспективными, исходя из практических и радиобиологических позиций, в связи с чем требуется переосмысление принципов подхода к планированию и реализации подобной лучевой терапии.

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности и одновременной локальной эскалацией дозы (симультантный интегрированный буст – СИБ-IMRT), являясь передовой технологической модальностью, обеспечивает одномо-

ментно различные уровни дозы за фракцию на опухоль и на субклинические зоны. При этом ПЭТ/КТ, помимо своей диагностической ценности, стала важным инструментом для разграничения объемов облучения при планировании лучевой терапии.

С развитием стратегии персонализированной лучевой терапии метаболические и радиобиологические характеристики опухоли должны стать основной частью планирования и прогнозирования эффективности лечения.

Материал и методы

В НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с 2013 г. проводится проспективное исследование по изучению эффективности и токсичности одновременной химиолучевой терапии больным раком легкого неоперабельной III стадии с применением высокотехнологичной лучевой терапии (СИБ-IMRT) и эскалацией дозы облучения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Оценены результаты лечения 51 больного, получившего ХЛТ с последующим динамическим наблюдением. Все больные имели соматический статус по шкале ECOG 0–1. Цитологическое или гистологическое подтверждение диагноза НМРЛ на диагностическом этапе было получено с использованием эндоскопических биопсий. В 13 случаях выполнялась транспищеводная или трансбронхиальная пункция лимфоузлов (E(B)US-TBNA) для подтверждения их поражения. Распространенность процесса определялась по данным объективного обследования с включением бронхоскопии, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов и лимфоузлов, радиоизотопного исследования костной системы с ^{99m}Tc -пирфотехом и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Все диагностические исследования были выполнены за интервал времени не более 21 сут до начала лечения.

Тактика лечения вырабатывалась на мультидисциплинарном консилиуме: пациенты консультированы торакальным хирургом, химиотерапевтом, радиотерапевтом, терапевтом с записью в медицинской карте. Все пациенты признаны неоперабельными в связи с распространенностью процесса и полностью соответствовали критериям включения в исследование по эскалации дозы облучения при одновремен-

ной ХЛТ. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение.

Лечение начиналось с курса химиотерапии (карбоплатин АUC 5,0 + паклитаксел 175 мг/м² в первый день, с интервалом 21 сут). Предлучевая топометрическая подготовка проводилась через 10 сут после первого курса полихимиотерапии. Для планирования лучевой терапии всем пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация с помощью позиборда. КТ-сканирование проводилось в режиме свободного дыхания.

В определении объема облучения участвовали 2 специалиста-радиотерапевта. Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся на серии КТ-изображений, с использованием функции планирующей системы по совмещению изображений (fusion), когда на топометрические КТ-снимки накладывались диагностические изображения ПЭТ/КТ для детальной верификации морфологии опухоли и ее метаболического объема (MTV-metabolic tumor volume). Таким образом, зона гиперметаболизма при ПЭТ/КТ (MTV) соответствовала GTV и включала любое видимое поражение (как правило, стандартизованный показатель поглощения [SUV] 2,5 и выше является пороговым для определения злокачественности процесса). Путем равномерного добавления к GTV 0,5–0,7 см сформировали планируемый объем облучения (PTV) для эскалации дозы – «высокой дозы».

Исходя из клинико-рентгенологической картины распространенности опухолевого процесса, уровней и групп пораженных лимфоузлов, формировался клинический объем облучения (CTV), включающий возможные зоны субклинического распространения процесса в лимфоузлах высокого риска. Планируемый объем облучения создавался путем добавления к CTV 1,0 см – PTV «низкой дозы».

Уровень эскалации дозы на PTV «высокой дозы» и режим фракционирования определялся дозиметрическими показателями: средней дозой на легкие (MDL) < 20 Гр и $V_{20} \leq 30\%$ (30 % объема легочной ткани должен получить не более 20 Гр). Во всех случаях использовалась методика симулятного интегрированного буста (СИБ-IMRT). На PTV «низкой дозы» предписанная доза соответствовала биологически эквивалентной дозе БЭД₁₀ = 50 Гр, на PTV «высокой дозы» БЭД₁₀ = 70–74 Гр за 22–25 фракций.

Дозовые нагрузки на критические органы (пищевод, сердце, спинной мозг) устанавли-

вались в соответствии со стандартными ограничениями.

Проводилось трехмерное дозиметрическое планирование по 5–8 компланарным полям с использованием технологии облучения с модулированной интенсивностью (IMRT) при номинальной энергии фотонов 6 МэВ и с коррекцией по изображениям (Image Guided Radiation Therapy – IGRT), как визуально-управляемым способом верификации позиционирования.

Лучевая терапия начиналась через 3–5 сут от начала 2-го курса химиотерапии. После окончания лучевой терапии проводился 3-й курс химиотерапии в стандартных дозах. Гематологическая и лучевая токсичность оценивалась в процессе всего лечения, лучевая легочная токсичность определяли в течение 1 года после окончания ХЛТ.

Контрольное обследование, включающее физикальный осмотр, КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфоузлов, выполнялись через 2 мес после завершения ХЛТ, затем каждые 2 мес в течение 1 года, каждые 3–4 мес в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, в дальнейшем каждые 4–6 мес. Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Токсичность лечения оценивалась с использованием шкалы NCI-CTC v. 4,03.

При прогрессировании процесса дальнейшее лечение проводилось в соответствии с характером прогрессирования, соматическим статусом больного, прогнозом заболевания и принятыми стандартами медицинской помощи. При метастатическом поражении головного мозга выполнялась лучевая терапия на весь объем головного мозга, либо стереотаксическая радиохирurgia. В случаях олигопрогрессирования применялась лучевая терапия в режиме стереотаксической или гипофракционной лучевой терапии.

Критерии эффективности лечения включали следующие показатели: общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; локальный контроль – любой объективный ответ на лечение (полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация); локальный рецидив (ЛР) – увеличение более чем на 25 % суммы перпендикулярных диаметров в зоне облучения и/или гиперметаболической активности, аналогичной или выше, чем до лечения или определение объема после

зарегистрированного полного ответа; изолированный локальный рецидив (ИЛР) – локальный рецидив в зоне облучения без признаков других видов прогрессирования; отдаленное прогрессирование (ОП) – клинические или радиологические признаки отдаленных метастазов, включая метастазы в легких.

Основными конечными результатами исследования были: оценка локального контроля, 1-, 2-, 3-летняя общая выживаемость; 1-, 2-, 3-летняя безрецидивная выживаемость; вторичная конечная точка – токсичность лечения в течение 1 года.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ Statistica 6.0, показатели общей и безрецидивной выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Выполнен однофакторный дисперсионный анализ, за основу взят F-критерий Фишера.

Результаты

Результаты лечения были оценены у 51 больного раком легкого III стадии, получившего лечение в объеме одновременной ХЛТ с локальной эскалацией дозы облучения в режи-

ме СИБ-IMRT. В основном, это были пожилые мужчины (82 %) с длительным стажем курения в удовлетворительном соматическом состоянии. Распространенность процесса, оцененная как неоперабельная III стадия рака легкого, представлена: IIIA стадия – 15; IIIB – 36 больных. В наших наблюдениях опухоли, в равной степени представленные аденокарциномами и плоскоклеточными раками (26/25), в большинстве случаев имели центральную локализацию (65 %). У 13 больных на момент начала лечения отмечено наличие долевых или сегментарных ателектазов без осложненного течения.

Всем больным запланированная ХЛТ завершена в полном объеме. Облучение с использованием режима СИБ-IMRT обеспечивало локальную эскалацию дозы на зону гиперметаболизма по ПЭТ/КТ до 74 Гр БЭД (медиана 60 Гр) при РОД от 2,4 до 3,1 Гр (медиана 2,7 Гр) (табл. 1). Таким образом, объем облучения с эскалацией дозы (медиана 224 см³) соответствовал объему клинического опухолевого поражения, подтвержденному методами метаболической визуализации – ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (рис. 1).

Локальный контроль (1-, 2-, 3-летний) составил 94, 76 и 61 % соответственно. Максимальным зарегистрированным эффектом по-

Таблица 1

Характеристики 51 пациента, получивших ХЛТ в режиме СИБ-IMRT с локальной эскалацией дозы

Характеристики			
Пациентов (n = 51)		Опухоли	
Пол	Мужчин – 42	Стадия	IIIB – 36
	Женщин – 9		IIIA – 15
Возраст, лет	Медиана 60,3	Гистологический подтип	Аденокарцинома – 26
	Диапазон 38–84		Плоскоклеточный – 25
РОД – «высокие дозы», Гр	Медиана 2,7	Локализация	Периферическая – 18
	Диапазон 2,4–3,1		
СОД – «высокие дозы», Гр	Медиана 60		Центральная – 33
	Диапазон 48–66		
Ателектаз	13	РТV «высокой дозы», см ³	Медиана 224
			Диапазон 22–860
Число фракций	Медиана 22	РТV «низкой дозы», см ³	Медиана 365
	Диапазон 18–25		Диапазон 162–1369
Прослеженность	Медиана 42 мес	SUV _{max}	Медиана 16,1
	Диапазон 6 мес		Диапазон 6,1–21,8

Примечание: РОД – разовая очаговая доза, СОД – суммарная очаговая доза, РТВ – планируемый объем мишени, SUV_{max} – максимальное значение стандартизованного показателя накопления ¹⁸F-ФДГ

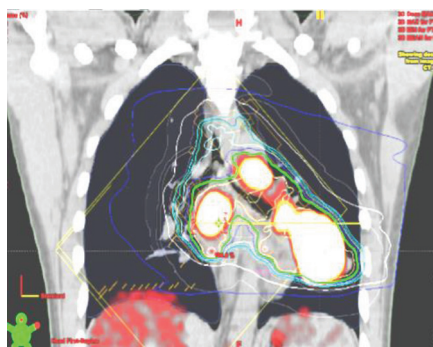


Рис. 1. Объем облучения СИБ-IMRT при использовании ПЭТ/КТ в планировании лучевой терапии

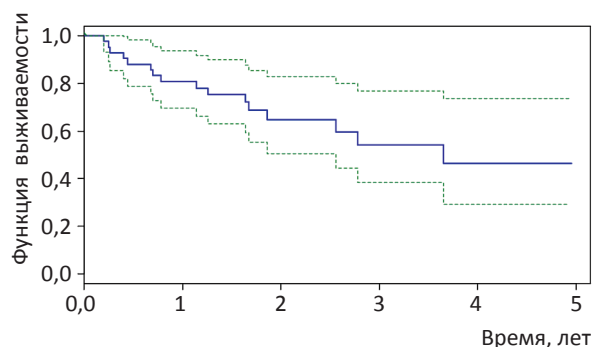


Рис. 2. Общая выживаемость 51 больного после ХЛТ в режиме СИБ-IMRT

сле ХЛТ у 6 (12 %) пациентов явилась полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия (29–57 %) и стабилизация (16–31 %) по данным КТ.

При медиане прослеженности 42 мес общая 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ, составила 80,8 % (95 % ДИ; 69,7–93,7); 64,6 % (95 % ДИ; 50,4–82,9); 54,2 % (95 % ДИ; 38,3–76,9) соответственно (рис. 2). Безрецидивная 1-, 2- и 3-летняя выживаемость: 77,3 % (95 % ДИ; 56,7–90,2); 48,7 % (95 % ДИ; 32,3–70,1); 29,2 (95 % ДИ; 18,7–43,2) соответственно.

Медиана выживаемости до прогрессирования составила 6,3 мес (диапазон 0,8 – 25,2). У 2 пациентов (5 %) – зарегистрирован ИЛР в сроки 9 и 13 мес. В остальных случаях отмечалось: одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛР+ОП) – 17 больных (39 %) и отдаленное прогрессирование – 24 больных (56 %). Больные с ИЛР имели самый плохой прогноз (никто из них не пережил 6 мес), тогда как при всех других видах прогрессирования (ЛР+ОП; ОП) 2-летняя выживаемость составила 57 % на фоне системного или мультимодального лечения.

Гематологическая токсичность 3-ой степени наблюдалась у 5 (10 %) пациентов, что явилось причиной перерывов в лучевой терапии на срок до 4 сут.

Явления лучевого эзофагита в процессе лечения наблюдались у всех пациентов. В 83 % случаев клинические проявления купировались использованием противовоспалительных и обволакивающих средств и не ухудшали качество

жизни, что было расценено как токсичность 1-ой и 2-ой степени. У 4 (7 %) пациентов отмечен лучевой эзофагит 3 степени, что требовало назначения антибиотиков широкого спектра действия, спазмолитических, обезболивающих средств, противовоспалительной низкоинтенсивной лазеротерапии.

Легочная токсичность, оцененная в течение 1 года после лечения в подавляющем большинстве случаев не превышала 2-ой степени (44 больных – 86 %) и не требовала специального медикаментозного лечения. У 7 (14 %) пациентов развилась клиническая картина острого лучевого пульмонита 3-ей степени с необходимостью назначения противовоспалительных средств. Клиническая картина пульмонита развивалась в среднем через 3 мес после окончания облучения и проявлялась в виде усиления кашля, нарастания одышки, лихорадки. После проводимого лечения острого пульмонита 3-ей степени клинические проявления купировались в течение 25–30 сут от начала медикаментозной терапии. У одного больного клинические проявления пульмонита носили рецидивирующий характер, что явилось показанием к назначению длительной кортикостероидной терапии.

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения, выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров, как возраст, пол, локализация опухоли, объемы облучения, уровень эскалации дозы и объективный ответ на лечение, с показателями общей выживаемости. В изучаемой группе определена до-

Таблица 2

Однофакторный анализ. Влияние параметров на результаты лечения

Параметр	Число больных (прогресс)	Медиана	P-value
Пол – Женщины Мужчины	9 (7) 42 (36)		0,426
Возраст (лет)		60,3	0,683
Локализация – Периферическая Центральная	18 (16) 33 (27)		0,131
Гистотип – Аденокарцинома Плоскоклеточный	26 (20) 25 (23)		0,534
SUV _{max}		16,14	0,057
RTV «высокой дозы», см ³		224	0,636
СОД – «высокая доза», Гр		60	0,079
РОД – «высокая доза», Гр		2,7	0,477
Эффект – Полный Частичный Стабилизация	6 (4) 28 (23) 17 (16)		0,066
Вид прогрессирования – Изолированный локальный рецидив Локальный рецидив + Отдаленное прогрессирование Отдаленное прогрессирование	2 17 24		0,005*

Примечание: * Статистически достоверно (F-критерий Фишера)

стоверная зависимость выживаемости от вида первичного прогрессирования ($p = 0,005$), с худшим прогнозом при изолированном локальном рецидиве. Также отмечена тенденция к достоверному влиянию уровня SUV_{max} в опухоли на отдаленные результаты лечения ($p = 0,057$).

Обсуждение

Доклад Roswit B., опубликованный в 1968 г. и показавший, что лучевая терапия улучшила выживаемость больных раком легкого по сравнению с отсутствием лечения, является первым выводом, доказательно демонстрирующим значение лучевой терапии в торакальной онкологии. В дальнейшем была показана эффективность одновременной ХЛТ и определена оптимальная доза облучения, составившая 60 Гр.

На сегодняшний день вопрос дозы в лучевой терапии рака легкого становится доминирующим в связи с технологическим развитием радиотерапевтической техники и технологий

облучения за последнее десятилетие. Одно из значимых итоговых исследований III фазы RTOG 0617, которому предшествовали успешные программы по эскалации дозы облучения II фазы, было направлено на улучшение локального контроля. Стандартное облучение в 60 Гр сравнивалось с высокодозной лучевой терапией до 74 Гр. Неожиданно время выживаемости (28,7 мес) группы стандартной лучевой терапии превысило период выживаемости (19,5 мес) высокодозной группы, а значимость такого варианта высокодозной ХЛТ не подтвердилась [6]. Данное исследование продемонстрировало, что разные подходы в технологиях облучения, контроль качества лучевой терапии, лучевая токсичность (особенно кардио- и легочная токсичность) могут значимо влиять на результаты лечения, и поэтому необходимо объединение технических усовершенствований и клинического опыта.

Зависимость доза–ответ является ведущим принципом радиологии, а локальный контроль

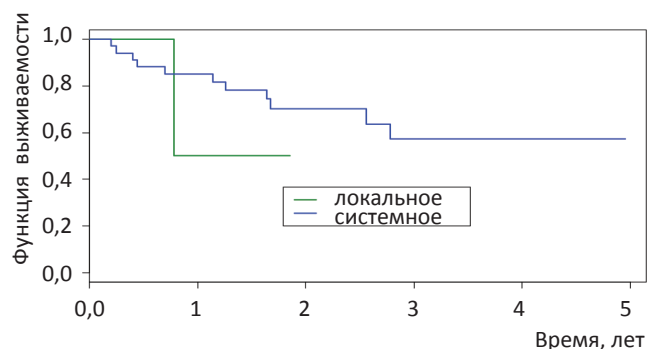


Рис. 3. Сравнение функции выживания для групп изолированного локального рецидива (локальное) и других видов прогрессирования (системное) ($p = 0,00001$)

опухоль после лучевой терапии отражает непосредственную эффективность метода и прямо коррелирует с выживаемостью, что неоднократно подтверждено в метаанализах [5, 7]. В наших наблюдениях только изолированный локальный рецидив имел достоверную значимость для прогноза и ассоциировался с худшим исходом, по сути, явившись неудачей локального лечения (рис. 3). При детальном клинико-дозиметрическом анализе нами отмечено возникновение ИЛР в зоне «низких доз», обусловленных ограничением на критические структуры (55–59 Гр), что косвенно подтверждает гипотезу о биологической эффективности эскалации дозы при местнораспространенном НМРЛ.

Есть ли место для других стратегий эскалации дозы в пост-эпоху RTOG 0617? На сегодняшний день признано, что опухоль не является однородным набором раковых клеток, а состоит из субпопуляций с весьма различными биологическими свойствами, такими как гипоксические зоны с известной радиоустойчивостью и области с активной пролиферацией, когда стандартная гомогенная доза в 60 Гр на опухолевое поражение не может считаться вполне адекватной поставленной задаче. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших стандартную ХЛТ в исследовании RTOG 0617, получены гораздо лучшие результаты, чем ожидалось на основании исторических данных с общей 2-летней выживаемостью 58 % и медианной выживаемости 28,7 мес [6]. Авторы связывают это с использованием ПЭТ/КТ в процессе формирования плана лечения, что полностью согласуется с данными рандомизированного ис-

следования «PET-START», демонстрирующими преимущество в выживаемости при планировании лучевой терапии по данным ПЭТ/КТ по сравнению только с КТ [8]. Использование ПЭТ/КТ позволило реализовать принцип селективного облучения только пораженных групп лимфоузлов, что значительно уменьшает объемы мишени без отрицательного влияния на показатели локорегионарного контроля [9].

Селективное облучение позволяет снизить уровень средней дозы на легкие и сердце, которая определена как основной предиктор лучевой токсичности в условиях эскалации дозы (для кардиальных осложнений: ОР – 1,07 Гр, ДИ 95; 1,02–1,13 Гр) [10], и безопасная эскалация дозы излучения в условиях снижения нагрузки на критические органы может быть ключом к улучшению терапии при НМРЛ.

Используя ПЭТ/КТ для планирования лучевой терапии, Aerts H.J. et al изучали локализацию локальных рецидивов и определили, что высоко-метаболически активные области до начала лучевой терапии оставались стабильными во время и после лечения, что делает эти зоны мишенями для увеличения дозы [11]. В наших наблюдениях ИЛР их локализация также совпала с зонами максимальной гиперметаболической активности.

Moller D.S. et al. предложили клинико-техническое обоснование планирования облучения пациентов с НМРЛ, в котором они попытались увеличить дозу на объем, определенный как 40 % от SUV_{max} первичной опухоли [12]. Они достигли уровней дозы 82 Гр конвенционального облучения, и у большинства пациентов она безопасно могла быть еще увеличена. Сопоставление этих данных с нашими наблюдениями показывает, что эскалация дозы на области гиперметаболической активности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ возможна для большинства пациентов с местнораспространенным процессом, наблюдаемых в клинической практике.

Высокотехнологичная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста (СИБ-IMRT) способна одновременно обеспечивать высокую дозу на опухоль с относительно низкой дозой для субклинического объема и удовлетворительной переносимостью. Тем не менее, результаты СИБ-IMRT в лечении НМРЛ еще предстоит оценить.

Дозиметрические исследования показали, что, по сравнению со стандартным планом ле-

чения использование СИБ-IMRT у пациентов с нерезектабельной стадией IIIa / IIIb НМРЛ позволило увеличить локальную дозу на опухоль на 14,7 Гр (медиана), в то время как не было никаких значимых дозных изменений в критических структурах [13]. В наших наблюдениях медианное увеличение дозы на зоны гиперметаболизма составило 12,1 Гр при соблюдении стандартных дозовых ограничений на органы, которое не привело к возрастанию легочной лучевой токсичности по сравнению с нашими ретроспективными наблюдениями.

В настоящее время в клинической практике мало достоверных прогностических факторов, используемых для прогнозирования исходов лечения отдельных пациентов, хотя многие клинические и гистопатологические характеристики, лабораторные маркеры тестировались на их потенциальную прогностическую ценность. Несмотря на множество исследований по этой теме, до сих пор в качестве независимых прогностических факторов однозначно установлены только две характеристики: соматический статус и стадия заболевания, что подтверждено проектом Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) [14].

Данные исследований, включая мета-анализы, свидетельствуют о том, что высокое максимальное значение стандартизированного показателя поглощения (SUV_{max}) ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли может быть фактором неблагоприятного прогноза. В анализе Paesmans M. et al, отношение рисков для SUV_{max} составило 1,43 (95 % ДИ; 1,22–1,66), что определило прогностическое значение уровня SUV_{max} для НМРЛ I–III стадии [15]. В наших наблюдениях параметром, стремящемся к достоверности для прогноза общей выживаемости, стал уровень SUV_{max} в опухоли, что явилось обоснованием персонализированного подхода в лечении с эскалацией дозы облучения в зависимости от значений SUV_{max} . При дальнейшем анализе и на большем материале планируется изучить панель предикторных факторов и определить прогностическую роль уровня SUV_{max} для исходов лечения местнораспространенного НМРЛ.

Заключение

Химиолучевая терапия, оставаясь стандартом лечения больных местнораспространенными формами НМРЛ, демонстрирует улучшение результатов лечения только при использовании

высокотехнологичных подходов в планировании и реализации облучения. Локальная эскалация дозы излучения на опухоль в условиях использования СИБ-IMRT обеспечивает высокие показатели локального контроля при умеренной токсичности. Персонализированные подходы в лучевой терапии связаны с поиском предикторных факторов эффективности, определяя уровень возможной эскалации дозы. Прогрессирование в виде ИЛР достоверно неблагоприятно влияет на прогноз и может считаться неудачей локального лечения. При дальнейшем анализе целесообразно оценить роль SUV_{max} в опухоли до лечения как возможного предиктора результатов ХЛТ.

Список литературы

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М. 2014. 226 с.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* 2015. Vol. 65. № 2. P. 87–108.
3. Stewart L.A., Pignon J.P. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // *BMJ.* 1995. Vol. 311. № 7010. P. 899–909.
4. Chen C.P. Implication of delayed initiation of radiotherapy accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer // *Thorac. Oncol.* 2011. Vol. 6. № 11. P. 1857–1864.
5. Machtay M., Bae K., Movsas B. et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. № 1. P. 425–434.
6. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 187–199.
7. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 13. P. 2181–2190.
8. Ung Y.C., Gu C., Cline K. et al. An Ontario Clinical Oncology (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. № 2. P. 137–142.
9. Peeters S.T., Doooms C., Van Baardwijk A. et al. Selective mediastinal node irradiation in non-small cell lung

- cancer in the IMRT/VMAT era: how to use E(B)US-NA information in addition to PET-CT for delineation? // *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 120. № 2. P. 273–278.
10. Dess R.T., Sun Y., Matuszak M.M. et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. № 13. P. 1395–1402.
 11. Aerts H.J., van Baardwijk A.A., Petit S.F. et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18) fluorodeoxyglucose-PET-CT scan // *Radiother. Oncol.* 2009. Vol. 91. P. 386–392.
 12. Moller D.S., Khalil A.A., Knap M.M. et al. A planning study of radiotherapy dose escalation of PET-active tumor volumes in non-small cell lung cancer patients // *Acta Oncol.* 2011. № 50. P. 883–888.
 13. Turner L.M., Howard J.A., Dehghanpour P. et al. Exploring the feasibility of dose escalation positron emission tomography-positive disease with intensity-modulated radiation therapy and the effects on normal tissue structures for thoracic malignancies // *Med. Dosim.* 2011. Vol. 36. P. 383–388.
 14. Ball D., Mitchell A., Giroux D., Rami-Porta R. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer // *Thorac. Oncol.* 2013. Vol. 8. № 3. P. 315–321.
 15. Paesmans M., Garcia C., Wong C.Y. et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 46. № 6. P. 1751–1761.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

High-Tech Radiation Therapy with Local Dose Escalation in Chemoradiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Inoperable III Stage

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

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

Abstract

Relevance: Chemo-radiotherapy of patients with locally advanced forms of NSCLC is the standard of treatment and, with all modern approaches to planning and implementing radiotherapy applied, a median survival of more than 28 months can be achieved. Ways to increase the effectiveness of treatment are now associated with local escalation of radiation dose to the tumor and implementation of the personalized approach concept in chemo-radiotherapy.

Material and methods: Since 2013 chemo-radiotherapy has been performed for 51 patients with lung cancer of inoperable III stage: IIIA stage – 15; IIIB – 36 patients. The treatment was carried out using high-tech radiotherapy (simultaneous integrated boost – SIB-IMRT) and dose escalation up to the zones of hypermetabolism from PET / CT to $BED_{10} = 70\text{--}74$ Gy for 22–25 fractions. The fractionation regimen for SIB-IMRT was determined by dosimetry: the average dose for lungs was $MDL < 20$ Gy and $V_{20} \leq 30$ %. Concurrent chemotherapy (carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg / m²) was conducted with a consolidation course after the end of CLT.

Results: With a median follow-up of 42 months 1-, 2-, and 3-year local control rates were 94, 76, and 61 %, respectively. The maximum registered effect after chemo-radiotherapy in 6 (12 %) patients was complete regression of the tumor and, in the remaining cases, partial regression (29–57 %) and stabilization (16–31 %). Overall 1-, 2- and 3-year survival in the group of patients who received CRT was 80.8 % (95 % CI, 69.7–93.7); 64.6 % (95 % CI, 50.4–82.9); 54.2 % (95 % CI, 38.3–76.9), respectively. In 2 patients (5 %), isolated local relapse was noted at the time of 9 months and 13 months. In the remaining cases there were a simultaneous combination of all types of progression – 17 patients (39 %) and distant progression (24 patients (56 %)). The third degree pulmonary toxicity was noted in 7 (14 %). third degree radial esophagitis was observed in 4 (7 %) patients. Single-factor analysis revealed the significant effect on the prognosis of an isolated local recurrence and a near-certain effect on the outcome of treatment of the level of SUV_{max} in the tumor.

Conclusion: With modern high-tech approaches to the planning and implementation of radiotherapy a personalized local escalation of the irradiation dose is possible, taking into account the predictor effect of SUV_{max} in the tumor.

Key words: lung cancer, chemo-radiotherapy, dose escalation, simultaneous integrated boost, toxicity, predictor factors

МРТ-ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, М.А. Шориков, Д.Ю. Францев, Е.А. Колосов,
Е.А. Колобанова, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин**

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

Реферат

Цель: Выявить параметры МРТ, применение которых целесообразно для оценки эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей (НЭО), поскольку стандартные визуализационные критерии, базирующиеся на размерах очагов и некротических зон, не обладают достаточной чувствительностью и прогностической ценностью у данной категории больных (Halappa V.G. et al, 2013).

Материалы и методы: В исследование включен 31 пациент, страдающий нерезектабельными метастазами НЭО в печени, которым был выполнен 61 сеанс ТАХЭ. Проанализированы данные 108 попарных МРТ-исследований, выполненных за 3–86 сут (медиана 26 сут) до ТАХЭ и через 17–108 сут (медиана 54 сут) после него, включающие диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и T_1 -взвешенных изображений (T_1 -ВИ) до и после введения МР-контрастного средства (МРКС) в артериальную, портоvenозную и отсроченную фазы. Эффективность ТАХЭ была оценена в соответствии с RECIST 1.1 от 2008 г. Мы измеряли до и после ТАХЭ: максимальный диаметр участка некротических/фиброзных изменений и толщину солидного компонента по его периметру в наиболее крупном целевом метастазе, количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (стандартное отклонение, СО), интенсивность сигнала (ИС) на T_1 -ВИ до и после введения МРКС и СО ИС на T_1 -ВИ в портоvenозную фазу контрастного усиления в солидной части узлов.

Результаты: При анализе данных МРТ изменения размеров метастазов в соответствии с RECIST 1.1 были классифицированы как прогрессирование заболевания в 4 (6,8 %), стабилизация – в 54 (88,4 %) и частичный ответ – в 3 (4,9 %) наблюдениях. Статистически достоверных изменений размеров зон некротических/фиброзных изменений после ТАХЭ не было выявлено, однако отмечалось уменьшение толщины солидной части метастазов по их периферии. В солидной части целевых очагов после ТАХЭ выявлено достоверное повышение ИКД и его СО, уменьшение степени накопления МРКС в артериальную и портоvenозную фазы, увеличение скорости его вымывания и СО ИС на T_1 -ВИ в портоvenозную фазу контрастирования. Положительными прогностическими факторами, связанными со временем до прогрессирования, оказались повышение ИКД и его СО, снижение накопления МРКС в портоvenозную фазу.

Заключение: Выявленные параметры в дальнейшем позволят повысить прогностическую ценность МРТ в оценке эффективности ТАХЭ печени у пациентов, страдающих метастазами НЭО, и персонализировано подойти к определению интервалов динамического МРТ-контроля после интервенционного вмешательства.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, трансартериальная химиоэмболизация, метастазы печени, оценка эффективности лечения, нейроэндокринные опухоли

Введение

НЭО – это гетерогенная группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы [1]. Заболеваемость НЭО составляет до 5,25 пациента на 100 тыс. населения в год и имеет тенденцию к росту [2]. Большая часть больных к моменту установления диагноза имеет метастазы в печени [3].

Ввиду преобладания многоочагового характера метастатического поражения резекция печени может быть предложена менее чем 10 % больных, большинство пациентов получают лекарственное лечение (биотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) или подвергаются методам локорегионарного воздействия, к которым относятся внутрисосудистые вмешательства (эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболи-

зация печёночных артерий, питающих опухоль) и методы локальной деструкции. ТАХЭ – это эффективный рентгенохирургический метод лечения неоперабельных больных с печёчными метастазами НЭО, основанный на снижении притока артериальной крови из бассейна печёночной артерии к метастазу за счёт внутрисосудистого введения эмболизирующих материалов, а также местном воздействии цитостатиков [2]. Своевременная и грамотная оценка эффекта ТАХЭ может изменить тактику лечения пациента и потенциально улучшить прогноз течения заболевания. Стандартные визуализационные методы оценки, базирующиеся на размерах очагов и некротических зон, не обладают достаточной чувствительностью и прогностической ценностью, что диктует необходимость поиска дополнительных диагностических критериев [4].

Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент (8 мужчин и 23 женщины), страдающие нерезектабельными метастатическими НЭО печени, в возрасте от 40 до 74 лет на момент первой ТАХЭ. Морфологическая верификация диагноза проводилась всем больным при анализе материала, полученного из первичной опухоли и/или метастазов печени при хирургических вмешательствах, щипцовой или сог-биопсии. Степень дифференцировки опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г. на основании индекса Ki-67 и митотического индекса, так как на момент установления диагноза пациентам, участвующим в исследовании, пересмотр классификации ВОЗ от 2017 г. ещё не применялся [5]. Опухоли были определены как G1 в 12 наблюдениях, как G2 в 13 наблюдениях и как G3 в 4 наблюдениях. В двух случаях степень дифференцировки не была установлена. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 26 больных (84 %): поджелудочная железа ($n = 12$), тонкая кишка ($n = 9$), лёгкое ($n = 2$), толстая кишка ($n = 1$), желудок ($n = 1$), шейка матки ($n = 1$).

Была проведена оценка 61 сеанса ТАХЭ (от 1 до 5 процедур у больного), выполненных в период с 2010 г. по май 2018 г. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ. 27 (44,3 %) интервенционных вмешательств выполня-

лись пациенту впервые, а 34 (54,7 %) являлись повторными. Методика ТАХЭ включала в себя выполнение селективной или суперселективной катетеризации печёночных артерий с последующим введением химиоэмболизирующих агентов, в качестве которых использовались смеси липиодола с цитостатиками (55 вмешательств), насыщаемые сферы Hepashere (5 вмешательств) или DC Bead (1 вмешательство) с адсорбированными на них цитостатическими препаратами.

Проанализированы данные 108 МРТ, выполненных на аппарате Magnetom Espree 1.5T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки для всего тела за 3–86 сут (медиана 26 сут) до ТАХЭ и через 17–108 сут (медиана 54 сут) после него. Время между МРТ составило от 24 до 182 сут (медиана 84 сут). Данные 63 (58,3 %) исследований были оценены ретроспективно. 45 (41,7 %) МРТ были выполнены проспективно.

При анализе данных исследований использованы следующие импульсные последовательности при МРТ:

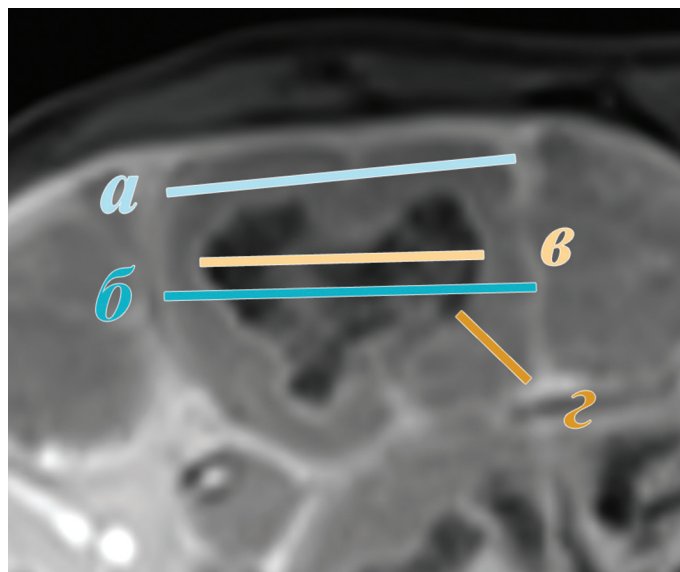
1. ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 380 мм, матрица изображения 128×128 , толщина среза 6 мм, количество накоплений 6, $TR / E = 2100 \text{ мс} / 73 \text{ мс}$, β -фактор = 0, 50, 100, 400, 800.

2. T_1 -ВИ на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 300 мм, матрица изображения 134×256 , толщина среза 3,5 мм, количество накоплений 1, $TR / TE / \text{flip angle} = 5,43 \text{ мс} / 2,39 \text{ мс} / 15^\circ$.

3. T_1 -ВИ 3D Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) с частотным подавлением сигнала от жировой ткани (fat-saturated – FS) в аксиальной проекции после введения МРКС с теми же параметрами, что и до контрастного усиления, выполненные в артериальную (через 5 с после появления МРКС в брюшном отделе аорты), портоинозную (через 40 с) и отсроченную (3 мин) фазы.

Рис. 1. МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции, T₁-ВИ VIBE FS в портоинозную фазу контрастного усиления.

(а) – измерение размеров метастаза в соответствии с mRECIST; (б) – измерение размеров метастаза в соответствии с RECIST; (в) – измерение наибольшего диаметра некротических изменений; г – измерение толщины солидного компонента метастаза по периферии метастаза



Эффект ТАХЭ был оценен с применением общепринятой шкалы критериев оценки ответа в солидных опухолях (response evaluation criteria in solid tumors RECIST) 1.1 от 2008 г. [6]. С этой целью определялись 2 наиболее крупных целевых очага в печени, затем в аксиальной плоскости проводилось измерение их максимального диаметра (рис. 1б). Критерием полного ответа на лечение было исчезновение метастазов. Уменьшение суммы наибольших размеров узлов на 30 % по сравнению с исходной классифицировалось как частичный ответ, увеличение на 20 % и более и при этом больше, чем на 5 мм, появление новых очагов – как прогрессирование. При отсутствии признаков частичного ответа или прогрессирования отмечалась стабилизация заболевания. В наиболее крупном таргетном узле мы измеряли максимальный диаметр участка некротических/фиброзных изменений (при их наличии) в аксиальной проекции, за который принималась зона, не накапливающая МРКС в артериальную и портоинозную фазы контрастирования, и наибольшую толщину солидной части метастаза по его периметру (рис. 1 в, г). При корреляционном анализе для оценки динамики размера солидного компонента узла в случае отсутствия зон некротических/фиброзных изменений использовался максимальный диаметр узла в аксиальной проекции, а при наличии – наибольшая толщина солидного компонента по их периметру.

В области интереса (region of interest, ROI), которая соответствовала округлому участку в солидной части целевых очагов в аксиальной проекции на ИКД-картах площадью примерно 0,3 см² (около 5 пикселей), мы измеряли количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (СО). Для оценки изменений контрастного усиления аналогичным образом мы выделялись ROI на идентичном участке T₁-ВИ VIBE 0,3 см² (около 12 пикселей) до введения МРКС и во все фазы контрастирования. Затем мы строили графики зависимости от времени ИС в процентном отношении к ИС на преконтрастном изображении. Для нормировок использовались показатели отношения ИС, измеренные на участке около 0,3 см² (около 12 пикселей) в неизменённой паренхиме печени в соответствующую фазу контрастирования к ИС на преконтрастном изображении. Также определялось СО ИС в солидной части метастаза в портоинозную фазу контрастирования.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft Statistica 10. Регрессионный анализ данных осуществлялся в программе «Фактор–Наука–Медицина» – программе простого статистического и регрессионно-факторного анализа в области медицины (свидетельство № 2006613750).

Результаты и обсуждение

Изменения размеров метастазов

Метастазы НЭО по своей визуализационной семиотике и клиническому течению существенно отличаются от других более часто встречающихся первичных и вторичных опухолей печени. Однако в силу низкой заболеваемости этими опухолями до сих пор не разработано чётких критериев оценки эффективности ТАХЭ и периодичности наблюдения пациентов после вмешательства. В большинстве случаев используется неадаптивный перенос рекомендаций ведения больных, разработанных для других нозологий, чаще всего гепатоцеллюлярного рака.

Рутинные методы оценки эффективности ТАХЭ методами лучевой диагностики, такие как RECIST 1.1, базируются на сравнительном анализе анатомической информации о размерах метастатических узлов до и после лечения.

При анализе данных МРТ изменения размеров метастазов после ТАХЭ по RECIST 1.1 были классифицированы как прогрессирование заболевания в 4 (6,8 %) наблюдениях, как стабилизация в 54 (88,4 %) наблюдениях и как частичный ответ в 3 (4,9 %) наблюдениях. Случаев полного ответа не отмечалось. Полученные результаты аналогичны данным литературы [7, 8]. Дальнейшее динамическое наблюдение показало, что продолжительность жизни без прогрессирования у пациентов в группе диагностированной по МРТ стабилизации заболевания варьировала в широких пределах. Кроме того, между группами стабилизации и частичного ответа не отмечалось статистически достоверных различий времени до начала прогрессирования.

При сравнении сумм максимальных диаметров в аксиальной плоскости двух наиболее крупных целевых очагов (в соответствии с RECIST 1.1) выявлялось их статистически достоверное уменьшение после ТАХЭ ($p = 0,0002$, $n = 61$, медиана изменений = -6%).

Для учёта изменений размеров жизнеспособной опухолевой ткани после лечения в ряде случаев могут быть использованы модифицированные критерии RECIST (mRECIST), исходно предложенные для гепатоцеллюлярной карциномы. Данные критерии основаны на оценке наибольшего диаметра в аксиальной плоскости солидной части опухолевого узла, накапливающей МРКС в артериальную фазу, что позволяет

дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань от нежизнеспособной (рис. 1а) [9]. Однако большинство метастазов НЭО изначально имеют зону некротических/фиброзных изменений в центре очага, поэтому определение наибольшего диаметра солидного компонента не так информативно, как измерение его толщины вокруг аваскулярной зоны (рис. 1г). В данной работе статистически достоверных изменений размеров зон некротических/фиброзных изменений после ТАХЭ не было выявлено, однако отмечалось уменьшение толщины солидной части метастазов по их периферии ($p < 0,0001$, $n = 35$, медиана изменений = -25%).

Некоторые авторы отмечают, что оценки эффекта ТАХЭ у пациентов с печёночными метастазами НЭО в соответствии с RECIST 1.1 и mRECIST не коррелируют с выживаемостью [8]. В описанных выше методах не принимаются во внимание диффузные изменения, происходящие в солидной части метастазов, которые отражают динамику суммарной опухолевой нагрузки на организм, существенно влияющей на состояние пациента. Кроме того, уменьшение диаметра метастазов является поздним критерием оценки эффективности лечения из-за относительного медленного удаления макромолекулярных остатков опухолевой клетки из межклеточного пространства после её гибели [10].

Измеряемые коэффициенты диффузии

Значения ИКД зависят от многих факторов, включая вязкость жидкости, объём внеклеточного пространства, целостность и проницаемость клеточных мембран [11]. Более низкие значения ИКД ассоциированы с высокой клеточностью ткани и небольшим объёмом межклеточного пространства, что было продемонстрировано в исследованиях глиомы головного мозга и гепатоцеллюлярной карциномы [12, 13]. Развитие некроза опухолевой ткани приводит к повреждению и разрушению клеточных мембран и характеризуется повышением ИКД [14]. Возможность дифференцировать жизнеспособную и некротизированную ткань демонстрирует потенциал использования ДВИ для раннего выявления и оценки изменений опухоли, возникающих в ответ на лечение, что было показано в исследованиях, посвящённых оценке эффективности химиолучевой терапии у пациентов,

страдающих злокачественными глиомами и первичными опухолями костей, лучевой терапии аденокарциномы поджелудочной железы [15–17]. По данным литературы, с помощью ДВИ возможна оценка ответа на лечение за несколько месяцев до видимых изменений объема опухолевой ткани [11, 15].

Результаты нашего исследования показали достоверное повышение ИКД в солидной части целевых очагов после ТАХЭ ($p = 0,0017$, $n = 47$, медиана изменений 17 %), аналогичные данные встречаются в литературе [7]. Динамика ИКД имела прямую корреляцию с временем до прогрессирования (в группе больных, у которых зафиксировано прогрессирование, $n = 22$, коэффициент Спирмена = 0,439) и обратную корреляцию с изменением размеров солидной части метастазов ($n = 47$, коэффициент Спирмена = -0,514).

СО ИКД в солидной части очагов, отражающая степень его неоднородности также статистически достоверно возрастало после ТАХЭ ($p = 0,0059$, $n = 47$, медиана изменений 27 %). Выявлена обратная корреляция между динамикой этого показателя с изменением размеров солидной части метастазов ($n = 47$, коэффициент Спирмена = -0,521). Увеличение СО ИКД после

ТАХЭ в солидной части таргетных очагов более 50 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания ($n = 47$, критерий Гехана–Вилкоксона $p = 0,009$, рис. 2а). Отношение СО ИКД после ТАХЭ к СО ИКД до ТАХЭ в группе пациентов, имеющих прогрессирование в течение года, ниже, чем в группе случаев без прогрессирования.

Динамика накопления МРКС

Опухолевый процесс, как правило, характеризуется активным ангиогенезом, пониженной сопротивляемостью сосудов и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит как к быстрому и активному накоплению МРКС, так и к его быстрому вымыванию.

Для оценки динамики накопления МРКС значение ИС в ROI солидной части целевых очагов измерялось на T₁ВИ FS в различные фазы контрастирования, затем вычислялось его отношение к ИС в нативную фазу с нормированием по неизменённой печёночной паренхиме. Выявлено достоверное снижение накопления МРКС опухолевой тканью в артериальную фазу ($n = 52$, $p = 0,016$, медиана изменений 6,4 %).

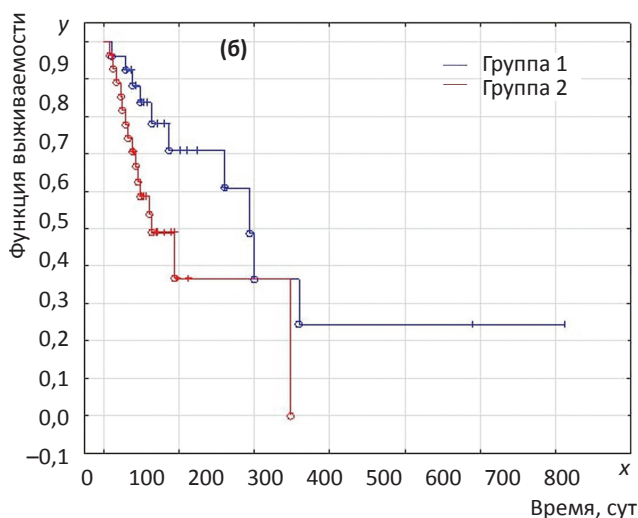
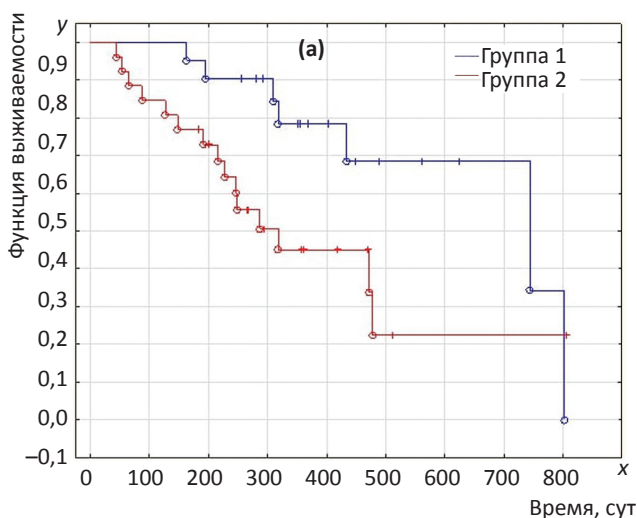


Рис. 2. Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана–Мейера.

(а) – группа 1 (синяя линия) – случаи повышения СО ИКД более 50 % в солидной части очага после ТАХЭ ($n = 21$); группа 2 (красная линия) – случаи повышения СО ИКД менее 50 % в солидной части очага после ТАХЭ или его снижения ($n = 26$); (б) – группа 1 (синяя линия) – случаи уменьшения степени накопления МРКС в портоинозную фазу более 8,4 % в солидной части очага после ТАХЭ ($n = 26$); группа 2 (красная линия) – случаи уменьшения степени накопления МРКС менее 8,4 % в портоинозную фазу или его увеличения ($n = 28$).

Ось x – количество суток; (о) – время до прогрессирования заболевания, (+) – время до последнего визита пациента в случае отсутствия прогрессирования; ось y – функция выживаемости

Отмечается прямая корреляция между динамикой этого показателя с изменением размеров солидной части метастазов ($n = 52$, коэффициент Спирмена = 0,333).

Накопление МРКС в портоvenозную фазу контрастирования статистически достоверно снижается после ТАХЭ ($n = 54$, $p = 0,004$, медиана изменений 7,8 %). Уменьшение степени накопления МРКС более чем на 8,4 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до начала прогрессирования заболевания ($n = 54$, критерий Гехана–Вилкоксона $p = 0,032$, рис. 26).

Некоторые авторы также отмечали снижение контрастного усиления опухолевой ткани метастазов нейроэндокринных опухолей в печени после ТАХЭ как в артериальную, так и в портоvenозную фазы [7].

В исследовании не были обнаружены статистически достоверные изменения степени нако-

пления МРКС в отсроченную фазу контрастирования после ТАХЭ, отсутствует и корреляция данного параметра с временем жизни пациентов до начала прогрессирования.

СО ИС на T_1 -ВИ в портоvenозную фазу контрастирования увеличивалось после ТАХЭ ($n = 54$, $p = 0,026$, медиана изменений 21,6 %) и имело обратную корреляцию с изменением размеров солидного компонента очагов ($n = 54$, коэффициент Спирмена = -0,357).

Для оценки скорости вымывания МРКС из опухолевой ткани использовалось отношение ИС в отсроченную фазу контрастирования к ИС в портоvenозную фазу. Данный показатель увеличивался после ТАХЭ ($n = 48$, $p = 0,016$, медиана изменений 6,5 %, рис. 3), причем его динамика имела обратную корреляцию с динамикой размеров солидной части очагов ($n = 48$, коэффициент Спирмена = -0,357). В группе случаев, когда ТАХЭ проводилось впервые, изменения в

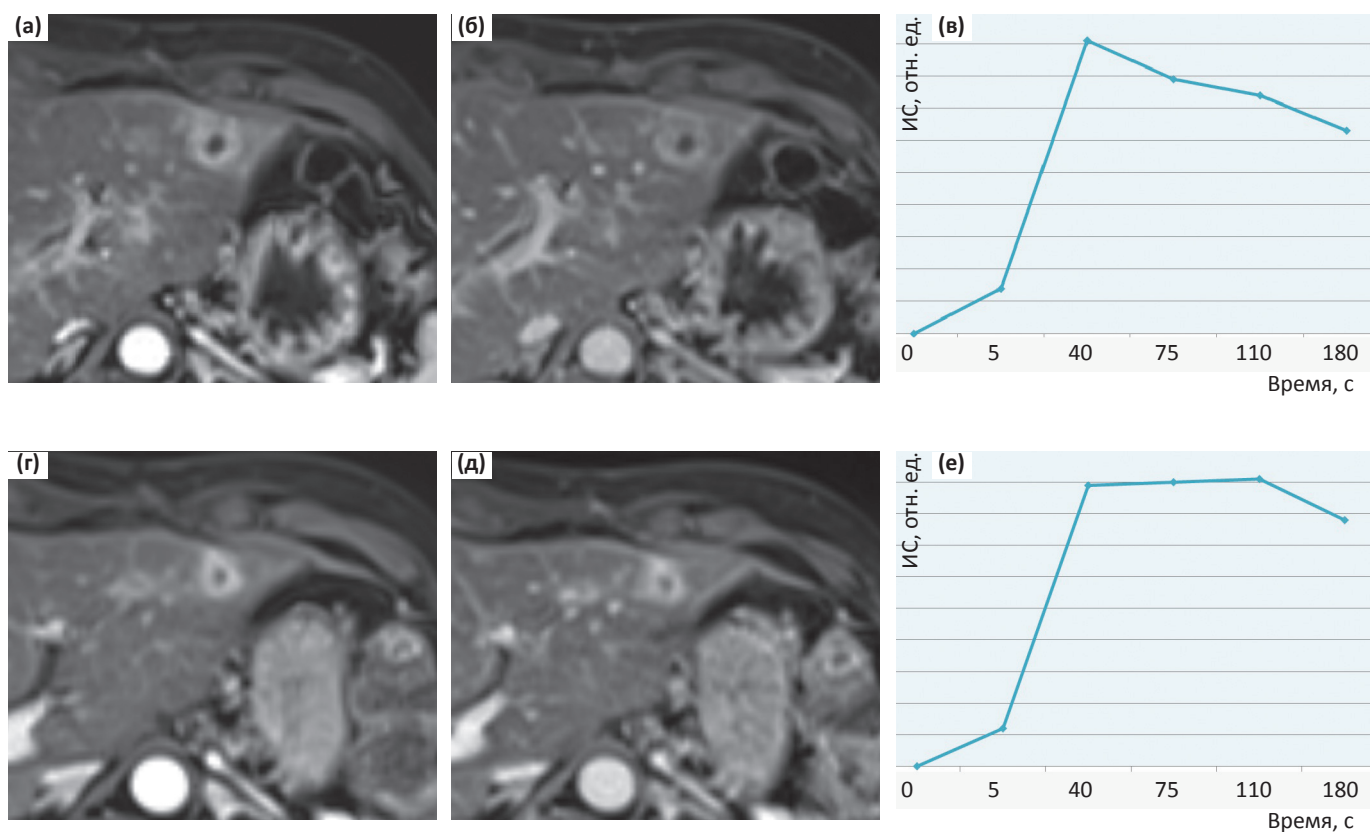


Рис. 3. Увеличение времени вымывания контрастного препарата солидным компонентом метастаза нейроэндокринной опухоли после ТАХЭ. (а) – МРТ органов брюшной полости T_1 -ВИ VIBE FS в аксиальной проекции в портоvenозную фазу контрастного усиления до ТАХЭ; (б) – МРТ органов брюшной полости T_1 -ВИ VIBE FS в аксиальной проекции в отсроченную фазу контрастного усиления до ТАХЭ; (в) – график изменения ИС солидного компонента метастаза нейроэндокринной опухоли на T_1 VIBE FS после введения МРКС (ось x – время от введения МРКС, ось y – ИС в ROI в солидном компоненте метастаза) до ТАХЭ; (г), (д), (е) – то же самое после ТАХЭ соответственно

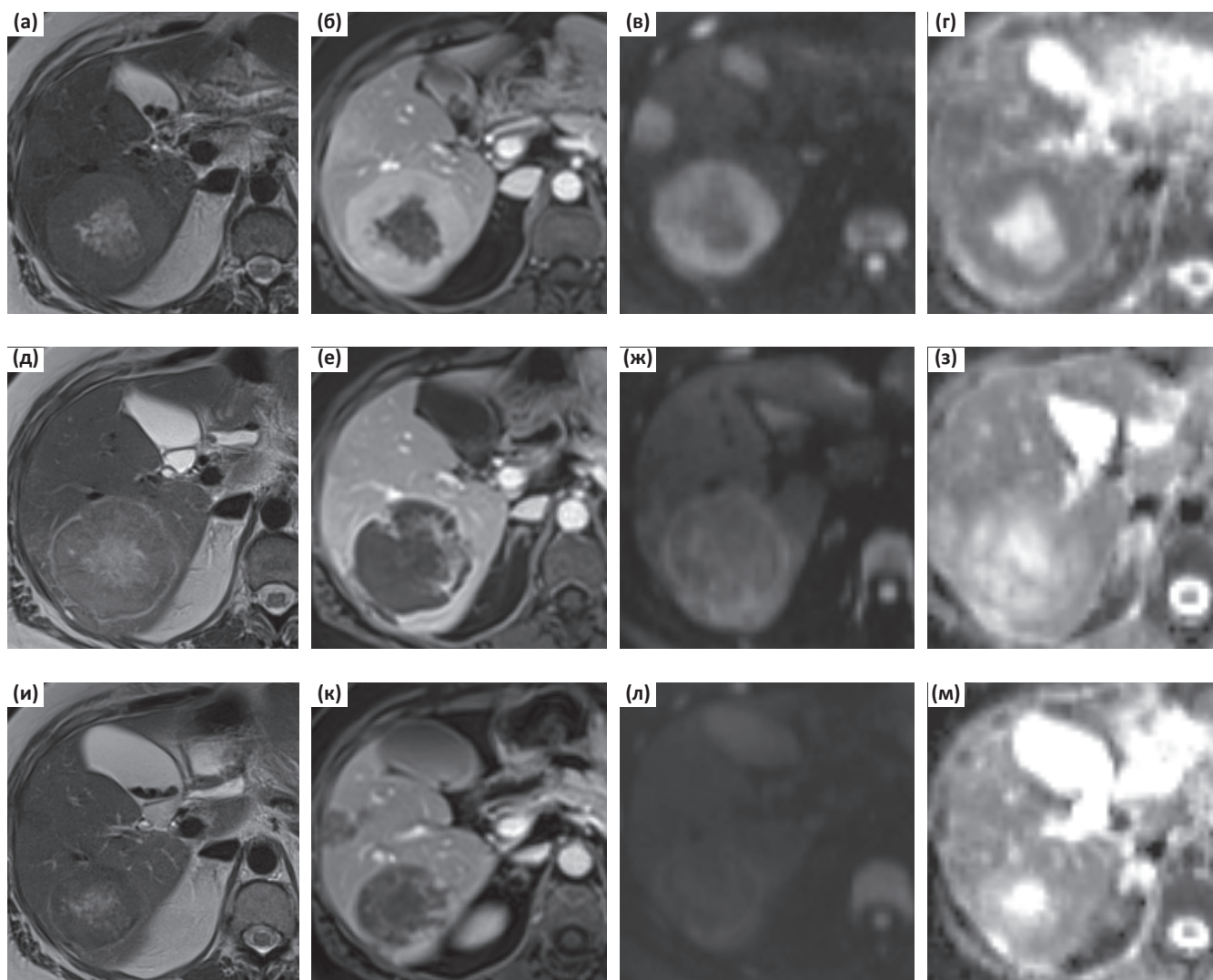


Рис. 4. МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции.
(а) – T_2 -ВИ BLADE до ТАХЭ; (б) – T_1 -ВИ VI BE FS в портоинозную фазу контрастного усиления до ТАХЭ; в – ДВИ ($b = 800$) до ТАХЭ; г – ИКД-карта до ТАХЭ; (д, е, ж, з) – через 10 сут после ТАХЭ соответственно; и, к, л, м – через 7 нед после ТАХЭ соответственно

очагах были более выражены, чем после повторных вмешательств.

Данный эффект можно объяснить влиянием объёма внеклеточного внесосудистого пространства, где происходит накопление МРКС, на скорость его вымывания из ткани. Чем он больше, тем больше времени требуется для возвращения контрастного вещества в сосудистое русло. После ТАХЭ, помимо снижения кровотока в опухолевой ткани, в ответ на ишемию развиваются некротические изменения, сопровождающиеся разрушением клеточных стенок и соответственно нарастанием объёма интерстициального пространства, что в совокупности приводит к увеличению времени вымывания МРКС, которое мы наблюдали. Такой тип ответа

опухолевой ткани на лечение был описан в отношении некоторых злокачественных заболеваний [17]. Кроме того, в литературе встречаются данные об увеличении времени вымывания МРКС участками ранних фиброзных изменений, возникающих в опухолевой ткани на фоне лечения [18].

Таким образом, снижение интенсивности накопления МРКС в артериальную и венозные фазы по сравнению с данными исследования, выполненного до лечения, позволяет косвенно судить о степени некротических изменений, произошедших в солидной части метастазов.

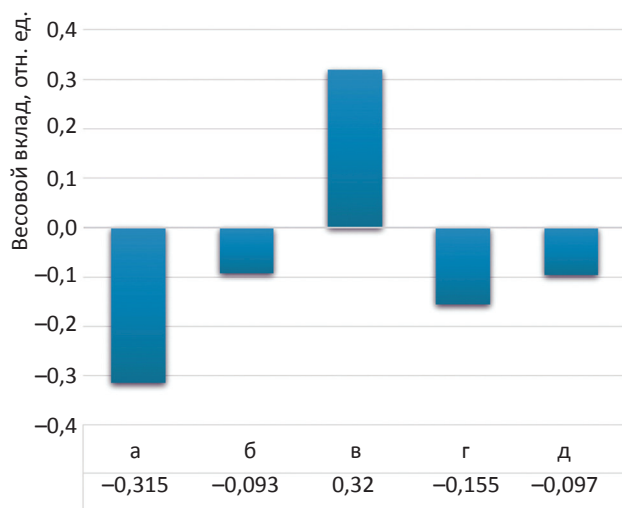


Рис. 5. Весовые вклады (F) регрессионного анализа факторов по критерию «изменение размеров солидного компонента целевых очагов»: (а) – значение ИКД; б – СО на ИКД-картах; (в) – накопление МРКС в артериальную фазу; (г) – вымывание МРКС; (д) – СО ИС на T_1 -ВИ в портоинозную фазу контрастного усиления. отн. ед. – условные единицы, эквивалентные единицам размерности критерия

Клинический пример

Пациентке 48 лет, страдающей НЭО тонкой кишки с множественными биллобарными печёночными метастазами, была проведена ТАХЭ печени. По данным МРТ, через 10 сут после процедуры размеры узлов существенно не изменились, однако наблюдалось снижение степени накопления МРКС во все фазы контрастного усиления, снижение ИС на ДВИ ($b = 800$) и увеличение значения ИКД в солидной части метастазов. При исследовании через 7 нед после ТАХЭ размеры метастазов уменьшились (рис. 4). Таким образом, в данном примере изменение ИКД и степени накопления МРКС оказались более ранними показателями эффективности ТАХЭ, чем размеры образования.

Регрессионный анализ

Регрессионный анализ оценки значимости динамики ИКД, неоднородности на T_1 -ВИ в портоинозную фазу контрастирования и на ИКД-картах, степени накопления и скорости вымывания МРКС по критерию «изменение размеров солидного компонента целевых очагов» позволяет получить весовую функцию высокой адекватности реальной зависимости ($F / F_{кр} = 0,528 / 1,5$), при $n = 38$ с ошибкой всего 32 % от критического значения ошибки по критерию Фишера. Наибольший положительный вклад (+0,32 у.е.) приходится на фактор накопления МРКС в артериальную фазу; наибольший отрицательный вклад (-0,315 у.е.) приходится на значение ИКД; вклады факторов вымывания МРКС (-0,155 у.е.), СО ИС на T_1 -ВИ

в портоинозную фазу (-0,097 у.е.) и СО на ИКД-картах (-0,093 у.е.) имеют отрицательный характер и не превышают 50 % и 30 % соответственно от максимальных значений. Таким образом, наиболее значимыми факторами, связанным с уменьшением солидного компонента опухоли, являются увеличение ИКД и снижение степени накопления МРКС в артериальную фазу контрастирования (рис. 5).

Для исключения влияния вероятных изменений паренхимы печени, которая использовалась для нормирования ИС на T_1 -ВИ, после ТАХЭ на результаты исследования, был проведён анализ её ИС до и после интервенционного вмешательства по отношению к ИС правых паравerteбральных мышц. Результаты показали отсутствие каких-либо значимых изменений ИС паренхимы печени.

Заключение

В настоящий момент для наблюдения за пациентами после ТАХЭ чаще всего применяются произвольно принятые в конкретной клинике промежутки времени, которые могут являться слишком длительными в случае быстро растущих очагов и, наоборот, недостаточно короткими для больных с медленно увеличивающимися опухолями. В работе показано, что ТАХЭ печени приводит к уменьшению размеров метастазов НЭО, толщины солидного компонента узлов по периферии зон некротических/фиброзных изменений, а также повышению

ИКД, снижению накопления МРКС в артериальную и портовенозную фазы контрастирования, увеличению времени вымывания МРКС и степени неоднородности на T_1 -ВИ в портовенозную фазу контрастного усиления и на ИКД-картах в солидной части целевых очагов. Положительными прогностическими факторами, связанными со временем до прогрессирования, являются: снижение накопления МРКС в портовенозную фазу, повышение ИКД и степени его неоднородности. Таким образом, используя в дальнейшем данные по изменению не только размеров узла, но и его структуры, мы сможем более точно спрогнозировать время до прогрессирования заболевания и персонализировано подойти к определению интервалов наблюдения за пациентами.

Список литературы

1. Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) // *Gut*. 2012. Vol. 61. № 1. P. 6–32.
2. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Виршке Э.Р. Возможности интервенционных радиологических технологий в лечении больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени // В кн. «Нейроэндокринные опухоли: общие принципы диагностики и лечения». Под ред. Горбуновой В.А. – М.: Кодекс. 2015. С. 280–294.
3. Basuroy R., Srirajaskanthan R., Ramage J.K. A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumour liver metastases // *Int. J. Hepatol*. 2012. DOI: 10.1155/2012/819193.
4. Kamel I.R., Liapi E., Reyes D.K. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging // *Radiology*. 2009. Vol. 520. № 2. P. 466–473.
5. Ueda Y., Toyama H., Fukumoto T. et al. Prognosis of patients with neuroendocrine neoplasms of the pancreas according to the world health organization 2017 classification // *JOP*. 2018. № 1. P. 366–370.
6. Therasse P., Eisenhauer E.A., Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 8. P. 1031–1039.
7. Liapi E., Georgiades C.S., Bluemke D.A. et al. Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transcatheter arterial chemoembolization // *AJR*. 2008. Vol. 190. № 1. P. 67–73.
8. Sahu S., Scherthaner R., Ardon R. et al. Imaging biomarkers of tumor response in neuroendocrine liver metastases treated with transarterial chemoembolization: can enhancing tumor burden of the whole liver help predict patient survival? // *Radiology*. 2017. Vol. 283. № 3. P. 883–894.
9. Lencioni R., Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for hepatocellular carcinoma // *Semin. Liver Dis*. 2010. Vol. 30. № 1. P. 52–60.
10. Cuneo K.C., Chenevert T.L., Ben-Josef E. et al. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer // *Transl. Oncol*. 2014. Vol. 7. № 5. P. 644–653.
11. Thoeny H.C., Ross B.D. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010. Vol. 32. № 1. P. 2–16.
12. Ellingson B.M., Malkin M.G., Rand S.D. et al. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010. Vol. 31. № 3. P. 538–586.
13. Yu J.I., Park H.C., Lim D.H. et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2014. Vol. 89. № 4. P. 814–835.
14. Lang P., Wendland M.F., Saeed M. et al. Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging // *Radiology*. 1998. Vol. 206. № 4. P. 227–262.
15. Hamstra D.A., Chenevert T.L., Moffat B.A. et al. Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 16759–16764.
16. Dalah E., Erickson B., Oshima K. et al. Correlation of ADC with pathological treatment response for radiation therapy of pancreatic cancer // *Transl. Oncol*. 2018. Vol. 102. № 2. P. 391–398.
17. Комяков А.В., Мищенко А.В., Петрова А.С. и соавт. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2015. Т. 12. № 4. С. 65–69.
18. Крейнина Ю.М., Нуднов Н.В., Аксенова С.П. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза в уточняющей диагностике и мониторинге брахитерапии опухолей влагалища // *Трудный пациент*. 2016. Т. 14. № 2–3. С. 16–22.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

MRI-Assessment of Liver Transarterial Chemoembolization Response in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors

M.G. Lapteva, O.N. Sergeeva, M.A. Shorikov, D.Yu. Frantsev, E.A. Kolosov, E.A. Kolobanova, E.R. Virshke, B.I. Dolgushin

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

Abstract

Purpose: Standard liver transarterial chemoembolization (TACE) response evaluation criteria are based on lesion and necrotic areas sizes, however, in the particular case of metastatic neuroendocrine tumor (mNET) these criteria lack accuracy and prognostic significance; so additional MRI parameters are proposed in the paper for TACE efficiency assessment in these patients.

Material and methods: 31 liver mNET patients that undergone 61 TACE procedures were enrolled in the study. 108 MRI studies performed 3–86 days before (median – 28 days) and 17–108 days (median – 54 days) after TACE were analyzed. We acquired diffusion weighted images (DWI) with maps of apparent diffusion coefficient (ADC), T_1 -weighted images (T_1 -WI) fat-saturated (FS) before i.v. contrast injection and after on arterial, portal and delayed phases. TACE effect was estimated according to RECIST 1.1 (2008). Before and after TACE, we measured: maximum necrotic/fibrotic zone diameter and solid component thickness on its periphery at the largest targeted lesion, ADC and its standard deviation (SD) in the tumor solid component; MR contrast agent (MRCA) uptake dynamics and signal intensity (SI) SD on T_1 -WI FS on portal phases at same regions.

Results: TACE effect was evaluated according to RECIST 1.1 as progressive disease in 4 (6.8 %), stabilization in 54 (88.4 %) and partial response in 3 (4.9 %) patients. The diameter of the fibrotic/necrotic areas after TACE demonstrated no changes, but thickness of the solid component on the periphery of the fibrotic/necrotic areas decreased significantly. ADC values and its SD increased, lesion MRCA accumulation on arterial and portal phase decreased, lesion MRCA wash-out time and SI SD on T_1 -WI FS on portal phase increased in solid portions of mNETs after TACE. Positive prognostic factors associated with the time to progression were an increase in ADC values and its SD, a decrease in MRCA accumulation on portal phase.

Conclusion: Mentioned above parameters may be useful for increasing the predictive value of MRI-assessment of TACE response in patients with liver mNETs and for determining the intervals of post-TACE MRI follow-up schedule.

Key words: *magnetic resonance imaging, transarterial chemoembolization, liver metastases, evaluation of treatment effect, neuroendocrine tumors*

РЕНТГЕНОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ

А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина, Л.Е. Ротобельская, А.К. Валиев, К.А. Борзов, Э.Р. Мусаев

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

Реферат

Изучены данные рентгенографии 106 позвонков с патологическими переломами. Чувствительность метода составляет 92,9 %. Это указывает на высокую точность рентгенографии в определении группы с переломами позвонков на фоне остеопороза. Показатель специфичности ниже и составляет 81 %, что свидетельствует об ограничениях данного метода в определении группы с переломами на фоне опухолевого поражения.

Ключевые слова: патологические переломы позвонков, рентгенография, весовые коэффициенты информативности, решающее правило диагностики

Введение

Большинство патологических компрессионных переломов позвонков имеет доброкачественную природу и чаще обусловлено остеопорозом [1]. При этом их распространенность увеличивается с возрастом и коррелирует со снижением минеральной плотности костной ткани. Второй по частоте причиной развития патологических переломов позвонков является опухолевое поражение. По данным некоторых авторов, наиболее часто в кости метастазирует рак молочной железы (72 %), предстательной железы (87 %), щитовидной железы (50 %), легкого (31 %) и почки (37 %). Поражение костной системы при миеломной болезни встречается в 70–95 % случаев [2]. Компрессия спинного мозга обусловлена метастазами рака молочной железы, предстательной железы, легкого в 15–20 % случаев (для каждой нозологии), а метастазами рака почки и поражением позвоночника при лимфоме и миеломной болезни – в 5–10 % [3]. У 20 % больных онкологическое заболевание манифестировалось неврологическим дефицитом вследствие метастатического поражения позвоночника.

Активное применение методов визуализации переломов позвонков началось с появле-

нием рентгенографии еще в 1929 г. Это было обусловлено, в первую очередь, необходимостью выбора тактики лечения. С развитием как хирургических, так и консервативных методов лечения онкологических заболеваний и появлением возможности продления жизни пациентов даже с IV стадией болезни, возросла необходимость в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков. Особое место занимают пациенты с уже подтвержденным онкологическим диагнозом, у которых необходимо исключить метастатическое поражение костной системы. Активное применение лучевой терапии, гормональной терапии в плане комплексного лечения таких больных может, в свою очередь, приводить к развитию вторичного остеопороза и, как следствие, к патологическим переломам на его фоне. В связи с этим методы лучевой диагностики приобретают особую актуальность в решении вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Рентгенография была первым методом лучевой диагностики, с помощью которого выявляли патологические переломы позвонков. Очаг литической деструкции может быть выявлен при рентгенологическом исследовании, если его размер более 1 см в диаметре, а плотность костной ткани в указанном очаге снижена

не менее чем на 50 %. Поскольку рентгенологический метод не во всех случаях способен четко определить перестройку костной структуры, были выработаны косвенные признаки «злокачественного» перелома. Локализация перелома выше позвонка Th7 в большей степени свидетельствует об опухолевом характере перелома [4]. Другим признаком злокачественного характера перелома является тип деформации позвонка. Считается, что для «опухолевого» перелома характерна задняя клиновидная деформация, в то время как для «остеопорозного» – передняя клиновидная или деформация по типу «рыбьего» позвонка [4]. Еще один симптом, предполагающий доброкачественную этиологию перелома, предложен Maldague et al в 1978 г. [5]. Он характеризуется скоплением газа внутри тела поломанного позвонка («внутрипозвонковый вакуум-симптом») и коррелирует с ишемическими нарушениями, которые препятствуют репаративным процессам.

По результатам исследования, проведенного в 1986 г., выявлено, что основным дифференциально-диагностическим критерием этиологии перелома являлся вид деформации замыкательных пластин тел позвонков. Для «остеопорозных» переломов характерен диффузно-вогнутый вид деформации как верхней, так и нижней замыкательной пластин. Это обусловлено равномерным снижением минеральной плотности костной ткани всего позвонка и распределением осевой нагрузки. Для переломов на фоне опухолевого поражения характерен как диффузно-, так и фокально-угловой вид деформации замыкательных пластин. Такой вид деформации, вероятнее всего, связан с локальным субхондральным обеднением костной ткани за счет метастатического поражения [6].

Ряд опухолевых процессов, например миелома, могут сопровождаться остеопорозом, а некоторые виды противоопухолевого лечения (гормонотерапия) способны приводить к его развитию.

Таким образом, стандартную рентгенографию следует в большей степени рассматривать как метод скрининга для выявления переломов позвонков с последующей уточняющей диагностикой с помощью более информативных методов исследования. Однако данный метод не те-

ряет своей актуальности в связи с его высокой доступностью, следовательно, целесообразно оценить возможности рентгенографии в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков.

Материал и методы

В базу данных были включены сведения о 87 больных. Все пациенты обследованы в отделе лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Значительно преобладали пациенты женского пола в соотношении 2,1:1. Их количество составило 59 пациенток, мужского пола – 28 чел. Возраст больных варьировал в пределах от 19 до 81 года. В изучаемой группе преобладали больные в возрасте 48–69 лет. Средний возраст составил 56 лет.

В общей сложности у 87 больных было выявлено 154 позвонка с патологическими переломами. Наиболее часто переломы позвонков локализовались в грудном отделе позвоночника – 83 перелома (54 %), затем следовали поясничный отдел – 62 перелома (40 %), шейный отдел – 7 (5 %), крестцовый отдел – 2 (1 %). 23 перелома (15 %) локализовались выше позвонка Th7, 131 (85 %) – с уровня позвонка Th7 и ниже. У 83 пациентов (95 %) в анамнезе имелось онкологическое заболевание. 4 (5 %) пациента были без онкологического анамнеза. У 24 (28 %) больных в анамнезе имелаась неадекватная травма (падение с высоты собственного роста, повышенная осевая нагрузка), у 63 (72 %) пациентов анамнестических указаний на травму не выявлено.

С целью верификации диагноза 51 (59 %) больному проведена трепанобиопсия позвонка или паравертебрального внекостного компонента. У 36 (41 %) пациентов диагноз подтвержден динамическим наблюдением в течение не менее 6 месяцев.

По результатам проведенного гистологического исследования и динамического наблюдения остеопороз был причиной переломов 49 позвонков (32 %), опухолевое поражение – 105 позвонков (68 %), из них 101 позвонок – на фоне первичной или метастатической зло-

качественной опухоли, 4 позвонка – на фоне гемангиом.

Из 154 позвонков с патологическими переломами в анализ результатов рентгенографии были включены данные 106 позвонков. Группа переломов позвонков на фоне остеопороза – 37 позвонков (35 %). Позвонков с переломами на фоне опухолевого поражения было 69 (65 %).

Для анализа использовались данные, полученные на аппарате Siemens Siregraph с выполнением планарной рентгенографии в двух проекциях, в ряде случаев дополненной линейной томографией.

Для анализа были отобраны следующие семиотические признаки:

- влияние позвонка с патологическим переломом на общую статику позвоночника;
- степень снижения высоты тела позвонка по *genant*;
- вид деформации тела позвонка;
- вертикальная исчерченность тела позвонка («рубашка регбиста», симптом «вельвета»);
- распространенность вертикальной исчерченности по позвоночнику;
- симптом «горошка» в поломанном позвонке;
- распространенность симптома «горошка» по позвоночнику;
- снижение плотности во всех позвонках;
- уплотнение костной структуры под замыкающей пластиной поломанного позвонка;
- внутривertebral «вакуум»-феномен тела поломанного позвонка;
- «вакуум»-феномен смежных межпозвоночных дисков;
- истончение коркового слоя тела позвонка;
- разрушение коркового слоя тела позвонка;
- вздутие коркового слоя тела позвонка;
- литическая деструкция в пораженном позвонке;
- смешанная деструкция в пораженном позвонке;
- пластическая деструкция в пораженном позвонке;
- ячеистая деструкция в пораженном позвонке;
- распространение деструкции на задний комплекс позвонка;
- очаги деструкции в других позвонках (без переломов);
- состояние позвоночного канала;

- состояние межпозвоночных отверстий;
- линия перелома тела позвонка;
- наличие внекостного компонента;
- наличие костных отломков;
- характер границ деструкции;
- размеры деструкции (литической, смешанной);
- распространение опухоли на смежные позвонки.

Для обработки признаков лучевой диагностики патологических переломов позвонков был применен пакет программ «АСТА», созданный в лаборатории медицинской кибернетики НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для оценки медико-биологических данных. С помощью этих программ были проведены: бинарная статистика с вычислением коэффициентов Стиюдента, анализ на основании тестов хи-квадрат и точного критерия Фишера. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника–Червоненкиса. Многофакторный анализ клинко-лучевых признаков состоял в построении решающих правил по методу Байеса на основе различных наборов признаков. При многофакторном анализе каждый признак приобретал весовой коэффициент информативности (ВКИ), который определялся частотой встречаемости данного признака в группах остеопорозных и опухолевых переломов позвонков. В последующем на основании совокупности признаков с их ВКИ создавалось решающее правило дифференциальной диагностики.

Диагностическую точность рентгенографии в группах с переломами позвонков на фоне остеопороза и на фоне опухолевого поражения оценивали с помощью показателей чувствительности, специфичности и точности, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов.

Чувствительность в контексте данного исследования – это способность метода выявлять группу с остеопорозными переломами позвонков:

$$Ч (\%) = \frac{ИПР}{ИПР+ЛОР} \times 100. \quad (1)$$

Специфичность в контексте данного исследования – это способность метода выявлять группу с опухолевыми переломами позвонков:

$$С (\%) = \frac{ИОР}{ИОР+ЛПР} \times 100. \quad (2)$$

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР):

$$\text{ПЦПР (\%)} = \frac{\text{ИПР}}{\text{ИПР} + \text{ЛПР}} \times 100. \quad (3)$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР):

$$\text{ПЦОР (\%)} = \frac{\text{ИОР}}{\text{ИОР} + \text{ЛОР}} \times 100. \quad (4)$$

Точность – степень близости полученного результата к принятому опорному значению (в данном исследовании – к 100 %).

$$\text{T (\%)} = \frac{\text{ИОР} + \text{ИПР}}{\text{Общее количество наблюдений}} \times 100. \quad (5)$$



Рис. 1. Стандартная рентгенография. Больная И., 75 лет. Рак молочной железы. Направительный диагноз: Метастатическое поражение позвонка L2? Патологический перелом. Заключение решающего правила: Патологический перелом тела позвонка L2 на фоне остеопороза. Тело позвонка L2 с патологическим переломом 2 степени (+13) и деформацией по типу «рыбьего позвонка» (+72). Признаков разрушения коркового слоя (+45), наличия литической (+67) или смешанной (+61) деструкции не выявлено. Поражения заднего комплекса (+108) и очагов деструкции в других позвонках зоны исследования (+58) не выявлено. Позвоночный канал (+61) и межпозвонковые отверстия (+55) интактны. Определяется диффузное снижение плотности всех позвонков в зоне исследования (+71). Сумма ВКИ решающего правила составила (+611), и она больше порогового значения, что позволяет отнести его в группу переломов на фоне остеопороза. Данный случай является истинно-положительным результатом

Результаты

Для разработки семиотики стандартной рентгенографии для дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых деформаций проанализированы данные по 106 позвонкам с патологическими переломами. Из них – 37 остеопорозного характера (35 %) и 69 опухолевого (65 %) (см. рис. 1 и 2).

Для создания решающего правила в обучающую выборку были включены данные 71 по-



Рис. 2. Стандартная рентгенография. Больной К., 66 лет. Рак почки.

Направительный диагноз: Метастатическое поражение Th11 позвонка? Патологический перелом. Заключение решающего правила: Патологический перелом на фоне опухолевого поражения. Тело позвонка Th11 с патологическим переломом 2 степени (+13) и передней клиновидной деформацией (+66). В теле указанного позвонка определяется зона литической деструкции (–236) с разрушением коркового слоя (–224), которая имеет четкие контуры (–149) и занимает половину тела позвонка (–232). Состояние позвоночного канала оценить затруднительно (–106), межпозвонковые отверстия интактны (+55). Очаги деструкции в других позвонках зоны исследования не определяются (+58). Сумма ВКИ решающего правила составила (–755), и это меньше порогового значения, что позволяет отнести его в группу переломов на фоне опухолевого поражения. Данный случай является истинно-отрицательным результатом

звонка с патологическими переломами. Из них – 24 остеопорозного характера и 47 опухолевого. Из 30 указанных выше признаков, нами отобраны 13 наиболее информативных, на основе которых было сформировано решающее правило. Пороговое значение разграничения групп позвонков с опухолевыми и неопухолевыми пе-

реломами составило 0. Признаки, характерные для группы позвонков с опухолевыми переломами, имеют значение меньше порогового (<0), а для группы позвонков с неопухолевыми переломами больше или равное пороговому (≥ 0).

Как показано в табл. 1, для группы позвонков с патологическими переломами на фоне

Таблица 1

Признаки рентгенографии с весовым коэффициентом информативности

Позвонки с опухолевыми переломами	Признак	Позвонки с неопухолевыми переломами
Степень снижения высоты тела позвонка по Genant et al.		
	1 степень	+49
	2 степень	+13
-121	3 степень	
-40	Невозможно оценить	
Вид деформации тела позвонка		
	Передняя клиновидная	+66
	Задняя клиновидная	+3
	«Рыбий» позвонок	+72
	Crush-деформация	+65
-11	Смешанная	
-182	Боковая	
-136	Vertebra plana	
-55	Невозможно оценить	
Вертикальная исчерченность («рубашка регбиста», «симптом» вельвета) выявляется		
	Во всех позвонках	+61
	Только в пораженном позвонке	+46
-95	Не выявляется	
	Невозможно оценить	+6
Снижение плотности (во всех позвонках)		
	Да	+71
-201	Нет	
-22	Невозможно оценить	
Разрушение коркового слоя пораженного позвонка		
-224	Да	
	Нет	45
-107	Невозможно оценить	
Литическая деструкция в пораженном позвонке		
-236	Да	
	Нет	+67
-143	Невозможно оценить	

Позвонки с опухолевыми переломами	Признак	Позвонки с неопухолевыми переломами
Смешанная деструкция в пораженном позвонке		
-115	С преобладанием пластического компонента	
-115	С преобладанием литического компонента	
-64	В равной степени	
	Нет	+61
-93	Невозможно оценить	
Распространение деструкции на задний комплекс позвонка		
-253	Одностороннее	
-115	Двухстороннее	
	Не изменен	+108
-161	Невозможно оценить	
Очаги деструкции в других позвонках (без переломов)		
-271	Да	
	Нет	+58
-161	Невозможно оценить	
Состояние позвоночного канала на уровне перелома		
	Интактен	+61
-217	Сужен	
-106	Невозможно оценить	
Состояние межпозвонковых отверстий на уровне перелома		
	Интактны	+55
-114	Сужены	
-143	Невозможно оценить	
Наличие костных отломков		
-47	Да	
	Нет	+30
-56	Невозможно оценить	
Характер границы деструкции		
	Границы не определяются	+206
-238	Определяются нечетко	
-149	Четкие	
	Склерозированные	+45
	«Фестончатые»	+45
-127	Невозможно оценить	
Размеры деструкции		
-195	Все тело позвонка	
-232	½ тела позвонка	
-134	2/3 тела позвонка	
-65	Множественные очаги в одном позвонке	
	Не определяется	+206
-98	Нельзя оценить	

остеопороза наибольшей информативностью обладал признак отсутствия деструкции в теле позвонка с патологическим переломом при ВКИ = +206. Далее в порядке убывания информативности следовали: неизмененный задний комплекс позвонка с патологическим переломом (+108), деформация по типу «рыбьего позвонка» (+72), снижение плотности костной ткани во всех позвонках зоны исследования (+71), отсутствие литической деструкции в теле позвонка с патологическим переломом (+67), передняя клиновидная (+66) и crush – деформация (+65) тела позвонка с патологическим переломом. Одинаковыми ВКИ (+61) обладали признаки: вертикальная исчерченность во всех позвонках зоны исследования, интактный позвоночный канал, отсутствие смешанной деструкции. Наименее информативным признаком оказался задний клиновидный вид деформации с ВКИ (+3).

Для группы позвонков с патологическими переломами на фоне опухолевого поражения наибольшей информативностью обладал признак наличия очагов деструкции в других позвонках при ВКИ = –271. Далее в порядке убывания информативности следовали: одностороннее распространение деструкции на задний комплекс позвонка (–253), нечеткие границы деструкции (–238), выявление литической деструкции в позвонке с патологическим переломом (–236), размеры деструкции более половины тела позвонка (–232), разрушение коркового слоя позвонка (–224), сужение позвоночного канала (–217), отсутствие снижения плотности костной ткани всех позвонков в зоне исследования (–201). Наименее информативным признаком оказался смешанный тип деформации

(–11). Обращает на себя внимание тот факт, что практически во всех случаях, когда невозможно оценить признак за счет объективных ограничений, данная градация принимает отрицательное значение ВКИ и может достигать (–161), что способствует отнесению объекта в группу опухолевых переломов.

Для уточнения информативности решающего правила сформирована экзаменационная выборка, которая включала в себя данные для 35 позвонков с патологическими переломами. Из них 13 позвонков с переломами остеопорозного характера и 22 – опухолевого.

Параметры информативности обучающей и экзаменационной выборок представлены в табл. 2.

Как показано в табл. 2, показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов в обучающей и экзаменационной выборках сопоставимы между собой. Чувствительность метода составила 92,9 %, специфичность 81 %.

Обсуждение

Следует отметить, что показатель чувствительности выше показателя специфичности, что указывает на более высокую информативность рентгенографии в выявлении группы позвонков с патологическими переломами на фоне остеопороза. Более низкий показатель специфичности, т.е. недостаточная способность данного метода выявлять группу позвонков с патологическими переломами на фоне опухолевого поражения, можно объяснить рядом причин.

Таблица 2

Показатели информативности стандартной рентгенографии

Показатель	Обучающая выборка, %	Экзаменационная выборка, %
Чувствительность	92,9	92,8
ПЦПР	74,5	76,5
Специфичность	81	80,9
ПЦОР	96,3	94,4
Точность	85,7	85,7

Необходимо учитывать ограничение возможностей рентгенографии за счет суммации изображений, т.е. наложения легочного рисунка при исследовании грудного отдела позвоночника, наложения кишечного содержимого и газа при исследовании поясничного отдела позвоночника. В связи с этим возможность выявления очагов менее 1 см в диаметре значительно затруднена. Также необходимо учитывать, что на фоне общего снижения плотности костной ткани рентгенологически выявить литическую деструкцию крайне сложно из-за отсутствия элемента сравнения. В нашем исследовании гиподиагностика позвонков с патологическими переломами на фоне опухолевого поражения наблюдалась в случаях либо с множественными мелкими очагами, локализованными в позвонке с патологическим переломом, либо при тотальном поражении тела позвонка на фоне генерализованного остеопороза.

Вторая группа ошибок связана с отнесением позвонков с переломами на фоне гемангиом в группу неопухолевых деформаций. Это обусловлено отсутствием при данной патологии высокоинформативных признаков опухолевого характера перелома, таких как наличие очагов деструкции в других позвонках, распространения поражения на задний комплекс позвонка, нечеткой границы деструкции и литического ее характера.

При сравнении полученных результатов с данными литературы стоит отметить, что нами не было найдено работ с полноценным исследованием данного метода для определения его информативности в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков. При анализе отдельно взятых признаков выявлен ряд особенностей. В соответствии с Sartoris et al. [5], нами также не было выявлено достоверных различий в локализации опухолевых и остеопорозных переломов позвонков. И в том и в другом случае наиболее часто поражается грудной отдел позвоночника, что связано как с особенностями кровоснабжения, так и с распределением осевой нагрузки. По нашим данным,

так же как и по результатам Link et al. [4], для остеопорозного перелома характерна передняя клиновидная деформация либо деформация по типу «рыбьего» позвонка. При опухолевом переломе в настоящем исследовании наиболее часто наблюдается боковая клиновидная деформация либо *vertebra plana*, в то время как по данным литературы для него характерна задняя клиновидная деформация [4]. По результатам нашей работы симптом внутривертебрального «вакуум»-феномена оказался малоинформативным, что также не соответствует данным литературных источников [5].

Выводы

1. Возможности метода ограничены разрешающей способностью аппаратуры и форматом плоскостного изображения.

2. Рентгенография является информативным методом дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков: чувствительность 92,9 %, специфичность 81 %.

Список литературы

1. Flemming D.J. et al. Primary tumors of the spine // *Semin. Musculoskelet Radiol.* 2000. Vol. 4. № 3. P. 299–320.
2. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies // *Cancer Treat. Rev.* 2001. Vol. 27. P. 165–176.
3. Levack P., Graham J., Collie D. et al. Don't wait for the sensory level – listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. Scottish Cord Compression Study Group // *R. Coll. Radiol.* 2002. Vol. 14. P. 472–480.
4. Link T., Guglielmi G., van Kuijk C. et al. Radiologic assessment of osteoporotic vertebral fractures: diagnostic and prognostic implications // *Eur. Radiol.* 2005. Vol. 15. P. 1521–1532.
5. Maldague B.E., Henry M. et al. The intravertebral vacuum cleft: a sign of ischemic vertebral collapse // *Radiology.* 1978. Vol. 129. P. 23–29.
6. Sartoris D., Clopton P., Nemcek A. et al. Vertebral body collapse in focal and diffuse disease: patterns of pathologic processes // *Radiology.* 1986. Vol. 160. P. 479–483.

X-Ray Radiology in Differential Diagnostics of Pathological Vertebral Fractures

**A.S. Nered, N.V. Kochergina, A.B. Bludov, Ya.A. Shchipakhina, L.E. Rotobelskaya,
A.K. Valiev, K.A. Borzov, E.R. Musaev**

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

Abstract

Examination data of X-Ray of 106 pathological vertebral fractures were studied. The sensitivity of the method was 92.9 %. This indicates the high accuracy of X-Ray in determining the group with osteoporotic vertebral fractures. The specificity is lower and amounts 81 %, indicating the limitations of this method in determining the group with pathologic fractures on the background of the tumor lesion.

Key words: *pathological vertebral fractures, X-Ray, informative value index, decision rule of diagnostics*

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АНАТОМИИ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.М. Сниткин, В.Н. Шолохов, Г.Т. Синюкова, С.Н. Бердников,
М.С. Махотина, Р.К. Валиев**

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

Реферат

Цель: Оценка возможности проведения ультразвукового исследования (УЗИ) парастеральных лимфатических узлов у больных раком молочной железы (РМЖ), а также изучение ультразвуковой семиотики парастеральной области для улучшения результатов диагностики метастазов РМЖ.

Материал и методы: В исследование включено 35 пациенток в возрасте от 29 до 83 лет, из которых 22 первичные пациентки с диагнозом РМЖ и локализацией опухолей в центральных и медиальных отделах, и 13 пациенток, находящихся на динамическом наблюдении после ранее проведенного лечения по поводу РМЖ. Всем женщинам выполнено УЗИ, включающее осмотр молочной железы, подмышечных, подключичных и надключичных зон. Дополнительно всем пациенткам произведен осмотр парастеральной области и выполнена маммография в двух проекциях, так же проведена компьютерная томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастным усилением.

Результаты: Из 35 осмотренных пациенток, парастеральные лимфатические узлы визуализировались у 10 пациенток. У 4 пациенток имелось специфическое поражение лимфатических узлов, в том числе у 2 пациенток из группы первичных больных и у 2 пациенток из группы больных, находящихся на динамическом контроле после ранее проведенного лечения. У остальных 6 пациенток лимфатические узлы по результатам цитологии имели признаки неспецифической реактивной гиперплазии. Минимальный размер визуализированных лимфоузлов составил $4 \pm 0,5$ мм. Во всех случаях специфического поражения, по данным УЗИ, лимфоузел имел округлую форму, сниженную эхогенность, анатомические структуры лимфоузла не дифференцировались, в режиме эластографии сдвиговой волны (ARFI), имел жесткую консистенцию. У 6 пациенток с гиперплазией, лимфатические узлы имели плоскую, вытянутую форму, дифференцировка на анатомические структуры была сохранена, визуализировался ободок, центральный эхо-комплекс и ворота лимфатического узла, при оценке жесткости методом эластографии сдвиговой волны, лимфатические узлы имели мягкую консистенцию. По данным КТ в 25 случаях, когда лимфатические узлы не удалось визуализировать при УЗИ, они так же не были выявлены при КТ. По данным КТ, у 4 пациенток выявлены признаки специфического поражения лимфатического узла, округлая форма и интенсивное накопление контрастного препарата.

Ключевые слова: *ультразвуковая диагностика, рак молочной железы, парастеральная зона, лимфатические узлы*

Введение

Ультразвуковая диагностика парастеральной области не получила значимого освещения в профессиональной медицинской литературе. Имеется небольшое количество печатных работ на данную тематику. В клинической практике для оценки состояния органов грудной полости, в том числе парастеральной области, чаще всего используются лучевые методы диагностики, такие как рентгенография, компьютерная томо-

графия (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), а также менее применяемые методы – сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография [1].

Цель исследования состоит в оценке возможности проведения ультразвукового обследования парастеральных лимфатических узлов у больных РМЖ, а также изучение ультразвуковой семиотики парастеральной зоны для улучшения результатов диагностики метастазов РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включено 35 пациенток в возрасте от 29 до 83 лет, из которых 22 первичные пациентки с диагнозом РМЖ и локализацией опухолей в центральных и медиальных отделах, и 13 пациенток, находящихся на динамическом наблюдении после ранее проведенного лечения по поводу РМЖ. Всем женщинам выполнено УЗИ, включающее осмотр молочной железы, подмышечных, подключичных и надключичных зон. Дополнительно всем пациенткам произведен осмотр парастеральной области и выполнена маммография в двух проекциях, также проведена КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением. У всех больных диагноз верифицирован морфологически. УЗИ выполнялось на аппарате экспертного класса Siemens Acuson S2000 с использованием высокочастотных линейных датчиков частотой от 4 до 9 МГц. Маммографическое исследование проведено на аппаратах Siemens Mammomat 2000. При проведении КТ использовались аппараты Siemens Emotion 6 с введением контрастного препарата Омнипак (GE Healthcare). Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v.7.0, StatSoft Inc.

Нормальная топографическая анатомия окологрудной области

Парастеральная зона представляет собой щель треугольной формы, расположенная вдоль края грудины. Основание треугольника обращено к краю грудины, а вершина к месту перехода хрящевой части ребер в костную. Спереди она ограничена реберными хрящами и межреберными мышцами, выстланная фасциальной пластиной, а сзади – внутренней грудной фасцией и париетальной плеврой. Содержимым парастерального пространства являются внутренняя грудная артерия, внутренняя грудная вена (одна или две), лимфатические узлы и сосуды, окруженные жировой тканью [2]. Парастеральные лимфатические узлы располагаются по краю грудины в виде цепочки вдоль внутренних грудных артерий и вены, от первого

до пятого межреберья [3]. Количество лимфатических узлов в парастеральной зоне, обнаруженных в препаратах после расширенных мастэктомий, на каждой стороне составляет от 1 до 10 [4, 5]. Размер парастеральных лимфатических узлов колеблется в пределах от 1 до 10 мм, но могут достигать и до 20 мм в диаметре.

Ультразвуковая анатомия

Кожа при ультразвуковом исследовании имеет вид тонкой гиперэхогенной линейной структуры толщиной $2 \pm 0,7$ мм (рис. 1–5), которая визуализируется непосредственно под УЗ-датчиком [6, 7].

Под кожей (дермой) располагается подкожно-жировая клетчатка (ПЖК), пронизанная в верхних отделах коллагеновыми волокнами сетчатого слоя кожи, которые образуют обширную сеть, состоящую из широких петель заполненных дольками жировой ткани. На ультразвуковых томограммах ПЖК визуализируется в виде тканевой прослойки, состоящей из гипоехогенных долек, разделенных тонкими гиперэхогенными тяжами соединительной ткани (рис. 1–5) [6, 8].

Следующая анатомическая зона включает в себя несколько мышечных слоев. Характерной ультразвуковой картиной мышечного слоя при

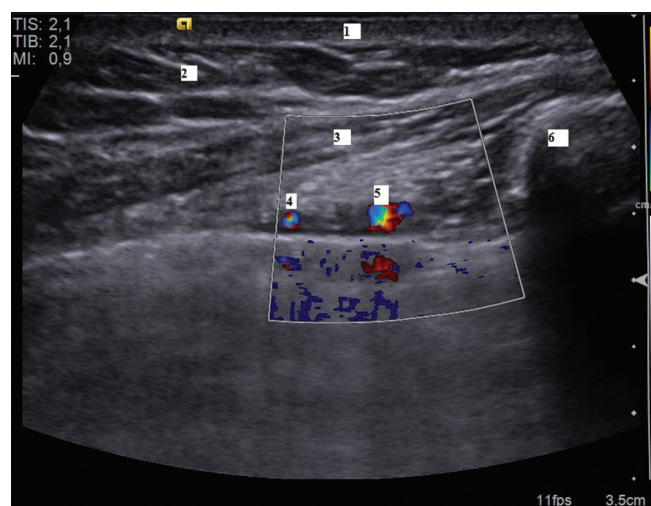


Рис. 1. Поперечное сканирование. 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – мышца (m. pectoralis major); 4 – внутренняя грудная вена; 5 – внутренняя грудная артерия; 6 – край грудины

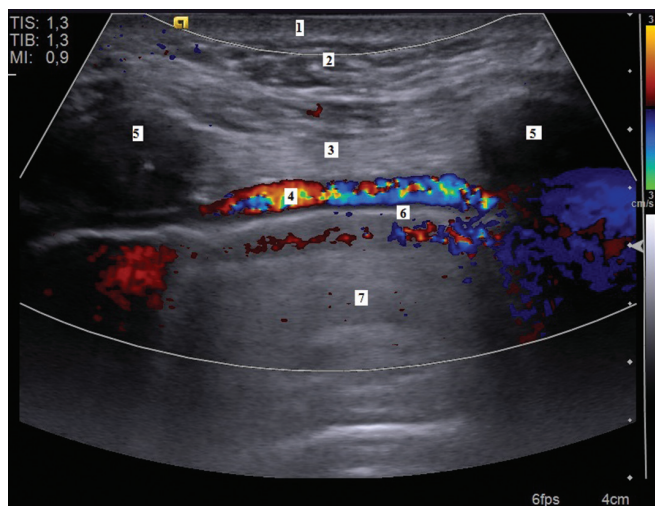


Рис. 2. Продольное сканирование. 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – мышцы (пучки межрёберных мышц) 4 – внутренняя грудная артерия; 5 – ребра; 6 – плевра; 7 – легкое

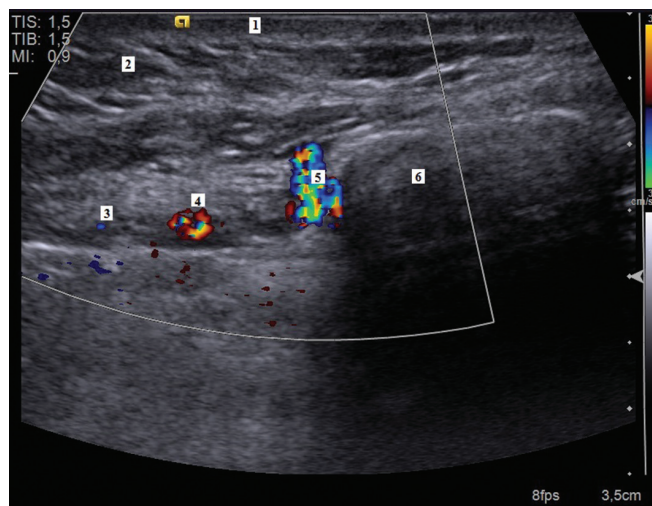


Рис. 3. Поперечное сканирование. 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – внутренняя грудная вена; 4 – внутренняя грудная артерия; 5 – прободающая ветвь внутренней грудной артерии; 6 – грудина; 7 – легкое

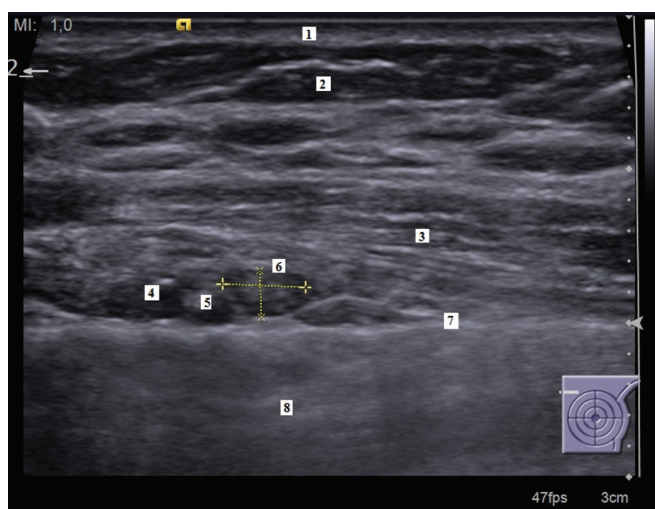


Рис. 4. Поперечное сканирование. 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – мышца (m. pectoralis major); 4 – внутренняя грудная артерия; 5 – внутренняя грудная вена; 6 – лимфатический узел сохранной структуры; 7 – плевра; 8 – легкое

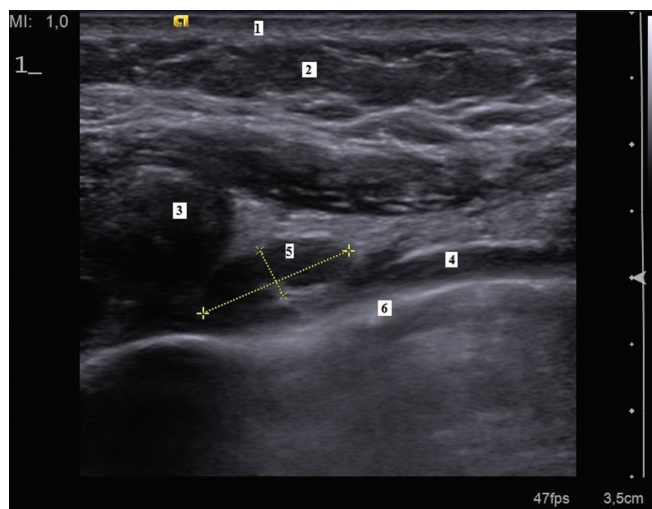


Рис. 5. Продольное сканирование. 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – ребро; 4 – внутренняя грудная артерия; 5 – лимфатический узел сохранной структуры; 6 – плевра

продольном сканировании является параллельное расположение гипоэхогенных волокон – мышечные пучки, разделенные тонкими гиперэхогенными линейными структурами – перимизием, являющимся стромой между пучками мышц [8–10]. В отличие от ПЖК, которая

при изменении плоскости сканирования практически не изменяет своих ультразвуковых характеристик, мышечная ткань при поперечном сканировании (относительно мышечных волокон), визуализируется в виде гипоэхогенного пласта с множественными гиперэхогенными

точечными включениями (рис. 1, 2, 4). На уровне I–V ребер (реже I–VI) от края грудины берет начало большая грудная мышца (*m. pectoralis major*) и поперечная мышца груди (*m. transverses thoracis*). В межреберных промежутках удается отчетливо визуализировать пучки наружной и внутренней межреберных мышц.

Под большой грудной мышцей располагаются ребра, которые визуализируются в виде анэхогенных овальных структур, позади которых формируется акустическая тень (рис. 2, 5). Семь верхних пар ребер прикреплены хрящами к грудины, однако первое ребро связано не суставом, а с помощью так называемого синхондроза. В толще реберных хрящей могут визуализироваться участки кальцификации, которые встречаются в норме, и их не следует рассматривать как проявление патологического процесса. Грудина – плоская кость, которая состоит из рукоятки, тела и мечевидного отростка. При УЗИ визуализируется как анэхогенное образование с эхо-тенью позади (рис. 1, 3). Рукоятка – самый широкий элемент грудины, она имеет выпуклую переднюю поверхность, по верхнему краю которой расположена яремная вырезка. К рукоятке прикрепляются реберные хрящи I пары ребер, а в месте соединения рукоятки и тела прикреплены реберные хрящи II пары. С помощью хряща к рукоятке прикреплено тело грудины. Передняя поверхность тела грудины слегка вогнута. Третьим структурным элементом грудины является мечевидный отросток, форма которого вариабельна.

Передняя грудная стенка двусторонне кровоснабжается внутренними грудными артерией и веной (*arteria at vena thoracica interna*). В межреберных промежутках, вдоль края грудины как при продольном, так и при поперечном сканировании довольно отчетливо удаётся визуализировать оба вышеупомянутых сосуда. Как правило, диаметр внутренней грудной артерии в 1,5–2 раза больше диаметра одноимённой вены. В межреберных промежутках по краю грудины визуализируются перфорантные ветви внутренней грудной артерии (рис. 1–5).

Лимфатические узлы грудной полости разделяют на 2 группы: пристеночные, располагающиеся по внутренней поверхности грудной стенки вдоль плевры (межреберные, парастеральные, плевральные), и органные или вис-

церальные, расположенные парабронхиально около пищевода, парааортально, перикардially. Парастеральные или окологрудинные лимфатические узлы (*nodi lymphatici parasternales*), располагаются по ходу *a. thoracica interna* и тесно прилежат к последней. В парастеральный коллектор лимфоотток происходит преимущественно из центральных и медиальных отделов молочной железы через грудную стенку в лимфоузлы на уровне I–V межреберья.

Результаты

Из 35 пациенток парастеральные лимфатические узлы визуализировались у 10. У 4 пациенток имелось специфическое поражение лимфатических узлов, из них у 2 пациенток – из группы первичных больных и у 2 пациенток – из группы больных, находящихся на динамическом контроле после ранее проведенного лечения. У 6 пациенток лимфатические узлы по результатам цитологического исследования имели признаки неспецифической реактивной гиперплазии.

Минимальный размер визуализированных лимфоузлов составил $4 \pm 0,5$ мм. Лимфоузлы имели вид гипоехогенных вытянутых овальных образований, тесно прилежащих к париетальной плевре и сосудистому пучку внутренних грудных сосудов (рис. 4, 5). Оценка лимфатических узлов малых размеров затруднена из-за сложности дифференцировки анатомических структур. Неизменные лимфатические узлы размерами от 6 мм визуализировались отчетливо, при этом хорошо дифференцировались анатомические структуры – ворота лимфатического узла, центральный эхо-комплекс и гипоехогенный корковый слой.

По данным УЗИ, во всех случаях специфического поражения, лимфоузел имел округлую форму, сниженную эхогенность, анатомические структуры лимфоузла не дифференцировались, в режиме эластографии сдвиговой волны (ARFI) имел жесткую консистенцию.

У 6 пациенток с гиперплазией лимфатических узлов имели плоскую вытянутую форму, дифференцировка на анатомические структуры была сохранена, визуализировался ободок, центральный эхо-комплекс и ворота лимфатического узла, при оценке жёсткости методом

эластографии сдвиговой волны лимфатические узлы имели мягкую консистенцию.

По данным КТ получены аналогичные данные. У 25 пациентов, когда лимфатические узлы не удалось визуализировать при УЗИ, они так же не были выявлены при методом КТ, тогда как у 4 пациенток выявлены признаки специфического поражения лимфатического узла – округлая форма и интенсивное накопление контрастного препарата.

Обсуждение

Оценка состояния периферических лимфатических узлов, в том числе парастерального лимфатического коллектора у пациенток со злокачественными новообразованиями молочных желез, должна быть обязательным этапом перед началом проведения лечения. В исследовании, опубликованном Veronesi et al. [11], общая выживаемость пациенток без наличия метастазов в течение 10 лет составляла 80,4 %, у пациенток с пораженными внутренними грудными лимфатическими узлами – 53 %, а при сочетанном поражении подмышечных и парастеральных лимфоузлов она составляет 30 %. Согласно действующей седьмой классификации TNM [12], метастазы в парастеральных лимфатических узлах отнесены к уровню N_{2b}, то есть метастазы, определяемые клинически (по данным осмотра или при использовании УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, но без использования лимфосцинтиграфии), во внутренних грудных (парастеральных) лимфатических узлах, при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения. Соответственно, при изолированном метастатическом поражении парастерального коллектора клиническая стадия со II изменяется в IIIA, вне зависимости от размеров опухоли (рис. 6). РМЖ IIIA стадии является первично неоперабельным и на первом этапе лечения требует проведения лекарственной терапии.

КТ и лимфосцинтиграфия являются неинвазивными методами диагностики, которые обеспечивают анатомическую и функциональную картину состояния внутренних грудных лимфатических узлов. В дополнение к визуализации парастеральных лимфатических узлов, КТ позволяет выполнить комплексное

Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Note: *T1 includes T1mi.

Рис. 6. Классификация стадий рака молочной железы TNM

обследование, которое включает в себя аксиллярную область, средостение, паренхиму легких и плевру. Однако КТ является относительно дорогостоящим методом и сопряжена с лучевой нагрузкой. Проведение КТ имеет ряд ограничений у пациентов с наличием в анамнезе аллергических реакций на йодосодержащие препараты и у пациентов с заболеваниями почек. Лимфосцинтиграфия с ^{99m}Tc-нанокolloидом – времязатратный процесс, при котором необходимо проведение отсроченных исследований через 3 и 6 ч после инъекции, и в 9 % исследований приводит к ложноотрицательным результатам.

УЗИ может стать полезным и эффективным дополнительным инструментом в оценке парастерального лимфатического коллектора. Наш предварительный опыт показывает, что УЗИ позволяет визуализировать лимфатические узлы размерами от 4 мм. В лимфоузлах размерами от 6 мм возможно дифференцировать структурные элементы – ворота и корковый слой. При подозрении на метастатическое поражение лимфатического узла возможно безопасное проведение тонкоигольной биопсии под УЗ-навигацией с целью получения материала для цитологического исследования.

Несмотря на то, что УЗИ является технически простым и доступным методом исследова-

дования, имеется ряд своих ограничений. Во-первых, УЗИ является оператор-зависимой методикой, во-вторых, аномалии реберно-грудных сочленений могут препятствовать качественной оценке парастерального лимфатического коллектора. Выраженное ожирение также может стать помехой для получения полноценной ультразвуковой картины исследуемой области. Лимфатические узлы, расположенные за грудиной, могут не попасть в зону сканирования. Наконец, как в случаях и с другими методами диагностики, микрометастазы, не ассоциированные с увеличением вовлеченного лимфатического узла, могут быть пропущены при УЗИ.

Заключение

Таким образом, УЗИ парастеральной зоны является перспективным методом оценки состояния внутренних грудных лимфатических узлов. Методика проста и легко воспроизводима с помощью стандартного ультразвукового оборудования. Наш предварительный опыт показывает, что визуализация внутренних грудных лимфатических узлов не представляет трудностей, за исключением случаев описанных выше (выраженное ожирение и аномалии реберно-грудных сочленений). Но для установления чувствительности, специфичности и прогностической ценности метода требуется развёрнутое комплексное исследование на большом клиническом материале. Если его эффективность будет доказана, то он может быть использован в оценке распространенности заболевания, и для динамического наблюдения на фоне проводимой химио- и/или лучевой терапии.

Список литературы

1. Линденбрaten Л.Д., Королук И.П. Медицинская радиология. – М. Медицина, 2000.
2. Лубоцкий Д.Н. Средостение и заключенные в нем органы // В кн. «Основы топографической анатомии». – М. 1953. С. 409–429.
3. Шведавиченко А.И. Нечушкин М.И. Анатомо-топографические особенности окологрудных лимфатических узлов с точки зрения методики их внутритканевого облучения // Республ. сб. научн. трудов «Вопросы эндокринологии». – М. 1983. С. 165–169.
4. Наркевич Ф.В. Роль расширенной мастэктомии в лечении рака медиальной половины и центра молочной железы // Сб. научн. трудов «Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии». – Минск. 1970. Т. 2. С. 256–258.
5. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы // Мат. 1 Съезда онкологов стран СНГ. – М. 1996. С. 515–516.
6. Meuwly J.Y., Gudinchet F. Sonography of the thoracic and abdominal walls // J. Clin. Ultrasound. 2004. Vol. 32. P. 500–510.
7. Mlosek R.K., Malinowska S. Ultrasound image of the skin, apparatus and imaging basics // J. Ultrasonography. 2013. Vol. 13. № 53. P. 53–57.
8. Mathis G. Horaxsonography. Part 1: Chest Wall and Pleura // Praxis. 2004. Vol. 93. P. 615–621.
9. Lee R.K., Griffith J.F., Ng A.W.H., Sitt J.C. Sonography of the chest wall: A pictorial essay // J. Clin. Ultrasound. 2015. Vol. 43. P. 525–537.
10. Grechenig W., Tesch P.N., Clement H., Mayr J. Sonoanatomy of the muscles and fascia spaces of the pectoral regions // Ultraschall. Med. 2005. Vol. 26. P. 216–222.
11. Veronesi U., Cascinelli N., Greco M. et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes // Ann. Surg. 1985. Vol. 202. P. 702–707.
12. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. – New York: Wiley-Blackwell. 2009.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Features of Ultrasonic Anatomy of the Parasternal Region in Patients with Breast Cancer

**V.M. Snitkin, V.N. Sholokhov, G.T. Sinyukova, S.N. Berdnikov,
M.S. Mahotina, R.K. Valiev**

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

Abstract

Purpose: To evaluate the possibility of ultrasound examination of parasternal lymph nodes in patients with breast cancer and to study the ultrasound semiotics of the parasternal region to improve the results of diagnosis of breast cancer metastases.

Material and methods: The study included 35 patients aged 29 to 83 years, of which 22 primary patients diagnosed with breast cancer and localization of tumors in the central and medial departments, and 13 patients under dynamic observation, after previous treatment for breast cancer. All women underwent ultrasound examination, including examination of the breast, axillary, subclavian and supraclavicular zones, in addition, all patients underwent examination of the parasternal region. In addition, the patients underwent mammography in 2 projections, as well as computed tomography with intravenous bolus contrast gain.

Results: Of the 35 patients examined, parasternal lymph nodes were visualized in 10 patients. 4 patients had specific lymph node lesions. In 2 patients from the group of primary patients and in 2 patients from the group of patients under dynamic control after previous treatment. In the remaining 6 patients lymph nodes according to the results of cytology had signs of nonspecific reactive hyperplasia. The minimum size of the visualized lymph nodes was 4 ± 0.5 mm. In all cases of specific lesions, according to ultrasound, the lymph node had a rounded shape, reduced echogenicity, anatomical structures of the lymph node were not differentiated, in the mode of shear wave elastography, had a rigid consistency. In 6 patients with hyperplasia, lymph nodes had a flat, elongated shape, differentiation into anatomical structures was preserved, the rim, central echo complex and gates of the lymph node were visualized, when assessing stiffness by shear wave elastography, lymph nodes had a soft consistency. According to computed tomography in 25 cases, when lymph nodes could not be visualized by ultrasound, they were also not detected by CT. According to CT data, 4 patients showed signs of specific lymph node lesions, rounded shape and intensive accumulation of contrast agent.

Keyword: *ultrasound diagnostics, breast cancer, parasternal zone, lymph nodes*

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА С ^{99m}Tc -ТЕХНЕТРИЛОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ

А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков¹, М.А. Крылова², Е.В. Михайлова¹,
Е.Е. Станякина¹, Г.А. Жуков³, М.Б. Долгушин¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: krilovas@rambler.ru.
2. Детская городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва
3. Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Реферат

Актуальность: Злокачественные опухоли головы и шеи чрезвычайно разнообразны по гистологическому варианту и локализации процесса. Своевременная и точная диагностика таких опухолей у детей обладает высокой социальной значимостью. Точность диагностики можно повысить, применяя современные алгоритмы обследования и внедряя новые технологии. В статье изложен первый в России опыт применения в рутинной практике метода ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом для визуализации опухолей головы и шеи у детей.

Цель исследования: Повысить эффективность диагностики злокачественных опухолей головы и шеи у детей путём внедрения в практику метода гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ, определить диагностическую эффективность планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике опухолей головы и шеи у детей.

Материал и методы: За 2017 г. обследовано 53 пациента. Проведено 61 парное исследование в режиме «всё тело» и ОФЭКТ/КТ головы и шеи. У 10 пациентов исследования проведены дважды и у одного – трижды. Первичных пациентов – 23, динамических – 30. Сканирование проводили на гибридном томографе Symbia T2 (Siemens, Германия) с туморотропным РП ^{99m}Tc -технетрилом через 15 мин после внутривенного введения. Первым этапом проводили сканирование в режиме «всё тело», которое дополняли ОФЭКТ/КТ головы и шеи.

Результаты: Оценена диагностическая эффективность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в планарном и гибридном томографическом режимах. Чувствительность, специфичность, ОПЦ и ППЦ составили 68,8, 96,6, 73,7, 95,7 % и 87,5, 96,6, 87,5, 96,6 % соответственно.

Выводы: 1. Радионуклидное сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом при визуализации опухолей головы и шеи у детей обладает высокой диагностической эффективностью.

2. Эффективность метода повышается при внедрении гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ, которая минимизирует ложные результаты и играет решающую роль при формировании диагностического заключения.

3. ОФЭКТ/КТ дополнительно позволяет выявлять деструкцию костей черепа, даже при отрицательных результатах сцинтиграфии.

4. Необходимо строгое обоснование назначения исследования для каждого конкретного пациента.

5. Дальнейшая оценка диагностических возможностей томографии с ^{99m}Tc -технетрилом у большего числа пациентов представляется актуальной задачей.

Ключевые слова: ^{99m}Tc -технетрил, ОФЭКТ/КТ, опухоли головы и шеи, онкопедиатрия

Введение

Опухоли головы и шеи (ОГШ) составляют около 10 % всех злокачественных новообразований по локализации процесса. Группа этих опухолей гетерогенна, что обусловлено их широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом проявлении эти опухоли ведут себя по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинко-морфологические варианты опухолей существенно различаются

между собой по агрессивности и клиническому поведению. Большинство случаев у взрослых приходится на плоскоклеточный рак, у детей – на рабдомиосаркому [1].

Так как опухоли в течение длительного времени остаются местнораспространенными, первые симптомы заболевания невыразительны и имитируют ЛОР-патологию. Боли возникают поздно. ОГШ часто обнаруживаются случайно или при плановом обследовании. Прогноз зависит от инвазии окружающих тканей и пора-

жения лимфоузлов. При отсутствии поражения лимфатических узлов пятилетняя выживаемость составляет 50 %, при вовлечении лимфоузлов снижается до 30 % [1].

По локализации выделяют 5 типов злокачественных образований головы и шеи: новообразования гортани, полости носа и околоносовых пазух, носоглотки, полости рта и ротоглотки, слюнных желез.

Своевременная комплексная диагностика ОГШ является залогом успешного лечения и повышает 5-летнюю выживаемость.

На современном этапе развития онкологии диагностика ОГШ включает эндоскопические исследования (ларингоскопия, фиброларингоскопия), рентгенологическое обследование, УЗИ, КТ/МРТ, радионуклидные методы исследования и биопсию опухоли с исследованием материала в лаборатории, что считают «золотым стандартом».

Анатомо-топографические методы визуализации дают точную информацию о топографии и кровоснабжении опухоли, её связи с окружающими анатомическими структурами, но не позволяют достоверно оценивать жизнеспособность опухоли на разных этапах лечения. Особое внимание, благодаря возможности выявления патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется методам ядерной медицины [2]. Гамма-сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяют количественно оценивать уровень биологической активности опухоли и контролировать эффективность проводимой химиотерапии на ранних стадиях, начиная с ее первого курса [3].

Активно внедряемые в последнее время методы гибридной визуализации, такие как ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, сочетают в себе все преимущества методов структурной и функциональной визуализации.

Наиболее перспективным методом диагностики опухолей в ядерной медицине является ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, которая обладает высокой чувствительностью, а диагностическая аппаратура – высокой разрешающей способностью [4]. Однако метод имеет естественные ограничения в виде пока еще недостаточной доступности и высокой стоимости.

В практике отечественной радионуклидной диагностики для визуализации злокачественных мягкотканых опухолей наиболее

часто применяется единственно доступный туморотропный РФП, меченый ^{99m}Tc , а именно ^{99m}Tc -технетрил, который является удобным для применения РФП как с физической, так и с методической точек зрения (низкие лучевые нагрузки, удобство приготовления, быстрое накопление в опухоли через 15–20 мин после внутривенного введения). Метод сцинтиграфии основан на избирательном повышенном накоплении РФП в опухоли по сравнению с окружающими здоровыми тканями. ^{99m}Tc -технетрил также широко применяется в кардиологии для исследования перфузии миокарда. Как туморотропный РФП он начинал использоваться после 1986 г.

Накопление этого РФП в клетке зависит от плазменного и митохондриального потенциалов. Около 90 % активности концентрируется в митохондриях и на мембране клетки. ^{99m}Tc -технетрил, как катионный комплекс технеция, пассивно диффундирует в цитоплазму клетки благодаря отрицательному трансмембранному потенциалу. Опухолевые клетки по сравнению с нормальными клетками обладают более высоким трансмембранным потенциалом. РФП одинаково хорошо накапливается как первичными опухолями, так и метастазами.

Лабораторией радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ накоплен большой опыт в диагностике опухолей мягких тканей у детей [2, 3, 5, 6]. Однако при визуализации в планарном режиме ОГШ с помощью сцинтиграфии с технетрилом возникают естественные ограничения, связанные с компактностью/сложностью анатомических структур и физиологической гипераккумуляцией РФП в экзокринных железах и слизистых оболочках. При ретроспективном анализе исследований, выполненных в планарном режиме, мы получили большое количество ложных результатов, дискредитирующих метод диагностики. Проанализировав работу за несколько лет, мы пришли к выводу о необходимости пересмотра диагностического подхода к ведению онкопедиатрического контингента с ОГШ. Представлялись два пути решения проблемы: полный отказ в исследовании детям с ОГШ или проведение двухэтапного исследования в режиме сканирования «всё тело», дополненного ОФЭКТ/КТ головы и шеи.

С появлением новых гибридных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ, диагностические подходы к ведению онкологических больных эволюционировали. Ранее в сложных для интерпретации случаях назначались дополнительные методы исследования. Сейчас, внедряя в практику гибридные методы, возможно одномоментно решать несколько задач, пользуясь преимуществами методов структурной и функциональной визуализации. Такой прогрессивный метод диагностики, как ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в нашем случае не лишен недостатков. Повышенный физиологический уровень аккумуляции РФП головным мозгом и реактивно измененными слизистыми оболочками, которые часто наблюдаются у детей с ОГШ, вносит существенные ограничения к внедрению метода в диагностический алгоритм обследования таких детей.

Принимая во внимание высокую социальную значимость проблемы, мы сделали выбор в пользу второго пути развития. С начала 2017 г. всем детям с ОГШ стали проводить двухэтапное исследование – планарная сцинтиграфия всего тела, дополненная ОФЭКТ/КТ головы и шеи.

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучению применения ^{99m}Tc -технетрила для диагностики ОГШ у детей показал ограниченное количество статей, хотя социальная значимость проблемы высокая [7–11].

Цель исследования – повысить эффективность диагностики злокачественных ОГШ у детей путём внедрения в практику метода гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ, определить диагностическую эффективность планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике ОГШ у детей.

Материал и методы

С января по декабрь 2017 г. обследовано 53 пациента с ОГШ, из них первичных пациентов – 23 чел., динамических – 30 чел. Выполнено 61 парное исследование в режиме «всё тело» и ОФЭКТ/КТ головы и шеи. У 10 пациентов исследования проведены дважды и у одного – трижды (см. табл. 1).

При включении пациентов в исследование нами были использованы следующие критерии отбора:

Таблица 1

Распределение пациентов по нозологическим группам опухолей

Опухоль	Количество пациентов
Рабдомиосаркома	32
Рак носоглотки	6
Другие ЗНО	5
Доброкачественные опухоли	3
Воспаление	2
Нейробластома	1
Ретинобластома	1
Эстеziонейробластома	1
Саркома Юинга	1
Гистиоцитоз X	1

- Возраст пациента от 1 года до 18 лет.
- Масса тела не менее 10 кг.
- Гистологическая верификация опухоли. (У 4 пациентов верификация получена после исследования и ещё у 2 изначально гистологический диагноз был изменён при пересмотре)
- У первичных пациентов наличие объемного опухолевого образования мягких тканей не менее 2 см в наибольшем измерении, установленное с помощью методов инструментальной лучевой диагностики.
- Наличие результатов КТ/МРТ, полученных не позднее 2 нед до проведения радионуклидного исследования.

Технология и дозиметрия

^{99m}Tc -технетрил (Диамед, Москва) вводили внутривенно струйно в контралатеральную по отношению к очагу поражения конечность активностью 37 МБк на 5 кг веса тела. Исследования проводились на гибридном томографе Symbia T2 (Siemens, Германия) с использованием плоскопараллельных коллиматоров высокого разрешения для низких энергий общего назначения. Сцинтиграфия всего тела проводилась в положении больного лежа на спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением – LEHR. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 кэВ. Средняя продол-

жительность исследования составила 15 мин. Скорость движения стола 15 см/мин.

Вторым этапом, не снимая пациента со стола аппарата, проводилось дополнительная ОФЭКТ/КТ головы и шеи с низкоэнергетичной 2-срезовой конфигурацией КТ (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 ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 20 с. Общее время гибридной томографии не превышало 25 мин.

Лучевые нагрузки при сцинтиграфии и КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1. 3151-13 и МУ 2.6.1.2944-11 соответственно. Лучевые нагрузки при планарной сцинтиграфии варьировали в диапазоне от 3,1 до 6,2 мЗв, при ОФЭКТ/КТ – от 0,3 до 0,5 мЗв.

Интерпретация результатов

Сцинтиграммы оценивались визуально с целью выявления очагового повышенного накопления РФП соответственно первичной опухоли. Также проводился анализ уровня накопления РФП в очаге с подсчётом показателя среднего относительного накопления ($\text{ОН}_{\text{ср}}$) на планарных сцинтиграммах. Количественная оценка уровня аккумуляции РФП на срезах ОФЭКТ у настоящей гибридной системы не предусмотрена. Выполнялось сопоставление результатов томосцинтиграфии с данными КТ и другими методами структурной визуализации (диагностическая КТ/МРТ).

Результаты и обсуждение

В табл. 2 приведены результаты исследований.

Таблица 2

Результаты исследований

Результат	Всё тело	ОФЭКТ/КТ
Истинно отрицательный (ИО)	28	28
Истинно положительный (ИП)	22	28
Ложноотрицательный (ЛО)	10	4
Ложноположительный (ЛП)	1	1

Методом верификации полученных результатов было гистологическое исследование или,

при невозможности его выполнения, клиническое наблюдение за пациентом в течение года с чередой контрольных инструментальных исследований (КТ/МРТ).

У 10 исследуемых пациентов дополнительно была зафиксирована деструкция костей черепа по КТ с гиперфиксацией РФП у 8 из них и отсутствием повышенного накопления у 2 – пациенты из группы с ЛО диагнозом.

Показатели диагностической эффективности метода представлены в табл. 3.

Таблица 3

Диагностическая эффективность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом при визуализации опухолей головы и шеи, %

Показатель	Всё тело	ОФЭКТ/КТ
Чувствительность (Ч)	69	88
Специфичность (С)	97	97
Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ)	74	88
Положительная прогностическая ценность (ППЦ)	96	97

Как мы видим из табл. 3, дополнительная визуализация ОФЭКТ/КТ позволяет повысить чувствительность и ОПЦ метода радионуклидного сканирования.

Проанализированы полученные ложные результаты исследования. При сканировании в режиме «всё тело» было получено 10 ЛО и 1 ЛП результат. В режиме исследования ОФЭКТ/КТ было получено 4 ЛО и 1 ЛП результат.

Четыре парных исследования с ЛО результатами как при планарной сцинтиграфии, так и при ОФЭКТ/КТ были зафиксированы у двух пациентов до лечения. Один пациент с рабдомиосаркомой солидно-кистозной структуры и с деструкцией костей основания черепа, второй – со злокачественной опухолью носоглотки неуточнённого генеза. В обоих случаях уровень включения РФП в опухоли был фоновым. Причины отсутствия накопления РФП опухолью неизвестны. Ещё у двух пациентов с отрицательными результатами причину диагностической неудачи удалось установить. У одного ребёнка с рабдомиосаркомой орбиты стартовое исследование было выполнено на 7-е сут после инициации первого курса ПХТ. Второй пациент до лечения попал на исследование с диагнозом гемангиоперицитома. В процессе ле-

чения гистологический диагноз изменился на нейробластому, при которой сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом является неэффективным. В обоих случаях мы наблюдаем ошибку в обосновании назначения сканирования.

Одна пациентка с ЛП результатами планарного и томографического исследований была с не верифицированным объёмным процессом в левой орбите, состояние до лечения. Последующая биопсия показала наличие грануляционной ткани из области воспаления. Опухоль не обнаружена. Это классический пример ЛП результата исследования, связанный с гипераккумуляцией РФП в зоне воспаления.

У трех первичных пациентов на планарных скинтиграммах в проекции опухоли было фоновое либо незначительно повышенное накопление РФП, и результаты скинтиграфии были расценены как отрицательные. Однако при ОФЭКТ/КТ у этих пациентов удалось визуализировать первичную опухоль, накапливающую радиоиндикатор. Это дети с рабдомиосаркомой полости носа, гистиоцитозом пирамиды височной кости и плеоморфной аденомой слёзной железы. Интересно, что у последнего пациента при сканировании в режиме «всё тело» определялось слабоинтенсивное включение РФП в области объёмного образования, а при ОФЭКТ/КТ чётко визуализировалась патология с интенсивным включением РФП. Изначально результаты исследования были расценены как ИО и ЛП соответственно. Однако при пересмотре гистологических препаратов была выявлена микроинвазия опухоли в сосуды и прорастание капсулы

с формированием зон скirrosного роста – морфологические признаки малигнизации. Поэтому после уточнения гистологии результаты сканирования были изменены на ЛО и ИП.

Ещё у трех пациентов, находящихся в процессе ПХТ или после её окончания, были получены отрицательные планарные сканы. При томографии удалось визуализировать опухоль с гиперфиксацией РФП в отдельных её фрагментах, что соответствовало положительной динамике.

Таким образом, при повторном внимательном анализе парных ложных результатов исследований, в 2 случаях удалось установить причину ошибки, которая заключалась в неправильном обосновании назначения. Еще в 2 случаях причина неудачи не установлена.

Большинство ЛО результатов было получено при планарной скинтиграфии, что объективно было связано со сложностями интерпретации плоскостных изображений и, в особенности, у пациентов в процессе терапии, тогда как дополнительная гибридная томография помогла точно установить наличие активной жизнеспособной опухолевой ткани у 6 пациентов.

Ниже приводим несколько клинических примеров.

Пример 1

Пациентка Р. 1999 г.р. больна с сентября 2010 г. Обратилась к оториноларингологу по поводу снижения слуха и кровотечений из полости носа. Выявлено объёмное образование полости носа, проведена биопсия. Гистология: эстезионейробластома. По месту жительства



Рис. 1. Планарная скинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней проекции. В проекции носоглотки определяется патологическая гиперфиксация опухолевого РФП (указано стрелкой)

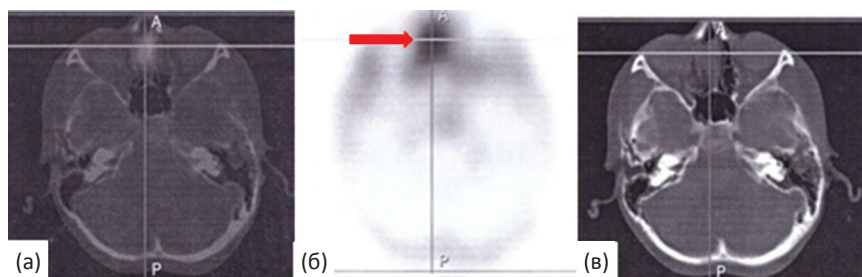


Рис. 2. Тот же пациент, ОФЭКТ/КТ головы и шеи. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). В клетках решётчатого лабиринта справа визуализируется мягкотканное патологическое объёмное образование с интенсивным уровнем включения РФП (указано стрелкой) – метаболически активная опухоль

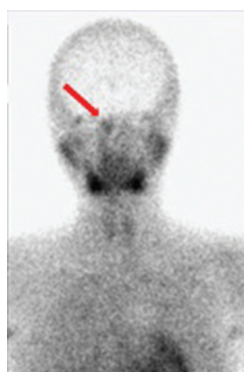


Рис. 3. Контрольная планарная сцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней проекции. В проекции носоглотки справа определяется умеренно-повышенное накопление опухолевого РФП (указано стрелкой)

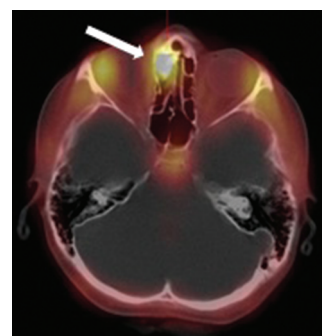


Рис. 4. Аксиальный срез головы в режиме ОФЭКТ/КТ. Определяется объемное образование в передних ячейках решетчатой кости справа с распространением в правый носовой ход (указано стрелкой). Патологическое образование интенсивно и равномерно накапливает РФП. Рецидив заболевания

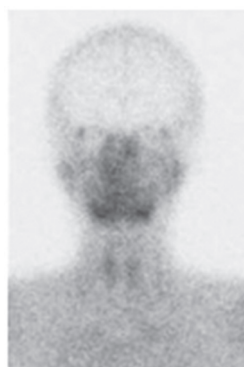


Рис. 5. Контрольная планарная сцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней проекции. В проекции носоглотки отмечается неравномерное распределение РФП. Патологической гиперфиксации не выявлено

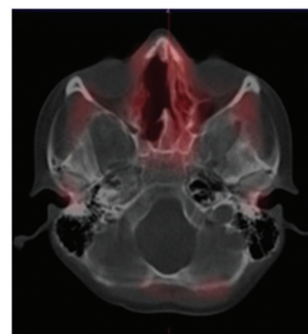


Рис. 6. Аксиальный срез головы в режиме ОФЭКТ/КТ. Наблюдается послеоперационный дефект в решетчатой кости справа, патологической гипераккумуляции РФП не выявлено

проведены 4 курса полихимиотерапии (ПХТ). По данным промежуточных исследований зафиксировано сокращение опухоли более чем на 50 %. Проведено дополнительно 5 курсов ПХТ, после чего ребёнок направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России на диагностику и консультацию (рис. 1, 2).

После обследования ребёнок получил хирургическое лечение в объёме эндоскопического удаления опухоли. Гистология: эстезионейробластома, лечебный патоморфоз I степени. Дополнительно проведено 4 курса ПХТ и курс лучевой терапии (ЛТ).

Через 4 года при плановом обследовании и по данным КТ и МРТ заподозрен рецидив заболевания (рис. 3, 4).

После комплексного обследования выполнена операция: трансназальное эндоскопическое удаление рецидива эстезионейробластомы справа с пластикой дефекта основания черепа трансплантатом из фасции бедра.

Гистология: эстезионейробластома. Проведено 7 курсов ПХТ и ЛТ (45 Гр).

На контрольном обследовании по данным МРТ на фоне послеоперационных и постлучевых изменений убедительных признаков остаточной опухолевой ткани не выявлено (рис. 5, 6).

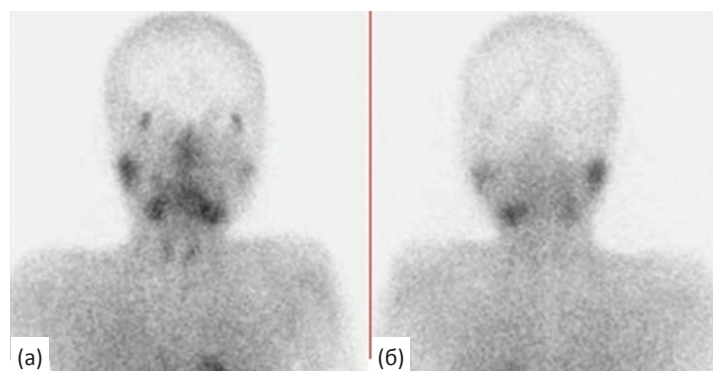


Рис. 7. Планарные скintiграммы с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней (а) и задней (б) проекциях. Наблюдается асимметричное распределение РФП за счёт гипофиксации в левой околоушной слюнной железе

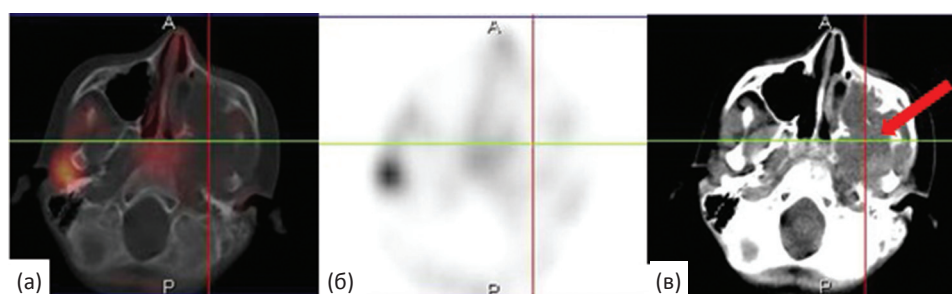


Рис. 8. Тот же пациент, ОФЭКТ/КТ головы и шеи. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). Визуализируется многоузловое объемное образование в параменингеальной области слева с вовлечением верхнечелюстной пазухи, крылонёбной и подвисочных ямок, клеток решётчатого лабиринта с деструкцией верхней и нижней челюстей, основной и решётчатой костей слева (указано стрелкой). Гиперфиксации РФП в опухоли не выявлено

Этим случаем мы хотим продемонстрировать высокую тропность используемого РФП к эстезионейробластоме, редкой опухоли из семейства нейробластом. В нашей практике у всех пациентов с эстезионейробластомой удавалось чётко визуализировать первичную опухоль на планарных скintiграммах. Данная пациентка наблюдается в нашей лаборатории с 2011 г. по настоящее время. Во время последнего исследования признаков рецидива заболевания не выявлено. За всё время наблюдения было выполнено 8 планарных исследований и 3 ОФЭКТ/КТ [6].

Пример 2 (рис. 7, 8)

Ребёнок Е., 2009 г.р. Анамнез заболевания: болен с июня 2017 г., когда появилась прогрессирующая головная боль. По инициативе мамы

выполнены КТ и МРТ головы. Обнаружена опухоль параменингеальной локализации. В центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко проведена операция: трансназальное трансмаксиллярное эндоскопическое удаление краниофасциальной опухоли слева. Гистологический диагноз: низкодифференцированная саркома. Верификация гистологических препаратов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ: эмбриональная рабдомиосаркома. Проведен 1 курс ПХТ и через 5 дней по настоянию клиницистов проведена радиоизотопная диагностика.

Был получен ЛО результат исследования, обусловленный ошибкой обоснования. Пациент не должен проходить исследование в процессе ПХТ. Лечащий врач был предупреждён о возможном искажении диагностических результатов.

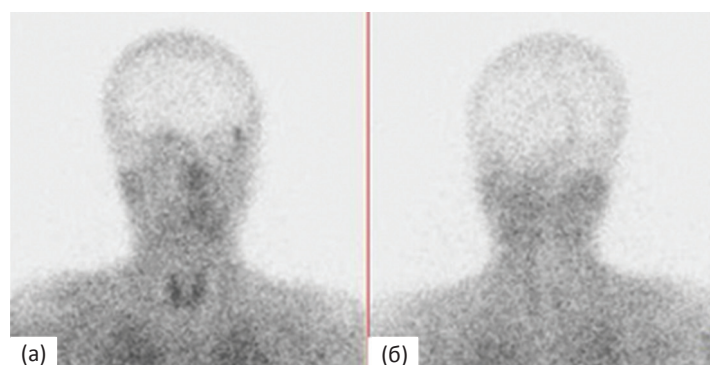


Рис. 9. Планарные скintiграммы с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней (а) и задней (б) проекциях. Патологической гиперфиксации РФП не выявлено, правая слёзная железа не визуализируется. ЛО результат

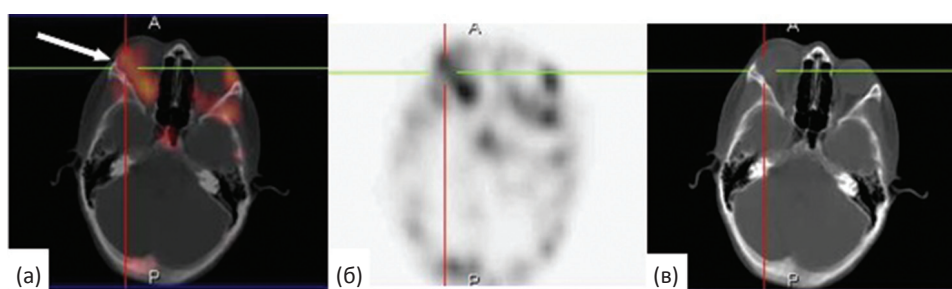


Рис. 10. Тот же пациент, аксиальные срезы головы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). В правой орбите определяется объёмное образование в верхне-латеральных отделах с равномерным повышенным уровнем накопления РФП (указано стрелкой) – метаболически активная опухоль. ИП результат

Пример 3 (рис. 9, 10)

Ребенок 2004 г.р. Из анамнеза: в 2013 г. появился экзофтальм, был консультирован офтальмологом и онкологом, направлен в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где проведена операция поднадкостничная орбитотомия. Гистология: плеоморфная аденома (смешанная опухоль). Затем ребенок был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на консультацию, от которой родители отказались. По месту жительства получил 2 сеанса дистанционной ЛТ на область правой орбиты, после которой оставался под динамическим наблюдением. В октябре 2017 г. выполнена МРТ орбит и головного мозга с контрастированием, по данным которой отмечено увеличение образования правой орбиты. Повторно направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России на консультацию и пересмотр гистологических препаратов. Результаты пересмотра: плеоморфная аденома (смешанная опухоль). Выявлена микроинвазия опухоли в сосуды и прораста-

ние капсулы с формированием зон скirrosного роста.

Пациенту было выполнено радионуклидное исследование мягких тканей.

Случай демонстрирует преимущество гибридной томографической визуализации над планарным исследованием.

В нашей работе оценены возможности скintiграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в планарном и гибридном режимах в диагностике злокачественных ОГШ у детей. Пациенты осознанно не разделялись на группы первичных, находящихся в процессе лечения и на динамическом контроле. Основная задача исследования состояла в уточнении диагностических возможностей ОФЭКТ/КТ по сравнению с планарной скintiграфией для принятия решения о целесообразности её внедрения в рутинную практику и планирования дальнейшего изучения.

Не оценивалось состояние регионарных лимфоузлов, поскольку пациентов с доказа-

но пораженными регионарными лимфоузлами было мало, и лишь у одного было зафиксировано повышенное накопление РФП в лимфоузлах. Оценка состояния регионарных лимфоузлов по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом представляется нам актуальной на большей выборке пациентов. Согласно результатам отечественных исследователей, ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом не несет дополнительной информации о состоянии зон регионарного лимфооттока. В большой степени это связано с тем, что физиологическая гиперфиксация РФП в проекции щитовидной железы экранирует область регионарного лимфатического коллектора [9, 10]. Другие авторы показывают, что ОФЭКТ обладает преимуществами перед КТ и МРТ в выявлении метастазов рака языка [12].

Также нами не проводился анализ зависимости уровня накопления РФП в опухоли от её гистологического типа, степени дифференцировки и стадии процесса, поскольку все эти параметры широко варьировали у наших пациентов и не подлежали статистической обработке.

Отдельно следует подчеркнуть, что проведение исследования в объёме ОФЭКТ/КТ головы и шеи у детей в нашем случае было сопряжено с получением дополнительной лучевой нагрузки от КТ в пределах всего от 0,3 до 0,5 мЗв.

Анализ зарубежной научной литературы показал, что тема диагностики ОГШ у детей широко не освещена. В основном вся литература посвящена диагностике опухолей мягких тканей у детей в целом. Встречаются единичные статьи, посвященные диагностике ОГШ у взрослых пациентов. Есть сравнительные работы. В статье [13] авторы показывают, что ^{201}Tl имеет более высокое накопление в опухоли, чем ^{99m}Tc -MIBI (аналог отечественного РФП ^{99m}Tc -технетрила) у взрослых пациентов с ОГШ. В другой статье этого же авторского коллектива изучена роль ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MIBI у пациентов с ОГШ в первичной диагностике и оценке ответа на лечение. В 95 % случаев удалось визуализировать первичную опухоль, тогда как пораженных шейных лимфоузлов удалось выявить только 6 из 25. В оценке эффективности противоопухолевого лечения МРТ обладала преимуществами над ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MIBI [14]. Нам не встретилось

ни одной статьи, посвященной гибридной визуализации ОГШ у детей с ^{99m}Tc -MIBI.

Нами здесь и ранее [15] представлены предварительные результаты определения диагностической эффективности двухэтапной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике ОГШ. Впереди предстоит решить ряд задач. На большем количестве пациентов с применением статистических методов обработки планируется изучить возможности ОФЭКТ/КТ в первичной диагностике ОГШ и оценке эффективности противоопухолевой терапии.

Несмотря на преимущества ПЭТ/КТ, применение этого метода в настоящее время имеет ограничения. Мы полагаем, что внедрение гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом в рутинную практику может существенно улучшить результаты исследования и поднять престиж метода радионуклидной диагностики в целом.

При назначении сканирования с ^{99m}Tc -технетрилом необходимо строго придерживаться обоснования в каждом конкретном случае, чтобы избегать диагностических ошибок. В нашей работе при детальном изучении ошибок только у 2 пациентов в 4 исследованиях не удалось установить причину ЛО результата, тогда как другие ложные результаты у других пациентов были объяснены.

Обязательно следует выполнять стартовое исследование ещё до начала лечения для того, чтобы представлять целесообразность контрольных исследований для оценки эффективности противоопухолевого лечения.

Выводы

1. Радиоизотопное сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом при визуализации опухолей головы и шеи у детей обладает высокой диагностической эффективностью.
2. Эффективность диагностики повышается при использовании гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ, которая минимизирует ложные результаты и играет решающую роль при формировании диагностического заключения.
3. ОФЭКТ/КТ дополнительно позволяет выявлять деструкцию костей черепа даже при отрицательных результатах сцинтиграфии.

4. Необходимо строгое обоснование для назначения исследования для каждого конкретного пациента.

5. Дальнейшая оценка диагностических возможностей томографии с ^{99m}Tc -технетрилом у большего числа пациентов представляется актуальной задачей.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. – М. 2017. 250 с.
2. Крылов А.С. Радионуклидная диагностика злокачественных мезенхимальных опухолей мягких тканей у детей. Дисс. канд. мед. наук. – М. 2011. 150 с.
3. Крылов А.С., Поляков В.Г., Ширяев С.В. Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и ^{67}Ga -цитратом // Онкопедиатрия. 2014. № 2. С. 42–48.
4. Алтынбаева Л.Р., Габдрахманова А.Ф. Современные радионуклидные методы в диагностике объёмных образований орбиты // Казанский мед. журнал. 2015. Т. 96. № 3. С. 381–384. DOI: 10.17750/KMJ2015-381.
5. Крылов А.С., Ширяев С.В., Поляков В.Г. и соавт. Сравнительная оценка возможности сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом и ^{99m}Tc -технетрилом при злокачественных мезенхимальных опухолях мягких тканей у детей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 3. С. 63–68.
6. Крылов А.С., Ширяев С.В., Рыжков А.Д. и соавт. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в мониторинге эстезионейробластомы // Сибирский онкол. журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 97–102. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102.
7. Kirton A., Kloiber R., Rigel J., Wolff J. Evaluation of pediatric CNS malignancies with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile SPECT // J. Nucl. Med. 2002. Vol. 43. № 11. P. 1438–1443.
8. Sobic-Saranovic D.P., Pendjer I.P., Kozarevic N.Dj. et al. Evaluation of undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type with thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2007. Vol. 137. № 3. P. 405–411. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.03.026.
9. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А. и соавт. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки // Молекулярная медицина. 2013. № 4. С. 26–30.
10. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А. и соавт. Применение гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 2. С. 38–43.
11. Leitha T., Glaser C., Pruckmayer M. et al. Technetium-99m-MIBI in primary and recurrent head and neck tumors: contribution of bone SPECT image fusion // J. Nucl. Med. 1998. Vol. 39. № 7. P. 1166–1171.
12. Tuli H.S., Singh B., Prasad V. et al. Diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -MIBI-SPECT in the detection of lymph node metastases in patients with carcinoma of the tongue: comparison with computed tomography and MRI // Nucl. Med. Commun. 2008. Vol. 29. № 9. P. 803–808. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328302ccfa.
13. Tomura N., Watanabe O., Takahashi S. et al. Comparison of ^{201}Tl -chloride SPECT with ^{99m}Tc -MIBI SPECT in the depiction of malignant head and neck tumors // Ann. Nucl. Med. 2006. Vol. 20. № 2. P. 107–114.
14. Tomura N., Hirano H., Watanabe O. et al. Evaluation of single photon emission computed tomography of tumors in the head and neck with technetium-99m MIBI // Kaku Igaku. 1997. Vol. 34. № 7. P. 471–479.
15. Крылов А.С., Билик М.Е., Комановская Д.А. и соавт. Роль ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике злокачественных опухолей головы и шеи у детей // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018», 5–8 июля, Санкт-Петербург, С.139.

The Value of ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT Imaging in Evaluation of Children with Head and Neck Cancer

A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov¹, M.A. Krylova², E.M. Mikhailova¹, E.E. Stanyakina¹,
A.G. Zhukov³, M.B. Dolgushin¹

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

2. Children's City Polyclinic No. 11, Moscow, Russia

3. Municipal Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: Cancers that are known collectively as head and neck cancers can vary in their histological form and localization. This disease has a high social significance thus it requires well-timed and delicate approach, especially in children. We can improve the accuracy of our methods by using new algorithms and technologies. We were the first to implement ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT imaging in evaluation of children with head and neck cancer and introduce it as a routine method in Russia.

Purpose: Improve the accuracy in diagnostics of children with head and neck cancer by practical application of hybrid SPECT/CT method. To determine diagnostic value of planar scintigraphy and ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT in children with head and neck cancer.

Material and methods: This study was performed as a prospective clinical study. Between January 2017 and December 2017, 53 patients which met the inclusion criteria were examined. The inclusion criteria were patients with histologically proven malignancy, age 1–18, weight more than 10 kg, up to date CT or MRI scans (less than two weeks passed from scanning), for initial patients a tumor findings (more than 20 mm in the largest scale). We concluded 61 whole body planar scintigraphy followed by head and neck ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT examinations. 10 patients were examined twice, 1 patient was undergoing for this procedure for three times. Initial patients – 23, dynamic – 30. We performed scanning using a hybrid SPECT/CT (SymbiaT2 [Siemens, Germany]) after 15 min ^{99m}Tc -MIBI was injected. First stage was standard whole-body planar scintigraphy, second stage SPECT/CT (head and neck).

Results: We evaluated diagnostic accuracy of planar scintigraphy and ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT.

Planar scintigraphy sensitivity, specificity, NPV and PPV were 68.8, 96.6, 73.7, 95.7 %.

SPECT/CT – 87.5, 96.6, 87.5, 96.6 %.

The verification method was histological examination or follow-up imaging (CT or MRI) during a 12 month period. Additional imaging using hybrid SPECT/CT method allows us to increase sensitivity and NPV of isotope scanning.

Most of false-negative results were obtained after planar scintigraphy, it can be related with image interpretation difficulties caused by equivocal image, especially, in patients during therapy. Six of such patients were correctly diagnosed with SPECT/CT and we revealed the presence of active tumor tissue.

With CT we additionally detected destruction of skull bones in 10 patients.

Conclusion: 1. Diagnostic accuracy of scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI is high.

2. We can increase diagnostic accuracy using hybrid methods, and so it plays an important role in final diagnosis.

3. SPECT/CT additionally detected destruction of skull bones even with negative scintigraphy results.

4. A strict clinical reasoning is needed in each individual case.

5. A further evaluation of the diagnostic capabilities of ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT in a larger number of patients appears justified.

Key words: ^{99m}Tc -MIBI, SPECT/CT, neck and head cancer, oncopediatry

ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ С ^{18}F -ФДГ

А.С. Субботин¹, М.Б. Долгушин¹, Н.Г. Афанасьева^{2,3}, Д.И. Невзоров¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. E-mail: acsubbotin@yandex.ru
2. Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск
3. Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск

Реферат

Цель: Изучить характеристики накопления ^{18}F -ФДГ при различных гистологических типах лимфомы Ходжкина (ЛХ); определить частоту встречаемости ЛХ с исходно низким накоплением ^{18}F -ФДГ; выявить факторы, объясняющие низкую метаболическую активность в отдельных случаях ЛХ.

Материал и методы: Были изучены результаты 131 ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, выполненного пациентам с ЛХ до начала лечения.

Результаты: В среднем, наиболее высокие уровни метаболической активности определялись при нодулярном склерозе, наиболее низкие – при нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием, однако данные, предоставляемые ПЭТ/КТ, не позволяют дифференцировать между собой типы ЛХ. Для пациентов с наличием общих симптомов были характерны более высокие уровни метаболической активности. Исходно низкая метаболическая активность определялась у 4 % пациентов с ЛХ.

Заключение: Низкая метаболическая активность ЛХ наблюдалась у пациентов без общих симптомов, что может быть связано с наличием сопутствующего иммунодефицита (ВИЧ-инфекция) или индолентным течением заболевания.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ПЭТ/КТ, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным новообразованием лимфоидной ткани с высокой курабельностью. Полное излечение достигается у 80–90 % пациентов с локализованными стадиями и у 60–70 % пациентов с распространенными стадиями заболевания. Хорошие результаты лечения ЛХ являются следствием высокой эффективности современных схем химиотерапии и лучевой терапии. Тем не менее, при длительном наблюдении пациентов, излеченных от ЛХ, стало очевидным наличие большого количества отдаленных последствий лечения, таких как развитие вторичных опухолей, осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, сокращающих продолжительность и снижающих качество жизни пациента [1]. В то же время, недостаточность проводимого лечения сопровождается развитием рецидивов ЛХ, которые сложнее поддаются терапии, требуют применения более токсичных режимов химиотерапии и

в ряде случаев рефрактерны к любому из применяемых методов лечения [2]. Баланс между достаточностью проводимого лечения и его безопасностью является основой тактики в борьбе с ЛХ.

Важным звеном процесса ведения пациентов с ЛХ является оценка динамики проводимого лечения. В настоящее время оптимальным методом оценки динамики проводимого лечения является позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [3–8]. В ряде работ указывается на возможность отсутствия признаков повышения метаболической активности в опухолевой ткани при лимфоме Ходжкина в 1–3 % случаев до начала лечения [9–12]. Наличие или отсутствие повышенного уровня накопления ФДГ в опухолевой ткани при первичном стадировании влияет на возможность последующей оценки динамики проводимого лечения.

Изучение характеристик накопления ФДГ в опухолевой ткани при различных гистологических типах ЛХ позволило бы оптимизировать оценку динамики лечения путем выявления вариантов опухоли, склонных к более низким значениям SUV_{max} при первичном стадировании, и как следствие, более осторожной трактовке результатов оценки динамики лечения. Изучение возможных причин исходно низкого накопления ФДГ при лимфоме Ходжкина позволит оценить возможность их устранения, что является целью данного исследования.

Материал и методы

Были ретроспективно проанализированы данные 131 ПЭТ/КТ-исследования с целью первичной оценки распространенности ЛХ. Все случаи были верифицированы гистологическим и иммуногистохимическим методами. Пациенты женского пола преобладали (69 пациентов – 53 %).

Распределение по гистологическим типам было следующим: классическая ЛХ – 123 пациента: нодулярный склероз – 68 пациентов, смешанно-клеточный вариант – 35 пациентов, лимфоидное истощение – 13 пациентов, лимфоидное преобладание – 7 пациентов; неклассическая ЛХ в виде нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) – 8 пациентов. У 64 пациентов отсутствовали общие симптомы ЛХ (В-симптомы), у 67 пациентов имелась общая симптоматика, обусловленной опухолевым процессом.

Исследование проводилось по стандартной методике. Подготовка к исследованию включала в себя легкий безуглеводный ужин, прием пищи не позднее чем за 8 ч до введения радиофармпрепарата (РФП). Пациентам перед введением ^{18}F -ФДГ проводился гликемический контроль. РФП вводился с активностью 200 МБк на квадратный метр поверхности тела пациента. Длительность выдерживания пациента до начала измерений составляла 60–120 мин. Сканирование начиналось с проведения нативной фазы спирального исследования, затем выполнялось ПЭТ-сканирование с разделением области сканирования на 5–6 «кроватей» с длительностью сканирования по 3 мин. После этого

проводилось внутривенное болюсное введение йодосодержащего мономерного неионного контрастного вещества в объеме 100–150 мл с последующим КТ-сканированием всего тела пациента в артериальной и венозной фазах. Оценка метаболической активности патологических очагов осуществлялась путем измерения показателя SUV_{max} и его сопоставления с показателем SUV_{max} в паренхиме печени.

Статистическая обработка была стандартной с определением общепринятых значений $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Были получены следующие результаты (табл. 1).

У 5 пациентов в пораженных лимфатических узлах определялось накопление РФП, равное или меньшее накоплению РФП в паренхиме печени (рис. 1). Во всех случаях отмечалось увеличение лимфатических узлов пораженных групп. Следует отметить, что у всех пациентов с низкой метаболической активностью пораженных лимфатических узлов отсутствовали симптомы интоксикации (В-симптомы), такие как повышение температуры тела, кожный зуд, снижение массы тела, потливость. Из этих 5 пациентов полное отсутствие признаков повышения метаболической активности в патологически измененных лимфатических узлах определялось у 3 пациентов, при этом у 2 пациентов был верифицирован смешанно-клеточный вариант ЛХ, у 1 – нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием. Одна пациентка с метаболически неактивными лимфатическими узлами, пораженными смешанно-клеточным вариантом ЛХ, страдала ВИЧ-инфекцией. Вторая пациентка с метаболически неактивными лимфатическими узлами и наличием их гистологически верифицированного опухолевого поражения, подтверждающего наличие смешанно-клеточного варианта ЛХ, не имела в анамнезе каких-либо отличительных особенностей. Пациент с метаболически низкоактивной нодулярной ЛХ при лимфоидном преобладании отмечал увеличение пораженных лимфатических узлов в течение нескольких лет, без существенной динамики их размеров в течение длительного времени,

Таблица 1

Особенности метаболической активности различных гистологических вариантов лимфомы Ходжкина

Гистологический тип (n – количество пациентов)	Минимальное значение SUV_{max} в диапазоне его изменений	Максимальное значение SUV_{max} в диапазоне его изменений	Среднее значение $SUV_{max} \pm m$	Количество пациентов с SUV_{max} в пораженных структурах, равным или меньшим SUV_{max} печени
Все типы (n = 131)	1,4	40,0	14,1±0,6	5
Нодулярный склероз (n = 68)	2,7	40,0	14,2±0,9	1
Смешанно-клеточный вариант (n = 35)	1,4	26,0	13,1±1,1	2
Лимфоидное истощение (n = 13)	3,2	22,5	12,5±2,2	1
Лимфоидное преобладание (n = 7)	6,6	12,2	11,0±3,4	0
Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (n = 8)	1,6	20,0	9,8±2,1	1

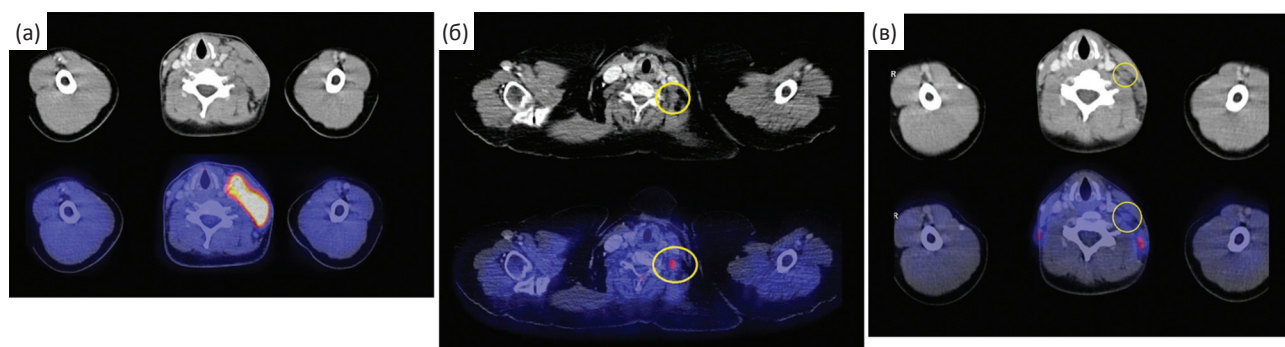


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до начала лечения: (а) – активное накопление ^{18}F -ФДГ в лимфатических узлах при нодулярном склерозе у пациента с субфебрильной температурой и снижением массы тела на 5 % в течение 1 мес, SUV_{max} в опухолевом очаге 18,56; (б) – низкая метаболическая активность в лимфатических узлах при смешанно-клеточном варианте лимфомы Ходжкина у пациента без общей симптоматики, SUV_{max} в опухолевом очаге 2,71; (в) – накопление ^{18}F -ФДГ на уровне фона в пораженном лимфатическом узле при смешанно-клеточном варианте лимфомы Ходжкина у пациентки без общей симптоматики

по поводу чего не обращался в медицинские учреждения.

У пациентов без «В-симптомов» диапазон SUV_{max} в опухолевых массах варьировал в диапазоне от 1,4 до 22,5, среднее значение составило $10,1 \pm 0,8$. У пациентов с В-симптомами диапазон SUV_{max} составил от 5,3 до 40,0, в среднем – $16,3 \pm 0,9$.

В большинстве случаев ЛХ характеризуется высоким уровнем накопления РФП, соответствующим по уровню накоплению РФП в агрессивных неходжкинских лимфомах. С учетом небольшой доли опухолевых клеток Березовского–Штернберга–Рида в опухолевых массах, высокое накопление РФП не может быть объяснено активно протекающими про-

цессами гликолиза в самих опухолевых клетках. Соответственно, гиперметаболизм опухолевой ткани, вероятнее всего, обусловлен активным обменом веществ в клетках микроокружения, выделяющих большое количество биологически активных веществ. Биохимические процессы, протекающие в опухолевой ткани при ЛХ, аналогичны активным воспалительным процессам, при которых также наблюдается активная утилизация ФДГ. Следовательно, вероятнее всего высокий уровень поглощения РФП при лимфоме Ходжкина связан с активностью нормальных иммунокомпетентных клеток организма, формирующих микроокружение для немногочисленных опухолевых клеток.

Данная гипотеза подтверждается тем, что пациенты с наличием общей симптоматики при ЛХ имеют больший уровень метаболической активности в опухолевых массах по сравнению с пациентами, у которых болезнь протекает без клинически выраженной интоксикации. Все варианты классической ЛХ характеризуются соизмеримым высоким уровнем метаболической активности, при неклассической ЛХ уровень метаболической активности в среднем несколько ниже, что может быть объяснено большей склонностью нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием к индолентному клиническому течению.

Более высокий средний уровень накопления ФДГ в опухолевых массах у пациентов с наличием В-симптомов может быть объяснен большей биологической активностью опухолевого процесса.

Заключение

Согласно полученным результатам, для ЛХ характерен высокий уровень накопления РФП в опухолевой ткани. Классическая ЛХ характеризуется высокой метаболической активностью, соизмеримой для всех ее четырех вариантов. Метаболическая активность неклассической ЛХ в среднем несколько ниже, чем метаболическая активность классических вариантов. В группе пациентов с клинически выраженной интоксикацией уровень метаболической активности опухолевых масс был выше, чем в группе пациентов с ЛХ без В-симптомов. Однако для оцен-

ки достоверности выявленных различий требуется изучение большей выборки.

Имеющиеся различия в характеристиках накопления РФП не могут быть использованы для дифференциальной диагностики различных гистологических типов ЛХ.

Для более точной оценки динамики процесса лечения ЛХ целесообразнее проводить первичное стадирование до начала проведения терапии, поскольку в ряде случаев исходное низкое накопление РФП в опухолевых массах может имитировать отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани в пораженных лимфатических узлах.

Список литературы

1. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина // Клиническая онкогематология. 2008. Т. 1. № 2. С. 131–135.
2. Курпешев О.К., Павлов В.В., Шкляев С.С. Эффективность локальной гипертермии при химиотерапевтическом и/или лучевом лечении рецидивов лимфомы Ходжкина // Сибирский онкол. журнал. 2013. Т. 4. № 58. С. 28–30.
3. Гранов А.М., Ильин Н.В. (ред.) Лимфомы. – С-Пб.: РНИЦПХТ. 2010. 240 с.
4. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers // J. Nucl. Med. 2013. Vol. 54. № 5. P. 683–690.
5. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 27. P. 3048–3058.
6. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 27. P. 3059–3068.
7. Panebianco M., Bagni O., Cenfra N. et al. Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT and CECT in pretreatment staging of adults with Hodgkin's lymphoma // Leukemia Res. 2019. Vol. 76. P. 48–52.
8. Zaucha J.M., Chauvie S., Zaucha R. et al. The role of PET/CT in modern treatment of Hodgkin lymphoma // Cancer Treat. Rev. 2019. Vol. 77. P. 44–56.
9. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Дергунова Н.И. и соавт. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) в онкологии. – С.-Пб.: ЭЛБИ-СПб. 2005. 124 с.

10. Weiler-Sagie M., Bushelev O., Epelbaum R. et al. ^{18}F -FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients // J. Nuc. Med. 2010. Vol. 51. № 1. P. 25–30.
11. Tsukamoto N., Kojima M., Hasegawa M. et al. The usefulness of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) and a comparison of ^{18}F -FDG-PET with ^{67}Ga -gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification // Cancer. 2007. Vol. 110. P. 652–659.
12. Elstrom R., Guan L., Baker G. et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification // Blood. 2003. Vol. 101. P. 3875–3876.

NUCLEAR MEDICINE

 ^{18}F -FDG-PET/CT Imaging of Different Histological Subtypes of Hodgkin Lymphoma**A.S. Subbotin¹, M.B. Dolgushin¹, N.G. Afanasjeva^{2,3}, D.I. Nevzorov¹**

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: acsubbotin@yandex.ru
2. Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia
3. South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Purpose: Evaluation of ^{18}F -FDG uptake in different histological subtypes of Hodgkin lymphoma; analysis of primary cases of Hodgkin lymphoma with low ^{18}F -FDG avidity and researching of the causes of low tracer uptake in baseline PET-scan.

Material and methods: 131 baseline PET/CT scans of patients with Hodgkin disease was investigated.

Results: Nodular sclerosis was most ^{18}F -FDG avid, nodular lymphoid predominant Hodgkin disease had lowest ^{18}F -FDG avidity, but these differences doesn't allow to distinguish histological subtypes of Hodgkin lymphoma basing on ^{18}F -FDG uptake properties. Tumor burden in patients with B-symptoms had a highest levels of ^{18}F -FDG uptake.

Conclusion: 4 % of Hodgkin lymphoma is non-avid for ^{18}F -FDG at baseline. It can be explained with severe immunodeficiency or indolent disease pattern.

Key words: *Hodgkin lymphoma, PET/CT, ^{18}F -fluorodeoxyglucose*

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ АДЕНОМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Б.М. Медведева, Д.М. Хайцман, А.Б. Лукьянченко

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

Реферат

Гепатоцеллюлярные аденомы – редко встречающиеся доброкачественные новообразования печени, которые характеризуются патоморфологическим и генетическим разнообразием, а также большим количеством этиологических факторов.

Определенные в настоящее время молекулярно-генетические корреляции позволяют стратифицировать пациентов для дальнейшего ведения, принимая во внимание патогенез и возможные осложнения того или иного подтипа этих опухолей.

В настоящем обзоре представлено обобщение последних данных о гепатоцеллюлярных аденомах.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярная аденома, опухоли печени, МРТ*

Введение

Гепатоцеллюлярные аденомы (ГЦА) – это гетерогенная группа образований, характеризующаяся специфическими генетическими признаками, гистологическими и канцеробиологическими особенностями [1]. В основном, ГЦА возникают у молодых женщин (около 38 лет) – примерно в 9 раз чаще, чем у мужчин [2]. Пик выявляемости ГЦА пришелся на 70-е годы XX века в странах Запада в связи с популярностью оральных контрацептивов, прием которых и по сей день является одним из основных этиологических факторов [2]. Помимо перорального приема эстрогено- и прогестероносодержащих препаратов, на возникновение аденом печени влияют беременность, прием анаболических стероидов, сосудистая патология печени, болезни накопления (преимущественно гликогенозы I и III типов, тирозинемия), MODY3 (подтип сахарного диабета взрослого типа у молодых) [3]. В настоящее время активно исследуются и пересматриваются фенотипы ГЦА, морфологические признаки и иммуногистохимические маркеры которых позволяют стратифицировать пациентов для дальнейшего ведения и лечения.

Классификация

В 2009 г. была опубликована Bordeaux group classification, которая была официально принята ВОЗ в 2010 г. [4]. В основу классификации были положены результаты анализа клинико-лабораторных данных и результаты различных исследований у 128 пациентов (116 женщин и 12 мужчин) с января 1984 по октябрь 2008 гг. Суммарно иммуногистохимическому исследованию подверглись 220 гистологически верифицированных аденом. В зависимости от полученных результатов были выделены четыре подгруппы опухолей: воспалительные гепатоцеллюлярные аденомы (I-HCA), β -катениновые (B-HCA), ГЦА с мутированным ядерным фактором 1 α (H-HCA) и неклассифицируемые аденомы, в которых не были обнаружены специфические фенотипические признаки (U-HCA). Данные подгруппы обсуждаемых новообразований включены в последние клинические рекомендации по ведению пациентов с доброкачественными опухолями печени Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) от 2016 г. [5].

При дальнейшем углубленном изучении молекулярных фенотипов ГЦА среди β -катениновых аденом были выделены

β -катениновые с мутацией в экзоне 3 и в экзонах 7, 8; кроме того, были выделены смешанные типы воспалительных ГЦА с каждым подвидом β -катениновых, а также абсолютно новый подтип Sonic hedgehog [6], однако данная классификация в обновленном варианте еще не утверждена ВОЗ.

Характеристики подтипов

Воспалительные гепатоцеллюлярные аденомы (I-HCA)

Это самый распространенный подтип, составляющий около 40–50 % всех ГЦА и включающий в себя так называемые телеангиоэктатические аденомы. Этот подтип ассоциирован с мутацией в IL6ST (ген, отвечающий за передачу сигнала интерлейкин-6), который находится на хромосоме 5q11 и кодирует гликопротеины 130, 37, 38. Мутация гликопротеина 130 приводит к непрерывной активации передатчика сигнала янус-киназы и активации пути транскрипции, которая приводит к аномальной пролиферации гепатоцитов, вовлеченных в патогенез I-HCA.

Воспалительные ГЦА чаще всего встречаются у женщин, принимающих оральные контрацептивы или страдающих метаболическим синдромом. Клинически I-HCA могут проявляться хронической анемией, системным воспалительным ответом (лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка в плазме крови). Также у этих пациентов могут быть повышенные уровни гамма-глутамил трансферазы, алкалин-фосфатазы и белков сывороточных амилоидов, в особенности при кровоизлияниях в аденому или множественных ГЦА. Из всех ГЦА именно воспалительные имеют самый высокий риск развития спонтанных кровоизлияний, наблюдаемых в 20–30 % случаев, а морфологически характеризуются значительной дилатацией синусов, аномально толстостенными артериями и участками пелиоза [7]. Озлокачествление данных опухолей наблюдается примерно в 5–10 % случаев – при на-

личии смешанного варианта воспалительной и β -катениновой аденом [7, 8].

Аденомы с мутированным ядерным фактором 1A (H-HCA)

H-HCA составляют около 35–45 % всех ГЦА и характеризуются биаллельными инактивирующими мутациями HNF1A, который кодирует транскрипцию фактора, участвующего в дифференцировке гепатоцитов и метаболическом контроле липидов (стимуляция синтеза аберрантных жирных кислот) и глюкозы (подавление глюконеогенеза, активация гликолиза) [9, 10]. Вероятно, этот подтип ассоциирован с MODY3 и семейным аденоматозом [1] и отличается самым «вялым» биологическим поведением и самым низким риском малигнизации [11]. H-HCA чаще всего асимптоматичны и являются случайной находкой при проведении визуальной диагностики.

β -катениновые ГЦА (B-HCA)/ β -катениновые+воспалительные ГЦА

Гистологически B-HCA могут быть с цитологической и/или архитектуральной атипией, иногда могут быть холестатическими. Смешанный подтип β -катениновая+воспалительная ГЦА (около 10 % от всех I-HCA) имеют морфологические и иммунохимические признаки I-HCA с дополнительной β -катениновой активацией. В B-HCA присутствует гиперэкспрессия β -катенин-таргетного гена, который называется GLUL и кодирует глутаминсинтетазу (GS). Иммуногистохимически диагноз ставится при использовании GS и β -катенинового иммуноштейна [12].

β -катениновые аденомы с мутацией в 3 экзоне характеризуются строго гомогенной цитоплазматической экспрессией глутаминсинтетазы и ядерной экспрессией β -катенина. В ГЦА с мутацией в экзонах 7 и 8 нет ядерной экспрессии β -катенина и имеется умеренное гетерогенное окрашивание на глутаминсинтетазу, преимущественно наблюдаемое вблизи печеночных вен [13, 14].

В связи с высоким риском малигнизации β -катениновых аденом с мутацией в экзоне 3 и смешанных подтипов, выявление факта окрашивания ядер на β -катенин и глутаминсинтета-

зу может играть определенную роль в клинической практике [15]. Считается целесообразным оценивать особенности аномального окрашивания на глутаминсинтетазу в каждой ГЦА: если оно выраженное и диффузное, то дальнейший молекулярный анализ может не требоваться. Однако скрининг на β -катениновые мутации посредством молекулярного анализа может быть рекомендован на замороженных препаратах и на фиксированных формалином и залитых парафином препаратах печени для выявления пациентов с высоким риском малигнизации аденом [16]. Этот подтип часто обнаруживается у мужчин и ассоциирован с сосудистой патологией печени, приемом анаболических стероидов и семейным аденоматозным полипозом [1].

Sonic-hedgehog

Данная подгруппа опухолей была выделена недавно и составляет около 4 % от всех ГЦА, характеризуется активацией одноименного сигнального пути, который участвует в метаболизме липидов и регенерации печени. *Sonic-hedgehog*-ГЦА характеризуется гиперэкспрессией *GLI1* (человеческий ассоциированный с глиомой онкоген 1), связанный с процессом ожирения. Гистологически представлен участками кровоизлияний. Иммуногистохимические маркеры для его рутинного выявления пока не установлены. Возможность малигнизации этого типа опухолей в текущий период времени не определена, однако достоверно показано, что такие аденомы характеризуются симптоматически значимыми кровоизлияниями [6, 17].

Варианты визуализации ГЦА при МРТ-исследованиях

В литературе описаны отдельные характерные МРТ-проявления для ГЦА типов I-HCA и H-HCA.

Тип H-HCA характеризуется диффузным снижением интенсивности отображения структуры очага в протоколах T_1 out-of-phase (т.е. выраженной гипоинтенсивностью) вследствие наличия в очаге жирового субстрата. Интенсивность отображения опухоли в T_2 переменна, обычно она повышена в стандартных протоколах T_2 , а в протоколах T_2 FatSat – отображение ГЦА изо- или гипоинтенсивно. При

ДВ МРТ признаков значительного ограничения диффузии не наблюдается. При внутривенном контрастировании отмечается умеренное усиление визуализации опухоли в артериальную фазу с последующим вымыванием контрастного препарата в отсроченную фазу – так называемое «псевдовымывание» (относительная низкая интенсивность отображения образования в отсроченную фазу по сравнению с окружающей паренхимой печени) за счет включения жирового субстрата. Считается, что для аденом этого типа достаточно МРТ-диагностики без использования инвазивных методик. [1, 18–20].

Для другого типа аденом I-HCA свойственна высокая интенсивность отображения в T_2 -протоколах. В ряде случаев, по наружной части опухолевых очагов наблюдаются гиперинтенсивные участки, связанные с дилатацией синусоидов («симптом атолла»). При внутривенном контрастировании отмечается выраженное усиление изображений аденом такого типа в артериальную фазу, степень которого сохраняется в венозную и отсроченную фазы. В гепатоспецифические фазы (10 и 20 мин) опухоли становятся гипоинтенсивными. Элементы жирового субстрата (определяемые микроскопически) встречаются крайне редко, располагаясь либо на ограниченном участке, либо гетерогенно. Сочетание этих МРТ-признаков позволяет диагностировать воспалительные ГЦА с чувствительностью 85–88 % и специфичностью 88–100 % [19–21].

На рис. 1 представлен пример воспалительной аденомы из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Целесообразно упомянуть, что результаты применения УЗИ с внутривенным контрастированием (CEUS) также позволяют дифференцировать ГЦА и фокальную нодулярную гиперплазию (ФНГ) [22].

МРТ-диагностика β -катениновых аденом считается крайне сложной. Внутренняя структура такого типа опухолей характеризуется смешанной интенсивностью отображения на T_2 -томограммах. При внутривенном контрастировании степень их васкуляризации становится умеренной или выраженной. По некоторым данным, в толще таких опухолей в 75 % случаях может визуализироваться «рубец», который контрастируется в позднюю порталь-

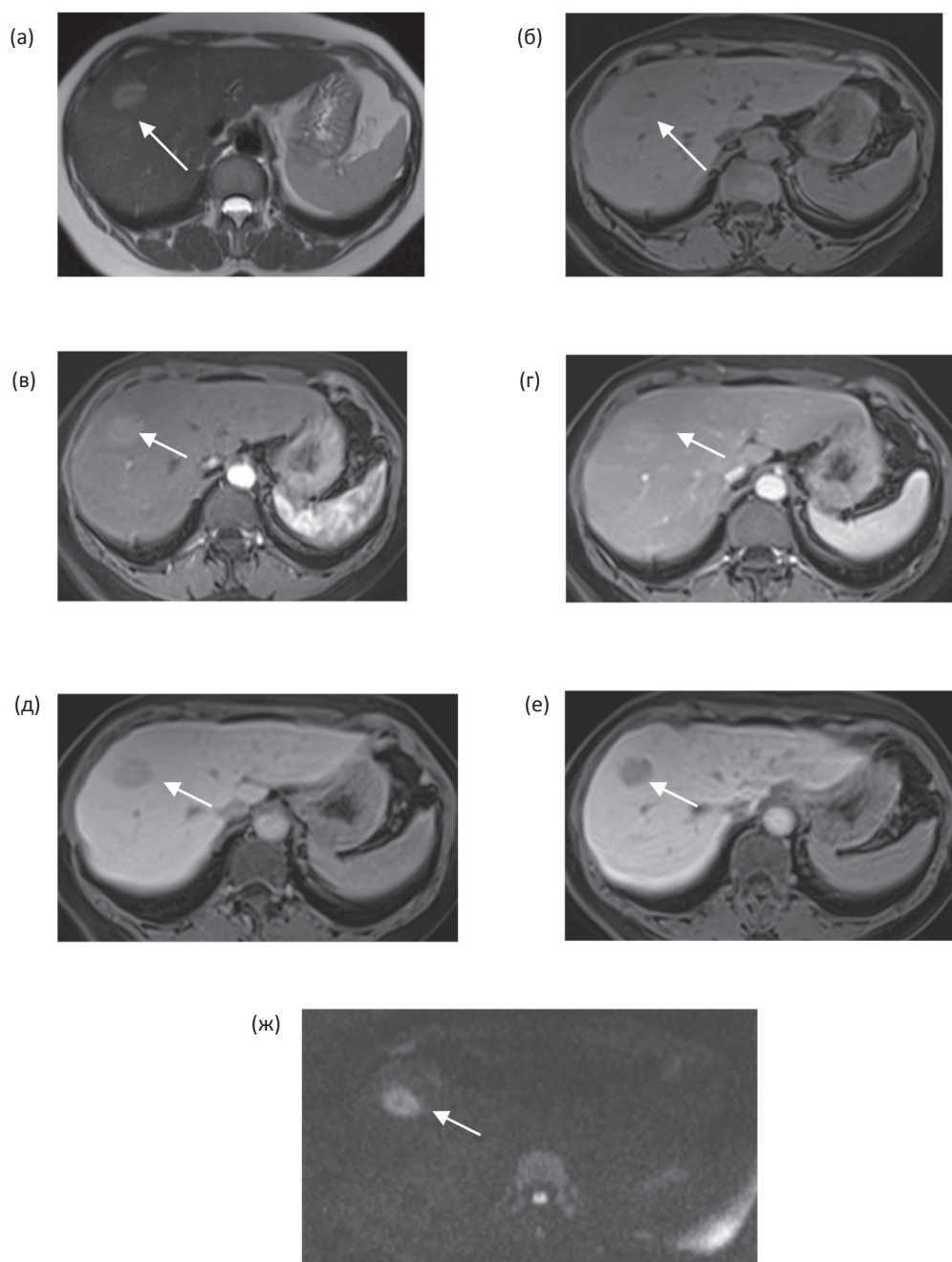


Рис. 1. Аксиальные МР-томограммы пациентки Л., 53 лет с воспалительной ГЦА. (а) T_2 -ВИ: в правой доле печени – очаговое образование с частично четкими контурами и сравнительно однородной внутренней структурой повышенной интенсивности (стрелка). (б–е) T_1 -ВИ: (б) нативная фаза: структура определяемого образования гипоинтенсивна. Выявляемое образование (стрелки) интенсивно накапливает контрастный препарат в артериальную (в) и венозную фазы (г), с последующим его вымыванием в отсроченную фазу (д). В гепатоспецифическую фазу (е) образование гипоинтенсивно. (ж) при ДВ-МРТ (при $b = 800 \text{ с/мм}^2$) определяемый очаг гиперинтенсивен (стрелка) – признак ограничения диффузии свободных молекул воды.

При пункции образования: данные за воспалительную гепатоцеллюлярную аденому.

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном МРТ-исследовании (в наступившую постменопаузу) выявлено спонтанное регрессирование опухоли

ную фазу [20]. При использовании гепатотропных контрастных препаратов большая часть β -катениновых аденом представляются изо- или гиперинтенсивными в гепатоспецифическую фазу (в связи с гиперэкспрессией полипептида, транспортирующего органические анионы 1В3 (ОАТР1В3/ОАТР8), обеспечивающие поглощение гепатоцитами гепатотропных контрастных препаратов [23]. По некоторым данным, это может являться предиктором будущей малигнизации ГЦА [24]. На рис. 2 представлен пример β -катениновой аденомы из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Осложнения при ГЦА

Одним из грозных осложнений, наблюдаемых при ГЦА, считается острое кровоизлияние различного объема, в том числе, с развитием гемоперитонеума, о чем необходимо помнить при определении причин спонтанного печеночного кровотечения [25, 26]. По результатам систематического обзора Van Aalten et al [26], среди 1176 пациентов с ГЦА кровоизлияния различного объема были выявлены 27,2 % случаев, в том числе с развитием гемоперитонеума в 17,5 % случаев. К основным факторам риска развития кровотечений относят: крупные размеры опухоли (более 3,5 см в диаметре), прием гормональных препаратов в последние 6 мес, наличие крупных сосудов в опухолевом узле, экзофитный (внепеченочный) рост опухоли, субкапсулярная локализация узла и расположение его в левом латеральном секторе печени (SII) [27, 28]. При активном кровотечении его остановка возможна путем ангиографической эмболизации [29]. Хирургическая резекция опухолевого узла рекомендована пациентам с эпизодом кровотечения в анамнезе, особенно при крупных размерах опухоли – более 5 см [29].

Другим серьезным осложнением является озлокачествление аденом, что отмечено в 4,2 % случаев [30]. К известным факторам такого риска, что чаще имеет место у мужчин, относят размер опухоли и β -катениновый подтип ГЦА. В частности, мужчины с ГЦА имеют более высокий десятилетний кумулятивный риск развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) – 60 % [31, 32]. Чаще всего малигнизация происходит в образованиях диаметром более 5 см [30]. Среди всех

подтипов ГЦА самая высокая склонность развития ГЦР отмечена у β -катенинового подтипа ГЦА – около 50 % [33]. Поэтому совершенно очевидно, что пациенты с ГЦА требуют регулярного и длительного динамического наблюдения, в особенности те, кто получает андроген-заместительную терапию, в частности, пациенты с анемией Фанкони или апластической анемией.

На сегодняшний день другие значимые факторы риска развития ГЦА, такие как прием оральных контрацептивов, болезни накопления и общее количество аденом в печени не коррелируют с риском малигнизации [31].

Ведение пациентов с ГЦА

Хирургическое лечение

Резекция предпочтительна при планировании тактики лечения симптоматических больных и при крупных ГЦА (более 5 см). Несмотря на то, что резекция печени считается безопасным хирургическим вмешательством, определенное количество возникающих осложнений и случаев периоперационной летальности доказывают необходимость тщательного отбора пациентов для хирургического лечения [34–36].

Резекция рекомендована пациентам со значительным риском развития осложнений, в частности, пациентам с растущими или крупными аденомами (более 5 см), пациентам с β -катениновыми аденомами и при выявлении признаками малигнизации, при наличии диспластических узлов и невозможности исключить развитие ГЦР, повышенном уровне альфа-фетопротейна (АФП) и лицам мужского пола [37].

Лапароскопическая резекция по эффективности сопоставима с открытым хирургическим вмешательством, при этом отличается меньшей интраоперационной потерей крови и меньшим количеством стационарных койко-дней [38].

Трансартериальная эмболизация (ТАЭ)

Трансартериальная эмболизация – метод выбора для гемодинамически стабильных пациентов с кровотечением из ГЦА. ТАЭ также применяется в качестве альтернативы хирургическим методам. Van Rosmalen et al. проанализировали обобщенные данные о 851 пациенте

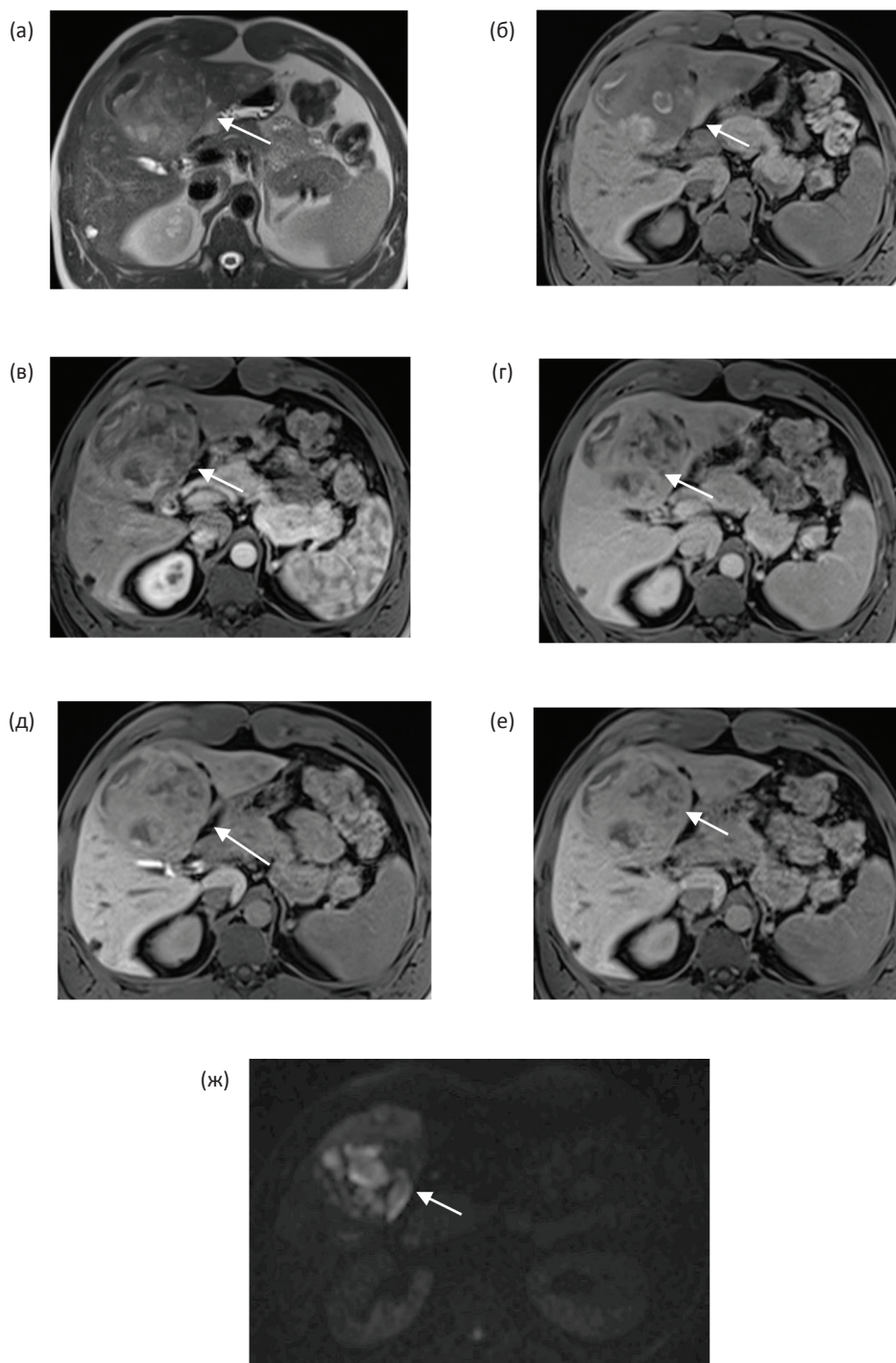


Рис. 2. Аксиальные МР-томограммы пациента К., 37 лет (более десяти лет принимавшего анаболические стероиды) с множественными β -катениновыми аденомами.

(а) T_2 -ВИ: в SIV определяется узловое образование с ровными четкими контурами неомогенной структуры за счет гиперинтенсивных включений – некроз (стрелка). (б–е) T_1 -ВИ: б) Структура узла неомогенна за счет продуктов биodeградации гемоглобина (стрелка). Образование за счет солидного компонента прогрессивно накапливает контрастный препарат в артериальную (в), венозную (г), и отсроченную (д) фазы. В гепатоспецифическую фазу (е) образование гипоинтенсивно. (ж) при ДВ-МРТ (при $b = 800 \text{ с/мм}^2$) определяемый очаг гиперинтенсивен (стрелка) = признак ограничения диффузии свободных молекул воды

(систематический обзор) с ГЦА. Было показано, что из 151 пациента после ТАЭ уменьшение размеров аденом отмечено в 75 % случаев, полная регрессия выявлена в 10 % случаев. Таким образом, оперативного вмешательства избежали 45 % пациентов [39]. Другие авторы – Zhao et al. – также считают ТАЭ безопасным методом, альтернативным хирургической резекции [40]. Согласно полученным ими данным, полный и частичный ответ опухолей после ТАЭ отмечен в 10,6 и 71,7 % случаев соответственно, при полном отсутствии ТАЭ-ассоциированной летальности.

Аблативные методики

Аблативные методы могут быть предложены пациентам с коморбидной патологией, которые не могут быть подвергнуты хирургическому лечению, или с центрально расположенными опухолями [41, 42]. Хотя на данный момент в исследованиях роли аблативных методик в лечении ГЦА включено малое количество пациентов, пока что они хорошо себя показывают при терапии аденом диаметром меньше 5 см [43].

Единственной широко применяемой аблативной методикой является радиочастотная абляция (РЧА). К сожалению, РЧА не может применяться при расположенных рядом с образованием портальной веной и органах желудочно-кишечного тракта (например, желчный пузырь или петля кишки) в связи с тем, что их тепловое повреждение могут привести к осложнениям [44]. По данным некоторых авторов, при применении этого метода серьезные осложнения при правильной технике выявлены не были [42, 43], однако в одном из ретроспективных однорукавных исследований с участием 36 пациентов (58 ГЦА) частота осложнений в виде кровотечений составляла 4,5 % [41].

Появились сообщения об использовании микроволновой абляции при лечении ГЦА, однако применение этого метода требует дальнейших исследований [42].

Трансплантация печени

Трансплантация печени должна производиться только в исключительных случаях [43]. Главным показанием к ней считается наличие множественных образований с предполагае-

мой или верифицированной малигнизацией, которые не подлежат хирургическому лечению. Также сообщается о наличии портосистемного венозного шунта как о другом показании к трансплантации [44, 45]. В одной из самой крупных серий клинических наблюдений Chiche et al. сформулированы следующие рекомендации: один главный (ключевой) критерий (гистологически верифицированная малигнизация) и пять вспомогательных критериев (более двух жизнеугрожающих кровотечений, более двух гепатэктомий в анамнезе, β -катениновая или воспалительная аденомы, сопутствующее (фоновое) заболевание печени, например, выраженный стеатоз или сосудистая патология, кроме того, возраст пациента старше 30 лет). Пациенты, отвечающие одному основному критерию и, как минимум, трем дополнительным, должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию [44].

Консервативная терапия

После выявления ГЦА любая гормональная заместительная терапия (как эстрогены, так и андрогены) должна быть исключена сроком на 6 мес [46, 47]. Van Aalten et al отмечают, что из 96 пациентов, получавших гормональную терапию, отказ от оральных контрацептивов обусловил уменьшение размеров аденом в 79 % случаев, а у некоторых пациентов приводил к их полному исчезновению [48].

Консервативное лечение с регулярным динамическим наблюдением является наилучшей опцией для пациентов с асимптоматичными аденомами (менее 5 см) с доброкачественным и неосложненным течением. Консервативной терапии не препятствует и наличие множественных аденом [49].

У пациентов с ожирением должен быть рассмотрены варианты снижения массы тела, в том числе, бариатрическая хирургия, которая также влияет на регрессию размеров аденом [50, 51]. При отсутствиистораживающих признаков в визуализации аденом рекомендовано их наблюдение с помощью КТ или МРТ каждые 6 мес на протяжении первых двух лет, затем – ежегодно.

Заключение

Несмотря на формально доброкачественный характер гепатоцеллюлярных аденом, необходимо хорошо понимать их биологические проявления в связи с возможными критическими осложнениями. К сожалению, в настоящее время уточненное распознавание аденом всех подтипов с помощью различных диагностических методов невозможно, что обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к выработке тактики лечения пациентов с ГЦА. Нельзя исключать того, что подходы к этим новообразованиям будут меняться с течением времени на основе результатов дальнейших исследований их молекулярных основ и поиска корреляций с результатами визуализирующих методов диагностики.

Список литературы

1. Katabathina V.S., Menias C.O., Shanbhogue A.K., Jagirdar J. et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update // *Radiographics*. 2011. Vol. 31. № 6. P. 1529–1543.
2. Baum J.K., Bookstein J.J., Holtz F., Klein E.W. et al. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives // *Lancet*. 1973. Vol. 302. P. 926–929.
3. Calderaro J., Labruno P., Morcrette G. et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type // *J. Hepatol*. 2013. Vol. 58. P. 350–357.
4. Bioulac-Sage P. et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. № 2. P. 481–489.
5. Colombo M., Zucman-Rossi J., Forner A. et al. Клинические рекомендации EASL по ведению пациентов с доброкачественными опухолями печени // *J. Hepatol*. 2016. Vol. 65. P. 386–398.
6. Nault J.C., Couchy G., Balabaud C. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152. № 4. P. 880–894.
7. Shanbhogue A.K., Prasad S.R., Takahashi N. et al. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management // *Radiology*. 2011. Vol. 258. P. 673–693.
8. Dokmak S., Paradis V., Vilgrain V. et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137. P. 1698–1705.
9. Pelletier L., Rebouissou S., Paris A. et al. Loss of hepatocyte nuclear factor 1 alpha function in human hepatocellular adenomas leads to aberrant activation of signaling pathways involved in tumorigenesis // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 557–566.
10. Rebouissou S., Imbeaud S., Balabaud C. et al. HNF1 alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation // *J. Biol. Chem*. 2007. Vol. 282. P. 4437–4446.
11. Ronot M., Bahrami S., Calderaro J. et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification // *Hepatology*. 2011. Vol. 53. P. 1182–1191.
12. Rebouissou S., Franconi A., Calderaro J. et al. Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression // *Hepatology* 2016. [Epub ahead of print].
13. Bioulac-Sage P., Rebouissou S., Thomas C. et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry // *Hepatology*. 2007. Vol. 46. P. 740–748.
14. Bioulac-Sage P., Le Bail P., Castain C. et al. Different types of glutamine synthetase immunostaining in hepatocellular adenoma // *Mod Pathol*. 2016. Vol. 24. №S2. P. 415–423.
15. Pilati C., Letouze E., Nault J.C. et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation // *Cancer Cell*. 2014. Vol. 25. P. 428–441.
16. Sempoux C., Bisig B., Couchy G. et al. Malignant transformation of a β -catenin inflammatory adenoma due to a S45 β -catenin activating mutation present 12 years before // *Hum. Pathol*. 2017. Vol. 62. P. 122–125.
17. Nault J.C., Paradis V., Cherqui D. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice // *J. Hepatol*. 2017. Vol. 67. P. 1074–1083.
18. Laumonier H., Bioulac-Sage P., Laurent C. et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 808–818.
19. Ronot M., Bahrami S., Calderaro J. et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification // *Hepatology*. 2011. Vol. 53. P. 1182–1191.
20. van Aalten S.M., Thomeer M.G., Terkivatan T. et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification // *Radiology*. 2011. Vol. 261. P. 172–181.
21. Chang C.Y., Hernandez-Prera J.C., Roayaie S. et al. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature // *Int. J. Hepatol*. 2013. Vol. 60. P. 48–60.
22. Taimr P., Broker M.E.E., Dwarkasing R.S. et al. A model-based prediction of the probability of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia based on

- characteristics on contrast-enhanced ultrasound // *Ultrasound Med Biol*. 2017. Vol. 43. № 10. P. 2144–2150.
23. Yoneda N., Matsui O., Kitao A. et al. Benign hepatocellular nodules: hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MR imaging based on molecular background // *Radiographics*. 2016. Vol. 36. № 7. P. 2010–2027.
24. Sciarra A., Schmidt S., Pellegrinelli A. et al. OATPB1/B3 and MRP3 expression in hepatocellular adenoma predicts Gd-EOB-DTPA uptake and correlates with risk of malignancy // *Liver Int*. 2019. Vol. 39. № 1. P. 158–167.
25. Srinivasa S., Lee W.G., Aldameh A., Koea J.B. Spontaneous hepatic haemorrhage: a review of pathogenesis, aetiology and treatment // *HPB (Oxford)*. 2015. Vol. 17. № 10. P. 872–880.
26. van Aalten S.M., de Man R.A., IJzermans J.N. et al. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas // *Brit. J. Surg*. 2012. Vol. 99. № 7. P. 911–916.
27. Bieze M., Phoa S.S., Verheij J. et al. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma // *Brit. J. Surg*. 2014. Vol. 101. № 7. P. 847–855.
28. Deneve J.L., Pawlik T.M., Cunningham S. et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy // *Ann. Surg. Oncol*. 2009. Vol. 16. № 3. P. 640–648.
29. Klompenhouwer A.J., de Man R.A., Thomeer M.G. et al. Management and outcome of hepatocellular adenoma with massive bleeding at presentation // *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. № 25. P. 4579–4586.
30. Stoot J.H., Coelen R.J., De Jong M.C. et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases // *HPB (Oxford)*. 2010. Vol. 12. № 8. P. 509–522.
31. Farges O., Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature // *Dig. Surg*. 2010. Vol. 27. № 1. P. 32–38.
32. Bossen L., Gronbaek H., Lykke Eriksen P. et al. Men with biopsy-confirmed hepatocellular adenoma have a high risk of progression to hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study // *Liver Int*. 2017. Vol. 37. № 7. P. 1042–1046.
33. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T. et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC // *Hepatology*. 2006. Vol. 43. № 3. P. 515–524.
34. Newhook T.E., LaPar D.J., Lindberg J.M. et al. Morbidity and mortality of hepatectomy for benign liver tumors // *Amer. J. Surg*. 2016. Vol. 211. № 1. P. 102–108.
35. Hoffmann K., Unsinn M., Hinz U. et al. Outcome after a liver resection of benign lesions // *HPB (Oxford)*. 2015. Vol. 17. № 11. P. 994–1000.
36. Liao S.S., Qureshi M.S., Prasad R. et al. Molecular pathogenesis of hepatic adenomas and its implications for surgical management // *J. Gastrointest. Surg*. 2013. Vol. 17. № 10. P. 1869–1982.
37. Landi F., De' Angelis N., Scatton O. et al. Short-term outcomes of laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular adenoma: a multicenter propensity score adjustment analysis by the AFC-HCA-2013 study group // *Surg. Endosc*. 2017. Vol. 31. № 10. P. 4136–4144.
38. Agrawal S., Agarwal S., Arnason T. et al. Management of hepatocellular adenoma: recent advances // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. Vol. 13. № 7. P. 1221–1230.
39. van Rosmalen B.V., Coelen R.J.S., Bieze M. et al. Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas // *Brit. J. Surg*. 2017. Vol. 104. № 7. P. 823–835.
40. Zhao C., Pei S.L., Cucchetti A. et al. Systematic review: benefits and harms of transarterial embolisation for treating hepatocellular adenoma // *Aliment Pharmacol. Ther*. 2017.
41. Mironov O., Jaber A., Beecroft R. et al. Retrospective single-arm cohort study of patients with hepatocellular adenomas treated with percutaneous thermal ablation // *Cardiovasc. Interv. Radiol*. 2018. Vol. 41. № 6. P. 935–941.
42. Smolock A.R., Cristescu M.M., Potretzke T.A. et al. Microwave ablation for the treatment of hepatic adenomas // *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2016. Vol. 27. № 2. P. 244–249.
43. Sundar Alagusundaramoorthy S., Vilchez V., Zanni A. et al. Role of transplantation in the treatment of benign solid tumors of the liver: a review of the United Network of Organ Sharing data set // *JAMA Surg*. 2015. Vol. 150. № 4. P. 337–342.
44. Chiche L., David A., Adam R. et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience // *Liver Transpl*. 2016. Vol. 22. № 4. P. 516–526.
45. Thapar M., Grapp O., Fisher C. Management of hepatic adenomatosis // *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2015. Vol. 17. № 3. P. 12–17.
46. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Современные возможности лучевой диагностики гепатоцеллюлярных аденом (обзор литературы и собственные наблюдения) // *Медицинская визуализация*. 2013. Т. 1. С. 33–43.
47. van Aalten S.M., Terkivatan T., de Man R.A. et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular adenoma in the Netherlands: similarities and differences // *Dig. Surg*. 2010. Vol. 27. № 1. P. 61–67.
48. van Aalten S.M., Witjes C.D., de Man R.A. et al. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? // *Liver Int*. 2012. Vol. 32. № 1. P. 28–37.
49. Sinclair M., Schelleman A., Sandhu D. et al. Regression of hepatocellular adenomas and systemic inflammatory syndrome after cessation of estrogen therapy // *Hepatology*. 2017. Vol. 66. № 3. P. 989–991.

50. Dokmak S., Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? // Liver Int. 2015. Vol. 35. № 10. P. 2228–2232.
51. Khaoudy I., Rebibo L., Regimbeau J.M. Is bariatric surgery a potential new treatment for large inflammatory hepatocellular adenomas in obese patients? // Surg. Obes. Relat. Dis. 2018. Vol. 14. № 4. P. 535–538.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Hepatocellular Adenomas: The Review of Current Data**B.M. Medvedeva, D.M. Khaitsman, A.B. Lukianchenko**

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

E-mail: d.khaitsman@gmail.com

Abstract

Hepatocellular adenomas are rare benign liver tumors with extremely variable pathology, molecular and etiology features.

Their molecular and genetic correlations help to stratify patients for further follow-up and help to make clinical decisions because of natural behavior of different HCA's subtypes.

In the review we try to compile the last available information about hepatocellular adenomas.

Key words: *hepatocellular adenoma, liver tumors, MRI*

ОФЭКТ/КТ СКЕЛЕТА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАДИАЦИОННОГО РИСКА

**Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.Д. Рыжков¹, Д.А. Комановская¹, М.Е. Билик¹, А.С. Крылов¹,
С.А. Рыжов^{2,3}**

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва
2. Ассоциация медицинских физиков России, Москва. E-mail: narvik@yandex.ru
3. Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Реферат

ОФЭКТ/КТ костей скелета относится к диагностическим исследованиям с повышенной лучевой нагрузкой на пациента. В связи с этим при таких исследованиях необходим контроль рисков радиационно-индуцированных поражений, прежде всего риска возникновения вторичного рака. Для 65 больных с верифицированными метастазами костей скелета были проведены сравнительные исследования индивидуальных оценок радиационного риска, вычисленных по трем различным радиационно-эпидемиологическим моделям на основе предварительно полученных значений эффективных доз внутреннего облучения от радиофармпрепарата при ОФЭКТ и внешнего облучения при рентгеновской КТ. Две из этих моделей основаны на рекомендациях МКРЗ, причем одна из них реализована в виде специализированного калькулятора, а третья – на рекомендациях Комитета BEIR (США). Показано, что практически все индивидуальные оценки радиационного риска, рассчитанные по указанным моделям, находятся в пределах категорий низкого и очень низкого риска. Несмотря на некоторое завышение оценок радиационного риска, для простого и быстрого определения индивидуальных оценок текущего и накопленного радиационного риска рекомендуется использовать радиологический автоматический калькулятор, доступный через Интернет.

Ключевые слова: ОФЭКТ/КТ, кости скелета, эффективная доза, радиационные риски, радиационно-эпидемиологические модели, сравнительная оценка

Введение

Как известно, современные методы диагностической рентгенологии, особенно КТ, интервенционная радиология, ядерная медицина (ОФЭКТ, ПЭТ) и их сочетания более информативны для постановки диагнозов и лечения многих соматических заболеваний, чем традиционные методы медицинской визуализации (рентгенография, сцинтиграфия). Но для медицинской визуализации с высоким пространственным и временным разрешением необходимо использовать более высокие дозы облучения пациентов, чем при применении традиционных методов лучевой диагностики. Наиболее высокодозными в настоящее время являются процедуры интервенционной радиологии под рентгеновским контролем, особенно терапевтические, а также рентгеновская (КТ)

и радионуклидная компьютерная томография (ОФЭКТ, ПЭТ).

Использование ионизирующих излучений в диагностической медицине, связанное с необходимостью облучения пациентов, может приводить и, к сожалению, иногда приводит к вредным последствиям для их здоровья. Лучевые поражения (тканевые реакции) кожи и подкожных тканей, а также тканей, прилегающих к опухоли, развивающиеся под действием больших доз излучения, широко известны в лучевой терапии. Процедуры интервенционной рентгенологии, особенно кардиологические, также иногда вызывают лучевые поражения кожи и подкожных тканей.

Отдаленные на годы и десятилетия онкологические и сердечнососудистые заболевания могут с определенной, хотя и достаточно низкой вероятностью возникать у пациентов как побочный эффект лучевой терапии заболеваний,

обычно онкологических. Такие стохастические (вероятностные) эффекты наблюдались у тех пациентов, у которых критические по радиочувствительности органы или ткани облучались в дозе около 100 мГр (для сердечнососудистых заболеваний – 500 мГр) и более. Канцерогенный эффект радиации проявляется по прошествии минимального латентного периода, составляющего от 2 до 10 лет для разных видов рака, при дозе в соответствующих органах и тканях около 100 мГр и более у взрослых и несколько меньше у детей. При меньших дозах ионизирующего излучения канцерогенный эффект радиации у человека не установлен. Тем не менее, в последние годы было выявлено увеличение онкологической заболеваемости лиц, которым в детстве многократно проводили высокодозную диагностическую КТ. Эти данные послужили причиной повышения внимания к обоснованности назначения и проведения процедур лучевой диагностики.

Кроме того, предполагается, что у потомства облученных пациентов могут также возникать наследственные заболевания, вызванные воздействием ионизирующих излучений. Однако до сих пор такие стохастические эффекты у человека в радиационно-эпидемиологических исследованиях не наблюдались.

Таким образом, при проведении рентгено-радиологических исследований у пациентов имеется определенный вероятностный риск возникновения указанных выше радиационно-индуцированных поражений.

В соответствии с рекомендациями МКРЗ, под радиационным риском для здоровья понимается дополнительная (сверх фоновой или спонтанной) вероятность возникновения онкологического заболевания в течение жизни у человека (пациента), подвергшегося облучению ионизирующим излучением в малых дозах, скорректированная с учетом ущерба для здоровья, что подразумевает учёт тяжести и летальности онкологического заболевания, оценку числа лет потерянной здоровой жизни [1]. Также в оценке риска учитывается дополнительная возможность тяжелого наследственного заболевания у его потомства. Строго говоря, радиационный риск является характеристикой популяции, к которой относится пациент, и не учитывает его (ее) индивидуальную радиочув-

ствительность. Тем не менее, в литературе все чаще стали появляться работы, в которых данная концепция используется для расчета значений индивидуального радиационного риска при диагностическом облучении [2, 3]. К настоящему времени предложено несколько радиационно-эпидемиологических моделей для оценки радиационного риска, в том числе и при медицинском облучении. Наиболее известными из них являются модели, предложенные профильными организациями: МКРЗ (Международная комиссия по радиационной защите), НКДАР ООН (Научный комитет по действию атомной радиации при Организации объединенных наций) и BEIR (Комитет по биологическим эффектам ионизирующей радиации НКРЗ США – Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation).

В общем виде постановка задачи математического определения радиационного риска выглядит следующим образом [4]. При отсутствии облучения основным показателем риска является показатель фоновой или спонтанной заболеваемости λ_0 (число заболевших солидными раками и лейкозами на 100 тыс. человек населения в год). Воздействие радиации, в том числе и диагностическое облучение, приводит к увеличению λ_0 на некоторую дополнительную величину $\delta\lambda$. Тогда полный показатель заболеваемости раком λ будет суммой фоновой и радиационно-индуцированной показателей:

$$\lambda = \lambda_0 + \delta\lambda. \quad (1)$$

Фоновые показатели заболеваемости раком локализации I в общем случае зависят от возраста a и пола s , то есть $\lambda_0 = \lambda_0(a, I, s)$, а «радиационная добавка» – от полученной дозы D , текущего возраста a , локализации I , пола s и возраста на момент облучения g , то есть $\delta\lambda = \delta\lambda(g, a, I, s, D)$. Эта радиационная добавка $\delta\lambda$ представляет собой избыточный абсолютный риск EAR (Excess Absolute Risk) на возраст a при облучении в возрасте g дозой излучения D . Зная избыточный абсолютный риск, можно определить избыточный атрибутивный риск $LAR(g, I, s, D)$ (Lifetime Attributable Risk) возникновения рака локализации I после однократного диагностического облучения в возрасте g дозой D . Он рассчитывается путем суммирования значений избыточного абсолютного риска по возрасту дожития. Кроме того, необходимо также учесть так на-

зываемую функцию здорового дожития, то есть вероятность дожить в необлученной популяции от возраста g до возраста a , не заболев при этом раком рассматриваемой локализации I . В общем виде это описывается формулой:

$$LAR(g, I, s, D) = \frac{1}{DDREF} \sum_{a=g}^{a_{\max}} S(s, I, g, a) \cdot EAR(g, a, I, s, D), \quad (2)$$

где $S(s, I, g, a)$ – функция здорового дожития, $DDREF$ – коэффициент эффективности дозы и мощности дозы, позволяющий учитывать уменьшение риска в случае хронического облучения с малой мощностью дозы или однократного облучения малой дозой. МКРЗ в Публикации 103 рекомендует брать значение этого коэффициента равным 2,0 [1].

Радиационно-эпидемиологические исследования показывают, что радиационные риски LAR , связанные с диагностическим применением ионизирующих излучений, в большинстве случаев незначительны по сравнению с риском для здоровья вследствие неполучения необходимой диагностической информации или получения неполной информации в случае использования других диагностических методов. Однако, как указано выше, имеется ряд рентгено-радиологических диагностических технологий, при использовании которых радиационным риском нельзя пренебрегать. Это тем более существенно, если такие технологии применяются к пациентам, относящимся к более радиочувствительным возрастно-половым группам, особенно к детям.

Радиационно-эпидемиологические исследования показали, что женщины в целом в 1,4 раза чувствительнее мужчин в отношении онкологических последствий облучения. Это различие обусловлено, главным образом, высокой радиочувствительностью молочной железы, а также вдвое более высокой чувствительностью легких и в 4 раза – щитовидной железы у женщин, чем у мужчин.

Для целей радиационной защиты в диапазоне малых доз (меньше 100 мЗв эффективной дозы), в том числе для обоснования проведения процедур лучевой диагностики, общепринятой является линейная беспороговая модель МКРЗ [1]. Согласно этой модели, радиационный риск линейно возрастает в зависимости от дозы облучения, в том числе и при малых дозах. Коэффициент пожизненного радиационного

риска рака составляет $5,5 \cdot 10^{-5}$ мЗв $^{-1}$ для всего населения независимо от пола и возраста, а для взрослых обоого пола в трудоспособном возрасте (18 – 64 года) – $4,1 \cdot 10^{-5}$ мЗв $^{-1}$. Это означает, что если 100 тыс. человек с обычным возрастнo-половым распределением получают эффективную дозу по 1 мЗв, то у 5–6 из них через годы или десятилетия онкологические заболевания, индуцированные облучением, могут возникнуть и привести к тяжелым последствиям для здоровья.

В дополнение к канцерогенному эффекту радиации в системе радиационной защиты учитываются и возможные вредные наследственные эффекты с коэффициентом пожизненного риска $0,2 \cdot 10^{-5}$ мЗв $^{-1}$ для всего населения и $0,1 \cdot 10^{-5}$ мЗв $^{-1}$ для взрослых в трудоспособном возрасте.

Линейная зависимость эффекта от дозы, отражающая суть беспороговой концепции действия ионизирующих излучений на биологические объекты, была принята в качестве рабочей гипотезы НКДАР ООН и МКРЗ в основном для обоснования принципов и методов регламентации малых доз облучения. При ее обосновании исходили из теоретически корректных представлений о механизмах взаимодействия излучений с биологическими тканями на молекулярном уровне, которые подтверждают принципиальную возможность беспорогового действия излучений, экспериментальных исследований на биологических моделях *in vitro* и на микроорганизмах, а также из одного принципиально важного априорного предположения. Суть его заключается в том, что предполагается правомерной экстраполяция (перенос) данных о канцерогенных эффектах у человека, полученных в условиях воздействия больших доз и больших мощностей доз, на малые дозы и низкие мощности доз излучений.

С целью классификации пожизненного риска для здоровья пациента, связанного с диагностическими исследованиями или лечебными процедурами, используется следующая международная шкала риска:

- пренебрежимый – меньше 10^{-6} (менее 1 случая на 1 млн чел.);
- минимальный – 10^{-6} – 10^{-5} (от 1 до 10 случаев на 1 млн чел.);
- очень низкий – 10^{-5} – 10^{-4} (от 1 до 10 случаев на 100 тыс. чел.);

- низкий – 10^{-4} – 10^{-3} (от 1 до 10 случаев на 10 тыс. чел.);
- умеренный – 10^{-3} – $3 \cdot 10^{-3}$ (от 1 до 3 случаев на 1 тыс. чел.);
- существенный – $3 \cdot 10^{-3}$ – 10^{-2} (от 3 до 10 случаев на 1 тыс. чел.).

С более высокими уровнями риска, чем низкий риск (т.е. с умеренным и существенным), диагностические рентгенорадиологические исследования, как правило, не связаны.

Как известно, рентгеновская КТ относится к диагностическим технологиям с наиболее высокой лучевой нагрузкой на пациента как по локальным дозам облучения (до 100 мГр), так и по величинам эффективной дозы, характеризующей совокупный радиационно-индуцированный ущерб для организма при неравномерном облучении (до 20 мЗв) [5]. В свою очередь, в онкологических клиниках среди всех радионуклидных диагностических исследований наиболее часто проводят планарную сцинтиграфию и ОФЭКТ скелета целью определения распространенности опухолевого процесса на скелет и выявления отдаленных костных метастазов. При этом эффективные дозы внутреннего облучения пациентов от вводимых в организм остеотропных радиофармпрепаратов становятся сравнимыми с аналогичными дозами внешнего облучения, которые пациенты получают при рентгеновской КТ, хотя и остаются в целом более низкими.

Процедуры рентгеновской КТ и радионуклидной визуализации могут проводиться раздельно и в разное время. Однако такой подход в настоящее время практически полностью вытеснен за счет одновременного проведения указанных процедур на установках для так называемых гибридных исследований, в том числе и для гибридных ОФЭКТ/КТ-исследований. Отличительной особенностью гибридных систем является совмещение данных анатомо-топографической визуализации методом КТ с пространственным накоплением радиофармпрепарата в исследуемой области тела пациента, измеряемым методом ОФЭКТ. Это дает возможность получения одновременной функционально-структурной оценки исследуемых органов или тканей. Значительные успехи в применении гибридных методов функциональной и структурной визуализации предопределили развитие

ОФЭКТ/КТ-систем, занявших за короткое время прочные позиции в ряду диагностических процедур.

С появлением и широким внедрением в клиническую практику гибридных систем медицинской визуализации резко возросло число комбинированных ОФЭКТ/КТ-исследований, из-за чего популяционные дозы медицинского облучения повсеместно возрастают. О важности этих проблем свидетельствует появление официальных рекомендаций МАГАТЭ [6, 7] по клинически обоснованному проведению этих исследований и обеспечению радиационной безопасности пациентов при проведении гибридных ОФЭКТ/КТ-исследованиях именно костей скелета как наиболее часто назначаемых и выполняемых в онкологических клиниках.

В связи с этим целью данной работы являются сравнительная оценка функциональных возможностей и анализ результатов использования трех различных моделей радиационных рисков при проведении гибридных исследований методом ОФЭКТ/КТ костей скелета у онкологических больных.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные ОФЭКТ/КТ-исследований 65 больных в возрасте от 18 до 80 лет (22 мужчины и 43 женщины) с верифицированными метастазами в костях, проходивших диагностику и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Из них 43 – больные с метастазами рака молочной железы, 11 – рака предстательной железы, 2 – лимфомы, 2 – рака почки, 1 – меланомы, 1 – рака лёгкого, 1 – рака гортани, 1 – семиномы, 1 – мягкотканной опухоли шеи, 2 больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага.

Обследования пациентов проводились в два этапа. На первом этапе проводилась планарная сцинтиграфия в режиме всего тела через 3 ч после внутривенного введения остеотропного радиофармпрепарата (РФП), меченного ^{99m}Tc (технефор или фосфотех). Сцинтиграфия всего тела проводилась в положении больного лежа на спине с использованием коллиматора фотонного излучения низких энергий с высоким разрешением (LEHR). Использовались гамма-каме-

ры Symbia E или T2 фирмы Siemens. Вводимая активность варьировали в зависимости от массы тела пациента в диапазоне 370–740 МБк в соответствии с рекомендациями [8]. Регистрация импульсов проводилась в энергетическом окне 140 кэВ ± 20 %. Продолжительность планарного скинтиграфического исследования составляла 13–15 мин (скорость перемещения стола 15 см/мин). После получения скинтиграфического изображения всего тела производилась визуальная оценка полученного изображения с целью определения размеров и локализации очагов патологического накопления РФП. Эффективная доза внутреннего облучения от радиофармпрепарата, рассчитанная по методическим указаниям МУ 2.6.1.3151-13 [8], составила в среднем $2,58 \pm 0,08$ мЗв ($M \pm m$) с диапазоном варьирования от 2,1 до 4,2 мЗв.

Вторым этапом проводили ОФЭКТ/КТ выбранной зоны интереса, после чего получали эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские томограммы исследуемого участка тела, а также совмещённые изображения (fusion). Исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ-системе Symbia T2 фирмы Siemens с 2-срезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали 1,5 мм, размер фокусного пятна, согласно IAC 60 360, составлял $0,8 \times 0,4$ мм/8°, $0,8 \times 0,7$ мм/8°). Использовались следующие параметры ОФЭКТ: матрица 128×128 пикселей, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения составило 10 с. Эффективная доза внешнего облучения от КТ, согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944–11 [9], рассчитывалась по формуле:

$$E = DLP \times K_1 \times K_2, \quad (3)$$

где DLP – произведение дозы на длину сканирования, значение которого выводится на экран томографа, K_1 – поправка возраст пациента, равная 1 для взрослых пациентов, K_2 – поправка на область исследования, равная 0,0054 для шеи, 0,017 – для грудной клетки, 0,015 – для брюшной полости и 0,019 – для малого таза. Если КТ проводилась в двух или более анатомических областях, то значение общей эффективной дозы от КТ рассчитывали как сумму парциальных доз для этих областей, рассчитанных по формуле (3) с соответствующими значениями по-

правки K_2 . Усредненная по группе обследованных больных эффективная доза облучения при КТ составила $3,37 \pm 0,07$ мЗв, варьируя от 2,60 до 5,74 мЗв. Необходимо подчеркнуть, что такая сравнительно невысокая лучевая нагрузка была обусловлена использованием низкодозового режима КТ (по 2 среза в каждой анатомической области, количество которых, как правило, также не превышало двух), тогда как при не использованном нами диагностическом режиме КТ эффективная доза обычно бывает примерно на порядок выше.

Сравнительная оценка радиационных рисков для указанного контингента больных, прошедших однократное гибридное ОФЭКТ/КТ-исследование, была проведена с использованием следующих трех радиационно-эпидемиологических моделей:

1. Упрощенный способ оценки индивидуального радиационного риска у пациента, подвергнутого медицинскому облучению, был предложен сравнительно недавно в официально утвержденных методических рекомендациях МР 2.6.1.098-15 «Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований» [10]. В них указывается, что оценку избыточного атрибутивного радиационного риска LAR с целью обоснования необходимости проведения диагностического рентгенологического или радионуклидного исследования у лиц определенной возрастной группы можно вычислить на основе концепции эффективной дозы с использованием номинальных коэффициентов риска МКРЗ с поправкой на возрастную радиочувствительность:

$$R(A) = E(A) \times r_n \times k(A), \quad (4)$$

где: $R(A)$ – пожизненный радиационный риск у пациента любого пола в возрасте A (лет) вследствие диагностического рентгенологического или радионуклидного исследования, отн. единиц,

$E(A)$ – эффективная доза у пациента любого пола в возрасте A (лет) от диагностического исследования, мЗв,

r_n – номинальный коэффициент пожизненного радиационного риска, равный $5,7 \cdot 10^{-5}$ мЗв⁻¹ для лиц любого пола и возраста,

$k(A)$ – поправочный множитель на возрастную радиочувствительность, равный 2,3 для де-

тей (до 18 лет), 0,9 для взрослых (18 – 65 лет) и 0,1 для лиц старшего возраста (старше 65 лет), отн. единиц.

2. В электронном ресурсе [11] был предложен автоматический калькулятор пожизненного радиационного риска, использование которого адаптировано не только для врача-радиолога, но и даже для пациента, планирующего пройти или уже прошедшего то или иное рентгенологическое или радионуклидное диагностическое исследование. В качестве входных данных для калькулятора использованы: 1) тип исследований (в каталоге калькулятора содержатся 13 типовых процедур рентгенографии, 18 – рентгеновской КТ, 5 – рентгеноскопии, 16 – радионуклидной диагностики, 9 – интервенционной радиологии); 2) пол пациента; 3) возраст пациента; 4) количество планируемых или уже проведенных в динамике исследований одного и того же типа; 5) эффективная доза в мЗв (пред-

усмотрена возможность использования величины *DLP* вместо эффективной дозы *E* при КТ). Выходные данные расчета представлены в следующем виде: 1) дополнительный риск возникновения радиационно-индуцированного рака в %; дополнительно тот же показатель выражается в более наглядном виде как один шанс радиационно-индуцированного рака из определенного количества человек (обычно на несколько тысяч) того же возраста и пола, прошедших точно такое же исследование; 2) фоновый (эндогенный) риск спонтанного возникновения онкологического заболевания для лиц с теми же конкретными значениями пола и возраста, что и у данного пациента в %; 3) суммарный риск (фоновый + «радиационная добавка») в % (рис. 1). Предусмотрена возможность суммирования накапливаемых радиационных рисков при однотипных и разнотипных исследованиях. Конкретный алгоритм расчетов на данном каль-

X-RAY RISK
Promoting responsible imaging through patient and provider education

FAQ of the Month
Top 5 Ways to Decrease your Exposure to Medical Radiation
NOW AVAILABLE
FREE DOWNLOAD: Patient Radiation Handout

home about faq's calculate your risk glossary contact

Risk Calculator Help

Plain Films (x-rays)
CT Scans
Fluoroscopy
Nuclear Medicine
Lung Scan (Ventilation Perfusion - VQ)
Cardiac Stress Test (Technetium)
Cardiac Stress Test (Thallium)
Liver Scan (HIDA)
Renal Scan
Whole Body PET/CT
Bone Scan
Tagged WBC Study
Gastric Emptying Study
GI Bleeding Study
Thyroid Scan
Parathyroid Scan
Brain Scan
Radionuclide Ventriculogram (RVG)
Urea Breath Test
Gallium Scan

Interventional Procedures
MRI and Ultrasound

Please see Glossary for description of different studies.

Study: Bone Scan
Gender: Male ☐ Female ☒
Age at Time of Study: 27 (years)
Number of Exams: 1
Effective Dose: 3.8 (mSv)
DLP (Optional for CT): Optional (mGy · cm)

Calculate Add This Exam to your Report

Total Effective Dose: 3.8 (mSv)
Additional Cancer Risk: 0.056144 (%) **1 in 1781**
Baseline Cancer Risk: 37.5 (%)
Baseline + Additional Risk: 37.556144 (%)

Add This Exam to your Report

To learn more about how these calculations are made, see the [About](#) page.

Рис. 1. Скриншот автоматического калькулятора пожизненного радиационного риска [11]

куляторе не приведен, но указывается, что он базируется на модели Комитета BEIR, работающего под эгидой НКРЗ США [12].

3. В качестве третьей модели были использованы табличные и графические данные по радиационным рискам возникновения радиационно-индуцированного рака, выраженные в процентах (%) на единицу эффективной дозы (Зв) и представленные в методических рекомендациях для Великобритании [13]. Указанные данные были рассчитаны по модели МКРЗ [1] раздельно для мужчин и женщин 10 возрастных групп в диапазоне от 0 до 99 лет для 18 типовых рентгеновских исследований, в том числе и для 5 КТ-исследований различных анатомических областей. Дополнительно в те же данные были включены результаты расчетов радиационного риска на единицу поглощенной дозы (Гр) в зависимости от пола и возраста для гипотетической ситуации равномерного облучения всего тела пациента. С определенным приближением можно считать эти результаты вполне пригодными для вычисления радиационного риска внутреннего облучения от вводимых в организм радиофармпрепаратов при радионуклидной диагностике, у которых ранняя фаза транспорта в организме пациента характеризуется равномерным распределением радиофармпрепарата по всему сосудистому руслу, т.е. и по всему телу. Все данные о возрастной зависимости радиационных рисков для рентгенорадиологических исследований разных типов в рекомендациях представлены в [13] только в виде графиков, что несколько затрудняет определение значения радиационного риска для конкретного пациента, снижая точность последующих оценок.

По каждой из трех моделей значения радиационного риска сначала рассчитывались для внутреннего облучения от радиофармпрепарата, потом определялись аналогичные величины риска для внешнего облучения от КТ, далее эти значения суммировались для каждого пациента, после чего определялись их средние значения для всей выборки.

Результаты и обсуждение

Результаты расчетов избыточного атрибутивного радиационного риска по трем радиационно-эпидемиологическим моделям для исследованной группы больных представлены в табл. 1.

Из табл. 1 можно видеть, что средние значения радиационного риска не выходят за пределы категории низкого риска по всем трем радиационно-эпидемиологическим моделям, а минимальные значения относятся к категории уже очень низкого риска. К категории низкого риска относится 50 наблюдений, а очень низкого риска – 14, в основном для пациентов старше 65 лет. Имеется только единственное наблюдение, для которого расчет на калькуляторе [11] показал значение совокупного радиационного риска $11,39 \times 10^{-4}$, которое уже попадает под категорию умеренного риска. Данный результат относится к молодой женщине в возрасте 25 лет с массой тела 95 кг, что обусловило необходимость введения в организм радиофармпрепарата с более высокой, чем обычно, активностью, а также необходимость режима КТ с более высоким, чем обычно, током рентгеновской трубки. Кроме того, возрастная радиочувствительность сильно повышается с уменьшением возраста на

Таблица 1

Радиационный риск для пациентов при ОФЭКТ/КТ, рассчитанный по трем радиационно-эпидемиологическим моделям

Модель радиационного риска	Среднее арифметическое, $M \times 10^{-4}$	Стандартная ошибка среднего арифметического, $m \times 10^{-4}$	Максимальное значение радиационного риска, $\times 10^{-4}$	Минимальное значение радиационного риска, $\times 10^{-4}$
МУ 2.6.1-098-15 [10]	2,47	0,15	4,50	0,27
Калькулятор [11]	3,18	0,22	11,39	0,15
Wall et al [13]	2,56	0,13	5,09	0,05

момент облучения, особенно у женщин, в том числе и у данной пациентки.

Распределения значений радиационного риска для моделей [10] и [13] с уровнем значимости $p < 0,05$ не различаются между собой по параметрическому критерию Стьюдента и по непараметрическому парному критерию Вилкоксона для связанных выборок. В то же время, значения радиационного риска, рассчитанные с калькулятором [11], достоверно по тем же критериям различаются с соответствующими данными, полученными по моделям [10] и [13]. Очевидно, это обусловлено тем, что алгоритмы расчетов по моделям [10] и [13] основаны на одном и том же подходе, предложенном МКРЗ в Публикации 103 [1], тогда как расчеты на калькуляторе [11] базируются на другом подходе в виде модели BEIR [12]. Кроме того, при использовании калькулятора [11] лучевая нагрузка рассчитывается для диагностических режимов КТ, когда для выделенной анатомической области формируются изображения нескольких десятков поперечных срезов для выделенной анатомической области тела пациента. При этом реальная лучевая нагрузка, определяемая нами только для двух срезов в каждой анатомической области, как бы «размазывается» по существенно большему объему виртуального облучения, обуславливая тем самым завышение рассчитываемых оценок риска для КТ.

Необходимо отметить, что приведенные здесь результаты относятся только к однократному исследованию, выполненному методом ОФЭКТ/КТ. Чтобы определить полный радиационный риск для тех же пациентов, необходимо иметь исчерпывающие данные и о других, ранее проведенных им же рентгенорадиологических исследованиях. Кроме того, надо учитывать и вклады в полный риск от естественного радиационного фона, уровни которого зависят от конкретного места проживания пациента и режима его жизни. Хотя все эти данные практически не доступны, можно априорно утверждать, что полный радиационный риск не будет выходить за верхний предел низкого риска, равный 10^{-3} , причем он будет оставаться на 1–2 порядка меньше, чем риск эндогенного возникновения рака, не связанного с воздействием радиации.

Полученные нами результаты не следует рассматривать как оценки реального радиационного риска для обследованных больных. С клинической точки зрения не совсем корректно говорить о возникновении вторичного радиационно-индуцированного рака у больных с метастатическим поражением костей скелета. Эти пациенты заведомо не доживут до появления вторичных опухолей. Поэтому наше исследование было направлено не на клинические аспекты данной проблемы, а на методические основы процедуры определения радиационных рисков для гибридной ОФЭКТ/КТ костей скелета, которая из всех методик медицинской визуализации обуславливает наиболее высокий уровень радиационного воздействия на организм пациента.

Выводы

1. Исследования скелета гибридным методом ОФЭКТ/КТ получают все большее распространение, что делает их одним из основных источников медицинского облучения населения, обуславливая необходимость контроля рисков возникновения радиационно-индуцированных поражений у пациентов при проведении таких исследований.

2. Несмотря на рекомендации МКРЗ, МАГАТЭ и других профильных организаций относительно некорректности использования радиационно-эпидемиологических моделей для получения индивидуальных оценок радиационного риска при рентгенорадиологических исследованиях, в зарубежной и отечественной литературе появляется все больше работ по адаптации и практическому применению таких моделей именно для этой цели.

3. Результаты проведенных нами сравнительных исследований по применению трех различных алгоритмов расчета радиационного риска показали, что оценки риска радиационно-индуцированных поражений при ОФЭКТ/КТ-исследованиях онкологических больных не выходят за пределы категорий низкого и очень низкого риска.

4. Для простого и быстрого получения врачом-радиологом и даже самим пациентом индивидуальной оценки радиационного риска от единственного или от нескольких различных рентгенорадиологических исследований

рекомендуется использовать доступный через Интернет калькулятор [11], результаты расчетов на котором обладают хорошей наглядностью и адаптированы к лицам без радиационно-гигиенической подготовки.

Список литературы

1. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер. с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. – М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009.
2. Brenner D.J. What we know and what we don't know about cancer risks associated with radiation doses from radiological imaging // Brit. J. Radiol. 2014. Vol. 87(1035). P. 2013062920130629.
3. Brix G., Nekolla E.A., Borowski M., Noßke D. Radiation risk and protection of patients in clinical SPECT/CT // Eur. J. Nucl. Med. and Molec. Imaging. 2014. Vol. 41. Suppl. 1. P. 125–136.
4. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Метлер Ф.А. и соавт. Радиационные риски медицинского облучения. // Радиация и риск. 2011. Т. 20. № 2. С. 17–28.
5. AAPM: American Association of Physicists in Medicine (2008). The measurement, reporting, and management of radiation dose in CT. AAPM Report No 96.
6. Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System. IAEA-TECDOC-1597. – Vienna, IAEA, 2008.
7. Atlas of Skeletal SPECT/CT Clinical Images. IAEA STI/PUB/1748. – Vienna, IAEA, 2016.
8. МУ 2.6.1.3151–13. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований.
9. МУ 2.6.1.2944–11. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований.
10. МР 2.6.1.0098–15. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований.
11. <http://www.xrayrisk.com/about.php>
12. National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR VII Phase 2. – Washington, DC: National Academies Press; 2006.
13. Wall B.F., Haylock R., Jansen J.T.M. et al. Radiation Risks from Medical X-ray Examinations as a Function of Age and Sex of the Patient. Health Protection Agency report CRCE-028, 2011.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

SPECT / CT Skeleton: Determination of Individual Radiation Risk

B.Ya. Narkevich^{1,2}, A.D. Ryzhkov¹, D.A. Komanovskaya¹, M.E. Bilik¹, A.S. Krylov¹, S.A. Ryzhov^{2,3}

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
2. Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia. E-mail: narvik@yandex.ru
3. Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Abstract

SPECT / CT of skeletal bones refer to diagnostic studies with increased radiation exposure to the patient. In this regard, such studies require monitoring the risks of radiation-induced lesions, especially the risk of secondary cancer. For 65 patients with verified metastases of the skeletal bones, comparative studies of individual radiation risk assessments were performed, calculated on three different radiation-epidemiological models based on previously obtained values of effective internal dose from the radiopharmaceutical with SPECT and external exposure with X-ray CT. Two of these models are based on the recommendations of the ICRP, one of which is implemented in the form of a specialized calculator, and the third is based on the recommendations of the BEIR Committee (USA). It is shown that almost all individual radiation risk assessments calculated by these models are within the categories of low and very low risk. Despite some overestimation of radiation risk assessments, for simple and quick determination of individual estimates of current and accumulated radiation risk, it is recommended to use a radiological automatic calculator, accessible via the Internet.

Ключевые слова: SPECT / CT, skeletal bones, effective internal dose, radiation risk, radiation-epidemiological models, comparative studies

ЭМБОЛИЗАЦИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО, ОСЛОЖНИВШИМСЯ ЛЕГОЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Б.Б. Гегенава, Е.А. Степанова, А.Н. Анипченко, М.В. Вишнякова, А.С. Аллахвердян

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.
E-mail: gegenava_boris@dr.com

Реферат

Представлен клинический случай легочного кровотечения при раке нижней доли правого легкого. Описан принцип мультидисциплинарного подхода в лечении данного жизнеугрожающего осложнения у пациентов с онкологическими заболеваниями. Эндоваскулярное лечение является эффективным инструментом в лечении кровотечений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Раскрыта необходимость тщательного анализа анатомии поражения посредством предоперационной лучевой диагностики. Публикация дополнена кратким обзором литературы.

Ключевые слова: легочное кровотечение, кровохарканье, бронхиальная артерия, эмболизация, рак легкого

Введение

Жизнеугрожающим (массивным) легочным кровотечением считается отхаркивание хотя бы 200 мл крови в час у пациентов с нормальной функцией легких или отхаркивание хотя бы 50 мл крови в час у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, а также более чем два эпизода умеренного легочного кровотечения за сутки [1, 2]. Умеренное легочное кровотечение определяется как три и более эпизодов кровохарканья по 100 мл в сутки в течение одной недели [3]. Без эффективного лечения массивные легочные кровотечения приводят к крайне высокой летальности (более 50 %) [4]. Наиболее часто источником легочных кровотечений (90 %) являются бронхиальные артерии [5, 6]. Другими, более редкими источниками при массивных легочных кровотечениях являются аортолегочные фистулы или не-бронхиальные системные коллатерали [7–9]. При хронических или острых заболеваниях легких развиваются обструктивные процессы на артериолярном уровне, что приводит к дилатации бронхиальных артерий. Эти системные сосуды высокого давления часто имеют тенденцию к разрыву вследствие локального повышения артериального давления в воспаленном легком, что приводит к кровохарканью. Основной же причиной смертности при массивном легочном кровотечении является не само кровотечение, а асфиксия [10].

Лечение массивного легочного кровотечения или рецидивирующего немассивного (отхаркивание более 100 мл крови в сутки в течение нескольких дней в неделю) кровохарканья заключается в хирургических или эндоваскулярных оперативных вмешательствах [6]. Хотя пациенты с массивным легочным кровотечением зачастую являются неоперабельными по тяжести состояния, хирургия остается методом выбора в лечении некоторых заболеваний. Эмболизация бронхиальных артерий является не только жизнеспасающей операцией, но позволяет провести впоследствии необходимое, в том числе хирургическое, лечение.

Бронхиальные артерии имеют большую вариабельность анатомии [11] (рис. 1). Наиболее часто бронхиальные артерии отходят от нисходящей аорты, на границе между пятым и шестым грудными позвонками, в проекции отхождения левого главного бронха. Приблизительно в 30 % случаев бронхиальные артерии могут иметь aberrantное отхождение [12, 13], источниками которого являются подключичные артерии, межреберные артерии, брахиоцефальные артерии, нижние диафрагмальные артерии и даже ветви от абдоминального отдела аорты [14]. В норме калибр проксимального отдела бронхиальных артерий колеблется от 0,5 до 1,5 мм. Артерии считаются дилатированными при увеличении диаметра больше чем на 2 мм.

При планировании эмболизации необходимо тщательно изучить анатомию зоны пораже-

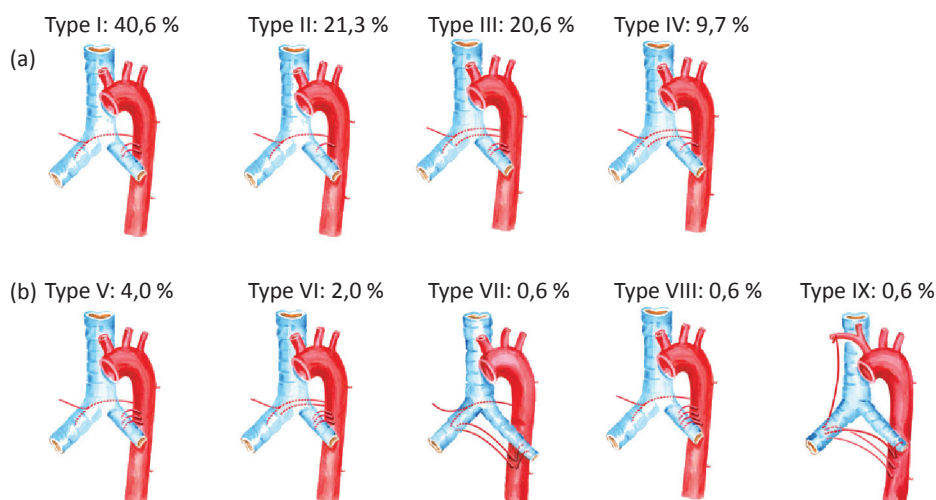


Рис. 1. Схематическое изображение анатомических вариантов количества и отхождения бронхиальных артерий

ния. Предоперационная диагностика включает рентгеновскую компьютерную томографию с контрастным усилением (КТ-ангиография) и бронхоскопию. Задачей исследования является диагностика поражения легких, локализация кровотечения. Компьютерная томография (КТ) позволяет выявить участок кровотечения у 63–100 % пациентов [15, 16] и особенно полезна при наличии туберкулеза, бронхоэктатической болезни, бронхогенного рака.

Эмболизация бронхиальных артерий является высокоэффективным методом лечения острого легочного кровотечения – исходного гемостаза, без рецидива кровотечения, удается добиться в 73–98 % случаев [17]. Частота рецидива легочных кровотечений зависит от различных факторов, таких как стадия развития заболевания, адекватность выполненной эмболизации, наличие не-бронхиальных системных коллатералей. К причинам отсроченного рецидива кровотечения относятся нерадикальная эмболизация, реканализация эмболизированной артерии, формирование других системных коллатералей и прогрессирование исходного заболевания [6].

Клинический случай

Пациентка Г., 48 лет с жалобами на периодический кашель с примесью крови в мокроте, выраженную общую слабость, одышку в покое, затруднение в приеме пищи. В мае 2018 г. после простудного заболевания с повышением температуры до 38 °С появился кашель, в конце июля

2018 г. появились хрипы в груди в горизонтальном положении. В августе 2018 г. по данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки была выявлена верхнедолевая пневмония слева, была назначена антибактериальная терапия. В ноябре 2018 г. была выполнена бронхоскопия, проведена трансбронхиальная биопсия из бронхов нижней и средней доли справа и проведен бронхоальвеолярный лаваж из бронхов нижней и средней долей справа на исследование. По данным бронхоскопии был выявлен катаральный эндобронхит 1 ст. В предоставленном материале цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа правого легкого на фоне слизи и большого количества макрофагов были обнаружены скопления дегенеративно измененных мелких клеток с выраженной пролиферацией и атипией на отдельных участках. Была заподозрена высокодифференцированная аденокарцинома. По данным гистологического исследования биоптатов была выявлена папиллярная аденокарцинома легкого. В декабре 2018 г. была выполнена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), выявлена картина новообразования в нижней доле правого легкого с двусторонней интерстициальной инфильтрацией паренхимы легких, которая соответствовала высокодифференцированной аденокарциноме с внутриорганным метастатическим поражением.

17 декабря 2018 г. был проведен онкоконсилиум в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, по результатам которого, с учетом распространенности опухолевого процесса, хирургическое лечение не было показано. Больной была по-

казана химиолучевая терапия после проведения иммуногистохимического и генетического исследования.

В январе пациентка была госпитализирована в радиологическое отделение МОНИКИ для лечения. Утром, в день госпитализации, 8 января 2019 г. при кашле пациентка отметила однократное кровохарканье, в 18:00 отметила появление интенсивного кашля с кровохарканьем. Пациентка была переведена в онкологическое отделение хирургических методов лечения.

9 января в 01:30 была выполнена санационная бронхоскопия. При этом в правом главном бронхе были выявлены и аспирированы следы крови. Эндоскоп был проведен в верхнедолевой бронх с санацией следов крови в просвете, признаков продолжающегося кровотечения выявлено не было. В среднедолевом бронхе также не было признаков продолжающегося кровотечения, были выявлены и санированы следы крови. Было зарегистрировано продолжающееся кровотечение из нижнедолевого бронха (S10), выполнена санация, орошение раствором аминокaproновой кислоты, раствором NaCl

0,9 %. При контрольном осмотре отмечалось снижение интенсивности кровотечения, но сохранение поступления крови из сегментарного бронха. Общая кровопотеря с 18:00 8-го января составила на тот момент 450 мл. Учитывая отсутствие возможности выполнения эффективного эндоскопического гемостаза источника кровотечения, было принято решение о выполнении эндоваскулярной эмболизации.

Для выявления источника кровотечения, изучения анатомии бронхиальных артерий, как наиболее вероятного источника кровотечения, была выполнена КТ-ангиография. По данным КТ-ангиографии, от аорты по правому контуру, ниже уровня 6 ребра был выявлен крупный сосуд, в непосредственной близости от устья последнего отходила левая бронхиальная артерия, направляющаяся к корню левого легкого, диаметром до 1,8 мм. Дистальнее отмеченный крупный сосуд делился на межреберную артерию и правую бронхиальную артерию (диаметром до 2,5 мм), последняя отходила книзу, с извитым ходом, ветви ее прилегали к стенкам нижнедолевого бронха (рис. 2). Были выявлены

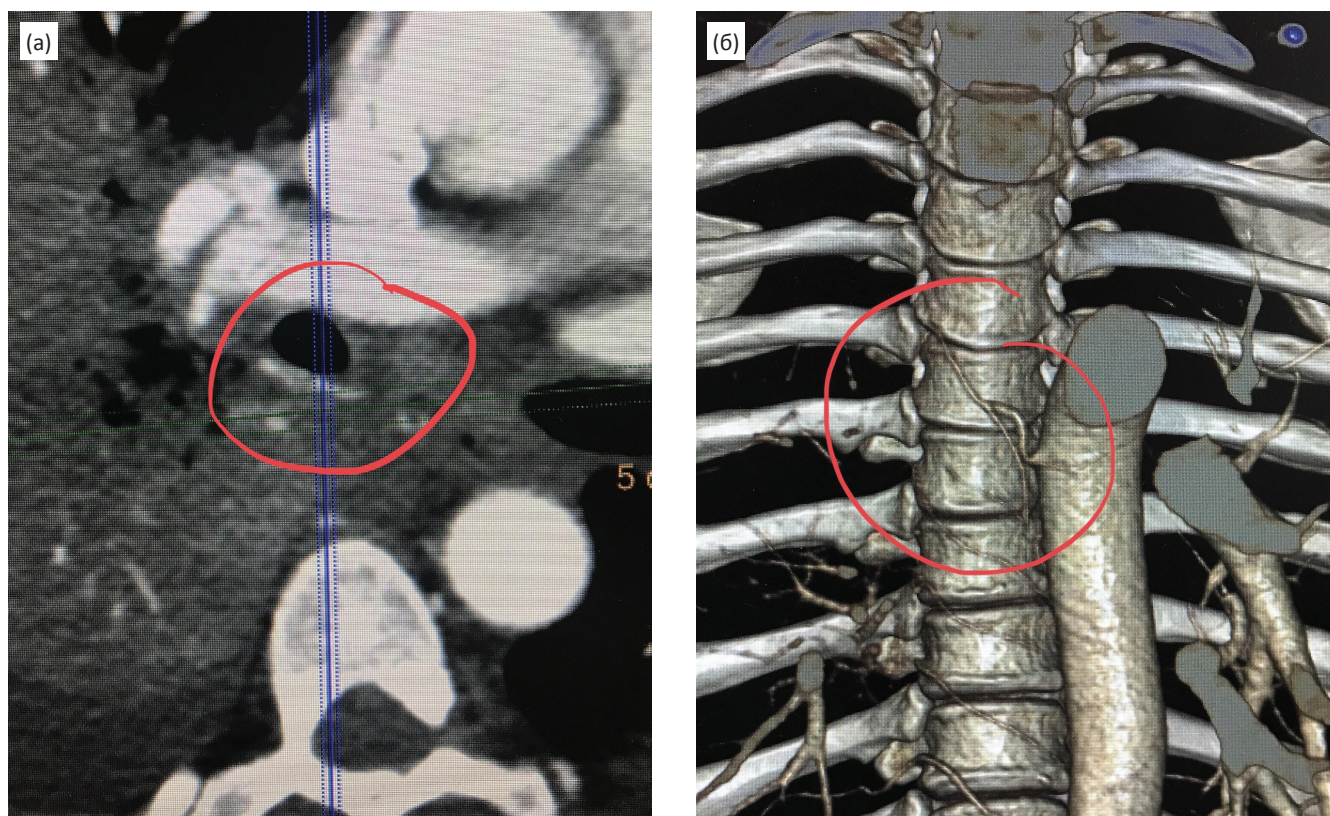


Рис. 2. КТ-ангиография грудной клетки. (а) – тесное прилегание крупного сосуда (ветви бронхиальной артерии) к стенкам ниже-долевого бронха (выделено овалом). (б) – отхождение правой бронхиальной артерии (выделено кругом) от аорты по правому контуру ниже уровня 6 ребра

правосторонний гидроторакс с компрессией легочной ткани и большая опухоль правого легкого, сливающаяся с метастатически изменёнными лимфатическими узлами корня правого и заднего средостения, с инвазией нижнедолевой легочной вены справа с возможным ее тромбозом; вовлечение в процесс стенки пищевода также не исключалось. Отрицательная динамика по сравнению с исследованием от 19.11.18 за счет увеличения размеров патологического опухолевого конгломерата в легком и в средостении, тотальным ателектазом нижней доли справа. Прогрессирование альвеолярной инфильтрации легочной ткани обоих легких – вероятнее всего, за счет двусторонней полисегментарной пневмонии, а также аспирации с учетом признаков наличия легочного кровотечения.

9 января в 10:30 пациентка была доставлена в рентгеноперационную. Доступом через правую бедренную артерию была выполнена селективная ангиография бронхиальных ветвей грудного отдела аорты. При селективной ангиографии визуализировался патологический преждевременный артериовенозный сброс из ветвей правой бронхиальной артерии в проек-

ции нижней доли правого легкого (рис. 3). Была выполнена селективная катетеризация микрокатетером дистальных отделов правой бронхиальной артерии, кровоснабжающих патологический артериовенозный сброс (рис. 4). Была выполнена суперселективная эмболизация дистальных отделов правой бронхиальной артерии частицами поливинилалкоголя (*pva*) размерами 355–500 мкм. На контрольной ангиографии из правой бронхиальной артерии отмечалась радикальная окклюзия артерий, кровоснабжающих патологическое образование с полным отсутствием патологического артериовенозного сброса (рис. 5). После эмболизации у пациентки отмечалось прекращение признаков легочного кровотечения.

По данным бронхоскопии 10 января 2019 г., сгустков крови и признаков функционирующего кровотечения выявлено не было.

16 января 2019 г. был повторно проведён онкоконсилиум, по результатам которого было принято решение о проведении метродомовой химиотерапии по стандартной схеме (навельбином или винорельбином). Пациентка была выписана в стабильном состоянии.

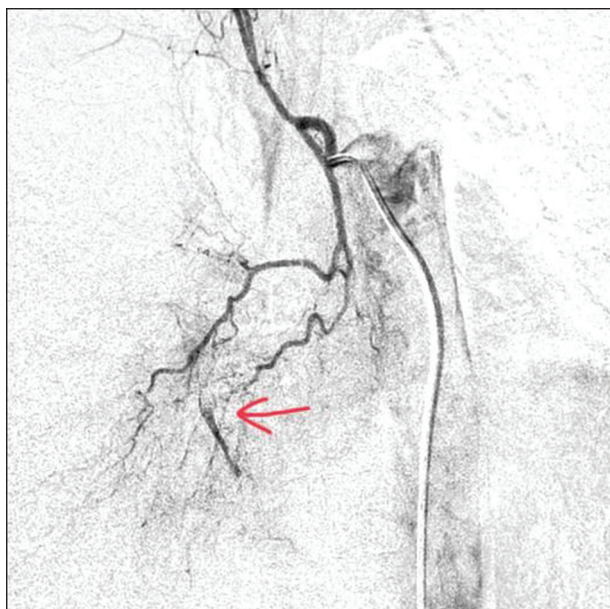


Рис. 3. Ангиография правой бронхиальной артерии. Визуализируется патологический преждевременный артериовенозный сброс (указан стрелкой) из ветвей правой бронхиальной артерии в проекции нижней доли правого легкого

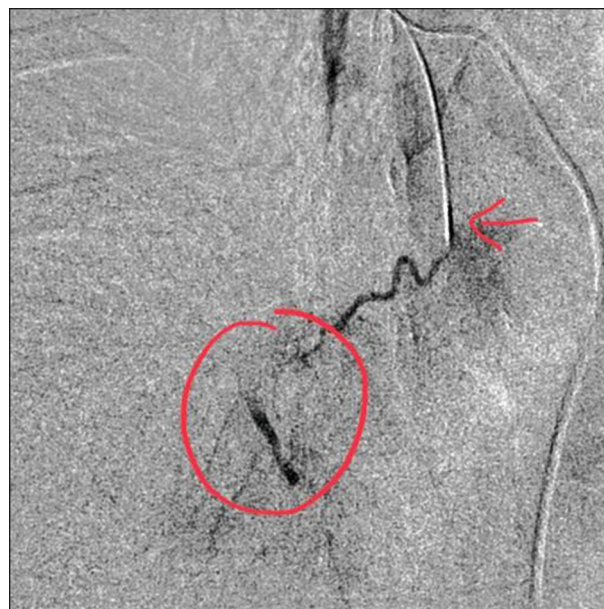


Рис. 4. Суперселективная ангиография дистальных ветвей правой бронхиальной артерии из микрокатетера (указан стрелкой), признаки патологического сброса контрастного вещества (выделено кругом)

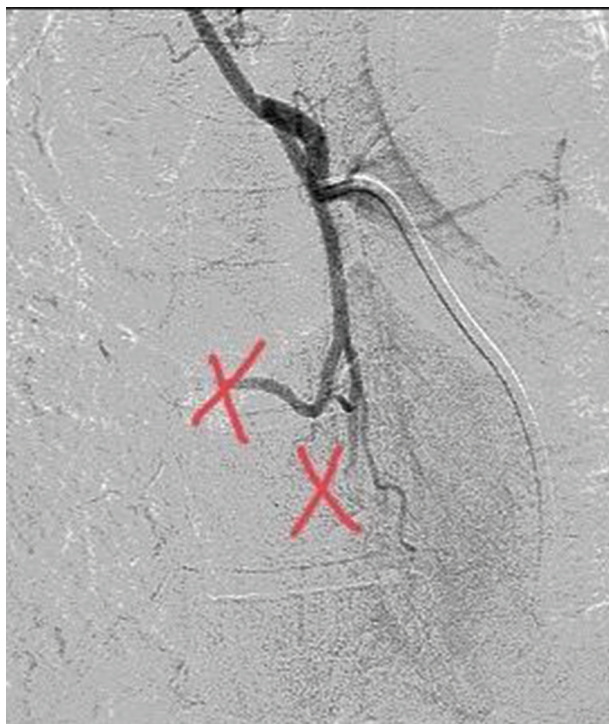


Рис. 5. Контрольная ангиография из правой бронхиальной артерии. Радикальная окклюзия артерий, кровоснабжающих патологическое образование (уровни окклюзии артерии указаны перечеркиванием) с полным отсутствием патологического артериовенозного сброса

Обсуждение

В данной работе представлены сведения о пациентке с нерезектабельным раком нижней доли правого легкого, осложнившимся массивным легочным кровотечением. В лечении пациентов с такой сложной патологией важное значение имеет мультидисциплинарный подход. После безуспешного эндоскопического гемостаза, консилиумом врачей было принято решение о выполнении эндоваскулярной эмболизации источника кровотечения. Учитывая большую вариабельность количества и анатомии бронхиальных артерий, перед операцией была выполнена КТ-ангиография грудной клетки, которая дала возможность подробно изучить место отхождения и анатомию бронхиальных артерий. Это позволило без особых сложностей выполнить катетеризацию правой бронхиальной артерии с последующей радикальной эмболизацией. Эндоваскулярная эмболизация оказалась весьма эффективной при лечении продолжа-

ющегося массивного легочного кровотечения. Это позволило стабилизировать состояние пациентки и сделать возможным проведение химиотерапии.

Список литературы

1. Agmy G.M., Wafy S.M., Mohamed Sh.A.A. et al. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in management of hemoptysis: experience with 348 Patients // *ISRN Vascular Med.* Vol. 2013. Article ID 263259. DOI: 10.1155/2013/263259.
2. Mal H., Rullon I., Mellotet F. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis // *Chest.* 1999. Vol. 115. № 4. P. 996–1001.
3. Antonelli M., Midulla F., Tancredi G. et al. Bronchial artery embolization for the management of non massive hemoptysis in cystic fibrosis // *Chest.* 2002. Vol. 121. № 3. P. 796–801.
4. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis // *Critical Care Medicine.* 2000. Vol. 28. № 5. P. 1642–1647.
5. Remy J., Remy-Jardin M., Voisin C. Endovascular management of bronchial bleeding // In: Butler J., ed. *The Bronchial Circulation.* – New York: Dekker. 1992. P. 667–723.
6. Srivastava D. N., Jana M., Bhalla A. et al. Bronchial artery embolization in pulmonary diseases: current scenario // *JIMSA.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 743–748.
7. MacIntosh E.L., Parrott J.C.W., Unrhu H.W. Fistulas between the aorta and tracheobronchial tree // *Ann. Thorac. Surg.* 1991. Vol. 51. P. 515–519.
8. Hakanson E., Konstantinov I.E., Fransson S.G. Management of life-threatening haemoptysis // *Brit. J. Anaesth.* 2001. Vol. 88. P. 291–295.
9. Pearse E.O., Bryan A.J. Massive hemoptysis 27 years after surgery for coarctation of the aorta // *J. Roy. Soc. Med.* 2001. Vol. 94. P. 640–641.
10. Marshall T.J., Jackson J.E. Vascular intervention in the thorax: bronchial artery embolization for hemoptysis // *Eur. Radiol.* 1997. Vol. 7. P. 1221–1227.
11. Коков Л.С., Вишнякова М.В., Вишнякова М.В., Зятенков А.В. Аномалии сосудистого русла // В кн: «Респираторная медицина». Под. ред. Чучалина А.Г. – М.: ГЭОТАР-Медицина. 2017. С. 277–305.
12. Sancho C., Escalante E., Dominguez J. et al. Embolization of bronchial arteries of anomalous origin // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1998. Vol. 21. P. 300–304.
13. Cohen A.M., Doershuk C.F., Stern R.C. Bronchial artery embolization to control hemoptysis in cystic fibrosis // *Radiology.* 1990. Vol. 175. P. 401–405.
14. Yoon W., Kim J.K., Kim Y.H. et al. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life threatening hemoptysis: a comprehensive review // *Radiographics.* 2002. Vol. 22. P. 1395–1409.

15. Hsiao E.I., Kirsch C.M., Kagawa F.T. et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy before bronchial artery embolization for massive hemoptysis // Amer. J. Roentgenol. 2001. Vol. 177. P. 861–867.
16. Abal AT., Nair PC., Cherian J. Haemoptysis: aetiology, evaluation, and outcome – a prospective study in a third-world country // Respir. Med. 2001. Vol. 95. P. 548–552.
17. Katoh O., Kishikawa T., Yamada H. et al. Recurrent bleeding after arterial embolization in patients with hemoptysis // Chest. 1990. Vol. 97. P. 541–546.

CLINICAL CASES

Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis in Lung Cancer

B.B. Gegenava, E.A. Stepanova, A.N. Anipchenko, M.V. Vishnyakova, A.S. Allakhverdyan

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia.
E-mail: gegenava_boris@dr.com

Abstract

A clinical case of hemoptysis in lung cancer is presented. The article describes the principle of a multidisciplinary approach in the treatment of such life-threatening complications in patients with cancer. A detailed preoperative analysis of the anatomy of the lesion was studied. The article comes with a short literature review.

Key words: *hemoptysis, pulmonary hemorrhage, bronchial artery, embolization, lung cancer*

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОЧАГА ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА РУКОЯТКИ ГРУДИНЫ У ПАЦИЕНТКИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Р.Х. Ульянова, А.В. Мищенко, А.В. Черная, А.Б. Косичкина, В.В. Данилов, А.А. Шипилова, М.И. Бисярин

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: uyanovaroksana@gmail.com

Реферат

Хронический остеомиелит представляет собой воспалительный процесс в кости, вызванный патогенными микроорганизмами, который приводит к разрушению кости и образованию секвестра.

В клиническом наблюдении представлен случай 58-летней женщины с верифицированной карциномой левой молочной железы, которой было проведено комплексное лечение в 2008–2009 гг., а в 2017 г. при контрольной остеосцинтиграфии выявлен подозрительный на метастаз очаг в левой половине рукоятки грудины. По результатам компьютерной томографии и остеосцинтиграфии, а также при неоднозначных результатах трепанобиопсии образования было принято решение о хирургическом лечении. При гистологическом исследовании оперативного материала изменения в грудине оказались проявлением хронического остеомиелита.

Случай интересен сложностью дифференциальной диагностики метастатического поражения при раке молочной железы и хронического остеомиелита по данным рентгеновской компьютерной томографии.

Ключевые слова: рак молочной железы, хронический остеомиелит, КТ, дифференциальная диагностика

Введение

Хронический остеомиелит (ХО) представляет собой воспалительный процесс в кости, вызванный патогенными микроорганизмами, который приводит к разрушению кости и образованию секвестра. Факторами риска считаются: открытый перелом в анамнезе, хирургические операции, диабет, заболевания периферических сосудов, голодание, гипотензия, длительное использование стероидов, злокачественные новообразования, алкоголизм, курение, иммунодефицитные состояния, внутривенная наркомания, пролежни, наличие имплантатов [1, 2]. В клиническом течении ХО могут быть бессимптомные периоды разной продолжительности. Верификация ХО основана на выявлении возбудителя в биологическом материале, взятом из патологического очага и патоморфологическом исследовании резецированной кости. Лечение является сложной

комплексной задачей и требует междисциплинарного подхода с участием рентгенологов, микробиологов, хирургов-ортопедов и пластических хирургов [3].

Несмотря на то, что было предложено несколько систем классификации, нет единого мнения о том, какая из них является наиболее подходящей для практического использования. На основании данных патоморфологического исследования остеомиелит подразделяется на острый и хронический. Клиника острого остеомиелита обычно проявляется через две недели после инфицирования кости. Хронический остеомиелит обычно проявляется через шесть и более недель после заражения и характеризуется разрушением кости и формированием секвестра [4]. Наиболее широко используемой системой классификации хронического остеомиелита у взрослых признана классификация Cierny–Mader [1], которая включает в себя прогностические факторы и определяет лечение

для каждой клинической стадии в соответствии с анатомическим типом и функциональным статусом пациента [5].

Результаты рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), остеосцинтиграфии (ОСГ) не всегда позволяют однозначно трактовать выявленные изменения, и решающее значение в таких случаях имеет гистологическое исследование, особенно в случаях контроля онкологических пациентов после лечения [6].

С целью демонстрации сложности дифференциальной диагностики хронического остеомиелита и метастатического поражения по результатам КТ приводится клинический случай остеомиелита рукоятки грудины у пациентки, которой провели комплексное лечение рака левой молочной железы.

Клинический случай

Пациентка А., 58 лет, наблюдалась с 2003 г. по поводу образования в верхненаружном квадранте левой молочной железы, которое расценивалось как фиброаденома. В связи с ростом образования обратилась в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова в сентябре 2008 г., по данным цитологического исследования был получен клеточный материал «подозрительный на рак левой молочной железы». В октябре 2008 г. была выполнена органосохраняющая операция левой молочной железы с биопсией сигнальных лимфоузлов. При гистологическом исследовании: медулярный рак, 2,5 см в наибольшем измерении, с лимфоидной инфильтрацией стромы, 2 кусочка клетчатки и 2 подмышечных лимфатических узла – без опухолевого поражения, края резекции вне опухоли. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль была расценена как «трижды негативная» (HER₂ – 0 баллов, ЭР – 0 баллов, ПР – 0 баллов). В 2009 г. было проведено адъювантное химиолучевое лечение (СОД 65 Гр на парастернальную область, СОД 45 Гр на левую над- и подключичную область, СОД 52 Гр на ткани левой молочной железы, химиотерапия по схеме FDC).

При ОСГ от 2012, 2013, 2015 гг., очагов патологической фиксации радиофармпрепарата, по-

дозрительных на вторичное поражение скелета, не выявлено.

При прохождении ОСГ в ноябре 2017 г. отмечено появление очага гиперфиксации радиофармпрепарата в левой половине рукоятки грудины, которое расценено как вероятное метастатическое поражение (рис. 1а). Жалоб пациентка не предъявляла. Биохимический и клинический анализы крови в пределах нормы.

В декабре 2017 г. пациентке проведена КТ органов грудной клетки, по данным которой в рукоятке грудины слева определялось образование размерами 21×13×18 мм неоднородной структуры (внутри располагается более плотный участок) с истончением кортикального слоя, без признаков распространения образования за пределы кости (рис. 2а). Образование рукоятки грудины слева с учетом КТ-картины и давности онкологического заболевания расценено как энхондрома, однако, с учетом данных радионуклидного исследования однозначно исключить метастатическое поражение было затруднительно. С учетом этих данных было принято решение о проведении трепанобиопсии образования грудины, по результатам которой в биоптате определились мелкие комплексы клеток, подозрительные на опухолевые, однако материала было недостаточно для уверенной трактовки и проведения иммуногистохимического исследования.

При прохождении контрольной ОСГ в апреле 2018 г. по сравнению с исследованием от ноября 2017 г. было отмечено нарастание уровня накопления препарата с +150 % до +400 % (рис. 1б). По данным контрольной КТ, отмечалось увеличение размеров образования до 26×14×18 мм, при сохранении прежних структурных характеристик (рис. 2б). Это позволило поставить на первое место диагноз метастатического генеза очага.

Была выполнена экстирпация рукоятки грудины с одномоментным замещением дефекта эндопротезом Codubix (Zebra). По данным гистологического исследования, выявлен очаг деструкции в рукоятке грудины с умеренно выраженной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, скоплением остеокластов на фоне перестройки костных балок, в межбалочных пространствах – фиброз, что характерно для хронического остеомиелита. Опухоль в опе-

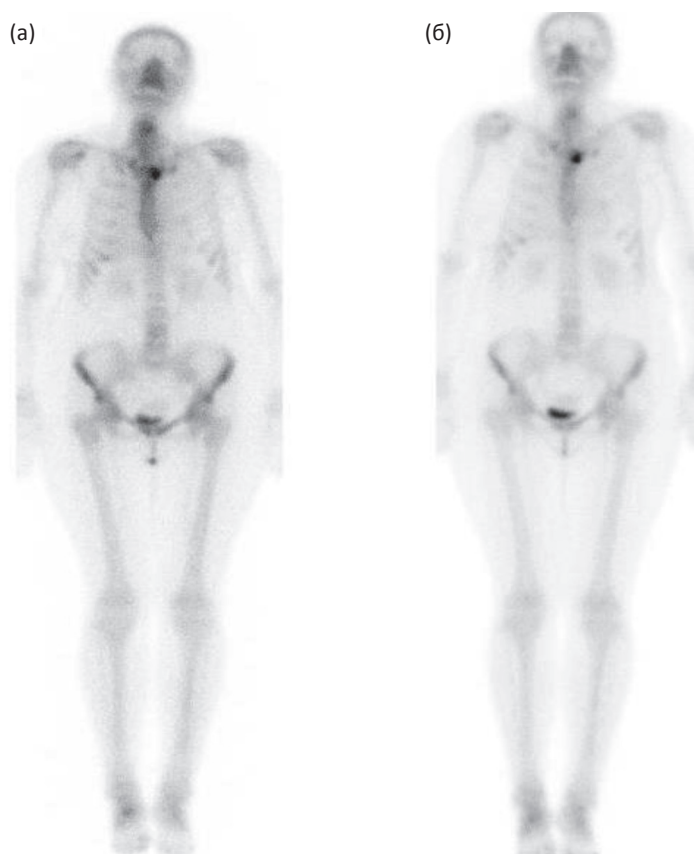


Рис. 1. Остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирфотехом. (а) – Очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в левой половине рукоятки грудины. (б) – Нарастание уровня накопления препарата в левой половине рукоятки грудины с +150 % до +400 %

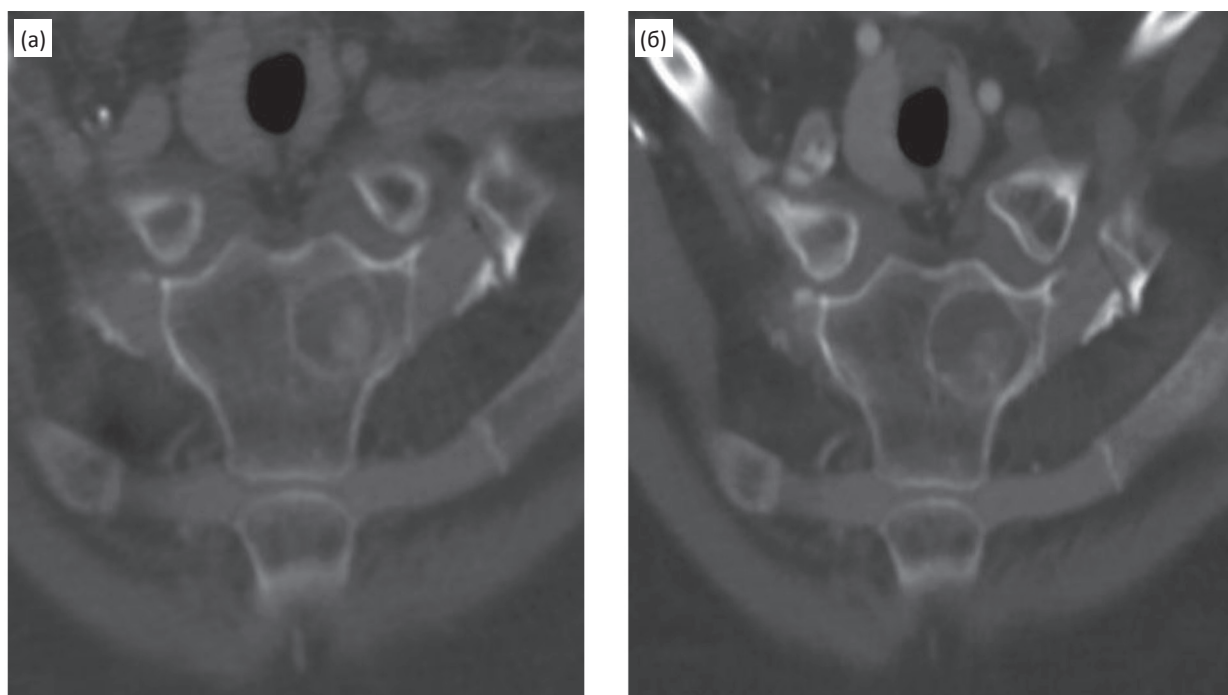


Рис. 2. Компьютерная томография, MPR-реформация. (а) – в рукоятке грудины слева образование неоднородной структуры с более плотным участком внутри, с истончением кортикального слоя, без признаков распространения образования за пределы кости; (б) – увеличение размеров образования



Рис. 3. Операционный материал. Рукоятка грудины. В центре на разрезе очаг литической деструкции, ограниченный тонкой фиброзной капсулой, с желеобразным зеленоватым содержимым

рационном материале не обнаружена (рис. 3). При гистологическом исследовании подозревалась опухолевая патология и использовался декальцинированный материал, в связи с этим обнаружить возбудителя не удалось.

Обсуждение

В данном клиническом случае продемонстрировано возникновение неопухолевого солитарного очага в кости у пациентки со злокачественным образованием молочной железы в анамнезе.

Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов рака молочной железы являются кости, легкие, головной мозг и печень [7]. В 28–44 % случаев кости являются единственным органом метастазирования [8].

Анализируя метастатический потенциал опухоли, хочется отметить клинические особенности течения поражения данного гистологического типа. Классический медуллярный рак

молочной железы встречается менее чем в 1 % случаев и имеет относительно хороший прогноз, что, как считается, связано с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией [9]. Случаи метастазирования встречаются достаточно редко – не более чем в 3,3 % случаев [10].

Любая злокачественная опухоль способна метастазировать в скелет. Большинство метастазов попадают в кость гематогенно через питающие артерии или лимфогенно. В пределах одной кости может происходить интраканаликулярный переброс опухолевых клеток. Изменения в лёгких при этом порой отсутствуют. Комплексы опухолевых клеток оседают преимущественно в костях, богатых костным мозгом: осевой скелет (позвоночник – до 60 % случаев, таз), грудина, череп, ребра. Ведущий клинический симптом – нарастающие боли, особенно ночные, к которым затем присоединяются функциональные нарушения. Однако нередко наблюдения клинически «немых» очагов, распознаваемых только при патологическом переломе [11].

Высококчувствительным методом обнаружения метастазов является радионуклидная сцинтиграфия, хотя она дает существенный процент гипердиагностики [11]. ОСГ с ^{99m}Tc -перфотехом, выполняемая пациентам с целью раннего выявления вторичных поражений, характеризуется высокой чувствительностью, но достаточно низкой специфичностью [12]. Меченные ^{99m}Tc дифосфонаты связываются с гидроксипапатом в местах высокой активности остеобластов, что приводит к увеличению поглощения радионуклидов в этой области. В нашем случае это привело к ложноположительному заключению. Поэтому ОСГ не рекомендована в качестве единственного метода визуализации при диагностике костных метастазов. При прицельной дифференциальной диагностике с ХО может быть использована сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами, которая, по литературным данным, значительно позволяет снизить вероятность ложноположительных результатов [13].

Рентгенография костей является базовым методом визуализации. Она проста в выполнении и позволяет оценить локализацию патологического процесса, структуру поражения, наличие мягкотканного компонента и периостальной реакции. При раке молочной железы рентгенологически выделяют остеолитические метастазы (50 %), остеобластические (40 %) и смешанные (10 %) формы [8]. В картине первой группы преобладает центральный деструктивный очаг однородной или ячеистой структуры со вздутием кости или без такового. Периостальная реакция не считается редкостью, мягкотканый компонент, как правило, незначительный или отсутствует [11]. У первичных пациентов без онкологического анамнеза при подозрении на патологический процесс в костях рентгенографическое исследование, как правило, является стартовым методом визуализации и позволяет определить характер образования уже на первом этапе или обозначить дальнейшую диагностическую тактику.

Компьютерная томография является более чувствительным методом диагностики по сравнению с конвенциональным рентгенографическим исследованием, обеспечивает получение более детального изображения компактного и губчатого вещества кости и прилежащих мягких тканей [14]. КТ имеет неоспоримые преимущества

в общем стадировании опухолевых процессов, а также в визуализации анатомически сложных костных структур. Поэтому в данном случае был выбран именно этот метод.

При КТ-исследовании в левой половине грудной клетки визуализировалось образование с достаточно четкими контурами, неоднородной структуры с более плотным участком внутри, с истончением кортикального слоя, без признаков распространения образования за пределы кости. Признаком, который мог стать подсказкой при постановке заключения, был склеротический ободок, который обычно указывает на доброкачественный процесс и, в том числе, описывается при ХО [15]. Склероз литических метастазов рака молочной железы начинает проявляться только после начала специфической терапии приблизительно через 3–6 мес и представляет собой частичный регресс опухоли [16]. Отсутствие мягкотканного компонента не исключало вторичного поражения. Увеличение образования могло свидетельствовать как о прогрессировании опухоли, так и о нарастании воспалительных изменений в равной степени.

Магнитно-резонансная томография в диагностике образований костей имеет преимущества в оценке изменений костного мозга, которые присутствуют на самых ранних стадиях болезни, а также в характеристике окружающих мягких тканей, определяющие связанные с ними отек и гиперемия [13].

При ХО могут возникнуть трудности в визуализации секвестра на МРТ, поскольку он имеет гипоинтенсивный сигнал на всех импульсных последовательностях вследствие малого количества протонов в некротизированной кости. Тем не менее, секвестр окружен гипervasкулярной грануляционной тканью, за счет которой будет наблюдаться периферическое накопление контрастного препарата на постконтрастных последовательностях. МРТ обладает очень высокой чувствительностью при выявлении остеомиелита; нормальная МРТ-картина практически полностью исключает остеомиелит [17].

Благодаря превосходной визуализации мягких тканей, МРТ является предпочтительным методом визуализации для оценки метастатического распространения в костном мозге, распространения опухоли из костного мозга в окружающие структуры. Нормальный костный

мозг содержит большое количество жировой ткани, что приводит к высокой интенсивности сигнала на T_1 -взвешенных изображениях (ВИ). Костные метастазы обычно проявляются в виде дискретных очагов сниженного сигнала на T_1 -ВИ, что соответствует замене нормально-жирового мозга злокачественными клетками. Кроме того, костные метастазы выражено накапливают парамагнетик из-за повышенной васкуляризации, на T_2 -ВИ они обычно гиперинтенсивные из-за повышенного содержания воды [12]. Достаточно эффективной методикой визуализации метастатического поражения костей показала себя технология диффузионно-взвешенных МРТ-изображений. Очаг явного ограничения диффузии, как правило, соответствует метастазам. Однако выраженный перифокальный отек или некроз опухоли может послужить причиной ложных заключений [12].

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой обладает высокой чувствительностью, но с помощью данной методики не всегда оказывается возможным однозначно дифференцировать ХО и метастаз. Ограничениями являются малые размеры очагов (до 8–10 мм), низкая метаболическая активность высокодифференцированной опухоли, а также неспецифическое накопление фтордезоксиглюкозы неопухолевыми тканями [3, 12].

Заключение

Дифференциальная диагностика нетипичных солитарных образований костей при имеющемся онкологическом анамнезе является сложной задачей для рентгенолога. Так, одиночный очаг в зависимости от локализации может напоминать различные процессы: первичную костную опухоль (чаще всего хрящеобразующие опухоли), аневризмальную костную кисту, гигантоклеточную опухоль, солитарную миелому. Только комплексный подход, знание метастатического потенциала опухоли и отличительные морфологические признаки патологических процессов кости могут создать условия для правильной трактовки выявленных изменений.

Список литературы

1. Parsons B., Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis // *Amer. J. Surg.* 2004. Vol. 188. Suppl. 1A. P. 57–66.
2. Brady R.A., Leid J.G., Costerton J.W., Shirtliff M.E. Osteomyelitis: clinical overview and mechanisms of infection persistence // *Clin. Microbiol. Newsl.* 2006. Vol. 28. P. 65–72.
3. Panteli M., Giannoudis P. V. Chronic osteomyelitis: what the surgeon needs to know // *EFORT Open Rev.* 2016. Vol. 1. P. 128–135.
4. Hatzenbuehler J., Pulling T.J. Diagnosis and management of osteomyelitis // *Amer. Fam. Physician.* 2011. Vol. 84. P. 1027–1033.
5. Cierny G., Mader J.T., Penninck J.J. A clinical staging system for adult osteomyelitis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003. Vol. 414. P. 7–24.
6. Абаев Ю.К., Швед И.А., Клецкий С.К. Подострый и первично-хронический остеомиелит в детском возрасте // *Вестник хирургии.* 2005. № 4. С. 54–57.
7. Lorusso G., Rüegg C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis // *Semin. Cancer Biol.* 2012. Vol. 22. № 3. P. 226–233.
8. Glendenning J., Cook G. Imaging breast cancer bone metastases: current status and future directions // *Semin. Nucl. Med.* 2013. Vol. 43. № 4. P. 317–323.
9. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. et al., eds. WHO classification of tumours of the breast. IARC / World Health Organization classification of tumours. – Lyon, France: WHO Press. 2012.
10. Stelmach A., Patla A., Skotnicki P., Sas-Korczyńska B. Typical medullary breast carcinoma: Clinical outcomes and treatment results // *Breast J.* 2017. Vol. 23. № 6. P. 770–771.
11. Веснин А.Г., Семенов И.И. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата: Часть 1: Опухоли скелета. – СПб.: «Невский диалект», 2002. 182 с.
12. O'Sullivan G.J., Carty F. L., Cronin C.G. Imaging of bone metastasis: An update // *World J. Radiol.* 2015. Vol. 7. № 8. P. 202–211.
13. Termaat M.F., Raijmakers P.G., Scholten H.J. et al. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis // *J. Bone Joint Surg.* 2005. Vol. 87. P. 2464–2471.
14. Santini-Araujo E., Kalil R.K., Bertoni F., Park Y.-K., eds. Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone For Surgical Pathologists, Orthopedic Surgeons and Radiologists. – London: Springer-Verlag. 2015.

15. Lew D.P., Waldvogel F.A. Osteomyelitis // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 369–379.
16. Macedo F., Ladeira K., Pinho F. et al. Bone metastases: an Overview // Oncol. Rev. 2017. Vol. 11. № 1. P. 43–49.
17. Lee Y. J., Sadigh S., Mankad K. et al. The imaging of osteomyelitis // Quant. Imaging Med. Surg. 2016. Vol. 6. № 2. P. 184–198.

CLINICAL CASES

Differential Diagnosis of Chronic Osteomyelitis in Manubrium of the Sternum in a Patient with Breast Cancer (Clinical Case)

**R.Kh. Ulyanova, A.V. Mishchenko, A.V. Chernaya, A.B. Kosichkina,
V.V. Danilov, A.A. Shipilova, M.I. Bisyarin**

N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, St. Petersburg, Russia.
E-mail: ulyanovaroksana@gmail.com

Abstract

Chronic osteomyelitis represents a progressive inflammatory process caused by pathogens, resulting in bone destruction and sequestrum formation.

A case of a 58-year-old woman with verified carcinoma of the left breast, which was treated in 2008–2009, is presented. In 2017, a focus suspicious of metastasis was detected in the left half of manubrium of the sternum by osteoscintigraphy. According to the changes in computed tomography and osteoscintigraphy, with ambiguous results of core biopsy, a decision to perform surgical treatment was made. A pathomorphological examination revealed chronic osteomyelitis of manubrium.

The case is interesting because of the complexity of the differential diagnosis of metastatic lesions in breast cancer and chronic osteomyelitis according to computed tomography.

Key words: *breast cancer, chronic osteomyelitis, CT, differential diagnosis*

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЗ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО НАКОПЛЕНИЯ КОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА ПРИ МРТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, Н.А. Мещерякова, А.И. Михайлов

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

Реферат

Метод позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), дает возможность оценки не только анатомических и структурных, но и метаболических изменений в структуре опухолевого образования. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ) базируется на оценке характера транспорта в биологических тканях аминокислоты тирозина, меченной ^{18}F .

Представлено клиническое наблюдение пациента с впервые выявленным новообразованием головного мозга по данным МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ, демонстрирующее возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в оценке достоверного объема и степени анаплазии объемного образования головного мозга, что повлияло на принятие решения о тактике лечения пациента.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФЭТ, МРТ, глиома, анапластическая астроцитома

Введение

Глиальные образования головного мозга являются наиболее часто встречающимися первичными образованиями головного мозга [1]. Согласно классификации ВОЗ, в зависимости от степени гистологической перестройки (ядерный атипизм, наличие митозов, пролиферация эндотелия, некрозов), глиальные образования делятся на четыре типа – Grade 1–4 [2].

Основными методами лечения глиальных образований головного мозга является их хирургическое удаление, лучевая и лекарственная терапия. Выбор тактики лечения пациента напрямую зависит от степени злокачественности объемного образования – например, у пациентов с глиальными образованиями Grade 1, без клинических проявлений, может быть выбрана тактика динамического наблюдения, в то время как пациент с глиомой Grade 4 требует комплексного лечения.

На данный момент «золотым стандартом» в диагностике объемных образований головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая оценить структурные и анатомические особенности опухоли, ее соотношение к неизмененному мозговому веществу,

объем перитуморальной зоны отека и предположить степень анаплазии опухоли [3]. Важными признаками злокачественных образований являются неоангиогенез и нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обуславливающие накопление МР-контрастного препарата в структуре опухоли, влияющие как на выбор тактики лечения, так и оценку проведенного лечения и дальнейший прогноз заболевания [4].

Рост злокачественного образования головного мозга сопровождается прогрессирующим нарастанием повреждения ГЭБ и развитием патологической сосудистой системы, а также интенсификацией опухолевого метаболизма [5]. Однако анатомо-топографические методы диагностики, к которым относится МРТ, обладают невысокой специфичностью в выявлении микроструктурных и, в особенности, метаболических перестроек в опухолевой ткани, что ограничивает раннюю диагностику анапластической трансформации в структуре глиального образования. Накопление МР-контрастного препарата не всегда напрямую коррелирует со степенью злокачественности опухоли [6].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология медицинской визуализации, основанная на количественной и каче-

ственной оценке биохимических процессов, происходящих в тканях *in vivo*. На современном этапе развития нейровизуализации ПЭТ играет все большую роль в первичной диагностике опухолей головного мозга, прогнозировании их роста и оценке результатов лечения [7–9].

Одним из перспективных радиофармпрепаратов (РФП) в ПЭТ-диагностике является ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ), который позволяет оценивать транспорт аминокислот в клетках [10–13].

Используемые в ПЭТ/КТ-диагностике меченные аминокислоты имеют общие механизмы переноса в опухолевые клетки, а именно системы L-аминокислотных транспортеров (LAT_1 , LAT_2), способных транспортировать различные аминокислотные комплексы. Есть предположения, что ^{18}F -ФЭТ, в первую очередь, транспортируется при посредничестве транспортной системы LAT_2 [14] и, в меньшей степени, посредством системы LAT_1 , что снижает уровень его накопления в воспалительных изменениях.

В отличие от ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ не участвует в синтезе белков и является маркером транспорта аминокислот [14, 15], а также не накапливается в макрофагах и гранулоцитах и обладает благодаря этому более высокой специфичностью [16]. Благодаря повышенной активности L-системы в функционировании ГЭБ, именно ^{18}F -ФЭТ представляется наиболее подходящим РФП в диагностике опухолей головного мозга [17]. Ряд авторов отмечает зависимость накопления ^{18}F -ФЭТ в структуре опухолей го-

ловного мозга и влияние на прогноз течения заболевания [18].

С целью демонстрации возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в оценке степени анаплазии и оценке распространенности опухоли представим клиническое наблюдение больного с первичным объемным образованием головного мозга.

Клиническое наблюдение

Пациент П., 52 года. На основании медленно прогрессирующей клинической симптоматики в виде: нарушения речи (по типу преимущественно моторной афазии), минимальной атаксии в правых конечностях, общей слабости, – был выставлен диагноз – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в корковых ветвях левой средней мозговой артерии. Была проведена МРТ головного мозга (ГМ), по результатам которой выявлено объемное образование левой гемисферы головного мозга с вовлечением теменной и лобной долей, с неравномерно повышенным сигналом на T_2 и T_2 -FLAIR последовательностях, с изо-гипоинтенсивным сигналом на T_1 -изображениях, без патологического накопления гадолиний-содержащего МР-контрастного препарата (в расчете 0,2 мг/кг) (рис. 1), выставлен диагноз: глиальное образование левой лобно-теменной области головного мозга – вероятнее, диффузная глиома.

Для оценки распространенности и уточнения степени злокачественности опухолевого процесса пациенту выполнено ПЭТ/КТ-иссле-

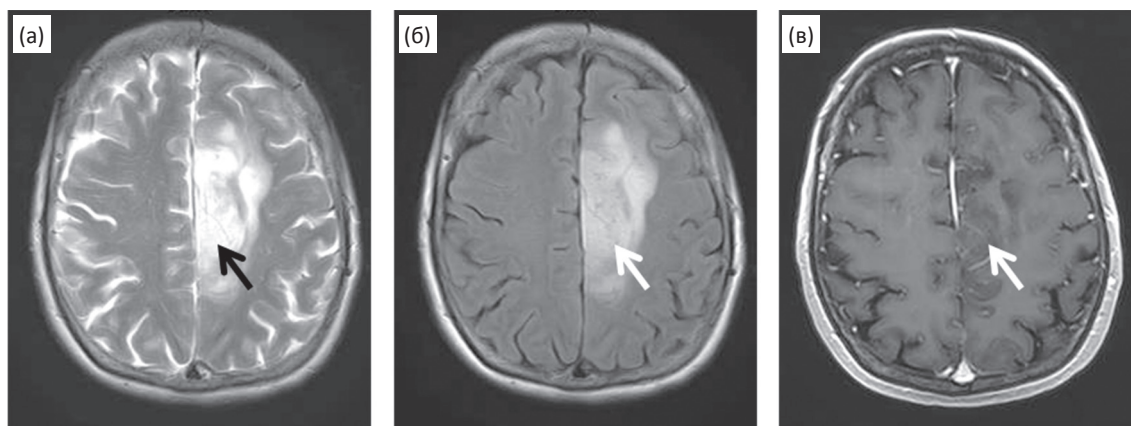


Рис 1. МРТ: определяется образование в левой височной доле с изо-гиперинтенсивным сигналом в режимах T_2 (а), T_2 -FLAIR (б) и без накопления контрастного препарата в T_1 при в/в контрастировании (в)

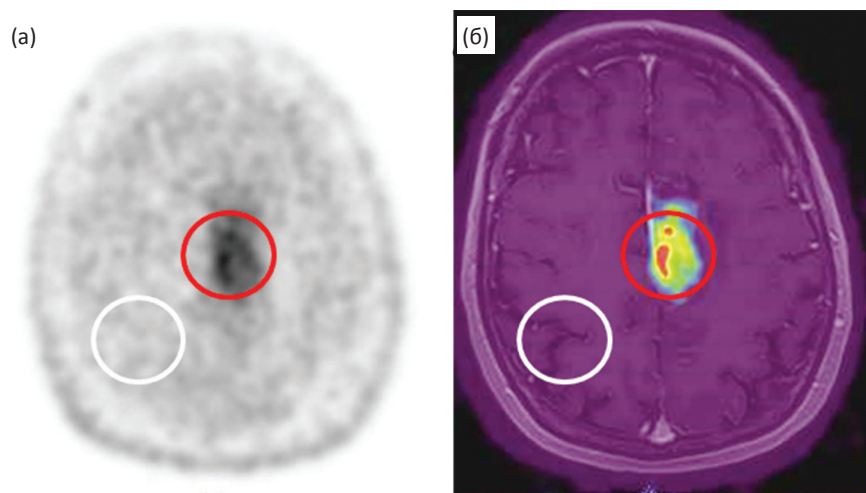


Рис. 2. ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ и КТ-перфузия: накопление РФП в объемном образовании левой гемисферы ГМ – ПЭТ (а), ПЭТ/КТ (б). Измерение maxSUV в опухолевой ткани (красная окружность), измерение maxSUVn в контралатеральной зоне очага поражения (белая окружность)

дование с ^{18}F -ФЭТ на томографе Siemens Biograph mCT. Исследование выполнено натощак (последний прием пищи за 6 ч до исследования), без ограничения водной нагрузки. Вводимая активность РФП составила 200 МБк. Сканирование проводили с использованием трехэтапного протокола. Значения накопления РФП (maxSUV_1) фиксировались на первом этапе (непосредственно после введения РФП), maxSUV_2 – через 10 мин после внутривенного введения и maxSUV_3 – через 40 мин после внутривенного введения РФП. На каждом этапе оценивалось среднее отношение накопления РФП в опухоли к условно непораженному мозговому веществу Tumor to Brain Ratio (TBR), вычисляемое по формуле:

$$TBR_x = \text{maxSUV}_x / \text{maxSUVn}_x$$

где maxSUV_x – измеряемая степень накопления РФП в структуре опухоли, maxSUVn_x – измеряемая степень накопления РФП в неизмененных контралатерально расположенных структурах головного мозга, x – номер этапа сканирования.

КТ-исследование проводили в спиральном режиме: толщина среза при реконструкции 1,2 мм (300 мА, 120 кВ), ПЭТ-исследование проводили на 4-рядном кольце детекторов на основе сцинтиллятора LSO (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, время сканирования на первом этапе 4 мин/slab, на втором и третьем 5 мин/slab.

Количественная оценка maxSUV проводилась off-line на рабочей станции SyngoVia с со-

вмещением данных, полученных при ПЭТ/КТ-исследовании и данных МРТ с использованием протокола Oncology (рис. 2).

Максимальный уровень накопления (maxSUV) в опухолевой ткани оценивался суммарно во всем объеме опухоли (рис. 2а, б). При подсчете maxSUVn в ROI (Region of Interest) захватывались структуры как белого, так и серого вещества головного мозга, а также ROI контралатеральной очагу локализации, исключая крупные артерии и вены (рис. 2а, б).

По данным проведенного ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -ФЭТ, было выявлено объемное образование в левой гемисфере ГМ с активным накоплением РФП до $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ – 2,78/3,39/3,90. При сравнении с контралатеральной стороной по формуле (1) получены значения $TBR_{1,2,3}$ – 2,65/2,92/2,52. Полученные данные уровня накопления РФП (maxSUV) в опухоли и в непораженном веществе головного мозга контралатерально (maxSUVn), а также значения TBR на всех этапах исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Значения maxSUV в опухоли, maxSUVn в контралатеральном участке, TBR на трех этапах исследования

	Этап 1	Этап 2	Этап 3
maxSUV	2,78	3,39	3,90
maxSUVn	1,05	1,16	1,55
TBR	2,65	2,92	2,52

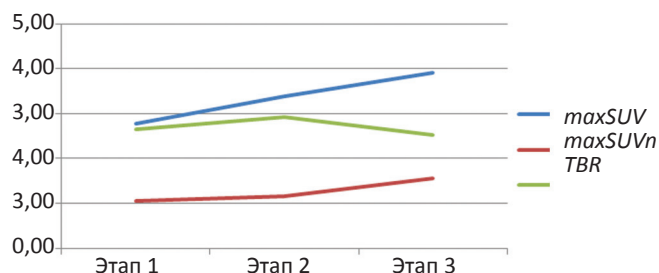


Рис. 3. Графическая оценка кривых *maxSUV*, *maxSUVn* и *TBR* на всех этапах исследования.

Отмечается умеренное повышение *TBR* с первого до второго этапа исследования и снижение значений *TBR* от второго этапа к третьему с формированием участка нисходящей кривой *TBR*

Проведена оценка как количественных значений $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$ на всех этапах исследования, так и динамики их изменений от 1-го этапа к 3-ему в графическом виде (рис. 3).

Представленный тип кривой *TBR* с максимальным значением до 2,65 на первом этапе ис-

следования и последующим умеренным ростом ко второму этапу до 2,92 и снижением значений к третьему этапу исследования до 2,52 в большей степени характерен для активной опухолевой ткани. Так, по мнению Pöpperl G. et al, нисходящий тип кривой *TBR* с высокими значениями на первых минутах исследования и последующим вымыванием РФП, характерен для злокачественных объемных образований [19, 20]. В нашей практике формирование ломаной кривой с наибольшими значениями на втором этапе и последующим снижением уровня *TBR* к концу исследования более характерны для анапластических астроцитом. Важным фактором в определении уровня злокачественности новообразований являются не только получение статических данных аккумуляции РФП, но и оценка динамики кривых накопления РФП у пациентов с низким уровнем фиксации и диффузным характером аккумуляции ^{18}F -ФЭТ. Аналогичные данные представлены и в работе Jansen N.L. et al [21].

На основании данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ был выставлен диагноз: объемное образование левой лобной и теменной долей Gr 3.

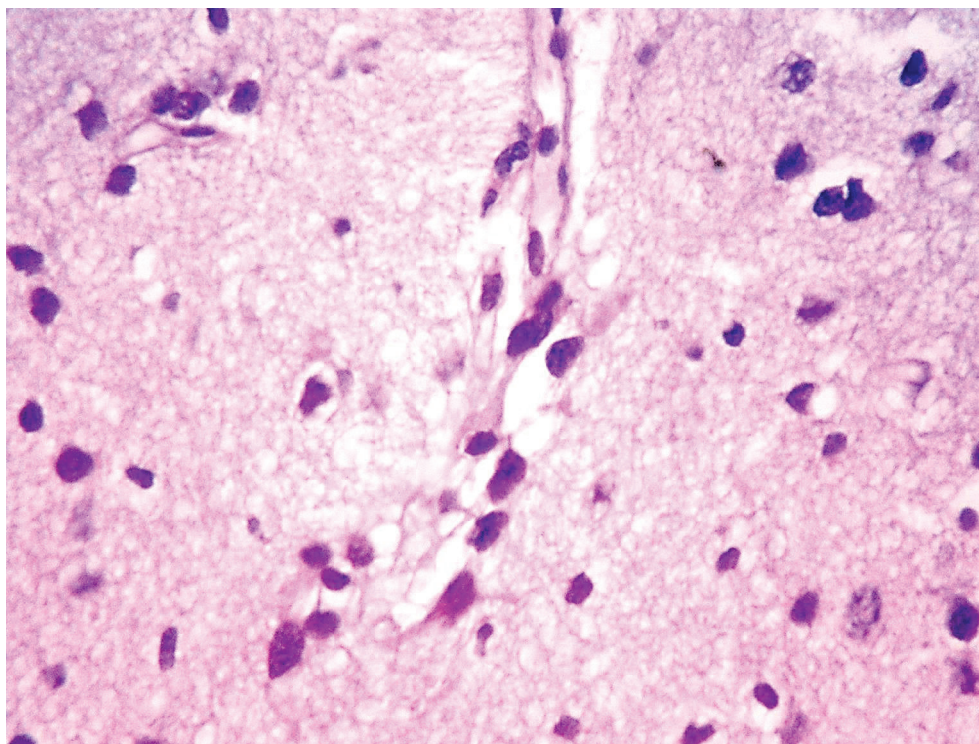


Рис. 4. Анапластическая астроцитома. WHO grade 3. Фрагмент астроцитарной глиомы, состоящий из мультиполярных астроцитов с умеренным полиморфизмом ядер и тенденцией к периваскулярной локализации. В клетках опухоли нередки митозы

Учитывая размер и локализацию опухолевого образования, на первом этапе было принято решение о проведении стереотаксической биопсии образования с использованием нейронавигации BrainLab из области наибольшей фиксации РФП по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ.

Гистологический диагноз: анапластическая астроцитома Grade 3. Ki67 – 9–10 % (рис. 4).

Учитывая распространенность опухолевого процесса в головном мозге, морфологию опухоли, пациенту проведена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме прокарбазин + CCNU. После проведения курсов ПХТ пациенту назначено проведение лучевой терапии.

Обсуждение

Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволило определить границы, уточнить степень злокачественности опухолевого образования и спланировать стереотаксическую биопсию из зоны наибольшего включения РФП. При оценке данных только МРТ могла быть предположена более низкая степень злокачественности опухоли, что могло привести к принятию менее агрессивной тактики лечения. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ совпали с результатами проведенной стереотаксической биопсии, что определило более агрессивную тактику лечения пациента.

Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ с использованием трехэтапного протокола позволяет оценивать не только уровни накопления РФП, но и тенденцию накопление–вымывание РФП, что значительно повышает диагностическую точность метода.

При оценке получаемых данных обязательным является не только определение maxSUV в опухолевой ткани, но и определение значений TBR на всех этапах исследования.

Заключение

Проведение комплексных исследований МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в сложных диагностических случаях позволяет получить более точное видение объема и характера поражения и, как следствие, применить своевременное и радикальное лечение.

Список литературы

1. Bondy M.L. et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium // Cancer. 2008. Vol. 113. № S7. P. 1953–1968. DOI: 10.1002/cncr.23741.
2. Абсаямова О.В., Алешин В.А., Анисеева О.Ю. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. – М. 2014. С. 8–10. DOI: 10.14341/ket2007346-8.
3. Weise G., Stoll G. Magnetic resonance imaging of blood brain/nerve barrier dysfunction and leukocyte infiltration: closely related or discordant? // Frontiers in Neurology. 2012. Vol. 3. DOI: 10.3389/fneur.2012.00178.
4. Jain R. et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade // Amer. J. Neuroradiol. 2008. Vol. 29. № 4. P. 694–700. DOI: 10.3174/ajnr.a0899.
5. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. и соавт. Импульсная последовательность SWAN (3,0 Тл МРТ) и КТ перфузия в комплексной оценке структурных особенностей метастазов в головном мозге и злокачественных глиом // Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 3 С. 41–50.
6. Сергеев П.В., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. – М.: Известия. 2007. 496 с.
7. la Fougère C. et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations // Neurooncology. 2011. Vol. 13. № 8. P. 806–819. DOI: 10.1093/neuonc/nor054.
8. Pauleit D. et al. Comparison of ^{18}F -FET and ^{18}F -FDG PET in brain tumors // Nucl. Med. Biol. 2009. Vol. 36. № 7. P. 779–787. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.05.005.
9. Galldiks N. et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [^{18}F] Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013. Vol. 40. № 1. C. 22–33. DOI: 10.1007/s00259-012-2251-4.
10. Hara T. et al. PET imaging of brain tumor with (methyl- ^{11}C) choline // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38. № 6. P. 842–845.
11. Langen K.J. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas // Nucl. Med. Biol. 2003. Vol. 30. № 5. P. 501–508. DOI: 10.1016/s0969-8051(03)00023-4.
12. Kwee S.A. et al. Solitary brain lesions enhancing at MR Imaging: evaluation with fluorine 18-Fluorocholine PET // Radiology. 2007. Vol. 244. № 2. P. 557–565. DOI: 10.1148/radiol.2442060898.
13. Wyss M.T. et al. Uptake of ^{18}F -Fluorocholine, ^{18}F -FET, and ^{18}F -FDG in C6 gliomas and correlation with ^{131}I -SIP (L19), a marker of angiogenesis // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. № 4. P. 608–614. DOI: 10.2967/jnumed.106.036251.

14. Langen K.J. et al. O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications // Nucl. Med. Biol. 2006. Vol. 33. № 3. P. 287–294. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002.
15. Weckesser M. et al. Evaluation of the extension of cerebral gliomas by scintigraphy // Strahlentherapie und Onkologie. 2000. Vol. 176. № 4. P. 180–185. DOI: 10.1007/s000660050054.
16. Stöber B. et al. Differentiation of tumor and inflammation: characterisation of [methyl- ^3H] methionine (MET) and O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumor and inflammatory cells // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. Vol. 33. № 8. P. 932–939. DOI: 10.1007/s00259-005-0047-5.
17. del Amo E. M., Urtti A., Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT₁ and LAT₂ // Eur. J. Pharm. Sci. 2008. Vol. 35. № 3. P. 161–174. DOI: 10.1016/j.ejps.2008.06.015.
18. Jansen N. L. et al. Dynamic ^{18}F -FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients // J. Nucl. Med. 2014. Vol. 55. № 2. P. 198–203. DOI: 10.2967/jnumed.113.122333.
19. Pöppel G. et al. Analysis of ^{18}F -FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. № 3. P. 393–403.
20. Pöppel G. et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. Vol. 34. № 12. P. 1933–1942. DOI: 10.1007/s00259-007-0534-y.
21. Jansen N.L. et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. . 2012. Vol. 39. № 6. P. 1021–1029. DOI: 10.1007/s00259-012-2109-9.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

 ^{18}F -FET PET/CT in Non-Enhancing Brain Tumor (Case Report)**A.I. Pronin, M.B. Dolgushin, N.A. Meshcheriakova, A.I. Mikhaylov**

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

Abstract

The method of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) makes it possible to evaluate not only anatomical and structural, but also metabolic changes in tumor. PET/CT with ^{18}F -fluoroethyltyrosine (^{18}F -FET) is based on the evaluation of ^{18}F labeled tyrosine amino acid transport from the bloodstream into the tumor tissue.

Clinical case of a patient with the brain tumor newly diagnosed by MRI presents ^{18}F -FET PET/CT findings in it. This clinical case demonstrates the possibilities of ^{18}F -FET PET/CT in assessment of true volume and degree of anaplasia of brain neoplasm, which influenced to treatment tactics.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FET, MRI, glioma, anaplastic astrocytoma