

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

2018

Том 1

№ 4

Научно-клинический рецензируемый журнал

Москва

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Журнал основан в январе 2018 года
Периодичность издания: четыре выпуска в год. ISSN: 2587-7593

Учредитель и издатель:

НП «Общество интервенционных онкорadiологов», 115583, г. Москва, ул. Елецкая, д. 15

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-72406 от 28.02.2018

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

Редакционная коллегия:

Лучевая терапия

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

Ядерная медицина

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

Лучевая диагностика

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

Экспериментальная радиология

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

Медицинская физика

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

Клиническая онкология

В.В. Бредер (Москва)

Редакционный совет:

Лучевая терапия

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

Ядерная медицина

Т. Бейер (Австрия)
В.А. Вазенин (Челябинск)
Ю.Б. Лишманов (Томск)
В.И. Чернов (Томск)

Лучевая диагностика

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

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

Интервенционная радиология

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

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

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)

Ответственный секретарь Т.Ю. Данзанова
Компьютерная верстка В.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 10.12.2018.
Свободная цена.
Формат 60×88/8. Печать офсетная.
12,5 усл. печ. л.
Тираж 500 экз.

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

ONCOLOGICAL JOURNAL: RADIATION DIAGNOSIS, RADIATION THERAPY

The magazine was founded in January 2018

Periodicity of publication: four issues a year. ISSN: 2587-7593

Founder and publisher:

Russian Society of Interventional Oncoradiology. 115583, Moscow, 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)
S.V. Shiryaev (Moscow)

Radiation Therapy

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

Nuclear Medicine

T. Beyer (Austria)
V.A. Vazhenin (Chelyabinsk)
Yu.B. Lishmanov (Toms)k
V.I. Chernov (Toms)k

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. Akinfееv (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 (Toms)k

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. Goralchev (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 (Toms)k

Clinical Oncology

A.D. Kaprin (Moscow)
E.L. Choyntonov (Toms)k

All articles in the journal are printed free of charge

Executive Secretary T.Yu. Danzanova
Computer layout V.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 10.12.2018.
Free price.
Format 60×88/8. Offset printing.
12.5 sh.
Circulation of 500 copies

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

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

лучевая диагностика • лучевая терапия

СОДЕРЖАНИЕ № 4 – 2018

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Дозиметрический анализ клинического случая
облучения метастазов в кожу головы

*А.В. Назаренко, Г.Е. Горлачев, Т.Н. Борисова,
А.А. Федорова, Р.А. Гутник, Т.И. Солдатова*

5

Протонная лучевая терапия: современное
состояние и перспективы.

Часть I. Физико-технические основы

*В.А. Климанов, Ж.Ж. Галяутдинова,
М.В. Забелин*

14

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

Радионуклидная терапия препаратами ^{188}Re
в онкологии

К. Лиепе, Г. Лимурус, В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова

34

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Лучевая диагностика в Российской Федерации

И.Е. Тюрин

43

Роль кардиосинхронизированной
КТ-ангиографии грудной клетки у пациентов с
центральной раком легкого

Е.И. Зяблова, В.А. Порханов, В.Е. Сеницын

52

Применение эластографии в оценке
эффективности лучевой терапии у больных
раком шейки матки

В.С. Кряжева, М.А. Чекалова

60

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Коррекция методами интервенционной
радиологии послеоперационных стриктур
мочевых путей при оперативном лечении рака
предстательной железы и мочевого пузыря

О.И. Охотников, М.В. Яковлева, О.О. Охотников

67

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ

Доклинические исследования
радиофармпрепарата на основе
термочувствительного сополимера и
самария-153 для локальной радионуклидной
терапии солидных опухолей

*В.Р. Дуфлот, В.С. Ермаков, Е.И. Лобанова,
В.М. Петриев, В.К. Тищенко, М.С. Воронцова,
Ю.Б. Венедиктова, А.А. Панкратов*

72

Противоопухолевая эффективность
фотонно-захватной терапии

*В.Н. Кулаков, А.А. Липенгольц, Е.Ю. Григорьева,
Н.Л. Шимановский*

82

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

MALT-лимфома с поражением лёгких, плевры
и внутригрудных лимфатических узлов:
клиническое наблюдение

*И.Г. Фролова, В.О. Веснина, С.А. Величко,
А.В. Гольдберг, М.В. Попова, С.А. Табакаев,
Л.А. Евтеев, С.В. Миллер, С.А. Глущенко*

92

ONCOLOGICAL JOURNAL

radiation diagnosis • radiation therapy

CONTENTS № 4 – 2018

RADIATION THERAPY

Dosimetric Analysis of Clinical Case of Radiation Therapy of Metastases in the Head Skin

A.V. Nazarenko, G.E. Gorlachev, T.N. Borisova, A.A. Fedorova, R.A. Gutnik, T.I. Soldatova

5

Proton Radiotherapy: Current Status and Future Prospects. Part 1. Physical and Technical Aspects

V.A. Klimanov, J.J. Galjautdinova, M.V. Zabelin

14

RADIATION THERAPY

Nuclear Therapy with ¹⁸⁸Re Based Radiopharmaceuticals in Oncology

K. Liepe, L. Lymouris, V.V. Krylov, T.Yu. Kochetova

34

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Radiology in the Russian Federation

I.E. Tyurin

43

Role of ECG-Synchronized Pulmonary CT-angiography in Patients with Centrally Located Lung Cancer

E.I. Zhablova, V.A. Porkhanov, V.E. Sinitsin

52

The Use of Elastography in the Evaluation of the Effectiveness of Radiation Therapy in Patients with Cervical Cancer

V.S. Kryazheva, M.A. Chekalova

60

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Interventional Radiology Methods for the Correction of Postoperative Urinary Structures after Surgical Treatment for Prostate and Bladder Cancer

O.I. Okhotnikov, M.V. Yakovleva, O.O. Okhotnikov

67

EXPERIMENTAL RADIOLOGY

Preclinical Studies of Radiopharmaceutical Based on Thermo-Sensitive Copolymer and Samarium-153 for Local Radionuclide Therapy of Solid Tumors

V.R. Duflov, V.S. Ermakov, E.I. Lobanova, M.S. Voroncova, J.B. Venediktova, A.A. Pankratov, V.M. Petriev, V.K. Tishchenko

72

Antitumor Efficacy of Contrast Enhanced Radiotherapy

V.N. Kulakov, A.A. Lipengolts, E.Yu. Grigorieva, N.L. Shimanovsky

82

CLINICAL CASES

MALT-Lymphoma with Impairment of Lung, Pleura and Mediastinum Lymph Nodes: Clinical Observation

I.G. Frolova, V.O. Vesnina, S.A. Velichko, A.V. Goldberg, M.V. Popova, S.A. Tabakaev, L.A. Evteev, S.V. Miller, S.A. Gluschenko

92

ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ОБЛУЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В КОЖУ ГОЛОВЫ

А.В. Назаренко, Г.Е. Горлачев, Т.Н. Борисова, А.А. Федорова, Р.А. Гутник, Т.И. Солдатова

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

Реферат

Цель: Проанализировать метод облучения метастазов в кожу головы на примере клинического случая с точки зрения эксклюзивного дозового распределения и толерантности тканей к облучению.

Материал и методы: Анализ дозовых распределений выполнен в системе планирования лучевой терапии Eclipse (Varian). Рассмотрены техники облучения пучками модулированной интенсивности IMRT и RapidARC при использовании болюсов и без таковых. При анализе дозовых распределений учитывались ограничения систем планирования при расчете доз в окрестности границ раздела гетерогенностей и использовались данные о свойствах этих распределений.

Результаты: Продемонстрирована необходимость использования болюсов. В этом случае достигается высокая равномерность дозового распределения в мишени. Для защиты головного мозга необходимо использовать облучение пучками модулированной интенсивности. Облучение в технике RapidARC по сравнению с IMRT обуславливает формирование лучших дозовых распределений, а сеанс облучения короче по продолжительности. Дозовые нагрузки на кожу при терапевтической дозе излучения 39 Гр за 13 фракций не превышают толерантные уровни, приведенные в литературе. Облучение рассмотренного больного прошло без лучевых осложнений.

Заключение: Облучение метастазов в кожу голову в дозе 39 Гр за 13 фракций является безопасным и эффективным при условии соблюдения двух правил. Необходимо использовать болюс толщиной порядка 5 мм, а облучение должно производиться ротационными пучками модулированной интенсивности (RapidARC, VMAT).

Ключевые слова: *лучевая терапия, толерантность кожи, отсутствие электронного равновесия*

Введение

Облучение поверхностных опухолей головы любого типа с использованием методов дистанционной лучевой терапии является нестандартной медико-физической задачей. Трудными для понимания и решения являются следующие проблемы. Опухоли располагаются в области отсутствия электронного равновесия с недостаточным уровнем облучения поверхностных слоев кожи, с высокими градиентами дозы, погрешностями в расчете дозы до 20 %, обусловленными неучетом влияния сложных физических процессов и либеральными требованиями к точности расчета дозы в системах планирова-

ния в подобных условиях [1]. Сложность формы очага облучения требует применения методик динамического облучения типа IMRT и VMAT. Это требование усугубляется потенциально большими объемами головного мозга, не вовлеченными в паталогический процесс, но получающими терапевтическую дозу при облучении методами, не позволяющими формировать невыпуклые дозовые распределения.

В предлагаемой демонстрации клинического случая содержатся как описание взвешенного подхода к облучению данного класса локализаций, так и конкретные результаты лечения и анализ дозовых нагрузок на критические структуры сравнительно с литературными данными

и международными рекомендациями. Режим фракционирования по 3 Гр соответствует промежуточному уровню между классическим режимом по 2 Гр за фракцию и гипофракционированным облучением. Поэтому в анализ толерантных доз включены данные по стереотаксическому облучению во всем теле (SBRT).

Описание клинического случая

Больная О., 59 лет. Диагноз: рак молочной железы $T_2N_1M_0$. Состояние после комплексного лечения в 2012 г. Прогрессирование процесса. Метастазы в висцеральные органы, кожу, кости. Гистологически: инвазивный протоковый рак, G2. ИГХ: ER+, PR+, Her 2 neu 1+, Ki67 менее 1 %. На момент начала лечения на задней и боковых поверхностях шеи, на волосистой части головы визуализировались множественные внутрикожные узловые образования неправильной округлой формы, красноватого цвета, плотно-эластической консистенции, количеством более 10. Часть узлов имела вид эрозивно-язвенных дефектов с «подрытыми» краями, с обильным лимфатическим и кровянистым отделяемым. Наиболее крупный изъязвленный узел на волосистой части головы в теменно-затылочной области – до 5 см в диаметре.

Пациентке проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии. Предлучевая подготовка включала разметку зоны интереса на дисплее компьютерного томографа и планирование лучевой терапии в системе планирования Eclipse (Varian, рис. 1–3). На область метастатических очагов в коже волосистой части головы проведена лучевая терапия на аппарате Clinac 23000 C/D с использованием фиксирующих приспособлений (термопластическая маска, подголовник «лицом вниз», подставка под ноги) с наложением тканеэквивалентного болюса толщиной 0,5 см (рис. 1, 2). Наложение болюса на поверхность кожи не могло быть выполнено из-за мокнущих ран на коже, болюс сформировали поверх маски, используя базисный воск.

В клинический объем облучения (CTV) включены видимые очаги количеством не менее 15, размерами от 0,5 до 5,0 см в наибольшем измерении. Отступ к границам планируемого объема облучения (PTV) составил 0,8 см. За 13 фракций подведена доза излучения 39 Гр, предписанная по средней дозе в PTV. Облучение проводили ежедневно, 5 раз в неделю, максимальная энергия тормозного излучения 6 МэВ. Верификация укладки выполнялась на основе данных КТ в коническом пучке на системе OBI ускорителя Clinac 23000 C/D.

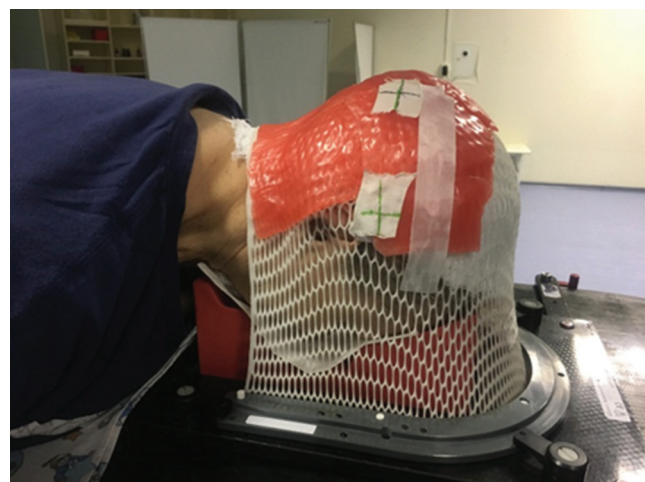
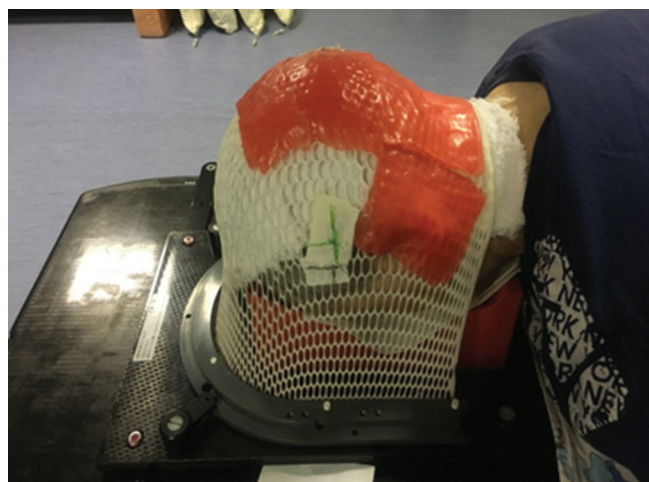


Рис. 1. Укладка и фиксация пациента. Болюсы крепятся на поверхность маски

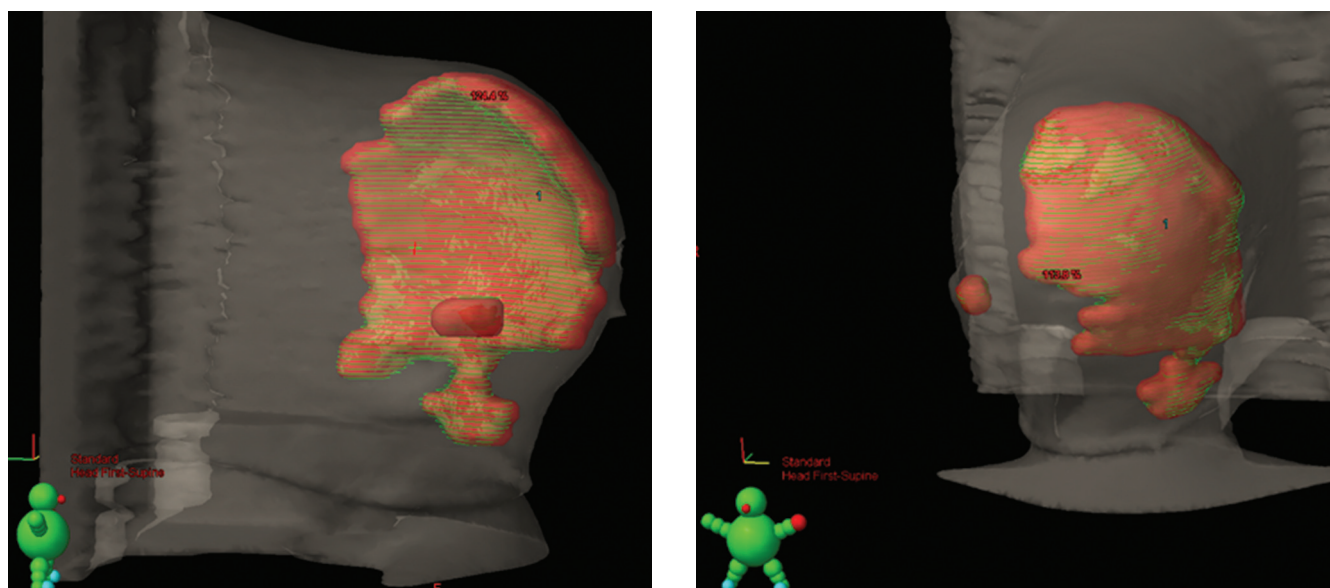


Рис. 2. Иллюстрация планируемого объема облучения

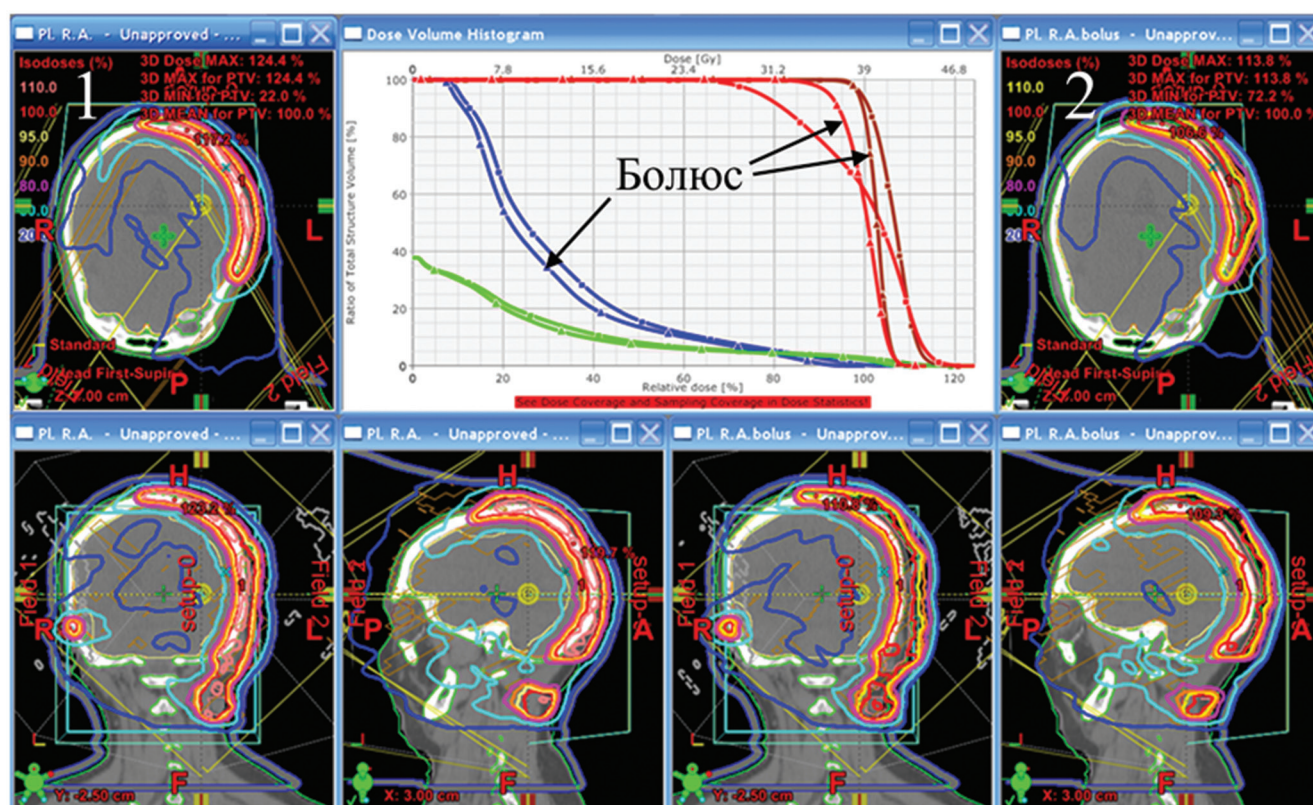


Рис. 3. Сравнение планов облучения без болюса (1, слева) и с болюсом (2, справа). Гистограммы доза – объем в плане с болюсом отмечены стрелками. Объемы помечены цветом (CTV – красный, PTV – коричневый, головной мозг – синий, все тело – зеленый)

В процессе дозиметрического планирования облучения наилучшие результаты были достигнуты при двух копланарных динамических арках (RapidArc). Решение об использовании болюсов принято с учетом получаемых дозовых распределений. На рис. 3 приведено сравнение планов облучения без болюса и с болюсом. Существенно лучшее распределение получено при использовании болюса. При одинаковом предписании по средней дозе в PTV дозовый максимум снизился со 124 до 113 %. Дозовое распределение в пределах объема облучения, в отличие от случая без болюса, не только равномерное, но и удовлетворяет стандартным требованиям лучевой терапии, трудно достижимым в подобных случаях. В табл. 1 приведены интегральные характеристики дозового распределения плана облучения при наличии болюса. Равномерность облучения мишени не вызывает вопросов.

Интерес представляет дозовая нагрузка на головной мозг. При поверхности облучения порядка трети всей поверхности головы вредные нагрузки на головной мозг находятся на низком уровне. Только 5 % его объема получают существенную дозу более 80 % от предписанной. Дозу более 20 % от предписанной получают 53 % объема головного мозга.

Общее состояние пациентки как во время, так и после лучевой терапии, оценивалось как удовлетворительное. Жалобы были на умеренную слабость. Сразу после окончания курса ДЛТ отмечалось улучшение общего состояния и кожных проявлений болезни: метастатические узлы небольшого размера перестали определяться пальпаторно. Наиболее крупный метастаз в теменно-затылочной области значительно уменьшился в размерах, также сократилась лимфорея, очаги меньших размеров имели тенденцию к образованию грануляционной ткани (рис. 4).

При контрольном визите через 2 мес после окончания лучевой терапии все внутрикожные очаги перестали определяться, на их месте фиброзная рубцовая ткань. Сохранился язвенный дефект до 1 см в диаметре в области крупного очага в теменно-затылочной области (рис. 4). Была назначена гормонотерапия антагонистами рецепторов эстрогенов (фулвестрант 500 мг внутримышечно, 1 раз в месяц). Самый крупный очаг зарубцевался к началу второго курса гормонотерапии.

Обсуждение

Представленный случай интересен прежде всего с точки зрения радиационной физики

Таблица 1

**Интегральные параметры дозового распределения при наличии болюса.
CTV – клинический объем облучения. PTV – планируемый объем облучения**

Параметр	CTV	PTV	Головной мозг
Объем, см ³	102	465	1330
Средняя доза, Гр	40	39	11,3
Доза на 95 % объема, Гр	38,4	36	3,5
Максимальная доза, Гр	43,5	44,4	39
Минимальная доза, Гр	35,8	28,2	2,1
Объем, получивший более 80 % предписанной дозы, %	100	100	5
Объем, получивший более 20 % предписанной дозы, %	100	100	53

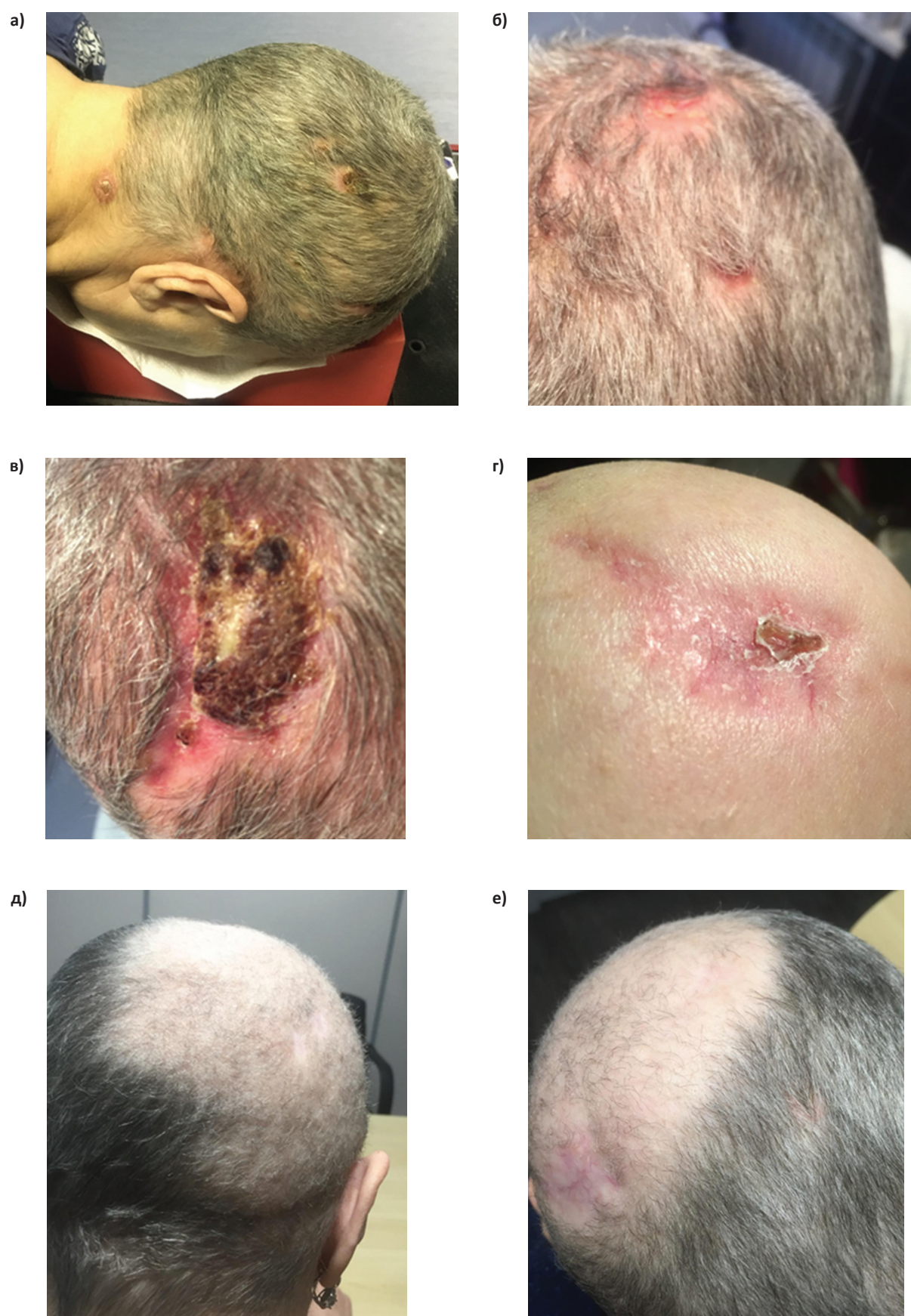


Рис. 4. Фотографии патологии больного: а – перед лечением, б, в – через 7 сут, г – через 3 мес, д, е – через 7 мес после начала лечения

переноса ионизирующего излучения. В основе специфики лежит известный эффект накопления дозы (build-up), который обусловлен конечным пробегом вторичных электронов [2, 3]. Так называемые интерфейсные эффекты в лучевой терапии имеют место не только на поверхности тела, но и внутри в окрестности металлических предметов. Хорошим руководством для понимания сути и масштаба проблемы является отчет 63-й рабочей группы Американской ассоциации медицинских физиков [2]. Несмотря на то, что там рассмотрены все фундаментальные вопросы дозиметрии лучевой терапии, при облучении очагов в области электронного неравновесия как, например, в коже, на практике возникают сложности понимания того, как правильно следует подходить к облучению пациентов.

Использование болюсов в таких ситуациях является стандартной практикой. Но возникают вопросы — какой толщины должны быть болюсы и где они должны располагаться. Толщина слоя электронного неравновесия зависит от энергии фотонного излучения. В наиболее распространенном случае для тормозного излучения 6 МВ он составляет 1,5 см. Но на глубине 0,5 см доза от прямо падающих фотонов уже составляет около 80 % по отношению к максимальной дозе. Как известно, на глубине 0,1 см доза составляет от 30 до 60 % в зависимости от размера поля.

В представленном случае доминируют тангенциальные поля, обуславливающие уменьшение толщины неравновесного слоя. Кроме того, изготовление толстого болюса сложнее и неопределеннее. Поэтому мы рекомендуем использовать болюсы толщиной 0,5 см. Материал болюса особого значения не имеет, если он не состоит из материала с высоким атомным номером. Значение имеет только произведение толщины болюса на его плотность. Использование неконтролируемых болюсов типа марли, про-

питанной водой, является серьезной ошибкой. Ответ на вопрос места расположения болюса может стать ошибочным из-за мифа о воздушных зазорах. Воздушный зазор приводит к появлению области build-up, только если вторичные электроны имеют достаточные расстояния для выхода из поля облучения [3]. В случаях полей размером, например, 10 см и зазорах порядка 1 см, влиянием воздушных зазоров можно пренебречь. Более того, если воздушная полость полностью находится в поле облучения, то никаких эффектов электронного неравновесия не возникает вообще. Таким образом, место расположения болюса — это вопрос удобства. Нам представляется, что размещение болюса поверх маски является более практичным.

Следующей важнейшей медико-физической проблемой является необходимость защиты головного мозга пациента, не вовлеченного в патологический процесс. Для качественного решения данной задачи требуются методики IMRT, VMAT и т.п. Рутинное конформное облучение 3D-КЛТ приводит к формированию только выпуклых дозовых распределений, не приемлемых в данном случае. С другой стороны, использование оптимизированного облучения также приводит к неочевидным потенциальным проблемам. Они связаны с тем обстоятельством, что области CTV и PTV включают поверхностные слои, где погрешности расчета дозы могут достигать 20 % [1], а дозовые распределения неравномерны и не компенсируются потоками излучения. Поведение системы планирования при оптимизации в данном случае неопределенно.

Использование болюса решает обе эти проблемы. Неопределенности расчета и неравномерности перемещаются в болюсы. На рис. 3 приведены гистограммы доза-объем в PTV при наличии болюса и без него. Они отражают ожидаемое серьезное недооблучение поверхности без болюса. Однако, в силу изложенных выше обстоятельств, не следует доверять ко-

личественным результатам системы планирования в поверхностных слоях. Можно говорить только о тенденциях и порядках величин. Экспериментальная проверка дозовых распределений в данном случае не похожа на стандартную верификацию IMRT планов из-за непригодности фантомов к исследованию поверхностных явлений и большого размера детекторов по сравнению с толщиной слоев с высокими перепадами дозы.

Тема интерфейсных эффектов дозовых распределений хорошо изучена [2, 3], хотя и недостаточно раскрыта в образовательных курсах для медицинских физиков. Понимание физики процессов и использование количественных данных научных исследований обеспечивают достаточную точность и надежность лечения подобных больных. В плане экспериментальной верификации достаточно ограничиться контролем подведения предписанной дозы.

В стандартной практике лучевой терапии при планировании лечения производится анализ на предмет неперевышения толерантных доз в нормальных тканях. Наиболее известным источником контрольных уровней является проект QUANTEC. Его философия изложена в публикации [4]. В рамках этого проекта опубликована серия не перечисленных здесь статей по отдельным органам и патологиям, в основном в том же номере журнала, что и вводная статья проекта. Другими авторитетными источниками информации являются отчет AAPM Task Group 101 [5], рекомендации МКРЗ [6], консенсус Великобритании по толерантности к стереотаксическому облучению [7], Европейский консенсус по толерантности в нейроонкологии [8]. Dr. Emami является признанным специалистом в области моделирования реакции нормальных тканей. Поэтому его относительно современный обзор [9] также представляет интерес. В области гипофракционирования и повторного облучения наибольший опыт накоплен в об-

ласти нейроонкологии. В статье Mayer et al [10] представлены современные представления о толерантности структур ЦНС.

Резюме по толерантности головного мозга можно сформулировать следующим образом. По первоначальным данным Emami, 5 %-я вероятность некроза наступает при дозе 60 Гр, подведенной к 1/3 головного мозга при классическом фракционировании. По данным QUANTEC, аналогичная толерантность соответствует 72 Гр. Но Emami, комментируя QUANTEC и ссылаясь на высокий разброс данных, рекомендует установить предел 65 Гр [9]. В диапазоне гипофракционированного облучения известна методика облучения всего головного мозга в дозе 30 Гр за 10 фракций. Остальные данные касаются толерантности конкретных структур ЦНС. Наиболее чувствительной является ствол головного мозга. Обычно указывается толерантная доза на один кубический см. Общепринятыми являются данные TG101 [5] при облучении за 1, 3 и 5 фракций, равные, соответственно, 10, 18 и 23 Гр. В нашем случае в пересчете на стандартное фракционирование по 2 Гр предписанная доза составила 47 Гр. В любых оценках при этой дозе со стороны головного мозга реакции не ожидалось с большим запасом прочности.

Интерпретация данных по дозе в коже весьма затруднительна и из-за больших градиентов дозы вблизи поверхности. В литературе обычно не приводятся детали облучения. Как правило, неизвестно, использовались ли болюсы. Тем не менее, простая логика приводит к наиболее вероятной интерпретации толерантных уровней. Поскольку рассматриваются крайне малые вероятности осложнений от 1 до 5 %, речь может идти только о единичных случаях осложнений. Большинство из них имеют место при использовании болюсов. Тогда следует считать толерантные дозы относящимися к равномерному облучению кожи с болюсами. При этом веро-

ятности осложнений должны быть несколько выше декларируемых (обычно 5 %), так как в анализе приводятся данные для пациентов, облучавшихся без болюсов с заведомо меньшими дозовыми нагрузками на кожу.

Наиболее обстоятельно эффекты воздействия излучения на кожу рассмотрены в документе МКРЗ [6]. В интересующем нас диапазоне доз следует отметить, что существенные осложнения с вероятностью 1 % при классическом фракционировании и больших площадях облучения наступают при дозах 35–40 Гр. По данным Етамі, толерантная доза для 5 %-й вероятности повреждений (некроз, язва) в течение пяти лет при облучении 100 см² кожи составляет 55 Гр, для 30 см² – 60 Гр и для 10 см² – 70 Гр. Толерантная доза для 50 %-й вероятности повреждений в течение пяти лет при облучении 100 см² кожи составляет 65 Гр.

В диапазоне гипофракционирования доклад TG101 [5] рекомендует ориентироваться на дозы облучения 10 см³ кожи за 1, 3 и 5 фракций 23, 30 и 36,5 Гр соответственно. В таблицах толерантности, как правило, приводятся значения в зависимости от объема облученной кожи. Это странно и нелогично, так как кожа – поверхностный орган. Поэтому правильнее было бы связывать толерантность с облученной площадью. Для соответствующей коррекции придется проводить косвенные оценки площадей. Чаще всего значения толерантности приводятся к 10 см³ кожи. Предполагая толщину кожи 0,5 см, получаем эквивалентную площадь 20 см². В нашем клиническом случае мы имеем дело со слоистыми формами CTV и PTV объемом 102 и 465 см³ соответственно (табл. 1) и характерными толщинами 0,5 и 2 см, вследствие чего получаем оценку облученной поверхности кожи 200 см². Наиболее близким к нашему случаю вариантом из перечисленных является доза классического фракционирования 55 Гр для площади 100 см². При нашей оценке экви-

валентной дозы 47 Гр и вдвое большей площади можно заключить, что можно было ожидать осложнения со стороны кожи с вероятностью порядка 5 %.

Кожа, пожалуй, самый сложный орган в лучевой терапии, с точки зрения оценки толерантности к облучению. Для принятия решений в конкретных ситуациях разумно опираться, скажем так, на прецедентные случаи. В работе [11] представлен похожий случай облучения с вовлечением аналогичной площади кожи, но дозой 35 Гр за 7 фракций. Пациент прослежен в течение 6 лет. Отмечена только умеренная (Grade 1-2 CTCAE) острая реакция со стороны кожи. По оценкам с использованием не отличающихся высокой точностью биологических моделей предписанная доза в указанной работе превышает дозу в нашем случае примерно в 1,4 раза. Учитывая, что в указанной работе не использовались болюсы, но в существенной степени его функцию выполняла фиксирующая маска и подголовник, можно говорить о близости величин лучевой нагрузки на кожу в обоих случаях. Точнее можно оценить нагрузку на кожу в нашем примере на 20 % меньше, что является косвенным указанием на малую вероятность осложнений в представленном клиническом случае.

Заключение

Облучение метастазов в кожу волосистой части головы в дозе 39 Гр за 13 фракций является безопасным и эффективным при условии, если использовать болюсы толщиной порядка 5 мм, обеспечивающие равномерное и контролируемое облучение поверхностных слоев. Следует применять методики облучения ротационными пучками модулированной интенсивности (RapidARC, VMAT) для защиты головного мозга от неоправданного облучения.

Список литературы

1. Fraas B., Hunt M., Kutcher G. et al. AAPM Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning // Med. Phys. 2008. Vol. 25. P. 1773–1829.
2. Chester R., Rodica A. et al. Dosimetric considerations for patients with HIP prostheses undergoing pelvic irradiation. AAPM Task Group 63 // Med. Phys. 2003. Vol. 30. №6. P. 1162–1182. DOI: 10.1118/1.1565113.
3. Горлачев Г.Е. Исследование дозных полей вблизи границы раздела гетерогенностей при лучевой терапии // Дисс. к.ф.-м.н. – М.: МИФИ. 1999.
4. Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O. et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76. № 3. Suppl. S3–S9.
5. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D. et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101 // Med. Phys. 2010. Vol. 37. № 8. P. 4078–4101. DOI: 10.1118/1.3438081.
6. Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen et al. ICRP Publication 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Ann. of the ICRP. 2012. Vol. 41(1–2). P. 1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
7. Hanna G.G. et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy // Clin. Oncol. 2017. Vol. 30. № 1. P. 5–14. DOI: 10.1016/j.clon.2017.09.007.
8. Maarten L., Eekers K. et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus // Radiother. Oncol. 2018. Vol. 128. № 1. P. 26–36. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.05.001.
9. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation // Rep. Radiother. Oncol. 2013. Vol. 1. № 1. P. 123–127.
10. Mayer R., Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 70. № 5. P. 1350–1360. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.015.
11. Galkin M. V., Golanov A. V. et al. Successful CyberKnife irradiation of 1000 cc hemispheric meningioma: 6-year follow-up // Cureus. 2015. Vol. 7. № 11. e384. DOI: 10.7759/cureus.384

RADIATION THERAPY

Dosimetric Analysis of Clinical Case of Radiation Therapy of Metastases in the Head Skin

A.V. Nazarenko, G.E. Gorlachev, T.N. Borisova, A.A. Fedorova, R.A. Gutnik, T.I. Soldatova

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

Abstract

Purpose: Analyze the technique of irradiation of metastases in the scalp on the example of a clinical case from the point of view of dose distribution and tissue tolerance to radiation.

Material and methods: Analysis of dose distributions in the Eclipse radiotherapy planning system (Varian). The techniques of irradiation with IMRT and RapidARC modulated intensity beams with and without boluses are considered. The analysis of dose distributions took into account the limitations of the planning systems when calculating doses in the vicinity of the interfaces between the heterogeneities and used data on the properties of dose distributions.

Results: Demonstrated the need to use boluses. In this case, a high uniformity of dose distribution in the target is achieved. To protect the brain, it is necessary to use irradiation with intensity modulated beams. Irradiation in the RapidARC technique compared with IMRT gives the best dose distribution and the exposure session is shorter in time. Dose loads on the skin at a therapeutic radiation dose of 39 Gy in 13 fractions do not exceed the tolerant levels given in the literature. The irradiation of the presented patient passed without complications.

Conclusion: Irradiation of metastases in the scalp at a dose of 39 Gy in 13 fractions is safe and effective, if satisfy two rules. You must use a bolus about 0.5 cm thick, the irradiation technique should be rotational beams of modulated intensity (RapidARC, VMAT).

Key words: radiation therapy, skin tolerance, absence of electron equilibrium

ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ I. ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

В.А. Климанов^{1,2,3}, Ж.Ж. Галяутдинова¹, М.В. Забелин¹

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

Реферат

Приведен аналитический обзор современного состояния протонной терапии в мире и в России и перспективных разработок в области ускорительной техники, технологий доставки дозы к мишени, методов расчета дозы, относительной биологической эффективности протонного облучения. Дано краткое описание особенностей взаимодействия протонов с веществом, которое используется для объяснения отличительных особенностей протонной терапии по сравнению с другими способами лучевого лечения.

Ключевые слова: лучевая терапия, циклотроны, синхротроны, протоны, фотоны, методы расчета дозы, тонкий луч

Введение

История протонной лучевой терапии (ПЛТ), как известно, началась в 1946 г., когда Р. Вилсон опубликовал статью [1], в которой предложил и обосновал преимущества облучения опухолей, глубоко расположенных в теле человека, пучками ускоренных протонов. В 1954 г. первый пациент был пролечен в Национальной лаборатории им. Лоуренса в Беркли (США) [2]. Но дальнейший прогресс в клиническом применении протонов был не очень быстр по сравнению, например, с развитием фотонной терапии пучками с модулированной интенсивностью (IMRT). Причиной являлись технические трудности, стоимость лечения и недостаток данных, свидетельствующих о преимуществах протонов по показателям стоимость/эффективность и стоимость/конкурентоспособность. Тем временем физики и медики, главным образом, в США, СССР и Швеции вели разносторонние научные исследования по разработке новой технологии, аппаратуры и методик ПЛТ. Новая эра

ПЛТ началась в 1990 г. с вводом в эксплуатацию первого специализированного центра протонной терапии в Лома Линда (США). Серьезные успехи, достигнутые в этом центре при лечении онкологических заболеваний, послужили толчком к активному развитию и внедрению в клиническую практику ПЛТ во многих развитых странах мира. Сегодня в мире действуют уже 48 центров ПЛТ и еще несколько десятков строятся или проектируются. К концу 2014 г. с помощью ПЛТ были пролечены более 130 тыс. пациентов, в том числе около 15 тыс. в 2014 г. [3].

Одно время лечение протонами развивалось очень успешно и в СССР. Россия была третьей страной, где в 1968 г. получил лечение протонами первый пациент. В нескольких научных центрах (ИТЭФ в Москве, ОИЯИ в Дубне, РНЦРХТ в Гатчине) были созданы на базе действующих протонных ускорителей медицинские пучки, на которых к 1990 г. получили лечение 2553 пациента, что составило в то время 29 % от общемирового опыта (данные В.С. Хорошкова). Однако

в годы перестройки отсутствие финансирования привело к существенному замедлению и даже частичному прекращению как исследований, так и клинического применения протонов. К 2011 г. вклад России в общемировой опыт составлял уже только 4 % (4320 пациентов). В результате Россия потеряла свои позиции в этой области, долгие годы в стране не было построено ни одного специализированного центра ПЛТ. Однако в настоящее время неутешительная ситуация начинает меняться.

По государственной целевой программе «Создание федеральных центров медицинских радиологических технологий» в рамках исполнения поручения Президента РФ в 2010 г. в Димитровграде было начато строительство центра медицинской радиологии (рис. 1). В состав центра входят более двадцати корпусов, среди которых и центр ПЛТ на базе изохронного циклотрона CYCLONE-235 производства фирмы IBA (Бельгия), усовершенствованного в ОИЯИ (г. Дубна) и называемого теперь C235-V3. В результате модернизации улучшены эффективность ускорения и вывод пучка из ускорителя, что позволило формировать в C235-V3 пучки протонов с током около 1 мкА. Это открывает возможность реализации на данном ускорителе новых технологий ПЛТ, связанных с синхронизацией облучения и движения органов, а также

с применением модулированных по интенсивности пучков.

В центре протонной терапии будут четыре кабинета, три из них для облучения пациентов протонами, причем два кабинета будут с гантри, один кабинет – с горизонтальным пучком и один кабинет для симуляции терапевтической укладки пациентов. Пуск центра был запланирован в середине 2018 г., а в 2019 г. он должен принять первых пациентов.

Серьезными успехами отмечены два последние года у ЗАО «Протом», возглавляемого чл-корр. РАН В.Е. Балакиным. Этот коллектив построил в г. Протвино медицинский корпус с компактным протонным синхротроном на 300 МэВ собственной новаторской разработки (рис. 2). В ноябре 2015 г. ЗАО «Протом» получило разрешение Минздрава для облучения опухолей головы и шеи на этом ускорителе, и радиационные онкологи из МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск) уже начали лечение пациентов. В Обнинске закончено строительство еще одного протонного ускорителя ЗАО «Протом» для лечения онкологических заболеваний, начата его клиническая эксплуатация.

Основная причина громадного интереса к протонной терапии заключается в существенно более благоприятных для успешного лечения дозовых распределениях, создаваемых в теле пациента пучками протонов по сравнению



Рис. 1. Федеральный центр медицинской радиологии в Димитровграде (проект) с центром протонной терапии



Рис. 2. Компактный протонный синхротрон ЗАО «Протом»

с самыми продвинутыми технологиями фотонной, электронной и нейтронной терапии. Эти распределения отличаются высокой конформностью по отношению к опухолевой мишени, бóльшим щажением нормальных тканей и критических органов и, соответственно, в два-три раза меньшей интегральной дозой облучения больного. Отмеченные качества ПЛТ являются следствием особенностей взаимодействия протонов с веществом, поэтому кратко остановимся на этом вопросе.

Взаимодействие протонов с веществом

Энергия протонов, используемых для лучевой терапии, доходит до 300 МэВ, в то время как энергия массы покоя протонов равняется $m_p c^2 = 938,27$ МэВ. Откуда следует, что протоны, применяемые для терапии, относятся в значительной степени к релятивистским частицам. Полная энергия E таких протонов равняется сумме кинетической энергии T и энергии массы покоя:

$$E = T + mc^2. \quad (1)$$

Степень релятивизма определяется близостью к единице величины $\beta = v/c$, где v и c – скорость протона и света соответственно.

В отличие от фотонов и нейтронов, протоны являются заряженными частицами, а в отли-

чие от электронов их масса покоя во много раз больше массы покоя электронов (почти в 2000 раз), что во многом определяет особенности дозовых распределений, создаваемых протонами. Основными видами их взаимодействия с веществом служит кулоновское рассеяние на электронах и ядрах атомов, ядерные реакции и испускание тормозного излучения, но последним в диапазоне энергий ПЛТ можно пренебречь. Из-за большой массы протоны при кулоновском рассеянии на электронах практически не отклоняются от направления своего движения. Другая ситуация имеет место при рассеянии на ядрах атомов, но такие взаимодействия происходят значительно реже. Неупругие ядерные реакции между протонами и ядрами атомов тоже относительно редкие, но они оказывают большое влияние на судьбу конкретного протона. При ядерной реакции налетающий протон проникает внутрь ядра, после чего такое составное ядро может испустить протон, дейтон, тритон или тяжелый ион, либо один или несколько нейтронов. В табл. 1 суммированы основные типы взаимодействия протонов с веществом.

Скорость потери энергии заряженными частицами принято описывать через понятия массовой тормозной способности (s/p) и линейной тормозной способности (s). Последняя определяется как отношение потери энергии dE

Таблица 1

Типы взаимодействия протонов с веществом, испускаемые при взаимодействии частицы и их дозиметрическое проявление [4]

Тип взаимодействия	Мишень взаимодействия	Основные продукты взаимодействия	Влияние на первичный протон	Дозиметрическое проявление
Неупругое кулоновское рассеяние	Электроны атома	Первичный протон, электроны	Квази-непрерывные потери энергии	Потери энергии, определяющие пробег в веществе
Упругое кулоновское рассеяние	Электроны атома	Первичный протон, ядро отдачи	Изменение траектории	Градиент остроты поперечной полутени
Неупругие ядерные реакции	Ядра атомов	Вторичные протоны, тяжелые ионы, нейтроны и фотоны	Удаление протона из пучка	Уменьшение первичного флюенса протонов, генерация нейтронов и фотонов <i>in vivo</i>

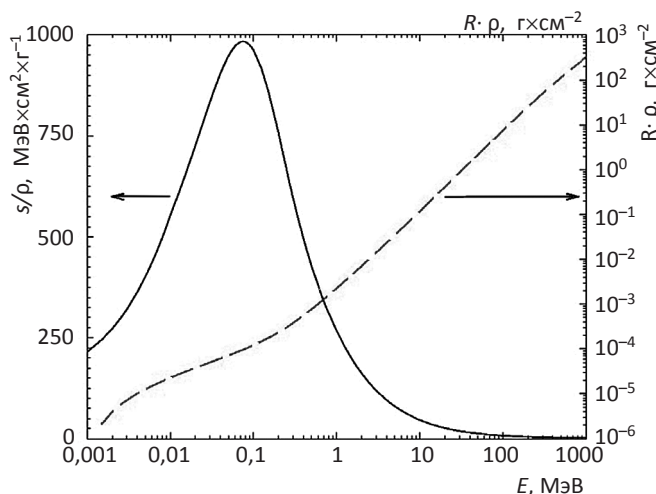


Рис. 3. Зависимость массовой тормозной способности (—) и массового пробега (---) от энергии протонов. Значения пробегов определены в приближении непрерывного замедления (адаптировано из [4])

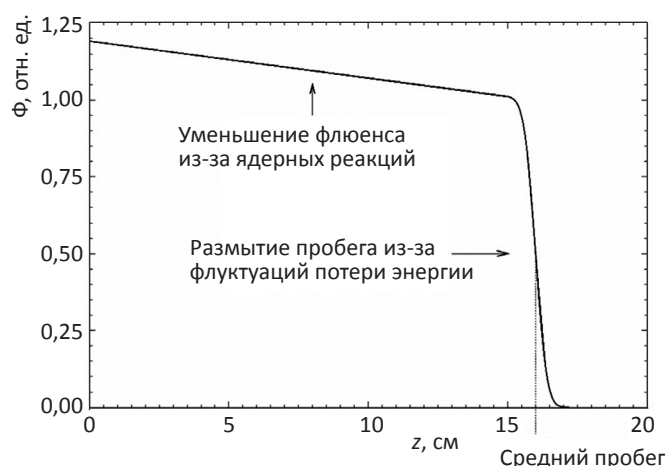


Рис. 4. Типичная глубинная зависимость флюенса протонов в воде в геометрии широкого пучка для мононаправленного моноэнергетического источника

к длине участка пути в веществе dx , на котором протон теряет эту энергию. Соответственно,

$$\frac{s}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx}, \quad (2)$$

где ρ – массовая плотность вещества.

Полные потери энергии протоном при прохождении пути dx в веществе с плотностью ρ и атомным весом A в результате взаимодействия с электронами описываются формулой Бете – Блоха:

$$\frac{s}{\rho} = \frac{kZ}{2m_e v^2 A} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{E_I} \right) + a_{Barkas} + a_{shell} \right], \quad (3)$$

где E_I – средний ионизационный потенциал атома/молекулы; Z – атомный зарядовый номер; v – скорость протона; $k = 8 \cdot \pi \cdot q^2 \cdot e^4$; e – заряд электрона; q – заряд протона; a_{Barkas} – поправка Баркаса (поправка на влияние эффекта плотности); a_{shell} – поправка на влияние эффекта связи электрона на атомной оболочке.

Хорошим приближением для определения значений s/ρ служит эмпирическая формула:

$$\frac{s}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} \approx -\frac{E^{1-p}}{\rho \cdot \alpha \cdot p}, \quad (4)$$

где α – зависящая от материала константа; E – энергия протонов; p – медленно изменяющаяся константа, учитывающая зависимость s/ρ от энергии протонов. Более точное решение (3) показывает, что потери энергии протоном обратно

пропорциональны квадрату скорости ($1/v^2$ и $1/\beta^2$ для релятивистского случая).

Траектория протонов в веществе в большинстве случаев близка к прямой линии. В среднем длина пути почти равна проекции траектории на первоначальное направление перемещения протона, называемой обычно пробегом. Для определения размера пробега R часто используют одномерное приближение и предположение о непрерывном характере потери энергии протоном (приближение непрерывного замедления). Тогда значение R равно:

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx} \right)^{-1} \cdot dE', \quad (5)$$

На рис. 3 показаны зависимости массовой тормозной способности и пробега протонов от их кинетической энергии. Как видно из рис. 3, значения s/ρ в области низких энергий на порядки превышают значения s/ρ в области сотен МэВ. Эта особенность зависимости s/ρ от энергии и является причиной появления пика Брегга в конце пробега протонов.

На рис. 4 показана кривая глубинной зависимости флюенса для мононаправленного моноэнергетического источника протонов в водной среде в геометрии широкого пучка. На кривой выделяются два характерных участка.

На первом участке происходит относительно медленное уменьшение флюенса из-за выбывания первичных протонов из пучка за счет ядерных реакций и плавное уменьшение энергии протонов из-за кулоновского взаимодействия. Второй участок, если бы все протоны теряли энергию одинаковым образом, представлял бы вертикальную линию. Однако из-за флуктуаций в потере энергии и отклонений протонов от первоначального направления движения имеет место непрерывное распределение протонов по пробегам (страгглинг), поэтому вводится понятие среднего пробега, соответствующего 50 % ослаблению флюенса на этом участке. На практике для определения пробега протонов в разных средах используется простое, но достаточно точное аппроксимационное аналитическое выражение:

$$R(E) = \alpha E^p, \quad (6)$$

где α и p имеют тот же смысл, что и в формуле (4). Для воды в работе [5] на основе аппроксимации данных МКРЕ [6] получены следующие значения: $\alpha = 2,2$ и $p = 1,77$.

Отметим, что для воды и мягких тканей вероятность ядерных реакций существенно меньше вероятности ионизационных взаимодействий протонов. Так, при начальной энергии протонов 50 МэВ для воды она составляет ~ 5 % от вероятности кулоновского взаимодействия с электронами, а для 200 МэВ становится меньше 1 %. Поэтому иногда ядерные реакции рассматриваются как поправка к электромагнитным взаимодействиям. Максимальная кинетическая энергия электронов, получаемая ими при взаимодействии с протонами, определяется по формуле:

$$T_e^{\max} = \frac{2m_e\beta^2\gamma^2}{1 + 2\gamma m_e/m_p + (m_e/m_p)^2}, \quad (7)$$

где m_e и m_p – массы покоя электрона и протона соответственно в энергетических единицах; γ – релятивистский параметр, равный $(T_p + m_p)/m_p$; T_p – кинетическая энергия протона.

Для протонов с энергией 200 МэВ максимальная энергия электронов согласно (7) равна 0,5 МэВ. Пробег таких электронов в воде (ткани) меньше 2 мм, большая же часть электронов после неупругого рассеяния протонов имеет значительно меньшую энергию и, следовательно, меньший пробег в воде. Поэтому обычно в расчетах дозы полагают, что при неупругом рассеянии протонов на электронах происходит локальное поглощение энергии в точке взаимодействия. В то же время при ядерных реакциях протонов с ядрами образуются вторичные протоны, дейтоны, тритоны и другие ионы, а также нейтроны и фотоны (табл. 1). Вклад в дозу вторичных протонов достигает 10 %, суммарный вклад остальных ионов меньше 1 % и их энергия поглощается локально. Однако нейтроны и фотоны могут унести свою энергию далеко от точки образования, поэтому их перенос требует индивидуального расчета.

Электромагнитное упругое взаимодействие с ядрами атомов служит основной причиной рассеяния протонов. В результате актов рассеяния протоны отклоняются от направления первоначального движения. Угловое распределение таких частиц описывается известной формулой Резерфорда для дифференциального сечения упругого рассеяния:

$$\sigma_{el}(T_p, \theta_s) = \frac{(Z_p Z_{nuc})^2}{4} r_e^2 \left(\frac{m_e c^2}{T_p} \right)^2 \left(\frac{m_p + m_{nuc}}{m_{nuc}} \right)^2 \frac{1}{(1 + 2\eta - \cos \theta_s)^2}, \quad (8)$$

где m_{nuc} и Z_{nuc} – масса и заряд ядра соответственно; Z_p – заряд протона; η – параметр экранирования; θ_s – угол рассеяния протона; r_e – радиус электрона.

Как видно из формулы (8), рассеяние протонов происходит в подавляющем большинстве случаев на малые углы, поэтому для отклонения протона от первоначального направления на заметный угол требуется большое число взаимодействий. Общая теория, описывающая

многократное рассеяние, известна как теория Мольера. Распределение Мольера включает несколько членов, первый из которых имеет форму гауссиана. При практических расчетах часто ограничиваются учетом только первого члена. Это приводит к приближению малых углов и распределению Гаусса:

$$f(\theta)d\theta = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\theta_0^2} \exp\left[-\left(\frac{\theta_{plane}}{2\theta_0}\right)^2\right] d\theta, \quad (9)$$

где θ_0^2 – средний квадрат проекции угла рассеяния на плоскость θ_{plane}^{rms} , который равен $(1/\sqrt{2})\theta_{space}^{rms}$. На практике для расчета θ_0 большее распространение получила эмпирическая формула Хайленда [7]:

$$\theta_0 \approx \frac{14.1}{\beta^2(E + m_p c^2)} \sqrt{\frac{t}{L_R} \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10}\left(\frac{t}{L_R}\right)\right]}, \text{ радиан} \quad (10)$$

где t – толщина среды; L_R – радиационная длина материала, для оценки которой в [7] рекомендуется формула:

$$L_R \propto \frac{A}{NZ(Z+1)} \log_{10}(183 \cdot Z^{-1/3}), \quad (11)$$

где N – число Авогадро, Z и A – атомный номер и атомная масса материала соответственно.

Отклонения относительно x - и y -направлений для небольших углов являются независимыми и имеющими одинаковое распределение, поэтому возможна следующая аппроксимация:

$$\theta_{space}^2 \approx \theta_{plane,x}^2 + \theta_{plane,y}^2.$$

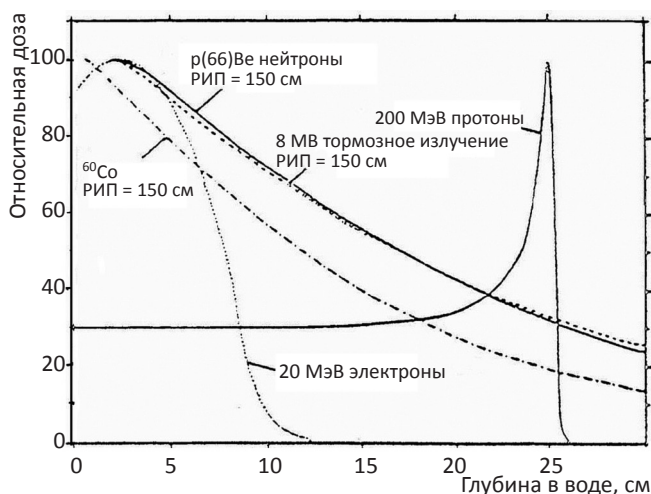


Рис. 5. Глубинное распределение поглощенной дозы в воде для разных видов ионизирующего излучения

Пик Брегга

Особое внимание, которым пользуется в настоящее время протонная терапия, она обязана замечательной особенностью глубинной зависимости дозового распределения. Типичный вариант этого распределения в сравнении с распределениями для других видов излучений в геометрии широкого моноэнергетического пучка в воде показан на рис. 5.

Из рис. 5 видно, что в глубинном распределении резко выделяются два участка. На первом участке доза относительно небольшая и медленно увеличивается с увеличением глубины проникновения (область низкой дозы – ОНД), второй участок представляет собой пик (пик Брегга или область высокой дозы – ОВД), значение дозы в котором более чем вдвое превышает значение дозы на первом участке. Положение, форма и амплитуда пика обусловлена формой энергетической зависимости s/ρ (рис. 1) и зависят от энергии протонов, степени моноэнергетичности пучка, поперечных размеров пучка, сечения ядерных взаимодействий и флуктуации пробегов протонов. К сожалению, ширина пика для моноэнергетических протонов невелика. Она примерно равна корню квадратному из

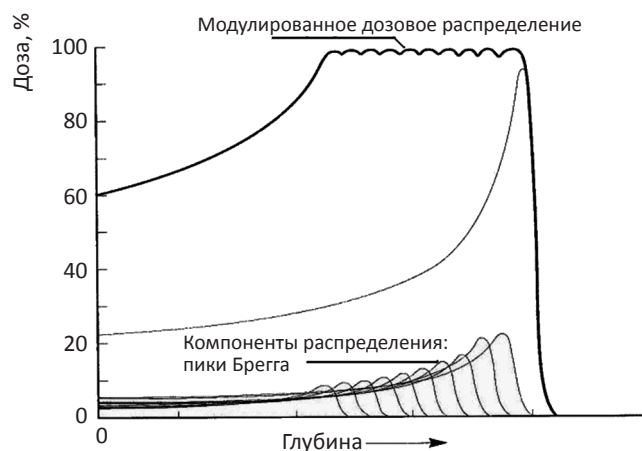


Рис. 6. Глубинное распределение дозы, создаваемое в воде модулированным по спектру пучком протонов. Тонкие линии представляют компоненты суммарного распределения

страгглинга пробега и дисперсии энергетического размытия пучка.

Для увеличения ширины ОВД с целью обеспечения соответствия размерам опухоли по глубине необходима модификация спектра пучка от моноэнергетического к непрерывному. При этом максимальная энергия в спектре определяет дистальную границу ОВД, а минимальная энергия – ширину ОВД, т.е. положение проксимальной границы ОВД. Результирующее распределение представляет собой суперпозицию глубинных распределений дозы для протонов разных энергий. Область ОВД в англоязычной литературе принято называть SOBR (spread-out-Bragg peak). Пример такой суперпозиции приведен на рис. 6.

Форма кривой глубинной зависимости дозы существенно отличается от таковой для моноэнергетических протонов. Доза в ОВД теперь не намного меньше дозы в ОВД и довольно быстро возрастает с увеличением глубины.

Для узких пучков сильное влияние на форму кривой Брегга оказывают размытие пучка и выход протонов из пучка вследствие кулоновского рассеяния на ядрах, а также уменьшение флюенса вследствие ядерных реакций. Влияние этих факторов для пучков малых поперечных

размеров показано на рис. 7, из которого видно, что хотя пик Брегга для узких пучков сохраняется, значение дозы в нем может оказаться даже меньше, чем в начальной части пробега.

Отметим, что несмотря на все изменения формы глубинных кривых суперпозиционное распределение сохраняет очень ценную для лучевой терапии особенность, а именно быстрый спад дозы почти до нуля за дистальной границей ОВД. Эта особенность имеет решающее значение при сравнении дозовых распределений, создаваемых пучками фотонов и протонов при облучении опухоли с разных направлений. Пример такого сравнения при облучении мишени двумя встречными пучками фотонов и протонов показан на рис. 8. Пример ярко иллюстрирует преимущество протонов перед фотонами с точки зрения возможности уменьшения облучения нормальных тканей, прилегающих к опухоли.

Ускорители протонов и гантри для лучевой терапии

Детальный анализ характеристик, достоинств и недостатков различных ускорителей, применяемых в настоящее время для протон-

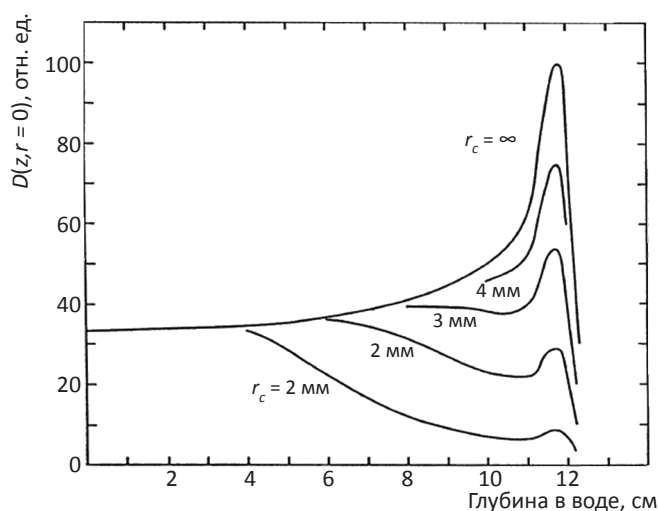


Рис. 7. Глубинная зависимость дозы на оси мононаправленных узких пучков протонов разного радиуса [8]

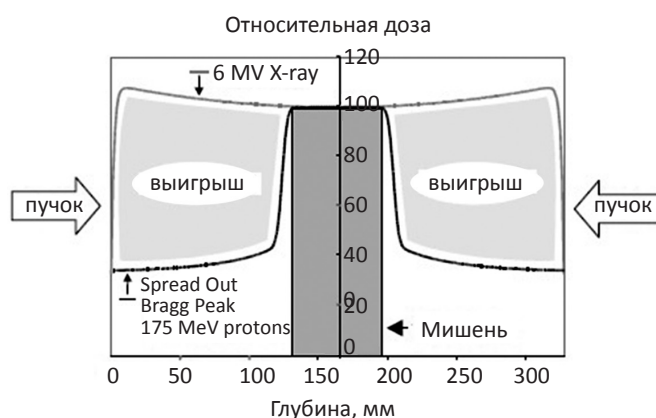


Рис. 8. Сравнение дозовых распределений в водном фантоме, создаваемых круглыми встречными пучками (диаметр 7 см) тормозных фотонов 6 МВ и протонов 175 МэВ (адаптировано из [9])

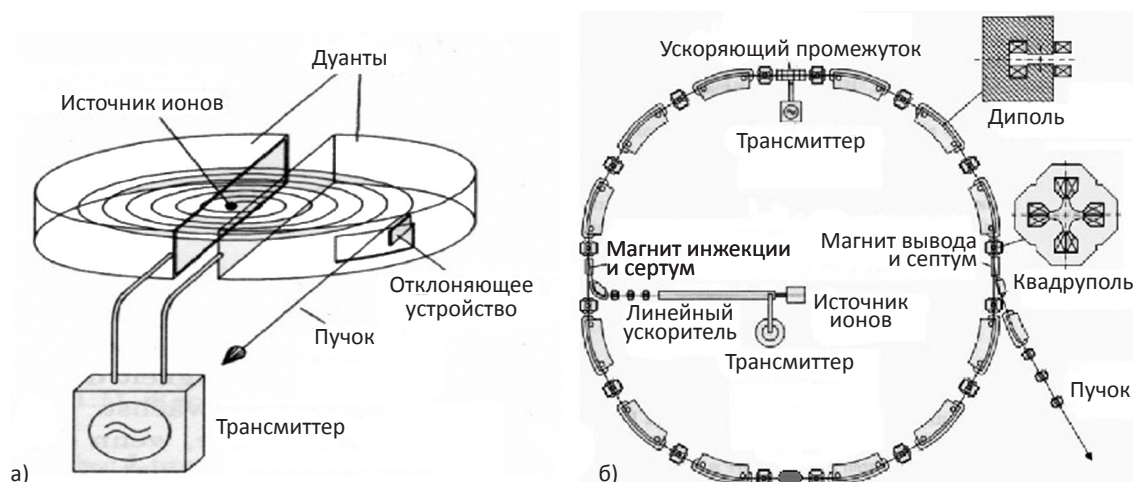


Рис. 9. Принципиальные схемы ускорения частиц в циклотронах (а) и в синхротронах (б)

ной терапии был выполнен ранее в работе [10], поэтому коснемся этого вопроса кратко.

Ускорители протонов, предназначенные для лучевой терапии, должны иметь энергию пучка, изменяющуюся в диапазоне от ~ 50 до 250 МэВ, чтобы было возможно облучение как глубоко, так и близко расположенных к поверхности тела опухолей. Для ускорения протонов в центрах ПЛТ используют линейные ускорители, циклотроны и синхротроны. Однако линейные ускорители из-за их большой длины не нашли практического применения.

Достоинством циклотрона является отсутствие инжектора, в котором происходит предварительное ускорение протонов, достаточно простая конструкция и высокий флюенс пучка (рис. 9а). В то же время вывод пучка из циклотрона происходит при достижении протонами максимальной энергии, т.е. циклотрон должен оснащаться дополнительными устройствами, с помощью которых изменяется энергетический спектр пучка. Однако в таких устройствах происходит существенно уменьшение интенсивности пучка и активируется материал, в котором происходит торможение и коллимирование пучка протонов. К недостаткам циклотрона относится и большое потребление электро-

энергии, так как он работает в непрерывном режиме.

Синхротрон является ускорителем импульсного действия (рис. 9б). Максимально достижимая энергия протонов зависит от размеров синхротрона, и она изменяется при переходе от одного цикла ускорения к другому. Энергия внешнего пучка протонов в каждом цикле ускорения определяется моментом вывода пучка из ускорителя, т.е. имеется возможность вывода протонов с нужным значением энергии. Диаметр синхротрона примерно в два раза больше, чем у циклотрона на такую же максимальную энергию, но вес и электропотребление у синхротрона значительно меньше. Вместе с тем, синхротроны, как правило, имеют более высокую стоимость и более сложную систему ускорения и управления пучком.

В традиционной лучевой терапии (ЛТ) применение многопольного и ротационного облучения является эффективным средством повышения дозы в опухоли по сравнению с окружающими тканями. Однако в первых центрах ПЛТ использовались только горизонтальные пучки, что объясняется непростыми проблемами, связанными с созданием гантри, поворачивающими пучок протонов с горизонтального на вертикальное направление и обеспечивающими

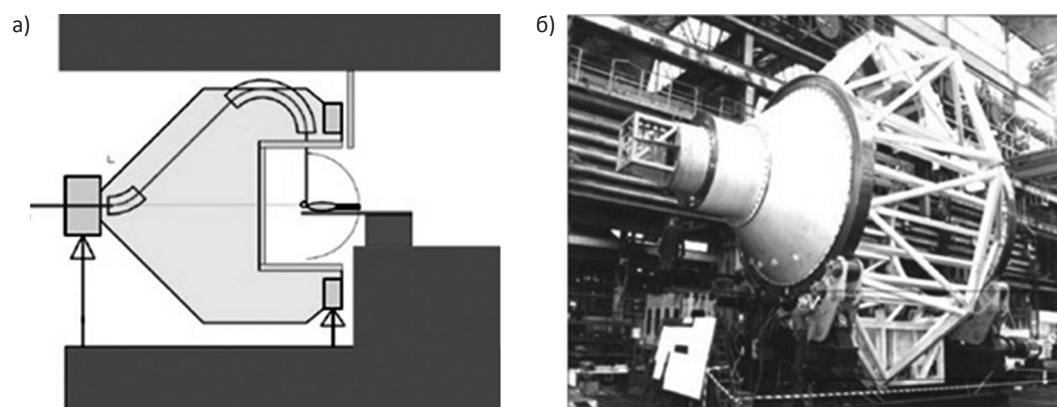


Рис. 10. Принципиальная схема (а) и внешний вид (б) классической конструкции гантри, производимого компанией IBA

вращение пучка вокруг горизонтально расположенного тела пациента. Это, естественно, сузило сферу применения ПЛТ. Появление в 1991 г. первых гантри для протонных ускорителей позволило расширить список онкологических заболеваний, которые можно лечить с помощью ПЛТ (до 30 % от всего перечня). На рис. 10 показана схема и внешний вид гантри, производимого компанией IBA. В этом гантри с помощью поворотных магнитов проводится параллельный перенос оси пучка протонов на некоторое расстояние (несколько метров) от оси вращения устройства. Затем пучок, пройдя еще два поворотных магнита, направляется на пациента. Магнитная система как единое целое может поворачиваться вокруг оси на 360°.

Классическое гантри протонного ускорителя является крупногабаритным инженерным сооружением (около 15×11×11 м) с вращаемой массой от 100 до 200 т, причем отклонение пучка протонов от изоцентра во всем диапазоне углов должно обеспечиваться в пределах $\pm 0,1$ мм. Строительство классического гантри представляет сложнейшую техническую и очень дорогую в реализации задачу, поэтому массовое применение подобных установок вряд ли возможно.

Альтернативным подходом является вращение тела пациента. Однако если вращать его в лежачем положении вокруг горизонтальной оси,

то будет происходить значительное смещение внутренних органов. Вращение же в положении стоя, по мнению радиационных онкологов, подходит только для относительно небольшого процента новообразований. Данная точка зрения в настоящее время подвергается серьезной критике со стороны ряда известных ученых. Например, создатель компактного синхротрона для ПЛТ (рис. 2) член-корр. РАН В.Е. Балакин с коллегами в своих работах отстаивают преимущества вращения в положении стоя [11]. Один из главных доводов их аргументации заключается в том, что серьезным препятствием для повышения точности облучения опухолей является движение внутренних органов при дыхании. Коллектив ЗАО «Протом» исследовал амплитуду перемещения внутренних органов при положении пациента стоя и лежа и получил, что в положении стоя амплитуда перемещения внутренних органов во время дыхания в полтора–два раза меньше, чем в положении лежа [11].

Многие врачи аргументируют преимущество горизонтального положения пациента и вращения гантри тем, что диагностическая аппаратура также работает при положении пациентов лежа. В ответ сторонники вертикального положения пациента утверждают, что при появлении спроса на вертикальные томографы

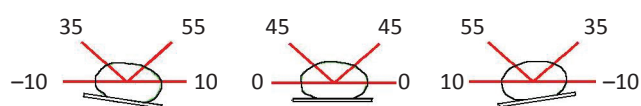


Рис. 11. Диапазон возможных направлений облучения при выводе пучка под фиксированными углами 0 и 45° и небольших поворотах стола (менее $\pm 15^\circ$) вокруг горизонтальной оси

они незамедлительно появятся на рынке. И тому уже есть примеры (www.p-cure.com).

Было предложено также несколько компромиссных решений. Например, российский физик М. Кац опубликовал ряд работ по данному направлению, в частности обзорную работу [12]. Один из вариантов заключается в отказе от гантри и выводе пучка в зал облучения под углами 0° и 45° . Для увеличения диапазона возможных направлений облучения пациента предлагается применять небольшие (менее $\pm 15^\circ$) повороты процедурного стола вокруг горизонтальной оси (рис. 11).

Наиболее дешевыми и простыми с точки зрения сложности механической конструкции являются так называемые плоские системы. В плоских системах повороты пучка осуществляются неподвижными магнитами и только в вертикальной плоскости. При этом, естественно, перемещаются выходные траектории пучка протонов, поэтому необходимо будет перемещать по вертикали только процедурный стол с пациентом (рис. 12).

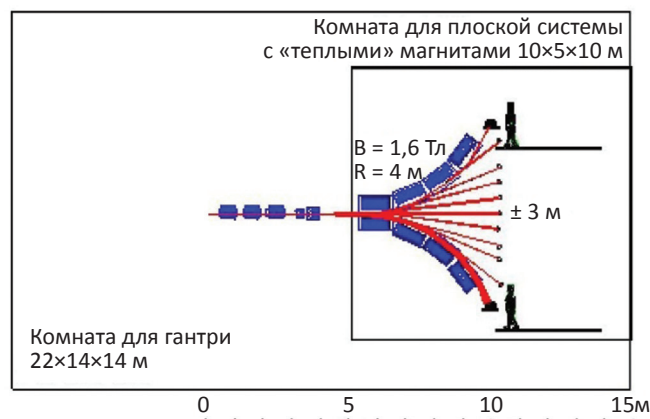


Рис. 12. Плоская система поворота пучка протонов (адаптировано из [13])

В наиболее продвинутых центрах ПЛТ обычно имеется несколько процедурных кабинетов, оснащенных гантри, и кабинеты с фиксированными горизонтальными пучками. Это позволяет значительно повысить эффективность работы дорогостоящего оборудования. Ускоритель и медицинские кабинеты связываются между собой каналами транспортировки пучка, которые включают в себя поворотные и фокусирующие пучок магнитные системы. На рис. 13 показана схема разводки пучков в центре протонной терапии в Димитровграде.

Методы доставки протонов к мишени

Пучок протонов, выходящий из ускорителя, является почти моноэнергетическим и имеет малое поперечное сечение. Преобразование такого пучка в индивидуальный клинический пучок происходит в специальной системе, которую в последнее время принято называть «наконечник» (англ. *puzzle*). Наконечник монтируется на выходной части системы доставки пучка перед позиционером (процедурным столом) для размещения больного. В некоторых работах наконечник (насадку) иногда называют линией пучка. Системы доставки пучка делятся на два класса в соответствии с методом расширения пучка: системы, в которых используется пассивный метод рассеяния пучка при его прохождении через специальные фольги (рис. 14а); системы, где используется метод динамического электромагнитного сканирования узкого пучка (тонкого луча) по объему мишени (рис. 14б). Остановимся подробнее на первом.

В современных пассивных системах доставки пучка можно условно выделить две основные части: линия пучка и конечная часть наконечника. На линии пучка происходит преобразование узкого и, как правило, моноэнергетического пучка протонов в расходящийся пучок с требуемым энергетическим спектром.

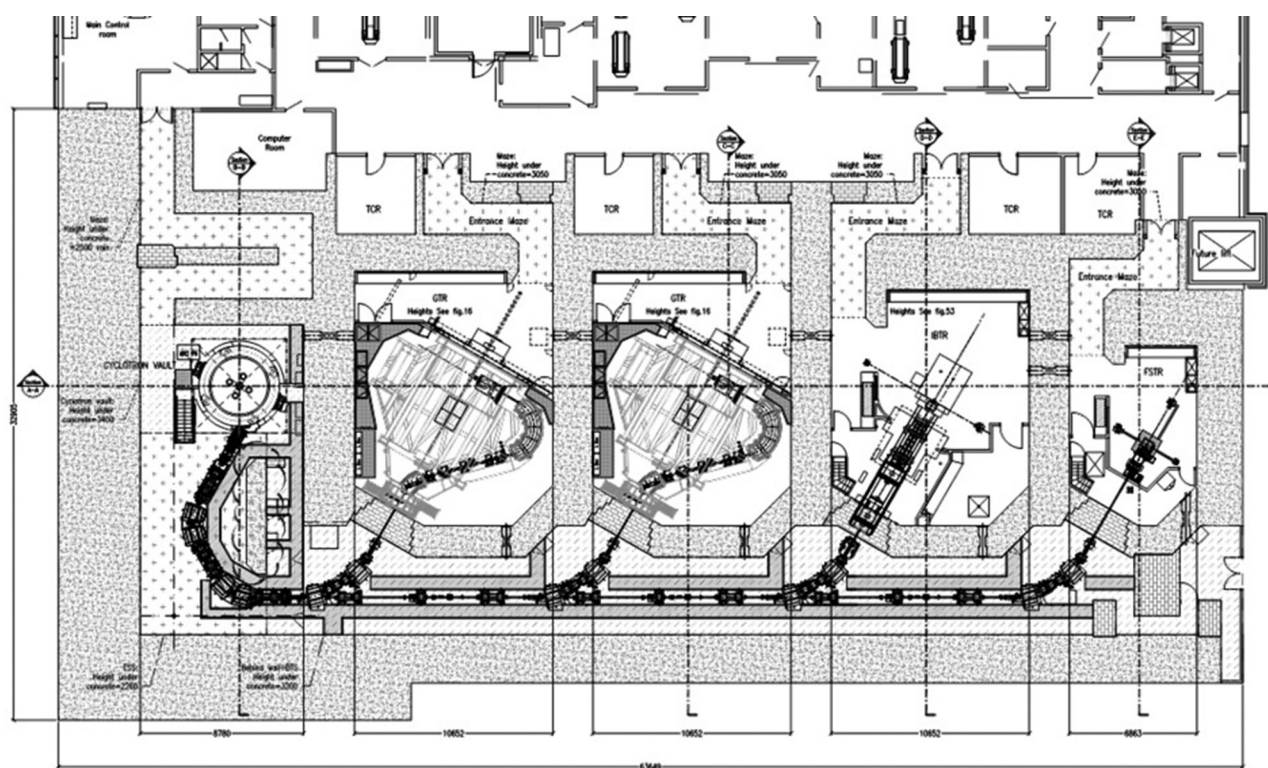


Рис. 13. План транспортировки пучка от ускорителя к процедурным кабинетам в центре протонной терапии в г. Димитровграде

Конечная часть наконечника предназначена для индивидуальной трехмерной подстройки пучка к конкретному пациенту и локализации его опухоли. На рис. 15 дается схематическое изображение наконечника.

Первым элементом на линии пучка в наконечнике является устройство расширения пучка и формирования равномерного поперечного дозового распределения. Это достигается с помощью нескольких фольг из материала с высоким атомным номером, которые обеспечивают

рассеяние протонов на большие углы при малой потере энергии. Далее следует устройство формирования требуемого энергетического спектра пучка или распределения протонов по пробегам для создания протяженной ОВД (SOBR). Принцип создания SOBR основан на введении в пучок поглотителей разной толщины, которые уменьшают первоначальный пик Брегга как по энергии, так и по амплитуде. В результате сложения пиков, соответствующих разным энергиям протонов, формируется ОВД (рис. 4).

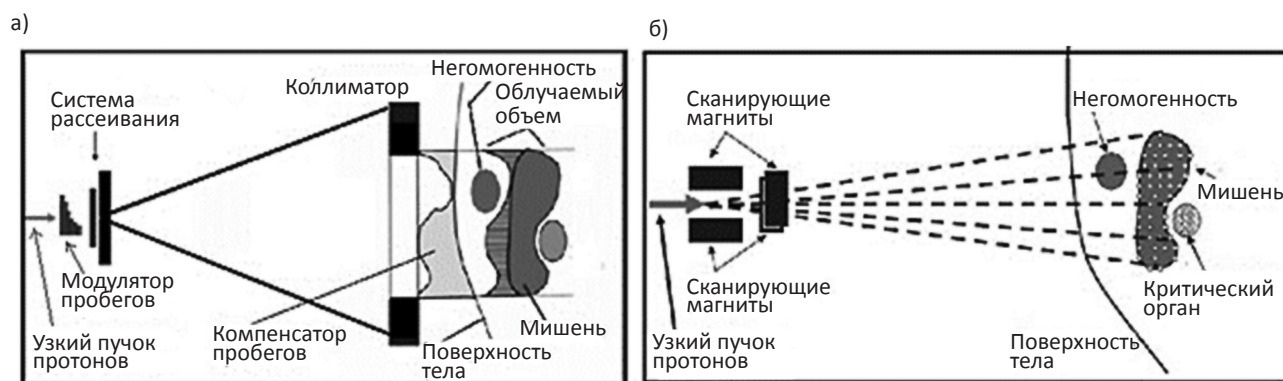


Рис. 14. Системы доставки пучка: а) система пассивного рассеяния; б) система сканирования тонкого луча

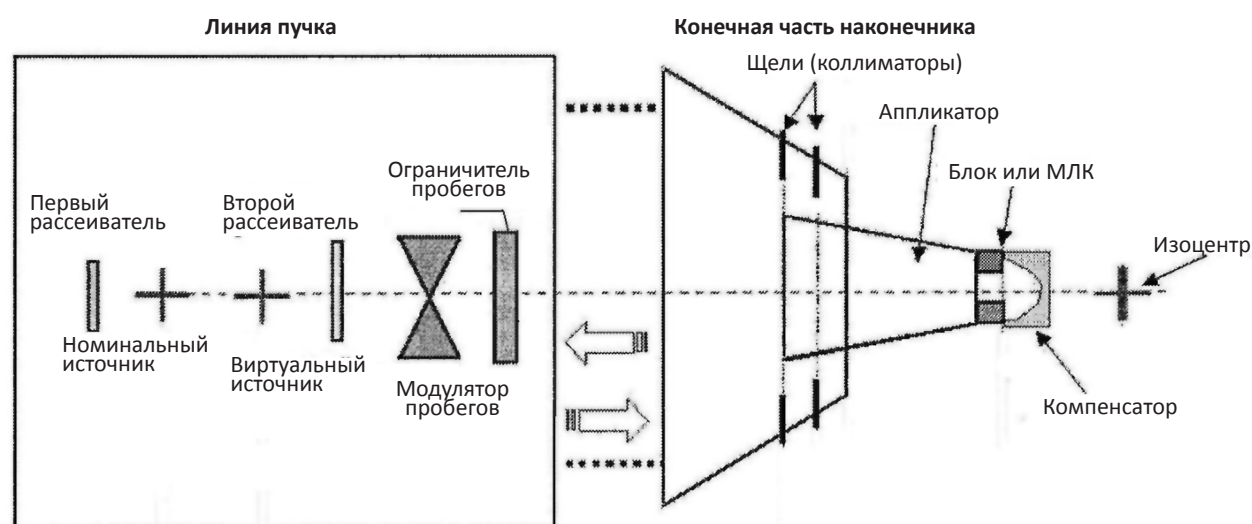


Рис. 15. Схематическое изображение наконечника протонного облучателя

Шириной плато можно управлять, изменяя разность между минимальной и максимальными толщинами поглотителей, вводимых в пучок. Простейшим и наиболее часто используемым модуляционным устройством является вращающийся поглотитель («пропеллер») переменной толщины (рис. 16), впервые предложенный в [14].

После модулятора пробегов на линии пучка располагается устройство, которое за счет торможения ограничивает максимальную длину пробега протонов в пучке, чтобы область ОВД заканчивалась вблизи дальней поверхности мишени. Такой ограничитель изготавливается



Рис. 16. Модулятор пробегов в виде вращающегося колеса («пропеллер»)

из слабо рассеивающего материала с возможностью вариации толщины. Далее пучок через коллиматоры попадает в оконечную часть наконечника, предназначенную для формирования индивидуального дозового поля для каждого пациента. Эта задача выполняется с помощью: коллиматоров (диафрагм), которые делают поперечное сечение поля конформным к проекции облучаемой мишени на плоскость, перпендикулярную оси пучка с данного направления; болусов, которые формируют дистальную поверхность дозового поля конформным к соответствующей поверхности облучаемой мишени с данного направления. Иногда в состав оконечной части включается еще один ограничитель пробегов.

Во втором классе доставки пучка к мишени используется техника сканирования «пятна» облучения (местоположение и форма области высокой дозы узкого пучка протонов на конечном участке траектории узкого пучка), часто называемая «сканирование тонкого луча» (англ. pencil beam scanning). В этой технике пик Брегга узкого пучка перемещается по объему мишени с помощью сканирующих магнитов в поперечном направлении (x, y) и с помощью изменения энергии пучка в продольном направлении (z). Для изменения энергии в процессе сканирова-

ния можно использовать разные подходы: а) изменение энергии протонов в ускорителе, когда применяется синхротрон; б) выделение требуемого значения энергии из спектра пучка, когда применяется циклотрон; в) любой из этих методов в сочетании с дополнительным ограничителем пробега в наконечнике системы доставки пучка. Эта технология сканирования показана на рис. 14б.

Технология сканирования может использоваться вместо технологии пассивного рассеяния для «размазывания» пучка в поперечном направлении с целью формирования однородного дозового поля. Такую методику часто называют wobbling (колебательной), но для большей ясности в работе [15] предлагается ее называть «сканирование однородного поля». Достоинствами этой технологии являются возможность создания большого по размерам поля (до 40×40 см), отсутствие системы двойного рассеивания пучка и, следовательно, существенно меньшие потери флюенса пучка и уменьшение количества образующихся нейтронов. Кроме того, на 1–3 г/см² увеличивается глубина проникновения протонов, так как не происходит потеря энергии протонами в рассеивающей системе. Однако результирующее дозовое распределение в теле пациента близко к распределению, получаемому при технологии рассеивания, т.е. возникают такие же сложности с устранением погрешностей, связанных с движениями мишени и радиочувствительных критических органов во время сеанса облучения.

В другом варианте технологии сканирования применяется оптимизационный подход, в котором результирующее распределение дозы (обычно однородное в мишени) является решением оптимизационной задачи с определенной целевой функцией. Определение конкретного вида целевых функций может проводиться в

том числе для оптимизации образцов «пятна» при облучении одиночными полями, при этом дозиметрический план может включать как одно поле, так и суперпозицию нескольких полей. Эту технологию по рекомендации [15] следовало бы называть методом «одиночного оптимизированного однородного поля», однако на практике применяется термин «однородная доза одиночного поля» (англ. single field uniform dose – SFUD). Дозиметрический план облучения SFUD, как правило, состоит из нескольких индивидуально оптимизированных планов.

Наиболее перспективной технологией сканирования в настоящее время является протонная терапия с модуляцией интенсивности тонкого луча протонов IMPT (русс. ПТМИ), которая во многом похожа на IMRT (русс. ЛТМИ) при фотонной терапии. В этом варианте доставки дозы оптимизируется положение и интенсивность всех пиков Брегга от всех полей с ограничениями (или без них) на дозы в органах риска, чтобы в результате облучения получить желаемое пространственное распределение дозы в теле пациента. Причем в отличие от ЛТМИ, в ПТМИ желаемое распределение достигается не только с помощью модуляции флюенса, но также и с помощью изменения энергии пучка. На рис. 17 показан план облучения, являющийся результатом сложения доз, создаваемых четырьмя неоднородными оптимизированными полями и окончательно приводящий к однородному дозовому распределению в мишени.

Для сканирования «пятна» применяются два метода: дискретное сканирование с выключением пучка при его перемещении и динамическое растровое сканирование, которые подробнее рассматриваются ниже.

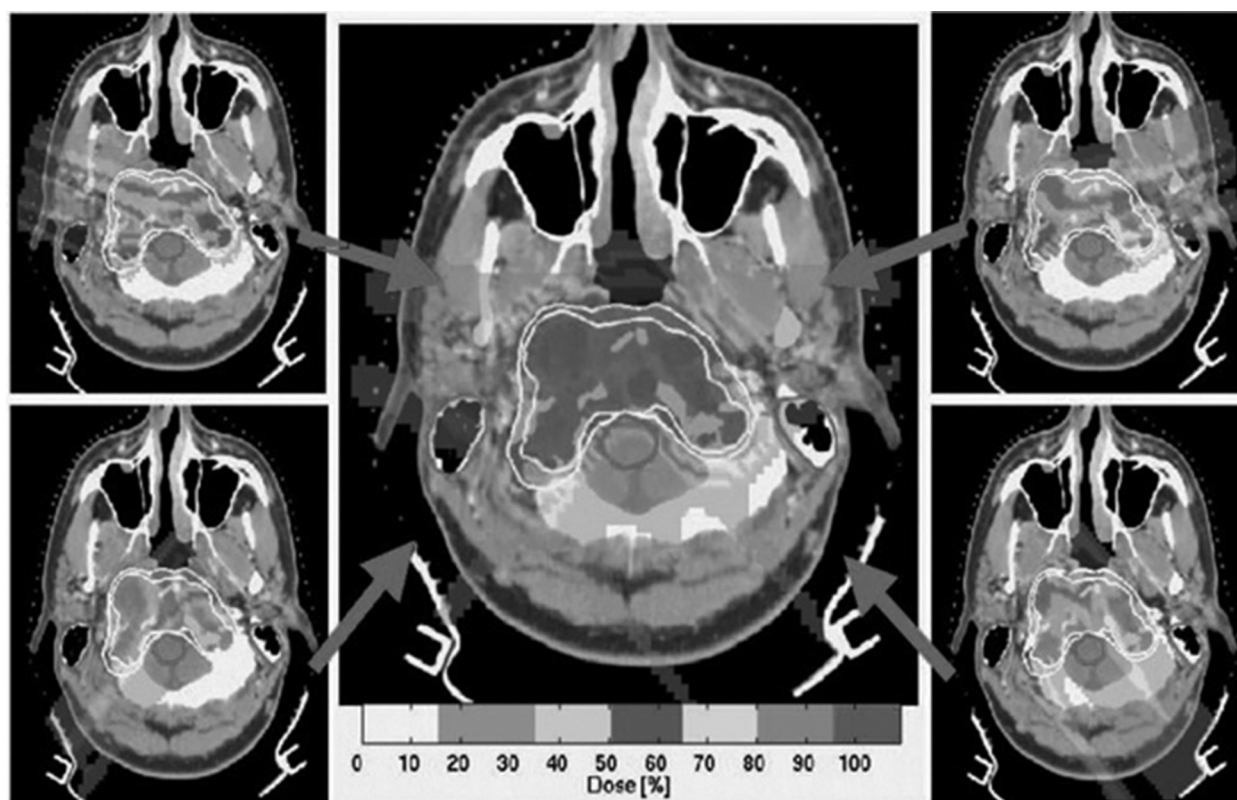


Рис. 17. Иллюстрация технологии ПТМИ. Дозовые распределения, создаваемые четырьмя неоднородными оптимизированными полями, приводят в результате суперпозиции к однородному дозовому распределению в мишени [15]

Алгоритмы расчета пространственных дозовых распределений

Достаточно подробное описание наиболее распространенных алгоритмов расчета дозовых распределений, создаваемых пучками протонов в гомогенных и гетерогенных средах, представлено в работе [16]. Поэтому здесь мы остановимся, главным образом, на принципиальных особенностях этих алгоритмов.

Аналитический расчет дозы в одномерной геометрии

Аналитическое решение для дозового распределения в одномерной геометрии широкого мононаправленного пучка протонов в гомогенной среде было получено Т. Бортфельдом [5]. Учитывая малость пробегов δ -электронов, образующихся при взаимодействии протонов с веществом, можно принять, что поглощенная доза равняется потерям энергии протонами в

единице массы среды. Пусть в среде известно распределение флюенса протонов $\Phi(z)$ и их кинетическая энергия $E(z)$. Введем понятие флюенса энергии $\Psi(z)$, равное:

$$\Psi(z) = E(z) \cdot \Phi(z). \quad (12)$$

Потеря энергии протонами в единице массы определяется из уравнения:

$$\hat{D}(z) = -\frac{1}{\rho} \frac{d\Psi}{dz} = -\frac{1}{\rho} \left(\Phi(z) \frac{dE(z)}{dz} + E(z) \frac{d\Phi(z)}{dz} \right), \quad (13)$$

Первый член в выражении (13) представляет уменьшение энергии протонов вследствие их взаимодействия, в основном, с атомными электронами. Второй член описывает изменение числа протонов вследствие ядерного неупругого взаимодействия. Здесь не очень ясно, где и как поглощается энергия, освобождаемая протонами при ядерном взаимодействии. В опубликованных алгоритмах дозиметрического планирования этот вопрос решается в основ-

ном эвристически, от полного пренебрежения этой энергией до ее локального поглощения. В работе [5] предложен промежуточный подход, смысл которого состоит в том, что определенная доля этой энергии γ поглощается локально, а остальная часть игнорируется. В некоторых исследованиях (например, [17]) получено, что значение γ для большинства энергий и глубин немного больше 0,5.

Используя связь между энергией и пробегом в виде формулы (6), можно существенно упростить расчеты. Энергия протона поглощается в среде на всем пути протона от $z = 0$ до $z = R_0$. После прохождения пути z оставшейся у протона энергии должно быть достаточно для прохождения расстояния $R_0 - z$. Согласно связи между пробегом и энергией $R_0 - z = \alpha E^p(z)$, или остаточная энергия протона равна:

$$E(z) = \frac{1}{\alpha^{1/p}} (R_0 - z)^{1/p}. \quad (14)$$

Линейная тормозная способность с учетом (14) теперь определяется по формуле:

$$S(z) = -\frac{dE}{dz} = \frac{1}{p\alpha^{1/p}} (R_0 - z)^{(1/p)-1}. \quad (15)$$

Для учета выбывания протонов из пучка вследствие ядерного взаимодействия в работе [5] используется упрощенная линейная аппроксимация функции $\Phi(z)$, нормированная на величину первичного флюенса со значением $\beta = 0,012 \text{ см}^{-1}$:

$$\Phi(z) = \Phi_0 \frac{1 + \beta(R_0 - z)}{1 + \beta R_0}. \quad (16)$$

Результирующее выражение, полученное в [5] с учетом формул (13), (15) и (16) для глубинного распределения дозы без учета флуктуаций в потерях энергии, имеет вид:

$$\widehat{D}(z) = \begin{cases} \Phi_0 \frac{(R_0 - z)^{(1/p)-1} + (\beta + \gamma\beta p)(R_0 - z)^{1/p}}{p\alpha^{1/p}(1 + \beta R_0)} & \text{для } z < R_0 \\ 0 & \text{для } z > R_0 \end{cases}. \quad (17)$$

Учет флуктуаций в потерях энергии при взаимодействии (страгглинг пробега) и определенной немонотонности первичных протонов проводился в [5] в предположении, что флуктуации и энергетическое распределе-

ние первичных протонов подчиняются гауссовскому распределению с дисперсией $\sigma(z)$, зависящей от глубины проникновения протонов. Окончательная формула довольно сложная, но легко поддающаяся численной оценке:

$$D(z) = \Phi_0 \frac{e^{-\zeta^2/4} \sigma^{1/p} \Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi} p \alpha^{1/p} (1 + \beta R_0)} \times \left[\frac{1}{\sigma} Y_{-1/p}(-\zeta) + \left(\frac{\beta}{p} + \gamma\beta \right) Y_{-1/p-1}(-\zeta) \right], \quad (18)$$

где $\zeta = (R_0 - z)/\sigma$; $\Gamma(x)$ – гамма-функция; $Y_y(x)$ – параболическая цилиндрическая функция [18].

Полная ширина распределения $\sigma(z)$ определяется из уравнения:

$$\sigma^2 = \sigma_{\text{моно}}^2 + \sigma_{E_0}^2 \left(\frac{dR_0}{dE_0} \right)^2 = \sigma_{\text{моно}}^2 + \sigma_{E_0}^2 A^2 p^2 E_0^{(2p-2)}, \quad (19)$$

где $\sigma_{\text{моно}}$ – дисперсия страгглинга пробега для моноэнергетических протонов.

На рис. 18 приведены результаты расчета дозовых распределений по формуле (18) для двух энергий протонов и разных значений дисперсии. Из рис. 18 видно, что амплитуда и положение пика Брега зависят не только от номинальной энергии пучка, но также от дисперсии энергетического распределения первичного пучка и от дисперсии потерь энергии протонами при взаимодействии с веществом (эффект страгглинга).

Аналитический расчет дозы в трехмерной геометрии

Аналитическое решение Бортфельда, полученное для одномерной геометрии, непригодно для практических расчетов при планировании в реальной трехмерной геометрии тела пациента. Для таких задач в ряде работ предложен аналитический трехмерный алгоритм, развитый в работах [14, 15]. Основное допущение в рамках данного подхода заключается в предположении о независимости друг от друга потери энергии и поперечного расширения пучка протонов. Физический базис этого допущения лежит в законах сохранения момента количества движения и энергии. Поперечное расширение пучка вызывается многократным куло-

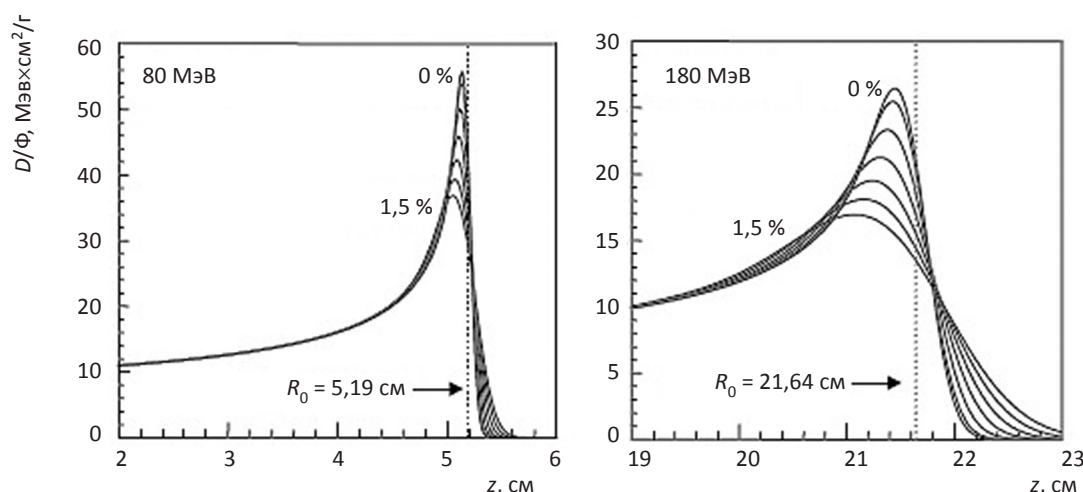


Рис. 18. Зависимость дозы на единицу флюенса от глубины в воде для широких пучков протонов с энергией 80 и 180 МэВ для различных значений относительной дисперсии от 0 % до 1,5 % [9]

новским рассеянием, происходящим на малые углы при малых потерях энергии. Основные же потери энергии связаны с неупругим рассеянием протонов на электронах, при этом протоны мало отклоняются от своей траектории в силу большой массы по сравнению с электронами. Следовательно, с достаточной для практики точностью 3-мерное распределение дозы можно представить в виде:

$$D(x, y, z) = D(z) \cdot OAR(x, y, z), \quad (20)$$

где x, y – поперечные координаты; z – координата глубины вдоль оси пучка; $D(z)$ – глубинная дозовая кривая для широкого пучка, т.е. в условиях поперечного равновесия протонов (см. выше); $OAR(x, y, z)$ – член, учитывающий особенности поперечного дозового распределения; при его расчете устройства, модифицирующие поперечную форму пучка, считаются абсолютно черными телами.

Расчетное выражение для определения дозового распределения имеет вид:

$$\frac{D(x, y, z)}{MU} = \sum_{i=1}^N \frac{DD_i(z_{eff})}{MU} \cdot \omega_i^{SAF} \cdot \omega_i^{RMW} \cdot \left(\frac{SSD + z_{eff}}{SSD + z} \right)^2 \cdot OAR_i \cdot \Gamma_i, \quad (21)$$

где N – число шагов модуляции пробегов; ω_i^{SAF} – весовой фактор учета рассеяния и ослабле-

ния флюенса, ω_i^{RMW} – весовой фактор учета модуляции пробегов; OAR – внеосевое отношение; Γ – модификация пучка коллиматорами; MU – мониторная единица.

Данный алгоритм позволяет учитывать краевые эффекты и страгглинг пробегов и хорошо согласуется с результатами эксперимента в гомогенной среде. Однако при наличии в среде гетерогенностей, особенно когда они расположены дальше по направлению пучка, этот метод расчета не обеспечивает требуемую для лучевой терапии точность.

Метод тонкого луча (англ. *pencil beam*)

Этот алгоритм является наиболее применяемым, так как позволяет значительно уменьшить погрешность расчета дозы в гетерогенных средах. Тонкий луч (ТЛ) по существу представляет математическую абстракцию, не имеющую точной и прямой аналогии в физическом мире. Это понятие трактуют как пучок с бесконечно малым поперечным сечением. С помощью суперпозиции достаточного количества ТЛ моделируется дозовое распределение, создаваемое реальными источниками. Благоприятным обстоятельством служит также то, что многие свойства алгоритма широкого пучка оказываются применимы и к алгоритму ТЛ.

Сегодня предложено несколько вариантов (алгоритмов) этого метода. Условно их можно подразделить на три группы. К первой группе отнесем алгоритмы, основанные на комбинации дозового распределения, измененного для широкого пучка протонов, с теорией многократного рассеяния заряженных частиц для определения внеосевого отношения. Первоначально такой подход был предложен для пучков электронов Хогстромом с сотрудниками [20] и позже применен к протонам Л. Хонгом [21]. Падающий на тело пациента пучок протонов делится на множество «подпучков» с малым, но конечным поперечным сечением (приближение к ТЛ), и дозовое распределение для каждого ТЛ определяется как произведение центрально-осевого члена и внеосевого распределения. Конечный результат расчета дозы в точке интереса в теле пациента $D_p(x,y,z)$ определяется суммированием дозовых распределений от каждого ТЛ:

$$D_p(x,y,z) = \iint dx' dy' S(x',y') PDD(z_{eff}) \left(\frac{SSD + z_{eff}}{SSD + z} \right)^2 \frac{1}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)} \exp\left(-\frac{(x'-x)^2 + (y'-y)^2}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)} \right), \quad (22)$$

где $S(x',y')$ – относительная интенсивность ТЛ в точке x',y' ; $PDD(z)$ – центрально-осевая процентная доза; SSD – расстояние виртуальный источник – поверхность; z_{eff} – эффективная (радиологическая) глубина точки интереса; σ_{tot}^2 – описывает результирующее поперечное распределение (расширение) ТЛ с учетом многократного кулоновского рассеяния (англ. MCS) в каждом устройстве модификации пучка и в теле пациента.

В дальнейшем появилось много усовершенствований данного метода (например, работы [22–26]), направленных на повышение точности, уменьшение продолжительности расчета, на более корректный учет гетерогенностей и краевых эффектов.

Ко второй группе отнесем алгоритмы, в которых распределение дозы для широкого

пучка протонов получают расчетным путем. Например, так сделано в системе планирования протонного облучения Eclips компании Varian. В ней доза для широкого пучка рассчитывается отдельно для первичных протонов, вторичных протонов и ядер отдачи на основе теоретического описания передачи энергии в вещество при взаимодействии протонов с электронами и ядрами (формула (3)). Внеосевое же распределение дозы определяется так же, как и в первой группе, с использованием теории многократного рассеяния (формула (9)).

К третьей группе отнесем алгоритмы, в которых дозовое распределение ТЛ рассчитывается методом Монте-Карло, но в гомогенной среде, так как невозможно заранее пересмотреть все варианты негетерогенных сред.

Каждый из рассмотренных вариантов обладает своими достоинствами, но все три имеют общий недостаток, заключающийся в существенных погрешностях при расчете дозы в сильно гетерогенных средах, особенно, если в них находятся гетерогенности с высокими атомными номерами, например, различные металлургические имплантаты. Для таких задач наиболее подходящим методом является полномасштабный расчет методом Монте-Карло.

Метод Монте-Карло

Этот метод находит все большее распространение в ЛТ. Он успешно справляется с расчетом доз в многомерных средах с любыми гетерогенностями, так как является численным моделированием транспорта всех видов ионизирующего излучения в любых средах на основе вероятностного учета всех физических особенностей взаимодействия элементарных частиц с веществом. Причем его можно применять не только для расчета доз внутри тела пациента, но и для расчета пространственного, энергетического и углового распределений флюенса протонов в падающем на пациента

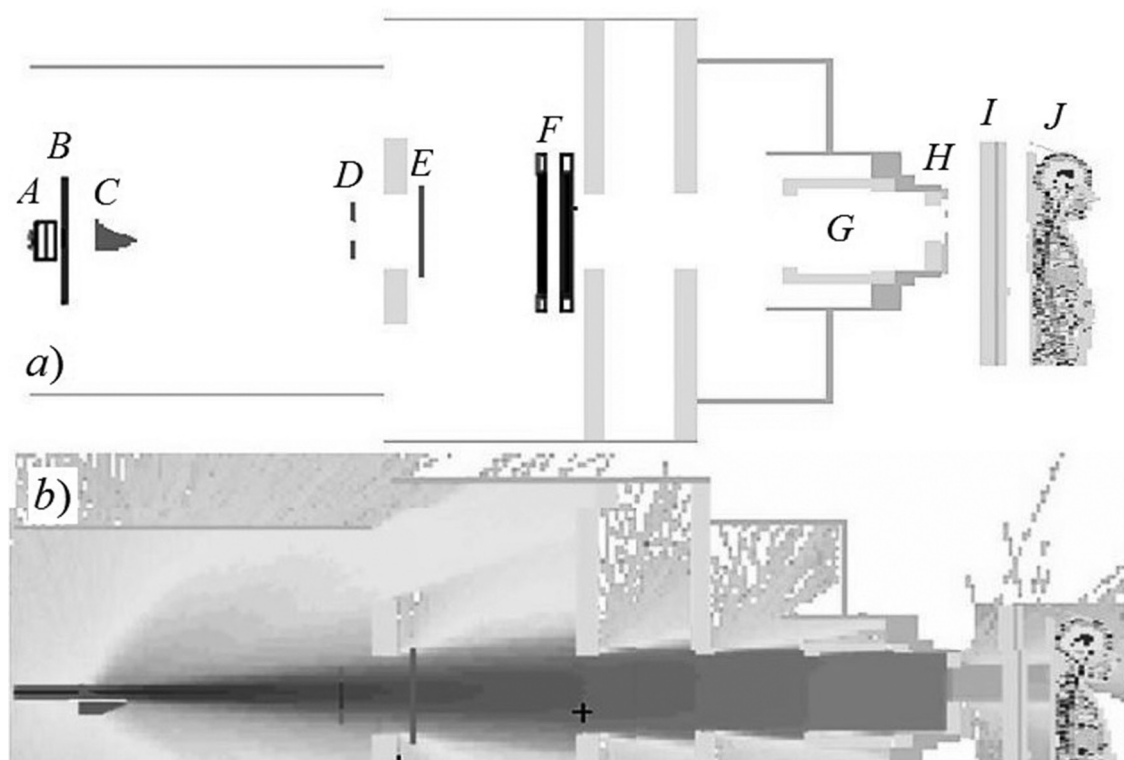


Рис. 19. Геометрическая модель (а) части установки для протонной терапии и воксельного фантома тела пациента, ориентированного спиной к пучку. Система доставки пучка включает: вакуумное окошко (А), монитор профиля пучка (В), пропеллерный модулятор пробегов (С), второй рассеиватель (D), устройство сдвига пробегов (Е), мониторы пучка (F), оконечную часть наконечника (сопло или снаут) (G), компенсатор пробегов (H), кушетку пациента (I); пациент (J). Внизу (b) показаны траектории протонов, полученные в результате моделирования методом Монте-Карло [30]

пучке протонов. Другими словами, появляется возможность рассчитывать все модифицирующие пучок устройства на линии пучка и в наконечнике. В ряде исследовательских лабораторий разработаны универсальные программы расчета переноса протонов в средах с помощью метода Монте-Карло (например, [28, 29]). Некоторые из них имеют гибкие геометрические модули [28]. Для примера на рис. 19 приводятся следы траекторий протонов пучка, проходящего через ряд устройств на линии пучка и в наконечнике, смоделированные по программе [28].

Вместе с тем, при всех своих положительных качествах метод Монте-Карло обладает очень существенными недостатком, а именно, большой трудоемкостью, и, следовательно, большой

продолжительностью расчетов, необходимой для получения достаточной в ЛТ точности. Для примера укажем, что расчет дозиметрического плана облучения краниоспинальной области потребовал 10^4 часов в работе [31] в 2009 г. Обнадеживающим обстоятельством является то, что за последние годы было разработано много усовершенствований в расчетных алгоритмах, появилась возможность распараллеливать вычисления, применять графические процессоры [32] и сеточные технологии [33]. Использование этих приемов позволяет надеяться на возможность уменьшения времени расчета на несколько порядков.

Продолжение в следующем номере журнала

Список литературы

- Janni J. F. Proton range energy tables, 1 keV–10 GeV Atomic Data // Nucl. Data Tables. 1982. Vol. 27. P. 147–529.
- Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy variations as a function of biological endpoint, dose and linear energy transfer // Phys. Med. Biol. Vol. 59. 2014. P. R419–R472.
- <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/proton-therapy/overviews-of-proton-therapy/ocular-melanoma-and-proton-therapy>.
- Damato B. Developments in the management of uveal melanoma // Clin. Exper. Ophthalmol. 2004. Vol. 32. P. 639–647.
- Мицын Г.В., Ольшевский А.Г., Сыресин Е.М. Протонная терапия сегодня и завтра // Еженедельник ОИЯИ «Дубна». 2008. № 32.
- Goitein G.P. Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom. Teaching Course 2010 OPTIS PTCOG 49. 2010.
- Noël G., Bollet M.A., Calugaru V. et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62. № 5. P. 1412–1422.
- Wenkel E., Thornton A.F., Finkelstein D. et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 48. № 5. P. 1363–1370.
- Vernimmen L.K. et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 49. № 1. P. 99–105.
- Romb B., Vennarini S., Vinante L. et al. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results // Ital. J. Pediatr. 2014. № 40. P. 74–78.
- Robison L.L., Armstrong G.T., Boice J.D. et al. The childhood cancer survivor study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 14. P. 2308–2318.
- Ishida Y., Sakamoto N., Kamibepu K. et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: part 2: impact of radiotherapy // Int. J. Hematol. 2010. Vol. 92. № 1. P. 95–104.
- Fischer E.G., Welch K., Shillito J. et al. Craniopharyngioma in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy // J. Neurosurg. 1990. Vol. 73. № 4. P. 534–540.
- Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // J. Clin. Oncol. 1989. Vol. 7. № 6. P. 754–760. Pubmed. 2715805.
- Adan L., Trivin C. et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults // J. Clin. Endocrinol. & Metabolism. 2001. Vol. 86. № 1. P. 5245–5251. Pubmed 11701685.
- Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // J. Clin. Oncol. 1989. Vol. 7. № 6. P. 754–760. Pubmed 2715805/
- Dores G.M., Metayer C. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 16. P. 3484–3494. Pubmed 12177110.
- Mulhern R.K., Palmer S.L. Neurocognitive late effects in pediatric cancer // Current Problems in Cancer. 2003. Vol. 27. № 4. P. 177–197. Pubmed 12855950.
- Cotter S.E., McBride S.M., Yock T.I. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood // Technol. Cancer Res. Treat. 2012. Vol. 11. № 3. P. 267–278.
- Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9503. P. 2087–2106.
- Li J.S., Freedman G.M., Price R. et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer // Med. Phys. 2004. Vol. 31. № 5. P. 1023–1031.
- Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 5. P. 1215–1221.
- Mantini G., Smaniotto D., Balducci M. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume // Rays. 2005. Vol. 30. № 2. P. 157–168.
- Bhatnagar A.K., Brandner E., Sonnik D. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation: initial report // Cancer J. 2004. Vol. 10. P. 381–385.
- Hall E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65. № 1. P. 1–7.
- Burman C., Chui C.S. et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 39. № 4. P. 863–873.
- Shipley W.U. et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma // JAMA. 1979. Vol. 241. № 18. P. 1912–1915.
- Sejpal S., Komaki R., Tsao A. et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer // Cancer. 2011. Vol. 117. № 13. P. 3004–3013.
- Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with

- or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617 // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 2. P. 187–199.
30. Goitein M., Cox J. Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy? // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 175–176.
31. Suit H. et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No // *Radiother. Oncol.* 2008. Vol. 86. P. 148–153.
32. Cotter S.E., Herrup D.A., Friedmann A. et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity modulated radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. P. 1367–1373.
33. Brodin N.P., Munck A.F., Rosensch P. et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma // *Acta Oncol.* 2011. Vol. 50. P. 806–816.

RADIATION THERAPY

Proton Radiotherapy: Current Status and Future Prospects. Part 1. Physical and Technical Aspects

V.A. Klimanov^{1,2,3}, J.J. Galjautdinova¹, M.V. Zabelin¹

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

Abstract

The work represents an analytical review of current status of proton therapy in the world and in Russia and advanced developments in the field of accelerator technology, dose delivery technology to target, methods of dose calculating. The main sections of the article are preceded by a brief description of the interactions of protons with the matter, which is then used to explain the distinctive features of proton therapy compared with other options of radiation treatment.

Key words: *radiation therapy, cyclotron, synchrotron, protons, photons, relative biological effectiveness, methods for dose calculating, a pencil beam*

РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ^{188}Re В ОНКОЛОГИИ**К. Лиепе¹, Г. Лимурис², В.В. Крылов³, Т.Ю. Кочетова³**

1. Клиника ядерной медицины, Франкфурт-на-Одере, Германия.
2. Национальный и Каподистрианский Университет, Афины, Греция.
3. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск.
E-mail: tat_mail@inbox.ru; krylov@mrrc.obninsk.ru.

Реферат

Радионуклидная терапия (РНТ) с использованием препаратов на основе ^{188}Re давно привлекает исследователей и практиков всего мира. Исключительная перспективность этого радионуклида связана с его особыми ядерно-физическими свойствами. Короткий период полураспада (17 ч) делает его безопасным для пациентов, персонала и окружающей среды. Высокая максимальная энергия спектра β -излучения (2,11 МэВ) позволяет достичь значительных поглощенных доз в патологических очагах. Большой пробег β -частиц обеспечивает среднюю глубину их проникновения на 3,1 мм (максимально до 10,4 мм), благодаря чему они могут достигать опухолевых клеток, расположенных в нескольких миллиметрах от зоны фиксации радионуклида. Наличие гамма-излучения с энергией 155 кэВ (что близко к энергии гамма-излучения $^{99\text{m}}\text{Tc}$) позволяет получать изображение распределения ^{188}Re с помощью гамма-камеры. Период полураспада материнского радионуклида ^{188}W , равный 69,4 сут, позволяет использовать один и тот же генератор ^{188}Re несколько месяцев. Возможность размещения на базе профильных учреждений генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ позволяет приготавливать необходимые радиофармпрепараты непосредственно в клинике по мере надобности.

Препараты на основе ^{188}Re используются в радионуклидной терапии при метастазах в кости, гепатоцеллюлярной карциноме и метастатическом поражении печени, при опухолях кожи, для лечения келоидных поражений. Создаются новые радиотаргетные агенты с ^{188}Re на основе ПСМА-лигандов, пептидно-рецепторные соединения, радиоактивные липосомы и другие препараты.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, тераностика, радиоэмболизация, костные метастазы, рак печени, опухоли кожи, рений-188, генератор $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$

Введение

В 1925 г. немецкие химики Ида Таке и Уолтер Ноддак открыли химический элемент № 75 и назвали его рением в честь реки Рейн (лат. Rhenus), родины Иды Ноддак. Они позже женились и продолжили работу вместе всю оставшуюся часть своей профессиональной карьеры. Примечательно, что они же многое сделали и для открытия технеция, который наряду с рением были последними двумя недостающими элементами периодической таблицы того времени. Оба эти элемента принадлежат

к группе 7 периодической таблицы и поэтому имеют сходные химические свойства. Это легло в основе современной тераностической идеи использовать для диагностики соединения с $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а для терапии – с ^{188}Re . На сегодняшний день эти элементы представляют собой идеальную тераностическую радионуклидную пару. В партнерстве этих двух радионуклидов многие видят отражение партнерских отношений двух великих химиков прошлого столетия [1].

Радионуклид ^{188}Re имеет отличные физические свойства именно как терапевтический

радионуклид. Максимальная энергия его бета-излучения достигает 2,12 МэВ, что обеспечивает среднюю глубину проникновения бета-частиц в мягкие ткани на 3,1 мм (максимально до 10,4 мм). Благодаря таким параметрам излучения они могут достигать опухолевых клеток, расположенных в нескольких миллиметрах от зоны фиксации радионуклида. Период полураспада 17 ч делает его применение безопасным в плане развития миелотоксических осложнений. Гамма-излучение с энергией 159 кэВ (радиационный выход 15 %) позволяет проводить сцинтиграфию костей после введения лечебной активности, что особенно важно для клинικο-дозиметрических исследований. Но, пожалуй, самое важное – это обеспечение необходимой доступности ^{188}Re при его получении из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ непосредственно в клинике в зависимости от текущих потребностей. Не менее важен тот факт, что на основе ^{188}Re может быть получен целый спектр терапевтических препаратов, подобных тем, что синтезируются с диагностической целью на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В онкологии препараты на основе ^{188}Re применяются при лечении больных с метастазами в кости, при опухолях печени, опухолях кожи. Вне онкологии – для радиосиноэктомии крупных суставов при ревматических заболеваниях, при гемофилической артропатии, а также для лечения келоидных поражений. В кардиологии используется интраваскулярная вазодилатационная терапия с применением специальных контейнеров (баллонов), содержащих ^{188}Re . Создаются новые радиофармпрепараты с ^{188}Re : радиотаргетные агенты на основе ПСМА-лигандов, пептидно-рецепторные соединения, радиоактивные липосомы и другие препараты [2].

Генератор вольфрам-188/рений-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$)

Генератор вольфрам-188/рений-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) позволяет получать ^{188}Re непосредственно в клинике. Рений-188 – дочерний нуклид, образующийся при распаде ^{188}W , который, в свою очередь, является реакторным продуктом с физическим периодом полураспада ($T_{1/2}$) 69 сут. Это дает возможность использовать генератор для приготовления РФП не менее 6 мес при достаточно высокой исходной активности. Среди производителей генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ наиболее известны Oak Ridge National Laboratory (ORNL) (Окридж, США), Polatom (Польша), ITM, Мюнхен (Германия), IReFleurus (Бельгия), ФЭИ (Обнинск, Россия). Существуют и стационарные генераторы ^{188}Re , позволяющие производить продукцию для нужд недалеко расположенных клиник в режиме «ядерной аптеки» (Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России, Москва). Вместе с тем, организационной проблемой широкого использования ^{188}Re является недостаток коммерчески доступных наборов, сертифицированных по GMP, и производств, соответствующих стандартам GMP, для синтеза РФП на основе ^{188}Re .

Тем не менее, генераторная система получения терапевтического радионуклида $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ исключительно актуальна для стран с затрудненной логистикой, с проблемами регулярных поставок реакторных изотопов, в государствах с большими территориями. Создание «рениевой платформы» может вывести радионуклидную терапию на качественно новый уровень и совершить те революционные изменения, которые были достигнуты в радионуклидной диагностике при массовом использовании генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [3].

Препараты для лечения больных с метастазами в кости

^{188}Re -HEDP

Первые клинические исследования с ^{188}Re -HEDP были выполнены в 1998 г. Н. Махон et al. [4]. Было изучено биораспределение, получены первые клинико-дозиметрические данные у пациентов с метастазами в кости после внутривенного введения 30 мКи (1110 МБк). Клинические результаты и токсичность оказались похожими на полученные ранее эффекты от ^{186}Re -HEDP. Однако исследователи отметили ожидаемые преимущества по доступности получения ^{188}Re из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$.

Также пионерами клинических исследований ^{188}Re -HEDP были Н. Palmedo et al. [5], которые в 2000 г. выполнили ряд важных исследований. Введения РФП начинали с активности 2,6 ГБк. При повышении до 4,4 ГБк наблюдались проявления миелотоксичности. При введении активности 3,3 ГБк у одного пациента возникла обратимая тромбоцитопения 2-й степени, а при введении 4,4 ГБк уже у 3 больных наблюдалась тромбоцитопения, причем 3-й и 4-й степени. Поэтому в дальнейших исследованиях применялась стандартная активность 3,3 ГБк [6].

В одном из своих последующих исследований авторы изучали влияние терапии на качество жизни с учетом индекса Карновского. У больных кастрационно-резистентным раком простаты (КРРП) удавалось повысить индекс Карновского с 74 ± 7 % до 85 ± 9 % ($p = 0,001$) через 12 нед после введения 3,3 ГБк ^{188}Re -HEDP [7]. По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с 10 степенями (0 – отсутствие боли; 10 – максимальная боль) было отмечено снижение боли с $4,4 \pm 1,8$ до $2,7 \pm 2,0$. Максимальный эффект наблюдался между 3-й и 8-й нед после введения препарата [8]. Снижение боли по ВАШ на 2 ступени на протяжении двух следующих друг за

другом недель наблюдалось у 76 % пациентов, причем у 20 % пациентов боль полностью исчезала после терапии. У одного пациента через 12 нед после терапии по данным скинтиграфии была отмечена отчетливая положительная динамика. Подобные эффекты описаны и при других опухолях: при раке легкого, почечно-клеточном раке, ринофарингеальных карциномах, раке мочевого пузыря [8].

При применении ^{188}Re -HEDP тромбоцитопения является наиболее частым нежелательным явлением. Лейкопения и анемия представляют несколько меньшую клиническую значимость. Исследования с использованием 3,3 ГБк ^{188}Re -HEDP продемонстрировали умеренно выраженную обратимую тромбоцитопению с уменьшением количества тромбоцитов с $(286 \pm 75) \times 10^9/\text{л}$ до $(218 \pm 83) \times 10^9/\text{л}$ с наименьшим значением через 3 нед после введения, значительно раньше, чем после введения ^{89}Sr с $T_{1/2} = 50,5$ сут (тромбоцитопения для ^{89}Sr максимально выражена через 6 нед после введения) [9].

Сравнительное исследование эффективности и безопасности однократных введений ^{188}Re -HEDP ($n = 31$), ^{186}Re -HEDP ($n = 15$), ^{153}Sm -EDTMP ($n = 15$) и ^{89}Sr -хлорида ($n = 18$) при раке предстательной железы и карциномах молочной железы не выявило достоверных различий. В целом, 15 % пациентов прекратили приём болеутоляющих средств при полном исчезновении болей. Уровень боли на шкале ВАШ снижался от $3,6 \pm 1,7$ до $2,2 \pm 1,8$ в течение 12 нед ($p < 0,01$). Для индекса Карновского только при использовании ^{188}Re -HEDP отмечался достоверный подъем, однако, это может быть обусловлено более высоким числом пациентов в данной группе. Из 61 пациента с КРРПЖ у 14 (23 %) наблюдалось снижение уровня ПСА более 50 % по сравнению с исходным уровнем. В целом, только у 8 пациентов наблюдалась тромбоцитопения 1-й степени, и у 2 пациентов – тромбо-

цитопения 2-й степени (у одного пациента после введения ^{89}Sr , у другого – после введения ^{188}Re -HEDP). У всех пациентов уровень тромбоцитов нормализовался через 12 нед и составил в среднем 95 % от исходного значения [10].

Новый терапевтический подход представляет собой повторное введение ^{188}Re -HEDP. Боннская исследовательская группа сравнивала однократное введение с двукратным введением 3,3 ГБк у 64 пациентов с КРРП. При двукратном применении наблюдалось повышение выживаемости до 12,7 мес по сравнению с 7 мес при однократном введении. Также отмечалось увеличение времени до прогрессирования (7,0 и 2,3 мес соответственно), улучшение состояния (92 % против 60 % пролеченных пациентов), а также снижение уровня ПСА более 50 % (39 % против 7 %) [49].

В дальнейшем исследовании 60 пациентов изучалось действие однократного введения (группа А; $n = 19$), двукратного введения (группа В; $n = 19$), а также трехкратного введения (группа С; $n = 22$). Было показано увеличение выживаемости до 15,7 мес после двукратного введения по сравнению с 7 мес после однократного введения [11].

Комбинация радионуклидной терапии и химиотерапии тоже может повысить выживаемость. Например, при комбинации химиотерапии (доксорубицин, винбластин, кетоконазол) и радионуклидной терапии ^{89}Sr выживаемость составляла 27,7 мес по сравнению с 16,8 мес при одной только химиотерапии ($p = 0,0014$) [12]. Lam et al. опубликовали первые результаты лечения 15 пациентов с КРРП с применением 37 МБк/кг ^{188}Re -HEDP в комбинации с двукратным введением капецетабина [13]. Лечение по этой схеме хорошо переносилось пациентами, однако окончательные данные об эффективности терапии пока отсутствуют.

^{188}Re -ОЭДФ (фосфорен)

Создание российских препаратов на основе ^{188}Re было начато в 2000-х гг. Первым российским рениевым РФП стал ^{188}Re -К-гидроксиэтилидендифосфонат (^{188}Re -КОЭДФ), аналогичный применяемому за рубежом ^{188}Re -HEDP. Результаты его доклинических исследований были опубликованы в 2007 г. [14].

В 2012–2013 гг. в МРНЦ были выполнены клинические исследования, которые показали его возможности при лечении больных с метастазами в кости и болевым синдромом. Исследование фармакокинетики показало сходство ^{188}Re -КОЭДФ (фосфорен) с его тераностическим аналогом – диагностическим препаратом фосфотех ($^{99\text{mTc}}$ -ОЭДФ) [15].

Были пролечены 14 пациентов с костными метастазами, большинство из которых составляли больные раком молочной ($n = 6$) и предстательной ($n = 5$) железы. Препарат вводили из расчета 44 МБк/кг в диапазоне активностей от 2,6 до 3,3 ГБк. Результаты оказались похожими на эффекты ^{188}Re -HEDP. Через 3 мес выраженный анальгетический эффект со снижением дозы или отменой анальгетиков был отмечен у 9 из 14 пациентов, у 5 больных был слабый эффект или стабилизация, у одного – усиление боли [15].

^{188}Re -золедроновая кислота (золерен)

Комплекс ^{188}Re и золедроновой кислоты (золерен) – уникальная российская разработка. Это первый в мире РФП с двойным радиометаболическим действием. В нем сочетается эффект золедроновой кислоты в терапевтической дозе (4 мг) и воздействие бета-излучения ^{188}Re , для которого она выступает еще и в роли транспортного носителя. Первое введение этого РФП человеку было выполнено в июле 2013 г. в МРНЦ (Обнинск). Исследования фармакоки-

нетики показали сходство ^{188}Re -золедроновой кислоты с его диагностической тераностик-парой $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -золедроновой кислотой (резоскан) [16]. Были проведены исследования по подбору оптимальной дозировки. Пациентам (больным раком молочной и предстательной железы с метастазами св кости) вводили препарат из расчета 35 МБк/кг (3 больных), 45 МБк/кг (10 больных), 55 МБк/кг (15 больных). Оптимальной дозировкой признано 45 МБк/кг. Клинические исследования в настоящее время продолжаются. Препарат продемонстрировал очень хорошие перспективы для широкого клинического применения. Потенциально его можно рассматривать как РФП для многократных введений с целью торможения прогрессирования костного метастазирования и увеличения выживаемости [17].

^{188}Re -DMSA

Представитель группы нефосфонатных соединений – ^{188}Re -димеркаптометилсукциновая кислота (^{188}Re -DMSA) также был предложен для паллиативной терапии при метастазах в кости. Этот препарат разрабатывался для потенциальной терапии различных опухолей в качестве тераностик-пары к диагностическому препарату $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA, который показал накопление в метастазах опухолей щитовидной железы [18]. В доклинических исследованиях была показана гиперфиксация в скелетных метастазах. Ранее в клинических исследованиях было показано, что возможность визуализации костных метастазов рака молочной железы с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA.

Последующие клинические исследования показали возможности использования ^{188}Re -DMSA при скелетных метастазах рака предстательной железы [19] и, возможно, других опухолей. Однако из-за высокого накопления в почках ^{188}Re (V)-DMSA в дальнейшем не был использован в качестве терапевтического сред-

ства в широкой практике. Исследования по этому направлению продолжаются и, возможно, будут найдены пути снижения излишнего накопления препарата в почках.

Современные технологии лечения больных с метастазами в кости основаны на комплексном подходе, поэтому остеотропные препараты, в том числе и на основе ^{188}Re , используются в сочетании с локальной лучевой терапией, в комбинации с остеомодифицирующими агентами, с гормональными препаратами, а также есть схемы комбинации с химиотерапией [20].

Радиоэмболизация при опухолях печени препаратами на основе ^{188}Re

Метод радиоэмболизации при опухолях печени путем интраартериального введения радиоактивных препаратов основан на существовании артериальной опухолевой гиперваскуляризации. Опухоли больше 2 см в диаметре на более чем 80 % кровоснабжаются из печеночной артерии, а то время как здоровая печеночная паренхима более чем на 80 % кровоснабжается из печеночной вены. Селективное введение радиоактивных компонентов достигается введением РФП под рентгеновским контролем через печеночную артерию, которая эксклюзивно кровоснабжает опухоли печени. Обычно клиническими показаниями для радиоэмболизации являются нерезектабельные опухоли печени – первичные и метастатические. Также разрабатываются схемы неоадьювантной терапии до резекции печени или перед печеночной трансплантацией, а также схемы адьювантной терапии после резекции опухоли [21].

В ряде стран, где гепатоцеллюлярная карцинома является распространенной опухолью, технологии радиоэмболизации при наличии доступных радиофармпрепаратов могут стать наилучшим вариантом для таких пациентов.

Крупное исследование под эгидой МАГАТЭ [22] показало перспективы использования ^{188}Re -липидола в этом направлении. Липидол является этиодированным растительным маслом, содержащим йод в сочетании с липофильными этиловыми эфирами жирных кислот. Он традиционно используется в качестве рентгеноконтрастного средства. С целью терапии при гепатоцеллюлярном раке был разработан ^{131}I -липидол для внутриартериального введения в сосуды печени. Однако этот препарат сложен в изготовлении, может быть нестабильным, что приводит к попаданию в кровоток свободного ^{131}I , а сам радионуклид ^{131}I испускает высокоэнергетические фотоны, что обуславливает значительные дозы ненужного облучения здоровых тканей больных и профессионального облучения персонала. Поэтому ^{188}Re был признан в качестве альтернативы ^{131}I для радиоэмболизации. Он имеет преимущество по стоимости и доступности за счет генераторного получения. Также в сравнении с ^{131}I -липидолом соединение на основе ^{188}Re (^{188}Re -HDD) обеспечивало меньшую лучевую нагрузку на все тело при более высоком клиническом эффекте. В многоцентровом клиническом исследовании I/II фазы с ^{188}Re -HDD-липидолом под эгидой МАГАТЭ в восьми странах были показаны три полных ответа и 19 частичных из 185 пациентов [22]. В ряде других исследований также показана возможность достижения полного ответа [23].

Во Франции был разработан другой препарат – ^{188}Re (III)-SSS-липидол [SSS = (S2CPh) (S3CPh) 2] [24]. В экспериментальных моделях он показал более высокую эффективность, чем ^{131}I -липидол (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126463>).

Еще один препарат – ^{188}Re -нитридобис (диэтилтиокарбамат) (DEDC) в качестве альтернативного агента с повышенным выходом радиоактивной метки показал хорошие перспективы

для неоперабельных случаев гепатоцеллюлярной карциномы [24].

Как и в случаях с костными метастазами, изучается возможность комбинированного лечения с использованием сорафениба [25].

В России разработаны собственные препараты для радиоэмболизации при опухолях печени на основе микросфер альбумина с ^{188}Re . Микросферы имеют правильную сферическую форму, диапазон размеров 20–40 мкм, и они являются биodeградируемыми субстанциями [26]. Рассматриваются и дополнительные области их применения, например, внутриопухолевое введение.

Брахитерапия опухолей кожи с использованием ^{188}Re

Брахитерапия с использованием ^{188}Re является одним из способов лечения базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи. Предпочтение этому методу отдают в случаях, когда хирургическое лечение сложно для выполнения или может привести к значительным эстетическим дефектам, в том числе на лице, ушной раковине, на половых органах, или при множественных фокусах опухоли [27].

В настоящее время разработано несколько способов применения ^{188}Re для брахитерапии. Одним из них является применение пасты на основе акриловой массы и ^{188}Re . В процессе аппликации на опухоль накладывают пластиковую пленку, которая защищает участок здоровой кожи и саму опухоль от непосредственного контакта, на эту пленку при помощи специального аппликатора наносится точное количество радиоактивной пасты, эта паста равномерно распределяется по всей поверхности пленки, обеспечивая равномерное облучение поверхности кожи с опухолью. Данная методика показала свою эффективность и хорошую переносимость

в отношении базалиомы кожи и плоскоклеточного рака кожи. Также было показано, что в подавляющем большинстве случаев достаточно одного курса брахитерапии для полного излечения опухоли, а в случае рецидива повторная аппликация эффективна и безопасна [27].

Другим вариантом брахитерапии является применение специальных патчей, которые изготавливаются индивидуально, после предварительного измерения формы и площади поверхности, которую необходимо облучить. В данном случае, паста с ^{188}Re также полностью изолирована от кожи. Перед наложением такого патча на кожу проводятся дозиметрические исследования, на основании этих данных определяется необходимая продолжительность экспозиции. Данная методика апробирована, в основном, для лечения келоидных рубцов, однако также описаны и случаи успешного использования патчей для лечения базалиомы кожи [28].

К настоящему времени разработаны и зарегистрированы готовые медицинские устройства-аппликаторы (OncoBeta® GmbH, Garching, Германия). В аппликаторе используется специальный крем, который изначально был разработан как ITM Rhenium-SCT™. Исследования показали, что этот подход может быть весьма успешным для лечения опухолей кожи немеланомной природы [29]

Заключение

Уникальные свойства ^{188}Re делают его одновременно высокоэффективным и достаточно безопасным средством радионуклидной терапии самых разных заболеваний. Наиболее широко известны его возможности в онкологии при метастазах в кости, гепатоцеллюлярной

карциноме и метастатическом поражении печени, при опухолях кожи. Настоящее время отмечено интенсивным развитием радиотаргетной терапии. ПСМА-лиганды с ^{188}Re могут оказаться еще более эффективными, чем лиганды, содержащие ^{177}Lu . Можно надеяться на аналогичный успех и пептидно-рецепторных соединений с ^{188}Re . Радиоактивные липосомы с ^{188}Re и другие радиофармпрепараты смогут обеспечить прорыв в радионуклидной терапии [2].

Препараты на основе ^{188}Re нашли достойное применение и вне онкологии. Большие успехи показаны в радиосиноэктомии крупных суставов при ревматических заболеваниях и при гемофилической артропатии. В кардиологии используется интраваскулярная вазодилатационная терапия с применением специальных контейнеров (баллонов), содержащих физиологический раствор с ^{188}Re . В виде паст, гелей и патчей ^{188}Re используется не только для терапии опухолей кожи немеланомной природы, но и для лечения келоидных поражений [2].

Широкие горизонты тераностики открываются с созданием новых соединений на основе рекомбинантных адресных молекул $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPAH-DARPin9_29, специфичных и аффинных к рецептору Her-2/neu. Замена в этих молекулах $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на ^{188}Re может позволить лечить больных, страдающих Her-2/neu положительным раком молочной железы и другими заболеваниями [30].

Очень важными функциональными преимуществами ^{188}Re являются его генераторное получение непосредственно в клинике по мере надобности, а также наличие идеальной тераностик-пары с диагностическим радионуклидом $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Список литературы

1. Baum R.P., Barber T.W. Rhenium-188, the new workhorse of radio nuclide therapy: concepts to clinical use // *Int. J. Nucl. Med. Res.* 2017. Spec. Issue. P. 1–2.
2. Shinto A., Knapp F.F. Important Clinical Applications of Rhenium-188 for radionuclide therapy // *Int. J. Nucl. Med. Res.* 2017. Spec. Issue. P. 16–38.
3. Лиепе К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия при метастазах в кости препаратами на основе Re-188 // *Вопросы онкологии.* 2016. Т. 62. № 3. С. 401–409.
4. Maxon H.R. 3rd, Schroder L.E., Washburn L.C. et al. Rhenium-188(Sn)HEDP for treatment of osseous metastases // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39. № 4. P. 659–663.
5. Palmedo H., Gohlke S., Bender H. et al. Dose escalation study with Rhenium-188-hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. № 2. P. 123–130.
6. Palmedo H., Gohlke S., Bender H. et al. Dose escalation study with Rhenium-188-hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. № 2. P. 123–130.
7. Liepe K., Kropp J., Runge R., Kotzerke J. Therapeutic efficiency of Rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases // *Brit. J. Cancer.* 2003. Vol. 89. № 4. P. 625–629.
8. Li S., Liu J., Zhang H. et al. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases // *Clin. Nucl. Med.* 2001. Vol. 26. № 11. P. 919–922.
9. Liepe K., Franke W.G., Kropp J. et al. Comparison of Rhenium-188, Rhenium-186-HEDP and Strontium-89 in palliation of painful bone metastases // *Nuklearmedizin.* 2000. Vol. 39. № 6. P. 146–151.
10. Liepe K., Kotzerke J. A comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases // *Nucl. Med. Commun.* 2007. Vol. 28. № 8. P. 623–630.
11. Palmedo H., Manka-Waluch A., Albers P. et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: tandomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical Rhenium-188 hydroxyethylisrindiphosphonate // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 15. P. 2869–2875.
12. Zlotta R., Schulman C.C. Can survival be prolonged for patients with hormone-resistant prostate cancer? // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 326–327.
13. Lam M.G.H., Bosma T.B., van Rijk P.P., Zonneberg B.A. Re-188 HEDP combined with capecitabine in hromon-refractory prostate cancer patients with bone metastases: a phase I safety and toxicity study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009. Vol. 36. P. 1425–1433.
14. Петриев В.М., Сморицанова О.А., Скворцов В.Г. Изучение фармакокинетики ^{188}Re -KNA-гидроксиэтилендифосфоната в организме интактных крыс // *Вопросы биол., мед. и фарм. химии.* 2007. № 2. С. 11–16.
15. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия с ^{188}Re -гидроксиэтилендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2014. Т. 59. № 6. С. 54–62.
16. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Смолярчук М.Я. и соавт. ^{188}Re -золедроновая кислота – новый отечественный радиофармацевтический препарат: первый клинический опыт // *Поволжский онкол. вестник.* 2014. № 3. С. 41–47.
17. Kochetova T., Krylov V., Smolyarchuk M. et al. ^{188}Re zoledronic acid in the palliative treatment of painful bone metastases // *Int. J. Nucl. Med. Res.* 2017. Spec. Issue. P. 92–100.
18. Clarke S.E.M., Lazarus C.R., Wraight P. et al. Pentavalent [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DMSA and [^{131}I]MIBG and [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MDP an evaluation of the three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid // *J. Nucl. Med.* 1988. Vol. 29. P. 33–38.
19. Blower P.J., Kettle A.G., O'Doherty M.J.O. et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V) DMSA quantitatively predicts ^{188}Re (V)DMSA distribution in patients with prostate cancer metastatic to bone // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. P. 1405–1409.
20. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности // *Вопросы онкологии.* 2015. Т. 61. № 1 С. 14–19.
21. Duatt I.A., Pasquali M., Uccelli L. et al. Radiopharmaceuticals for treatment of HCC // *Quar. J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 51. P. 380–386.
22. Padhy A.K., Dondi M.A. Report on the implementation aspects of the IAEA's first doctoral coordinated research project. Management of liver cancer using radionuclide methods with special emphasis on trans-arterial radio-conjugate. Therapy and internal dosimetry // *Semin. Nucl. Med.* 2008. Vol. 38. № 2. P. S5–S12.
23. Kumar A., Bal C., Srivastava D.N., Thulkar S.P. et al. Management of multiple intrahepatic recurrences after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with Rhenium-188-HDD-lipiodol // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 8. № 2. P. 219–223.
24. Lepareur N., Ardisson V., Noiret N., Garin E. Re-SSS/lipiodol: development of a potential treatment for HCC from bench to bedside // *Int. J. Mol. Imaging.* 2012. 9 pages. Article ID 278306.
25. Pracht M., Edeline J., Lepareur N. et al. *In vitro* demonstration of synergy/additivity between ^{188}Re and sorafenib on hepatoma lines: preliminary results // *Anticancer Res.* 2013. Vol. S33. P. 3871–3877.

26. Петриев В.М. Фармакокинетические свойства и дозиметрические характеристики радиофармпрепаратов на основе сывороточного альбумина человека. – Обнинск. Дисс. докт. биол. наук. 2011.
27. Cipriani C., Frisch B., Scheidhauer R. Desantis M. Personalized high-dose-rate brachytherapy with non-sealed Rhenium-188 in non-melanoma skin cancer // Int. J. Nucl. Med. Res. 2017. Spec. Issue. P. 114–122.
28. Jaya Sh. J., Mittal B.R. Re-188 tailor made skin patch for the treatment of skin cancers and keloid: overview and technical considerations // Int. J. Nucl. Med. Res. 2017. Spec. Issue. P. 107–113.
29. Sedda A.F., Rossi G., Cipriani C. et al. Dermatological high-dose-rate brachytherapy for the treatment of basal and squamous cell carcinoma // Clin. Exp. Dermatol. 2008. Vol. 33. P. 745–749.
30. Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С. и соавт. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченных Tc-99m рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/Neu // Бюлл. сибирской медицины. 2017. Т. 16. С. 25–33.

NUCLEAR MEDICINE

Nuclear Therapy with ^{188}Re Based Radiopharmaceuticals in Oncology

K. Liepe¹, L. Lymouris², V.V. Krylov³, T.Yu. Kochetova³

1. Klinikum Frankfurt (Oder), Department of Nuklearmedizin, Frankfurt, Germany.
2. Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.
3. Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: tat_mail@inbox.ru; krylov@mrrc.obninsk.ru.

Abstract

^{188}Re is attractive isotope for therapeutic needs, due to its unique combination of nuclear-physical properties. It is safe for patients, personal and environment due to its relatively short half-life – 17 hours, high energy of β -particles (2.11 MeV) provides required absorbed doses in pathological foci. β -particles can reach tumor cells, because its average range in tissues is 3.1 mm, maximum range is 10.4 mm. ^{188}Re also has its γ -emission of 155 keV which can be registered and used for image acquisition.

Generator produced ^{188}Re is very fitful for inhouse radiopharmacy: half-life of maternity ^{188}W is 69.4 days, so $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator can be used for several months. ^{188}Re obtained from the generator is source of different radiopharmaceuticals.

Radiopharmaceuticals based on ^{188}Re can palliate painful bone metastases, the most common one is ^{188}Re -HEDP. It is used nearly two decades and demonstrated efficacy in reducing of bone pain and good tolerability. There are some investigations revealed that repeated cycles of therapy may have an advantage in overall survival compared with single injection in cases of castration resistant prostate cancer.

There is analogue of ^{188}Re -HEDP in Russia which is demonstrated very similar properties to the original one. New bone seeking radiopharmaceutical, ^{188}Re -zoledronic acid demonstrated preferable pharmacokinetics with relatively low absorbed doses to bone marrow.

^{188}Re -lipidol can be used for radioembolization in cases of hepatocellular carcinoma or liver metastases. This kind of therapy is useful in developing countries with high incidence of hepatocellular carcinoma.

Patches or cream with ^{188}Re is used for brachytherapy of skin cancer or keloids. This kind of non-traumatic procedure is an effective alternative to surgical intervention in sites like ear, nose or genitals.

There are investigations in field of radioligand and peptide receptor therapy with ^{188}Re based radiopharmaceuticals, for example, ^{188}Re -PSMA.

Key words: radionuclide therapy, theranostics, radioembolization, bone metastases, liver cancer, skin cancer, ^{188}Re , $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.Е. Тюрин

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ,
Москва. E-mail: igortyurin@gmail.com.

Реферат

Представлены результаты анализа состояния службы лучевой диагностики Минздрава РФ за 2010–2016 гг. в отношении кадрового и материально-технического обеспечения медицинских организаций государственного и муниципального сектора здравоохранения. Изучены данные о количественном составе и укомплектованности врачами-рентгенологами, радиологами, врачами ультразвуковой диагностики и рентгенолаборантами по материалам Минздрава РФ за 2010–2016 гг. Показано, что численность специалистов в области лучевой диагностики постоянно, хотя и относительно медленно, растет, при этом сохраняется высокий коэффициент совместительства. Увеличивается число аппаратов для лучевой диагностики, возрастает количество проведенных исследований, причем эти тенденции наиболее выражены в ультразвуковой диагностике, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Вместе с тем, не происходит качественного улучшения диагностического процесса, что отражается в низком уровне использования технологий контрастирования при КТ и МРТ, в низкой доле специальных томографических исследований, в том числе сердечно-сосудистой системы методом КТ и области живота методом МРТ. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о необходимости совершенствования кадровой политики в области лучевой диагностики.

Ключевые слова: медицинская визуализация, лучевая диагностика, рентгенодиагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, врачи-рентгенологи, врачи-радиологи, Россия

Лучевая диагностика является важным элементом клинической медицины и одним из наиболее интенсивно развивающихся сегментов современного здравоохранения. Отличительными особенностями лучевой диагностики являются повсеместное внедрение цифровых технологий и информационных ресурсов для хранения и обмена изображениями, опережающее развитие томографических технологий с исключительно высокой разрешающей способностью, интеграция различных направлений лучевых исследований в так называемые гибридные технологии, активный поиск новых методик раннего (своевременного) выявления болезней, интенсивное развитие рентгенохирургических методов визуализации и лечения.

Согласно статистическим данным [1, 2], в 2016 г. в подведомственных Минздраву России медицинских организациях было раз-

вернуто: 5500 рентгенологических кабинетов (отделений); 5014 кабинетов (отделений) ультразвуковой диагностики (УЗД); 3077 флюорографических кабинетов; 1520 маммографических кабинетов; 1177 кабинетов (отделений) рентгеновской компьютерной томографии; 465 кабинетов (отделений) магнитно-резонансной томографии; 119 отделений (лабораторий) радиоизотопной диагностики; 51 радиотерапевтическое и 162 рентгенохирургических отделений (рис. 1).

В структурных подразделениях лучевой диагностики на конец 2016 г. работало 35667 врачей, что составляет немногим больше 5 % от общей численности всего врачебного персонала. Среди специалистов этого направления клинической медицины работает 16611 врачей-рентгенологов (в 2014 г. – 15889), 15083 специалистов по ультразвуковой диагностике (13976),



Рис. 1. Отделения и кабинеты лучевой диагностики и лучевой терапии

Таблица 1

Динамика обеспеченности кадрами отдельных направлений лучевой диагностики

Наименование должности	Число должностей, укомплектованность, совместительство	2010 г.	2012 г.	2014 г.	2016 г.	2010/2016 (+%)
Рентгенолог	Штатных	24 862	26 241	28 432	27 991	11,81
	Занятых	22 842	23 562	25 210	24 745	8,33
	Физических лиц	13 571	14 189	15 889	16 611	22,41
	Укомплектованность, %	91,88	89,79	88,64	88,42	
	Совместительство	1,68	1,66	1,58	1,49	
	Укомплектованность ФЛ, %	54,59	54,07	55,92	59,34	
Врач УЗД	Штатных	22 115	24 506	27 129	27 369	12,35
	Занятых	20564	22 184	24 232	24 326	18,29
	Физических лиц	10698	11 875	13 976	15 083	40,98
	Укомплектованность, %	92,9	90,52	89,32	88,88	
	Совместительство	1,92	1,87	1,73	1,61	
	Укомплектованность ФЛ, %	48,37	48,46	51,51	55,1	
Рентгенолаборанты	Штатных	41530	43 347	46 503	45 878	10,46
	Занятых	39 343	40 340	42 616	41 966	6,74
	Физических лиц	29 045	29 445	31 719	31 949	10,01
	Укомплектованность, %	94,73	93,06	91,64	91,47	
	Совместительство	1,35	1,37	1,34	1,31	
	Укомплектованность ФЛ, %	69,94	67,93	68,21	69,63	

1247 врачей-радиологов (1445), и 1617 врачей по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения (1133) (рис. 2). Достоверно судить о

числе врачей-радиологов не пока представляется возможным, так как эта специальность была разделена в 2012 г. на собственно радиологию



Рис. 2. Кадровая структура врачей в лучевой диагностике, ядерной медицине и радиотерапии

(ядерную медицину) и радиотерапию (лучевую терапию) [2]. Данные о числе специалистов в этой области можно будет оценить после 2019 г., когда большинство врачей этих направлений пройдут процедуру сертификации.

Важные тенденции можно отметить и при сопоставлении данных за последние 6 лет, с 2010 по 2016 гг. (табл. 1). За этот период в медицинских организациях увеличилось число штатных должностей рентгенологов на 11 %, число занятых должностей – на 8 %, и число физических лиц врачей – на 22 %. Укомплектованность штатных должностей физическими лицами увеличилась с 54 до 59 %, коэффициент совместительства уменьшился с 1,68 до 1,49.

К концу 2016 г. численность врачей УЗД составила 15083 человек. За 6 лет, начиная с 2010 г., в медицинских организациях число штатных должностей врачей УЗД увеличилось на 12 %, занятых должностей – на 18 % и, что особенно важно, физических лиц – на 41 %. Такая позитивная динамика привела к определенному снижению показателя совместительства в этой области лучевой диагностики с 1,92 до 1,61.

Эти тенденции уже отмечались в предыдущих исследованиях [4, 5]. Те же данные

свидетельствуют о том, что кадровый дефицит в области лучевой диагностики стал менее выраженным, но по-прежнему сохраняется, особенно в небольших городах с населением до 50 тыс. чел., в сельской местности и в амбулаторно-поликлинических организациях.

Квалификационные категории в области лучевой диагностики имели 46 % врачей-рентгенологов, 41 % врачей ультразвуковой диагностики и 58 % рентгенолаборантов. В динамике отмечается неуклонное снижение доли специалистов, имеющих какую-либо квалификационную категорию.

В 2016 г. было выполнено более 326 млн лучевых исследований, что на 2,5 % больше, чем в 2014 г. (318 млн исследований). Как обычно, в структуре лучевых исследований преобладают диагностические и профилактические рентгенологические исследования (30 % и 24 % соответственно) и ультразвуковые исследования (43 %) (рис. 3). Часть последних в настоящее время также является профилактической, и они проводятся в рамках программ диспансеризации населения. На долю томографических исследований, радионуклидной диагностики и рентгенохирургических вмешательств приходится не более 5 % от всего объема лучевых исследований.

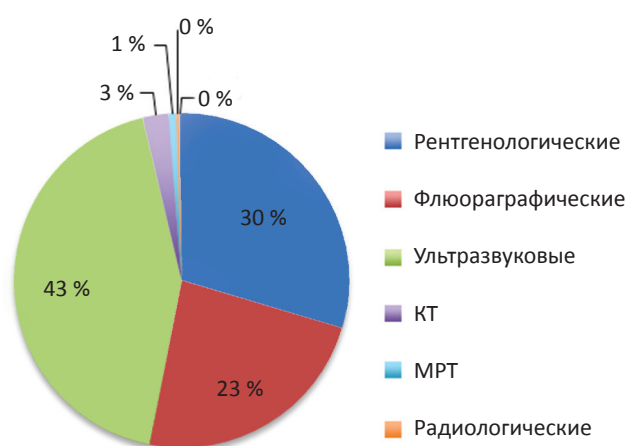


Рис. 3. Структура лучевых исследований в 2016 г. (общее количество 326 млн)

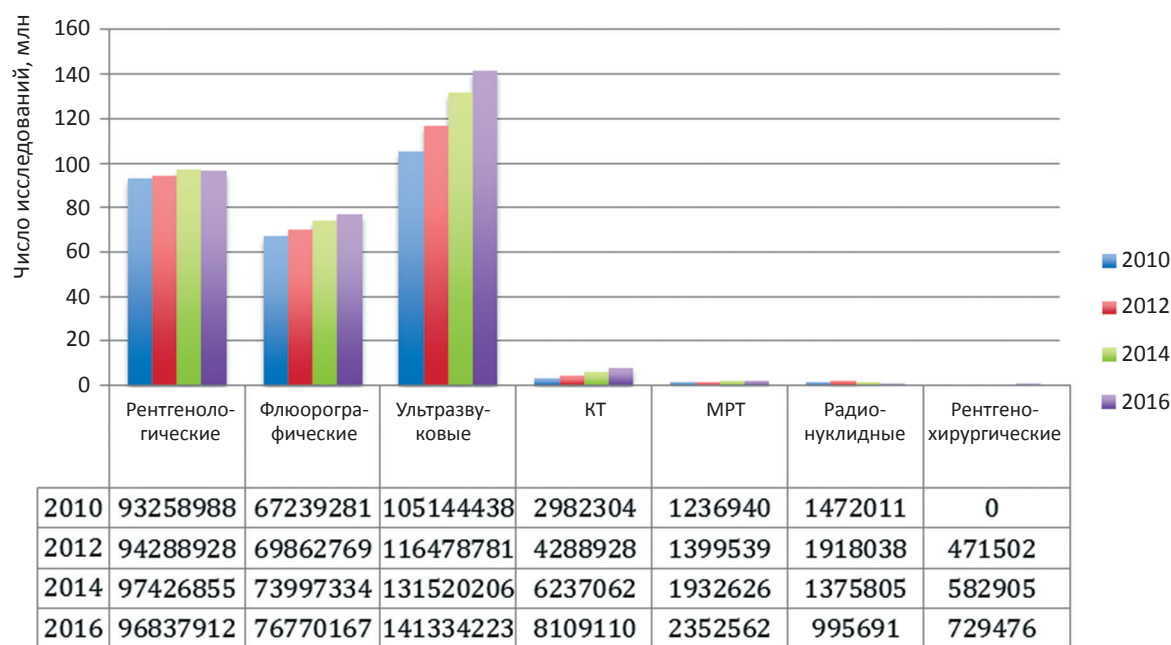


Рис. 4. Динамика лучевых исследований в 2010–2016 гг.

Наиболее интенсивно развивались ультразвуковая диагностика, а также рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансные томография (рис. 4). Впервые за последние 10 лет отмечается уменьшение значений абсолютного числа рентгенологических исследований. Относительно стабильным является число флюорографий органов грудной полости, проводимых в рамках программ диспансеризации населения и борьбы с туберкулезом. Радионуклидные методы диагностики в целом остаются примерно на одном уровне, однако с учетом почти двукратного уменьшения числа исследований *in vitro*, можно констатировать умеренный рост числа диагностических исследований. При этом количество ПЭТ/КТ-исследований увеличилось почти на 20 %.

Такая структура лучевых исследований закономерна не только для отечественного здравоохранения, но и для большинства экономически развитых стран. Она сохраняется на протяжении последних 20 лет и отражает реальные задачи технологий медицинской визуализации на различных этапах оказания медицинской помощи.

При первичной диагностике лучевые методы используются при обращении пациента за медицинской помощью при острых заболеваниях и травмах, в процессе профилактических осмотров и диспансеризации, а также при наблюдении за пациентами с длительно текущими хроническими заболеваниями. Основными задачами диагностики здесь являются разграничение нормы (вариантов нормы) и патологии и характеристика выявленной патологии с использованием наиболее доступных методов визуализации. В большинстве случаев это удастся сделать с помощью рентгенографии и ультразвукового исследования. Поэтому количество рентгеновских и ультразвуковых исследований исчисляется миллионами, их доля в общей структуре лучевых исследований достигает 90 %. В последние годы наметилась отчетливая тенденция шире использовать на этом этапе диагностики рентгеновскую компьютерную томографию. Особенно большое значение эта технология приобретает в неотложной диагностике.

У относительно небольшой части пациентов, доля которых не превышает 10–15 %, выявленные или предполагаемые изменения внутрен-

них органов требуют уточняющей диагностики. Задачей лучевого исследования здесь является не столько выявление патологических изменений, сколько предельно точное определение распространенности процесса, фазы или стадии его развития, степени выраженности функциональных нарушений и, конечно, установление возможности лечения и выбора его вида. На этом этапе доминируют более сложные технологии лучевой диагностики, такие как КТ, МРТ, прямая ангиография, радионуклидная диагностика и ПЭТ. В структуре деятельности специализированных учреждений совокупная доля этих технологий может превышать 20–30 %. Однако в общей структуре лучевых исследований отдельных территорий объем специальных исследований обычно не превышает 5–7 %.

В 2016 г. в медицинских организациях было выполнено 6,2 млн компьютерно-томографических исследований, из которых 5 % сопровождалось внутривенным контрастированием и 14 % – внутривенным болюсным контрастированием (табл. 2). Наиболее частыми областями

исследований были головной мозг (35 %), брюшная полость, забрюшинное пространство и малый таз (23 %), органы грудной полости (20 %). За тот же период времени было проведено почти 2 млн магнитно-резонансных томографий, среди которых преобладали исследования области головного мозга (40 %), а также позвоночника и спинного мозга (30 %) (табл. 3). Следует отметить, что общее число МР-исследований может быть значительно больше, поскольку значительная часть этого оборудования сосредоточена в частных медицинских организациях. Динамичными темпами развивались и рентгенохирургические лечебные и диагностические процедуры (табл. 4).

Сравнение с экономически развитыми странами показывает, что в нашей стране проводится сопоставимое число лучевых исследований на одинаковое число населения. Однако структура этих исследований существенно различается. Доля современных томографических технологий (КТ, МРТ, ОФЭКТ, АГ) ниже в 2–3 раза, в то время как доля ультразвуко-

Таблица 2

Структура исследований в рентгеновской компьютерной томографии

Наименования органов и систем	Всего	Из них	
		с внутривенным контрастированием	с внутривенным болюсным контрастированием
Всего исследований в том числе:	6237062	313833 (5 %)	869428 (14 %)
головного мозга	2170785	96109	91042
челюстно-лицевой области, височных костей	367369	3482	7384
области шеи, гортани и гортаноглотки	81614	6639	21252
органов грудной клетки	1255997	43823	157596
сердца и коронарных сосудов	43941	947	28066
органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, надпочечники)	884219	93095	331761
почек и мочевыводящих путей	296653	39656	111540
органов малого таза	260259	21637	73373
позвоночника (шейный и грудной отделы)	238939	949	3077
позвоночника (поясничный и крестцовый отделы)	328212	1490	1049
суставов, конечностей	157422	1685	4448
прочих органов и систем	151652	4321	38840

Таблица 3

Структура исследований в магнитно-резонансной томографии

Наименование исследований	Всего	Из них с внутривенным контрастированием
Всего выполнено МРТ в том числе:	1932626	229252 (11.8%)
сердечно-сосудистой системы	43984	5636
легких и средостения	1571	381
органов брюшной полости и забрюшинного пространства	102669	24349
органов малого таза	89941	25374
молочной железы	7542	1986
головного мозга	853695	128221
позвоночника и спинного мозга	581901	25757
области «голова-шея»	55348	7535
костей, суставов и мягких тканей	151615	5289
прочих органов и систем	44360	4724
Интервенционные вмешательства под МРТ-контролем	1618	1378

Таблица 4

Рентгенохирургические диагностические исследования и лечебные процедуры

Наименование	Год	Внутрисосудистые		Внесосудистые	
		Диагностические	Лечебные	Диагностические	Лечебные
Рентгенохирургические вмешательства, всего	2016	597251	289144	132225	264958
	2014	476921	226391	105984	188662
	2012	374428	144959	97074	104514

вых исследований почти в 2,5 раза выше. Так, в РФ среднее число КТ-исследований составляет 37 на 1 тыс. населения, в то время как в странах Европейского союза – 96 на 1 тыс. населения. Число МР-исследований в РФ составляет 11 на 1 тыс., а в странах ЕС достигает 46 исследований на 1 тыс. населения. Это отражает длительную нехватку высокотехнологичного томографического оборудования и недостаточно эффективное его использование там, где оно уже установлено [6]. Как следствие, дефицит томографических исследований на этапе уточняющей диагностики компенсируется рутинными рентгенологическими и ультразвуковыми исследованиями.

Позитивные тенденции отмечаются за последние годы в структуре парка диагностиче-

ского оборудования для лучевой диагностики. Прежде всего, это обусловлено реализацией национальных проектов в области здравоохранения и введением в эксплуатацию большого количества нового оборудования. Однако эти процессы имеют существенные различия по отдельным технологиям. Так, в традиционной рентгенодиагностике происходит постепенная замена устаревшего аналогового оборудования на новое, как правило, цифровое. Если в целом по рентгенодиагностике оно составляет 20 %, то в части рентгенографии органов грудной полости достигает 80 %. В отличие от этого, общее число ультразвуковых аппаратов за истекшие полтора десятилетия увеличилось в 2,5 раза и практически сравнялось с числом рентгеновских аппаратов.

Аналогичная тенденция характерна и для рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Число аппаратов для КТ только за последние два года увеличилось на 10 %, а аппаратов для МРТ – на 4 %. Аналогичная тенденция наблюдается и в радионуклидной диагностике, что привело к заметному росту современных радиологических исследований, таких как ОФЭКТ, в том числе и в сочетании с КТ, а также ПЭТ/КТ. Несмотря на появление большого числа новых приборов, в медицинских организациях по-прежнему отмечается недостаточная оснащенность медицинским оборудованием. Так, в странах ЕС среднее число КТ-аппаратов на 1 млн населения достигает 20, в то время как в нашей стране только 11. Число МРТ-сканеров составляет в среднем 10 на 1 млн жителей, в нашей стране этот показатель не превышает 4 единиц [7]. Поэтому процесс модернизации не может считаться законченным, особенно применительно к региональным медицинским организациям среднего уровня.

Существенно изменилась структура парка оборудования для лучевой диагностики (табл. 5). Так, среди общего числа КТ-аппаратов (1871 ед.) 44 % составляют 16-срезовые томографы и 21 % – 64-срезовые аппараты. На долю

односрезовых и пошаговых аппаратов сегодня приходится только 18 % оборудования, и это в 2 раза меньше, чем в 2010 г. Аналогичная ситуация складывается и в области магнитного резонанса, где приборы (общее количество 663 единицы) с магнитной индукцией в 1,5 Тл составляют почти 70 % всего оборудования.

Очевидно, что быстрый рост числа аппаратов создает не только потенциальные возможности и открывает новые перспективы в лечебно-диагностическом процессе. Введение в эксплуатацию нового оборудования, тем более таком беспрецедентном масштабе, выявило слабые звенья в организации системы здравоохранения. Это – трудности введения в эксплуатацию новых приборов из-за бюрократических барьеров там, где это связано с ионизирующим излучением; поспешная и не отвечающая технологическому уровню оборудования подготовка кадров, в результате чего на новых аппаратах не проводятся сложные диагностические исследования или эти исследования искусственно концентрируются в региональных центрах, в то время как в муниципальных учреждениях это оборудование фактически простаивает. Важнейшим фактором становится полное отсутствие материальной заинтересованности не только персонала, но и самой медицинской

Таблица 5

Рентгеновские компьютерные и магнитно-резонансные томографы

Аппараты	2010 г.	2012 г.	2014 г.	2016 г.
Компьютерные томографы – всего	982	1301	1754	1871
из них: пошаговые	137	103	60	45
спиральные односрезовые	156	130	106	78
спиральные многосрезовые	426	1034	1556	1733
МР томографы – всего	358	597	639	663
в том числе: до 0,5 Тл	163	145	143	121
из них с постоянным магнитом	–	42	66	67
1,0 Тл	30	25	24	20
1,5 Тл	172	249	419	481
3,0 Тл	21	28	32	38

организации в проведении сложных дорогостоящих лучевых исследований. Именно в этом заключается причина их отсутствия в большинстве муниципальных амбулаторно-поликлинических организаций.

Отражением этих негативных тенденций является недостаточный уровень высокотехнологичных томографических исследований. Так, в общей структуре КТ-исследований доля исследований сердца и сосудов не превышает 1,5 %, причем половина этих исследований проводится без внутривенного контрастирования. Только 19 % всех КТ-исследований проводятся с использованием внутривенного контрастирования (табл. 2, 3). Причем даже при исследованиях области живота и таза этот показатель не превышает 50 %, что вообще ставит под сомнение целесообразность такого рода томографических исследований. Вместе с тем, следует отметить, что за последние 6 лет доля контрастированных исследований в компьютерной томографии увеличилась от 14 до 19 %, что, конечно, является позитивным результатом. Несмотря на абсолютное преобладание высокопольных приборов (1,5 Тл), в структуре МРТ-исследований по-прежнему абсолютно доминируют сканирования головного мозга и позвоночника, а на все оставшиеся области приходится не более 20 %. Доля контрастированных МРТ-исследований не превышает 11 % и не имеет тенденции к увеличению за последние 5 лет.

Значительную долю всех лучевых исследований по-прежнему составляют профилактические рентгенологические исследования. В 2016 г. было проведено 74 млн исследований органов грудной полости, причем этот показатель не изменился за последние два года, и 6,3 млн маммографий (6,1 млн в 2014 г.). Важно, что более 80 % всех профилактических рентгенографий легких и почти 30 % всех профилактических маммографий проводятся сегодня на цифровых аппаратах, и это позволяет повысить качество и

информативность самих исследований, использовать преимущества централизованных архивов диагностических изображений и передачу их по телемедицинским сетям. Такой опыт уже накоплен в ряде регионов нашей страны.

Таким образом, лучевая диагностика представляет собой быстро развивающуюся отрасль медицины, в основе которой лежат современные наукоемкие технологии. Значительный объем информации о состоянии внутренних органов, получаемой при использовании современных диагностических технологий, позволяет предельно точно определить характер патологических изменений внутренних органов. Не менее важными являются уникальные возможности выявлять заболевания на доклиническом бессимптомном этапе их течения, а также эффективно лечить значительную их часть с помощью современных методов интервенционной радиологии. Разумное сочетание новых технологий и правильной организации диагностического процесса позволит существенно повысить в ближайшей перспективе эффективность использования интеллектуального и технического потенциала.

Произошедшие за последние годы технологические изменения привели к ускоренному росту числа исследований и постепенному изменению их структуры. Вместе с тем, сохраняется кадровый дефицит, очевидно недостаточно эффективное использование высокотехнологичного оборудования, медленно растет число сложных дорогостоящих диагностических исследований. Для решения этих проблем необходимыми условиями являются совершенствование системы профессиональной подготовки врачей и лаборантов, внедрение новых форм организации диагностических исследований и функционирования диагностических подразделений, внедрение современных стандартов проведения лучевых исследований.

Список литературы

1. Форма 30 «Сведения о медицинской организации» за 2016 г.
2. Здравоохранение в России. 2015. – М. Стат. сб. Росстат. 2015. 174 с.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 декабря 2011 г. № 1644н «О внесении изменений в квалификационные требования к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденного приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 июля 2009 года №415н».
4. Щепин В.О. К вопросу о кадровом обеспечении подразделений лучевой диагностики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. № 5. <http://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-kadrovom-obespechenii-podrazdeleniy-luchevoy-dagnostiki>.
5. Здравоохранение: современное состояние и возможные сценарии развития // Докл. XVIII апр. междунар. науч. конф. по проблемам развития экономики и общества, Москва, 11–14 апр. 2017 г. – М.: ИД Высшей школы экономики. 2017. 54 с.
6. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2014 г. // Вестник рентгенол. и радиол. 2015. № 6. С. 56–63.
7. http://www.oecd-ilibrary.org/fr/social-issues-migration-health/health-equipment/indicator-group/english_2dde6c4b-en (Дата обращения 22.08.2017).

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Radiology in the Russian Federation

I.E. Tyurin

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.
E-mail: igortyurin@gmail.com.

Abstract

The article presents the analytical report of the radiology service in 2010–2016 concerning the employment and logistics of radiological procedures in medical organizations of state and municipal health sector. Studied data based on quantitative composition and staffing radiologists, radiologists, ultrasound specialists and radiographers, the materials of the Ministry of Health for 2010–2016. It is shown that the number of specialists in the field of radiological diagnostics is constantly slowly growing, however there is a high percentage of part-time. Increases number of instruments for medical imaging, a growing amount of research being conducted, with the most pronounced of these trends in ultrasound diagnostics, x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. However, a qualitative improvement of the diagnostic process, which is reflected in the low level of contrast enhancement in CT and MRI, a low share of a special tomographic imaging including cardiovascular CT and abdominal MRI. The results of the study indicate the necessity of improvement of personnel policy in the field of the medical imaging.

Key words: *medical imaging, radiological diagnostics, diagnostic radiology, computed tomography, magnetic resonance imaging, radiologist, Russia*

РОЛЬ КАРДИОСИНХРОНИЗИРОВАННОЙ КТ-АНГИОГРАФИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.И. Зяблова¹, В.А. Порханов¹, В.Е. Сеницын²

1. Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар. E-mail: elenazyablova@inbox.ru.
2. Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва.

Реферат

Согласно традиционному алгоритму в предоперационное обследование больных центральным раком легкого (ЦРЛ) входит КТ-ангиография грудной клетки. Использование кардиосинхронизации позволяет получать дополнительную информацию о состоянии коронарных артерий (КА). Оценка атеросклеротического поражения КА при помощи КТ-ангиографии с кардиосинхронизацией положительно влияет на тактику лечения больных ЦРЛ.

Ключевые слова: *центральный рак легкого, атеросклероз коронарных артерий, КТ-ангиография, кардиосинхронизация*

Введение

Согласно статистическим данным, одной из существенных проблем в хирургии является значительная частота летальности и послеоперационных осложнений, достигающая при длительных и обширных оперативных вмешательствах 12–27,5 %, а у пожилых пациентов – до 40 %. Частота осложнений после радикальных операций на органах грудной клетки составляет 16–60 %, а летальность – более 11,2 %. Характер и особенности торакальной операции напрямую влияют на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в интра- и послеоперационных периодах [1].

Главными причинами послеоперационных осложнений и летальных исходов являются кардиореспираторные нарушения, а среди кардиальных осложнений в большинстве случаев лидируют нарушения ритма сердца и ишемия миокарда [2].

Лечение центрального рака легкого (ЦРЛ) напрямую зависит от локализации первичной опухоли, от его распространенности, а также от

наличия сопутствующих заболеваний как врожденных, так и приобретенных [3]. Согласно литературным данным, у больных раком легкого наиболее высок риск атеросклероза коронарных артерий (КА) и событий, связанных с ним [4]. В отечественной литературе отсутствуют данные о примерном числе таких пациентов, тогда как, например, в США их около 7 млн [5].

Оценка риска кардиоваскулярных осложнений перед выполнением некардиальных операций является серьезной клинической проблемой, однако число публикаций по оценке риска кардиоваскулярных осложнений перед выполнением операций у пациентов с ЦРЛ с помощью рентгеновской КТ весьма ограничено. Существующий предоперационный алгоритм обследования основан на клинической оценке риска и выполнении неинвазивных стресс-тестов, однако он часто не позволяет выявить пациентов с бессимптомным поражением КА [6, 7]. Дискуссионными остаются также ответы на вопросы, которые относятся к оценке и коррекции риска при выполнении тех сосудистых

операций, которые сочетаются с коронарным атеросклерозом [6, 8, 9].

Использование протоколов КТ-ангиографии грудной клетки с кардиосинхронизацией значительно увеличивает возможности оценки состояния КА у пациентов с ЦРЛ. До настоящего времени диагностическая эффективность КТ-ангиографии с кардиосинхронизацией у пациентов с ЦРЛ подробно не анализировалась.

Целью данного исследования являлось определение клинического значения КТ-ангиографии с кардиосинхронизацией для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза у больных ЦРЛ.

Материал и методы

Исследование проводилось в период с октября 2007 г. по ноябрь 2017 г. В исследование включали амбулаторных пациентов, а также пациентов торакального хирургического отделения № 1 НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава РФ с установленным диагнозом «центральный немелкоклеточный рак легкого».

Всем пациентам проводилась КТ грудной клетки, живота и головы с контрастным усилением. Для планирования хирургического лечения КТ грудной клетки с контрастированием проводилась по протоколу КТ-ангиографии.

Пациентов разделили на две группы. В группу сравнения вошли пациенты, которым выполнялась КТ-ангиография грудной клетки традиционным способом, тогда как в исследуемой группе пациентов КТ-ангиография грудной клетки выполнялась с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией.

По полученным изображениям у всех больных особое внимание уделяли болезням сосудов, не связанным с раком: диагностика вариантов и аномалий развития, а также приобретенных заболеваний, таких как атеросклероз,

неопухолевый тромбоз, ТЭЛА, аневризма и диссекция грудной аорты.

Пациентам исследуемой группы, у которых по результатам КТ-ангиографии были обнаружены стенозы КА более 50 %, была выполнена селективная коронарография. Результаты, полученные при КТ-ангиографии с ЭКГ-синхронизацией, сравнивались с результатами селективной коронарографии. В качестве «золотого стандарта» использовались данные инвазивной КТ-ангиографии.

В группу сравнения вошло 85 пациентов, среди которых у 52 человек при КТ грудной клетки выявились признаки коронарного атеросклероза в виде кальцинированных бляшек. У пациентов группы сравнения из-за артефактов движения сердца и слабого контрастирования КА оценить было невозможно, качество изображений всех сегментов КА было признано непригодным для анализа.

В исследуемую группу вошло 100 человек с диагнозом ЦРЛ. Группу составили 93 мужчины (от 40 до 77 лет) и 7 женщин (от 46 до 78 лет). У всех мужчин и у одной женщины установлен стаж курения, 5 женщин были пассивными курильщицами.

В исследуемой группе у 27 пациентов опухолевый процесс был запущен (T_4), у них по данным КТ имелись признаки инвазии в средостение, сердце, магистральные сосуды, пищевод; метастазы обнаружены у 13 пациентов. В группе сравнения стадия T_4 имела место у 21 пациента, у 8 пациентов по данным КТ определялись метастазы.

Коронарный атеросклероз в виде кальцинированных бляшек по данным мультиспиральной компьютерной томографии без контрастного усиления был обнаружен у 75 пациентов исследуемой группы, из них клинические проявления ИБС имели лишь 29 человек.

В исследуемой группе также анализировались проксимальные и средние сегменты КА.

Всего было изучено 700 сегментов. По причине плохого контрастирования, выраженного кальциноза и артефактов движения из анализа было исключено 39 сегментов. Изображения оставшихся 661 сегментов были хорошего качества, достаточного для оценки стеноза (рис. 1).

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе из 700 сегментов КА лишь в 189 сегментах отсутствовали проявления атеросклероза (атеросклеротические бляшки). Среди тех сегментов, которые были включены в анализ (661 сегмент), по данным КТ-ангиографии с синхронизацией, в 154 сегментах имелся стеноз менее 50 %, в 55 сегментах определялся стеноз более 50 %. Характеристика атеросклеротического поражения сегментов КА в исследуемой группе представлена на рис. 1.

По данным КТ-ангиографии с ЭКГ-синхронизацией, у 32 пациентов были найдены стенозы более 50 %. Всем этим пациентам была рекомендована селективная коронарография.

В дальнейшем в течение 7 дней 32 пациентам выполнялась селективная КАГ. По данным КТ-ангиографии, обнаружено 38 сегментов со

стенозами более 50 %. С помощью селективной коронарографии стенозы подтверждены в 35 сегментах. После проведения коронарографии было стентировано 10 сегментов (9 пациентов). Одному пациенту была выполнена симультанная операция – лобэктомия, маммарокоронарное шунтирование к передней нисходящей артерии и аутовенозное шунтирование к правой коронарной артерии. Остальным пациентам реваскуляризация по разным причинам не проводилась.

Среди случаев неопухолевого поражения сосудов в обеих группах чаще всего встречались атеросклероз аорты и коронарный атеросклероз, среди других сосудистых «находок» были следующие: варианты развития дуги аорты, варианты развития системных вен, аномалии развития сосудов. Распределение неопухолевых поражений сосудов у пациентов обеих групп представлено на рис. 2.

Прежде всего, проводилась оценка качества изображения КА. Изображения КА пациентов группы сравнения были плохого качества и не подлежали объективной оценке (364 сегмента), у пациентов исследуемой группы из анализа было исключено 39 сегментов.

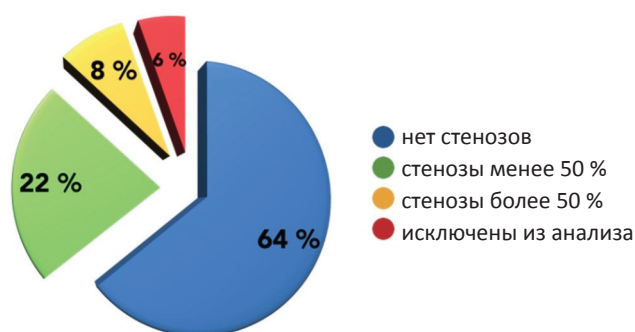


Рис. 1. Характеристика атеросклеротического поражения сегментов КА исследуемой группы, включенных в исследование, по результатам КТ-ангиографии с ЭКГ-синхронизацией

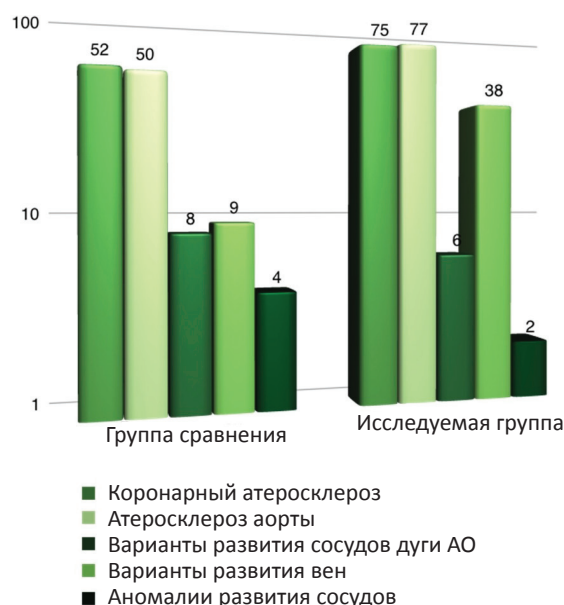


Рис. 2. Частота встречаемости и виды неопухолевых поражений сосудов у исследованных пациентов

Оценка чувствительности и специфичности КТ-ангиографии КА по сравнению с коронарографией проводилась по принципам проспективного исследования серии случаев (case series study).

У каждого пациента оценивали только 7 сегментов: ствол левой коронарной артерии, проксимальный и средний сегменты передней нисходящей артерии, проксимальный и средний сегменты огибающей артерии, а также проксимальный и средний сегменты правой КА.

Для каждой КА отдельно были построены различные реконструкции. Состояние каждого из семи анализируемых сегментов КА было оценено и разделено на две категории: стеноз более 50 % или стеноз менее 50 %.

Пациентам обеих групп, кроме определения распространенности ЦРЛ, проводилась оценка состояния сосудов грудной клетки (аномалии, варианты развития, различные заболевания), в том числе КА (наличие атеросклеротических бляшек и оценка стеноза проксимальных и средних сегментов).

В группе сравнения из 85 пациентов при проведении КТ-ангиографии у 52 пациентов был выявлен атеросклероз КА, у 50 – грудной аорты, в 9 случаях были выявлены варианты развития системных и легочных вен, в 8 случаях – варианты развития сосудов дуги аорты, в 4 случаях – врожденные сосудистые аномалии сосудов легких. Выявленные изменения в 3 слу-

чаях имели клиническое значение на дооперационном этапе и повлияли на тактику лечения пациентов (рис. 3).

В исследуемой группе пациентов у 75 пациентов был выявлен коронарный атеросклероз, у 77 пациентов – атеросклероз аорты и ее ветвей, у 6 – варианты развития сосудов дуги аорты, у 38 – варианты развития системных и легочных вен, у 1 – врожденная аномалия развития сосудов легких. Из-за гемодинамически значимого атеросклеротического поражения КА, 20 пациентам было отказано в оперативном вмешательстве, 9 пациентам установлены стенты, 1 пациенту выполнена симультанная операция – нижняя лобэктомия с аортокоронарным и маммарокоронарным шунтированием.

Всего у пациентов обеих групп был проанализировано 1064 сегмента КА: 364 сегмента у пациентов группы сравнения и 700 сегментов у пациентов исследуемой группы.

Из анализа были исключены все 364 сегмента, проанализированные в группе сравнения, и 39 сегментов в исследуемой группе по причине плохого качества изображений КА.

Атеросклеротические (кальцинированные) бляшки в коронарных артериях обнаружены у 52 пациентов группы сравнения, в исследуемой группе у 75 человек имелись признаки коронарного атеросклероза.

По данным КТ-ангиографии, в исследуемой группе у 32 пациентов из 100, среди 700 проана-

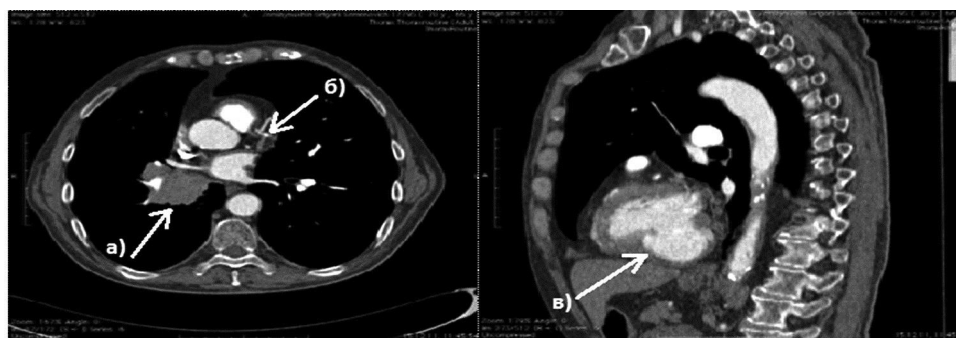


Рис. 3. КТ-ангиография без кардиосинхронизации. Мужчина, 66 лет. Центральный рак правого легкого (а). Атеросклероз КА (б). Постинфарктная аневризма левого желудочка (в)

лизированных сегментов было обнаружено 62 с гемодинамически значимыми стенозами более 50 %. Этим пациентам была рекомендована селективная КАГ.

Сравнение полученных результатов проводилось между пациентами, которым были выполнены КТ-ангиография с ретроспективной ЭКГ синхронизацией и селективная КАГ, по 224 сегментам, причем из них 10 сегментов исключено из-за плохого качества изображений.

По данным КТ-ангиографии, среди обследованных 32 пациентов в 114 сегментах КА имелись проявления коронарного атеросклероза: 66 сегментов со стенозами до 50 %, 38 сегментов со стенозами более 50 %, в 110 сегментах не было стенозов. Распространенность атеросклеротических изменений составила 53 %, распространенность значимых стенозов – 18 % (рис. 4).

По данным коронарографии, проявления атеросклероза КА были выявлены в 97 из 214 сегментах (распространенность атеросклеротических изменений составила 45 %), гемодинамически значимые стенозы КА были

обнаружены в 31 из 214 сегментов (распространенность стенозов составила 14 %). По данным КТ-ангиографии выявлено 104 сегмента с атеросклеротическими бляшками (распространенность 49 %).

Для изучения значения КТ-ангиографии грудной клетки с ЭКГ синхронизацией была проанализирована диагностическая точность КТ отдельно по основным КА. Полученные результаты отражены в табл. 1.

Сравнительные данные кардиосинхронизированной КТ-ангиографии и селективной коронарографии по обнаружению стенозов в проксимальных и средних сегментах КА представлены на рис. 5.

Использование приложения CARE DOSE на 128-срезовом компьютерном КТ-сканере позволило значительно уменьшить лучевую нагрузку при выполнении КТ-ангиографии с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией. Полученные результаты по эффективным дозам облучения пациентов приведены в табл. 2.

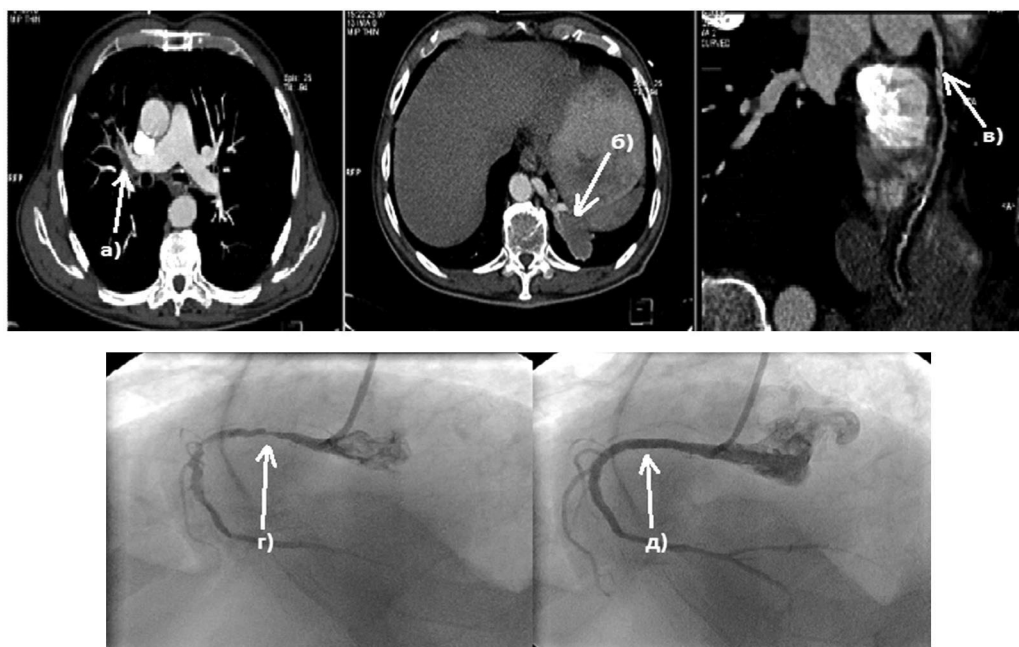


Рис. 4. Кардиосинхронизированная КТ-ангиография. Пациент Л., мужчина 77 лет с центральным раком правого легкого (а). В 10 сегменте левого легкого – внутрилегочная секвестрация (б). Гемодинамически значимый стеноз правой коронарной артерии (в), подтвержденный при селективной коронарографии (г). Состояние после стентирования проксимального сегмента правой коронарной артерии (д)

Таблица 1

**Диагностическое значение КТ-ангиографии в оценке состояния стенозов КА
(анализ по пациентам)**

	Чувствительность, % (ДИ %)	Специфичность, % (ДИ %)	Общая точность, % (ДИ %)	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Нет стенозов	78,12 (61,24–88,98)	96,35 (92,67–98,22)	93,75 (89,78–96,24)	78,13	96,35
Стенозы до 50 %	74,19 (56,75–86,3)	94,84 (90,15–97,36)	91,4 (86,48–94,64)	74,19	94,84
Стенозы более 50 %	84,38 (68,25–93,14)	96 (91,18–98,32)	93,75 (88,88–96,57)	84,38	96,09

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Таблица 2

**Лучевая нагрузка при КТ-ангиографии у пациентов исследуемой группы
на 64-срезовом и 128-срезовом компьютерных томографах**

	Минимальная в группе, мЗв	Максимальная в группе, мЗв	Средняя в группе, мЗв
КТ-ангиография с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией на 64-срезовом КТ-сканере (58 пациентов)	9,35	22,1	14,59
КТ-ангиография с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией на 128-срезовом КТ-сканере (42 пациента)	2,24	14,14	6,12

Таким образом, проведена диагностическая оценка КТ-ангиографии грудной клетки у пациентов с раком легкого в выявлении различной сосудистой патологии, выполненная на группе пациентов (185 человек) с центральным немелкоклеточным раком легкого перед планированием хирургического лечения.

В ходе работы было выявлено, что наиболее информативной методикой, позволяющей оценить не только распространенность ЦРЛ, но и выявить патологические изменения сосудов грудной клетки и КА сердца, является КТ-ангиография с ЭКГ-синхронизацией. Данная методика имеет высокую чувствительность (84 %) и специфичность (96 %) для неинвазивной оценки гемодинамически значимых стенозов проксимальных и средних сегментов КА. Несмотря на ложноположительные результаты,

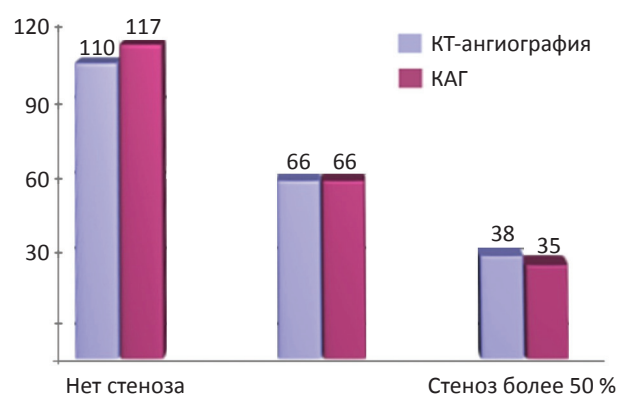


Рис. 5. Оценка степени стеноза КА пациентов исследуемой группы

большая часть стенозов была обнаружена именно методом КТ-ангиографии.

У большинства пациентов с ЦРЛ КТ-ангиография может быть альтернативой инвазивной коронарографии.

У пациентов исследуемой группы, у которых по данным КТ-ангиографии были исключены атеросклеротические поражения КА, и тех, у которых наблюдались стенозы менее 50 %, не возникал острый коронарный синдром на протяжении, как минимум, 1 мес, что еще раз подтверждает высокую прогностическую значимость отрицательного результата.

Количество сегментов КА со стенозами до 50 % было одинаковым по данным инвазивной и неинвазивной методик.

По данным КТ-ангиографии, в 38 сегментах КА определялись стенозы более 50 %, из них 3 случая оказались ложноположительными, *p*-критерий Стьюдента при этом составил 0,617. Статистически значимой разницы абсолютных и относительных частот в оценке степени стеноза КА не наблюдалось.

Данные КТ-ангиографии в исследуемой группе повлияли на выбор лечения у 30 % пациентов: 20 пациентам было отказано в оперативном лечении ЦРЛ и предложены другие методы – химиотерапия и лучевая терапия; 9 пациентам было стентировано 10 сегментов КА, одному пациенту было выполнена симультанная операция – лобэктомия с аорто-коронарным шунтированием.

Кроме атеросклеротического поражения КА, у пациентов обеих групп были выявлены и другие виды неопухолевого поражения сосудов. В группе сравнения они повлияли на выбор лечения в 4 % случаев.

Выводы

1. У больных ЦРЛ дополнение стандартного протокола томографического исследования грудной клетки КТ-ангиографией с ЭКГ-кардиосинхронизацией позволяет во время одного и того же исследования получить информацию как о стадии основного заболевания, так и о сопутствующей сердечно-сосудистой

патологии, имеющей важное диагностическое значение.

2. Добавление к стандартному протоколу томографического обследования методом КТ-ангиографии всей грудной клетки с ЭКГ-кардиосинхронизацией не приводит к значимому увеличению лучевой нагрузки на пациента и количество введенного контрастного препарата, а использование низкодозных протоколов (Care Dose и Care kV в данном исследовании) позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на пациентов (в среднем с 14,6 до 6 мЗв) без снижения качества диагностической информации.

3. У больных ЦРЛ наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, выявляемой при КТ, является атеросклероз коронарных артерий (75 %) и атеросклероз аорты (77 %).

4. Чувствительность и специфичность КТ-ангиографии для выявления гемодинамически значимых стенозов КА (более 50 %) в проксимальных и средних сегментах (в сравнении с инвазивной коронарографией) составляют 84 и 96 % соответственно.

5. КТ-ангиография при обследовании больных с ЦРЛ обладает высокой прогностической ценностью отрицательного результата (96 %), что позволяет при обследовании данной категории пациентов исключить значимые атеросклеротическое поражение коронарных артерий и избежать проведения инвазивной коронарографии и других дополнительных методов обследования.

6. Диагностика гемодинамически значимого поражения коронарных артерий при КТ-ангиографии грудной клетки с кардиосинхронизацией может оказать значимое влияние на тактику ведения пациентов с ЦРЛ. После выполнения КТ-ангиографии тактика лечения и дооперационного ведения пациентов была изменена в 30 % случаев.

Список литературы

1. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. Учебное пособие. – СПб.: КультИнформПресс. 2015. 28 с.
2. Бунятян А.А., Мизиков В.М. Анестезиология: национальное руководство. – М.: ТЭОТАР-Медиа. 2011. 1104 с.
3. Зяблова Е.И., Порханов В.А., Синицын В.Е. Случайные сосудистые находки, выявляемые при проведении КТ-ангиографии у пациентов с центральным раком легкого // Радиология-практика. 2017. № 2. С. 14–22.
4. Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шария М.А. и соавт. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке атеросклероза коронарных артерий // Вестник рентгенол. и радиол. 2015. № 4. С. 101–110.
5. Whitlock M.C., Yeboah J., Burke G.L., et al. Cancer and its association with the development of coronary artery calcification: an assessment from the multi-ethnic study of atherosclerosis // J. Amer. Heart Assoc. 2015. Vol. 4. P. 4–11.
6. Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. и соавт. Оценка и коррекция периоперационного риска сердечно-сосудистых осложнений при некардинальных операциях // Кардиология. 2012. № 5. С. 77–87.
7. Тарбаева Н.В., Кармазановский Г.Г., Коростелев А.Н. Мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография: возможности применения в клинической практике // Поликлиника. 2013. № 1. С. 70–74.
8. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 1503–1516.
9. Fischer C., Hulten E., Belur P. et al. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: A meta-analysis // J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. 2013. Vol. 7. P. 256–266.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Role of ECG-Synchronized Pulmonary CT-angiography in Patients with Centrally Located Lung Cancer

E.I. Zyablova¹, V.A. Porkhanov¹, V.E. Sinitsin²

1. Research Institute – S.V. Ochapovskiy Krasnodar Regional Hospital №1, Krasnodar, Russia.
E-mail: elenazyablova@inbox.ru.

2. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Abstract

Traditionally, pulmonary CT-angiography is a part of preoperative assessment of patients with centrally located lung cancer. ECG-synchronized CT-angiography allows to assess coronary arteries in such patients. Evaluation of coronary arteries with atherosclerotic changes by ECG-synchronized CT-angiography influences the management of patients with centrally located lung cancer.

Key words: lung cancer, atherosclerosis of coronary arteries, CT-angiography, ECG-synchronization

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛАСТОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

В.С. Кряжева, М.А. Чекалова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва. E-mail: salvaje2005@yandex.ru.

Реферат

Цель: Оценить возможности применения современных ультразвуковых технологий (эластографии, эластометрии, скорости сдвиговой волны) в оценке эффективности лучевой терапии у больных раком шейки матки.

Материал и методы: Для реализации поставленной цели проанализированы результаты обследования 96 пациенток с диагнозом рака шейки матки после проведенной лучевой терапии. В качестве основного метода диагностики использовано ультразвуковое исследование с применением современных ультразвуковых технологий.

Результаты: При прогрессировании рака шейки матки на сроке 6 мес и более от окончания лечения статистически значимым ($p < 0,05$) признаком установлен V эластотип. При количественной эластографии для прогрессирования заболевания через 1 год после лечения характерно повышение коэффициента жесткости (КЖ) в два раза по сравнению с неизменной шейкой матки, и его среднее значение составило $2,1 \pm 0,1$. Для полного лечебного эффекта через 1 год характерны IV эластотип при эластографии и КЖ $1,1 \pm 0,1$. Для метастатически измененных лимфатических узлов скорость сдвиговой волны составила $2,9 \pm 0,2$ м/с, для гиперплазированных лимфатических узлов – $1,3 \pm 0,1$ м/с.

Ключевые слова: рак шейки матки, ультразвуковое исследование, эластография, коэффициент жесткости, скорость сдвиговой волны, лучевая терапия, оценка эффективности

Введение

Распространенность рака шейки матки (РШМ) за последние годы значительно возросла, данное заболевание является основной причиной смерти от онкогинекологической патологии в мире. РШМ занимает второе ранговое место в структуре онкогинекологической патологии и пятое ранговое место в структуре всех опухолей у женщин [1]. Ежегодно в мире регистрируют 528 тыс. больных РШМ и 266 тыс. умерших от этого заболевания. Настораживает прирост заболеваемости РШМ в России с 12,4 тыс. на 100 тыс. женского населения в 1989 г. до 15,1 на 100 тыс. в 2015 г. (8,26 %) [2]. За десятилетний период (2005–2015 гг.) наблюдается рост показателя активного выявления РШМ на 28,3 % (показатель 2015 г. составил 37,4 %), выявления в I–II стадии на 7,6 % (63,9 %), а также снижение показателя выявления пациенток

РШМ III стадии на 12,4 % (25,2 %), IV стадии – на 8,7 % (9,4 %) [3].

Общий стандартизованный показатель смертности от РШМ с 1989 по 2014 гг. существенно не изменился. Величина показателя колебалась в пределах 5,1–5,2. При этом «грубый» показатель смертности от РШМ в возрастной группе 15–29 лет с 1994 г. вырос с 0,4 до 0,9 на 100 тыс. женского населения, 30–44 лет – с 4,7 до 8,0; 45–59 лет – с 10,8 до 12,9. Максимальный уровень смертности от РШМ (стандартизованный показатель) наблюдался в 2015 г. в Республике Бурятия (12,5), Магаданской области (11,9), республиках Тыва (9,4), Алтай (9,0), Забайкальском крае [4, 5]. На конец 2015 г. под динамическим наблюдением в онкологических учреждениях России находились 174822 больных РШМ, из них 65,3 % – 5 лет и более [3].

Основной причиной смерти пациенток РШМ IIB–IV стадий являются рецидивы и ме-

тастазы опухоли, чаще всего с поражением тазовых и поясничных лимфатических узлов.

В крупном мета-анализе Kim T.H. et al., включающем 1322 пациентки, показано, что наиболее частыми являются регионарные рецидивы и отдаленные метастазы (59,5 %), тогда как локорегионарные (21,5 %) и параметральные рецидивы (10,7 %) встречаются реже, при этом отмечено, что 5-летняя выживаемость в группе с отдаленными метастазами и рецидивами наиболее низкая по сравнению с другими группами, составляя 12,6 % [6].

За последнее время в ультразвуковой диагностике появляется все больше новых дополнительных диагностических методик, направленных на повышение качества и информативности изображений. Одной из таких методик является эластография, позволяющая оценить эластичность тканей путем «ультразвуковой пальпации», то есть исследовать жесткость ткани в режиме реального времени неинвазивным способом [7].

По данным Зубарева А.В. и соавт., высокая жесткость новообразования рассматривается как показатель его злокачественности [8]. Именно этот принцип положен в основу нового ультразвуковой методики – эластографии, когда с помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии датчиком можно определить степень деформации ткани органа. Врач получает информацию о характере исследуемой патологической ткани, выделяя на изображении определенным цветом более жесткие участки [8].

По данным Чуркиной С.О., включение в комплексное УЗИ эластографии при диагностике злокачественных опухолей матки достоверно повышает чувствительность метода с 74 до 92 %, специфичность – с 94 до 98 %, точность – с 89 до 96 %, прогностичность положительного результата – с 83 до 95 %, прогностичность отрицательного результата – с 90 до 96 % [9].

В исследовании Бариновой Е.В. и соавт. при эластографии преобладающий тип эластограммы у больных РШМ – V эластотип с преимуществен-

но синим цветом картирования, в более редких наблюдениях опухоль картировалась IV эластотипом, средний коэффициент жесткости (КЖ) в опухоли шейки матки составил 8,97. Авторы отмечают значительную вариабельность показателей от 2,5 до 56,0, что, по их мнению, может зависеть от размеров, варианта роста и от выраженности некротических изменений в опухоли [10].

Гажонова В.Е. и соавт. считают, что включение эластографии в комплексное ультразвуковое исследование значительно повышает его информативность в диагностике рака эндометрия, при этом чувствительность метода составила 87,8 %, специфичность – 86,9 % [11].

В исследовании Бакай О.А. и соавт., включающим 87 пациентов с патологией шейки матки, показано, что при эластографии чувствительность обнаружения инвазии опухоли в параметральную клетчатку составляла 91,4 %, специфичность – 96,2 %, точность – 93,5 %, при инвазии в стенки влагалища показатели были 83,3, 88,4 и 85,4 % соответственно, а при переходе на тело матки – 85,3, 95,2, 88,7 % соответственно [12].

В зарубежных источниках также приводятся данные о высокой информативности эластографии и эластометрии. В исследовании Lu R. et al. о возможностях эластометрии в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований шейки матки показано, что КЖ варьировал в пределах 4,85–8,91, а чувствительность, специфичность и информативность составили 90,9, 90,0 и 90,5 % соответственно [13].

По данным японских авторов Mabuchi F. et al. (2015), КЖ в опухолевой ткани значительно выше, чем в нормальной, и в среднем составил 3,4. При этом после проведенной лучевой терапии отмечено снижение до уровня нормальной ткани (около 1,0), а при остаточной опухоли данный коэффициент не изменялся [14].

Xu Y. et al. (2017) оценивали динамику КЖ у больных (47 наблюдений) РШМ при первичном обращении, в процессе ХЛТ и сразу после лечения. По результатам исследования достовер-

но получено, что для опухоли шейки матки до начала лечения КЖ составил 3,92 – 4,14, а при полном ответе на проведенное лечение КЖ снизился до 0,96 – 1,1, что соответствует неизменной ткани [15].

Несмотря на то, что отдельные исследования указывают на эффективность современных технологий диагностики, отсутствуют сведения, при каких ситуациях применение их наиболее информативно, или, наоборот, нецелесообразно из-за имеющихся пределов метода. Иными словами, существует потребность формирования алгоритма использования современных ультразвуковых методик для достижения оптимального результата при оценке эффективности проводимой терапии РШМ и выявления прогрессирования заболевания.

Материал и методы

В исследование включено 96 пациенток с диагнозом РШМ, которым проведены сочетанная лучевая терапия (СЛТ) или химиолучевая терапия (ХЛТ). Выделены две группы: группу 1 составили 37 (38,5 %) пациенток с прогрессированием (рецидивы, метастазы и неизлеченность) РШМ. В группу 2 включили 59 (61,4 %) пациенток с полным лечебным эффектом от проведенной терапии, находящихся в ремиссии более 6 мес.

Возраст пациенток с диагнозом РШМ варьировал от 28 лет до 79 лет, средний возраст составил $47,0 \pm 1,9$ лет.

При гистологическом исследовании у пациенток с диагнозом РШМ в половине наблюде-

ний диагностирован плоскоклеточный неороговевающий РШМ – 47 (48,9 %).

Пациентки были распределены по стадиям опухолевого процесса согласно международным классификациям TNM (2009 г.) и FIGO (2009 г.) В обеих группах (основной и контрольной) с диагнозом РШМ наиболее часто установлена T_{3b} (IIIB) стадия заболевания.

Преобладающее большинство пациенток ($n = 86$) получили первичное лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, остальные 10 пациенток – по месту жительства. Варианты проведенной лучевой терапии представлены в табл. 1.

По данным табл. 1 можно видеть, что в обеих группах с примерно одинаковой частотой проведены как сочетанная лучевая терапия, так и химиолучевое лечение.

Оценку ответа опухоли на лучевое и химиолучевое лечение проводили по критериям эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST 1.1 (от англ. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), пересмотренную и дополненную в 2009 г. (Persijn V., Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem K.):

- полная ремиссия (CR) – исчезновение всех очагов за срок не менее 4 нед при отсутствии появления новых;
- частичный ответ (PR) – уменьшение очагов на 30 % и более (положительная динамика) за срок не менее 4 нед при условии отсутствии признаков появления новых метастазов;
- стабилизация – не определяется уменьшение очагов или увеличение, которое можно оценить как прогрессирование;

Таблица 1

Распределение пациенток в группах 1 и 2 с диагнозом рак шейки матки в зависимости от варианта проведенного лечения ($n = 96$)

Вариант лечения	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
Сочетанная лучевая терапия	16	43,9	27	45,8
Химиолучевая терапия	21	56,1	31	54,2
Всего	37	100	59	100

Таблица 2

**Результаты качественной эластографии в группах больных 1 и 2
с диагнозом рака шейки матки, %**

Время	Группа 1					Группа 2				
ЭГ	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
До лечения					100					100
1 мес										100
3 мес									13,5	86,5
6 мес				12,5	87,5				41,1	58,9
1 год					87,5				55,7	44,3
1,5 года					85,6			5,5	51,9	42,6
2 года									59,3	40,7
3 года									58,8	41,2

– прогрессирование – увеличение на 20 % прежних очагов или появление новых.

Обследование пациенток с целью оценки эффективности проведенной терапии проводили в сроках один месяц, три месяца, шесть месяцев, один год, 1,5 года, 2 года и более лет после лечения.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на аппаратах фирмы Siemens S2000, Toshiba Aplio, Hitachi Ascendus, Hitachi Arietta V70 с программным обеспечением для проведения эластографии и эластометрии, цветного и энергетического доплеровского картирования.

У 75 пациенток стандартное ультразвуковое исследование в серошкальном режиме дополнено компрессионной эластографией (КЭГ). КЖ определяли в 45 % наблюдений, что связано с использованием ретроспективных данных, где описанные выше измерения не были проведены. Скорость сдвиговой волны (ССВ) была проанализирована на примере 8 наблюдений в поверхностно расположенных лимфатических узлах.

Результаты и обсуждение

Сопоставлены результаты качественной и количественной эластографии, а также значения ССВ в двух группах: группа 1, включаю-

щая 37 пациенток с прогрессированием РШМ и группа 2, включающая 59 больных, у которых достигнут полный лечебный эффект и находящихся в ремиссии более 6 мес.

Удовлетворительные результаты качественной эластографии в группах 1 и 2 получены у 75 пациенток (табл. 2).

Как представлено в табл. 2, в процессе лечения в группе 2 количество пациенток с V эластотипом (рис. 1) снижается с исходных 100 % до 58,9 % ($p = 0,029$) к 6 месяцам от окончания лечения. К 1 году от окончания лечения в группе 2 отмечен IV эластотип у 55,9 % больных, в то время как в группе 1 – V эластотип в 87,5 %. Важно отметить, что характерным признаком эффективного лечения является наличие IV эластотипа с равномерным картированием стромы шейки матки и миометрия (рис. 2).

В 5,5 % наблюдений через 1,5 года после лечения в группе 2 мы определяли III эластотип (мозаичное картирование).

Количество пациенток с V эластотипом в группе 1 при сроке 6 мес в 2 раза превышает количество пациенток с таким же эластотипом в 2 группе. Аналогичное соотношение сохранилось и при сроке 1,5 года после завершения лечения (при статистически значимых отличиях ($p < 0,05$)).

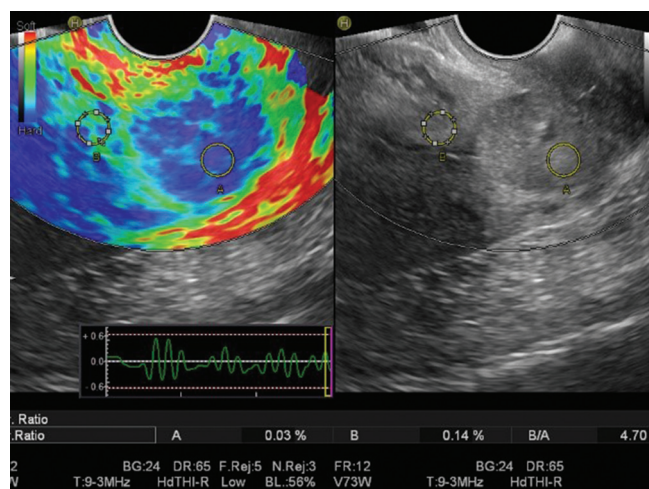


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма качественной эластографии опухоли шейки матки пациентки Д. до начала лечения:
а – V эластотип в опухоли шейки матки

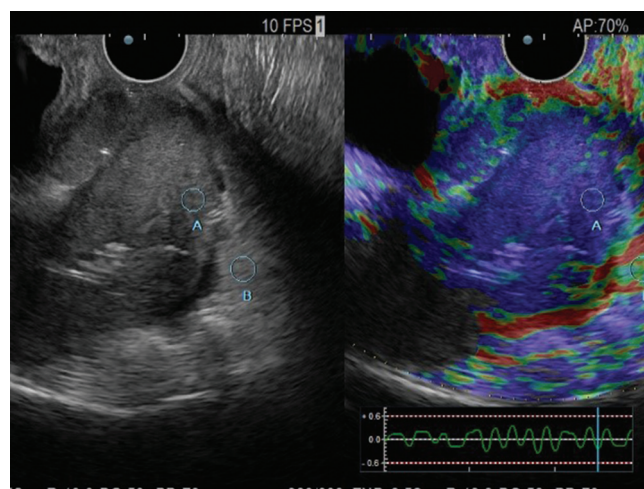


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма качественной эластографии опухоли шейки матки пациентки К. через 1 мес после окончания лечения (стабилизация опухолевого процесса): а – IV эластотип

Для оценки КЖ проведены измерения в зонах интереса, при этом важным признаком было полное окрашивание цветового окна в выделенных зонах. Были сравнены показатели КЖ опухолевой ткани шейки матки, миометрия и прилежащей клетчатки при первичном исследовании и при динамическом контроле. По нашим данным, целесообразно проводить сравнительную оценку между показателями для шейки матки и миометрия, поскольку в течение всего периода наблюдения данной категории больных ткань миометрия по плотности и жесткости остается более стабильной, в отличие от клетчатки, которая в значительной степени подвержена постлучевым изменениям, а также зависит от индивидуальных особенностей пациенток.

Таблица 3

Значение КЖ в тканях при различных локализациях в малом тазу

Локализация измерения	Медиана	Min	Max	Погрешность среднеквадратичная
Миометрий	1,2	0,7	1,5	$\pm 0,3$
Неизменная шейка матки	1,1	0,6	1,7	$\pm 0,2$
Опухоль шейки матки	5,9	3,1	9,8	$\pm 0,8$
Клетчатка	2,7	1,5	3,1	$\pm 0,9$

Как показано в табл. 3, значения КЖ в неизменной шейке матки и миометрии не различаются и варьируют в диапазоне от 0,7 до 1,7, но при наличии опухоли в шейке матки КЖ становится выше в 4–5 раз и среднее его значение составляет $5,9 \pm 0,8$. Следует отметить, что в контрольной группе при установлении IV эластотипа, что обусловлено постлучевым уплотнением ткани, КЖ в неизменной шейке матки и миометрии не превышал 1,7, что свидетельствовало об одинаковой жесткости измеряемых тканей.

При анализе КЖ в динамике в группе 2 при сроке 3 мес от окончания лечения отмечаются значимые отличия по сравнению с исходным показателем, с 6 мес наблюдается тенденция к значимому снижению. В группе 2 прослеживается

Таблица 4

Показатели КЖ в группах больных 1 и 2 с диагнозом рак шейки матки

Время	Группа 1				Группа 2			
	Min	Медиана	Max	Погрешность среднеквадратичная	Min	Медиана	Max	Погрешность среднеквадратичная
До лечения	2,7	5,3	10,4	$\pm 2,1$	3,05	5,9	9,8	$\pm 0,5$
1 мес					3,1	5,6	9,8	$\pm 0,4$
3 мес					0,9	3,6	4,2	$\pm 0,3$
6 мес	1,1	2,0	7,2	$\pm 0,2$	0,9	2,0	6,0	$\pm 0,3$
1 год	1,1	2,1	6,4	$\pm 0,1$	0,7	1,0	1,5	$\pm 0,1$
1,5 года	1,1	1,9	4,9	$\pm 0,1$	0,7	1,0	1,4	$\pm 0,1$
2 года	1,0	3,4	6,2	$\pm 0,1$	0,9	1,1	1,4	$\pm 0,1$

Таблица 5

Значение скорости сдвиговой волны в метастатически измененных и гиперплазированных лимфатических узлах, м/с

ССВ	Медиана	Min	Max	Погрешность среднеквадратичная
Метастазы в л/узлы	2,9	2,8	3,1	$\pm 0,2$
Прилежащая клетчатка	1,2	0,9	1,5	$\pm 0,1$
Гиперплазированные л/узлы	1,3	0,8	1,6	$\pm 0,1$

постепенное снижение КЖ в течение 1 года после лечения, а далее – его стабилизация в случае отсутствия рецидива заболевания. Напротив, при прогрессировании заболевания на сроке 1 год отмечали повышение КЖ в два раза по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

В 8 наблюдениях измерена ССВ в метастатически измененных поверхностных лимфатических узлах, за референсную зону взяты прилежащая клетчатка и гиперплазированные лимфатические узлы с сохраненным анатомическим делением на слои, но с утолщенным корковым слоем. Значения ССВ в анализируемых лимфатических узлах представлены в табл. 5.

По данным табл. 5, значения ССВ в гиперплазированных лимфатических узлах и прилежащей клетчатке не отличаются по величине, в то время как в метастатически измененных лимфатических узлах ССВ в 2 раза выше, а среднее ее значение составило $2,9 \pm 0,2$ м/с.

Выводы

1. При прогрессировании РШМ на сроке 6 мес и более от окончания лечения статистически значимым ($p < 0,05$) признаком установлен V эластотип.
2. При количественной эластографии для прогрессирования заболевания через 1 год после лечения характерно повышение КЖ в два раза по сравнению с неизменной шейкой матки, и его среднее значение составило $2,1 \pm 0,1$.
3. Для полного лечебного эффекта через 1 год характерны IV эластотип при эластографии и КЖ = $1,1 \pm 0,1$.
4. Для метастатически измененных лимфатических узлов скорость сдвиговой волны составила $2,9 \pm 0,2$ м/с, для гиперплазированных лимфатических узлов – $1,3 \pm 0,1$ м/с.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – Мед. информационное агентство. 2012.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. 236 с.
3. Петрова Г.В. Рак шейки матки. Динамика основных статистических показателей // I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016 г., Москва. – М. 2016.
4. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. – М.: БИНОМ. 2016. С. 137–139.
5. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии // Гинекология. 2007. Т. 9. № 1. С. 45–49.
6. Kim T.H., Kim M.H., Kim B.J. et al. Prognostic importance of the site of recurrence in patients with metastatic recurrent cervical cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. Vol. 98. № 5. P. 1124–1131. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.029.
7. Kiss M.Z., Hobson M.A., Varghese T. et al. Frequency dependent complex modulus of the uterus: preliminary results // Phys. Med. Biol. 2006. Vol. 51. № 15. P. 3683–3695.
8. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. Эластография – новый метод поиска рака различных локализаций // Радиология – практика. 2008. № 6. С. 618–621.
9. Чуркина С.О. Возможности соноэластографии в гинекологии. Автореф. дисс.канд. мед. наук. – М. 2011. 27 с.
10. Барина Е.В., Чекалова М.А., Паниченко И.В. Применение соноэластографии как уточняющего метода в диагностике рака шейки матки // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2014. № 4. С. 170–171.
11. Гажонова В.Е., Белозерова И.С., Воронцова Н.А. Соноэластография в диагностике рака эндометрия // Акушерство и гинекология. 2014. № 1. С. 54–58.
12. Bakay O.A., Golovko T.S. Use of elastography for cervical cancer // Exp. Oncol. – 2015. Vol. 37. № 2. P. 139–145.
13. Lu R., Xiao Y., Liu M. et al. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions // J. Ultrasound Med. 2014. Vol. 33. № 4. P. 667–671. DOI: 10.7863/ultra.33.4.667.
14. Mabuchi, S., Sasano T., Kurado H. et al. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results // J. Med. Ultrason (2001). 2015. Vol. 42. № 3. P. 379–385. DOI: 10.1007/s10396-015-0616-6.
15. Xu Y., Zhu L., Liu B. Strain elastography imaging for early detection and prediction of tumor response to concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced cervical cancer: feasibility study // BMC Cancer. 2017. Vol. 17. № 1. P. 427–431. DOI: 10.1186/s12885-017-3411-5.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

The Use of Elastography in the Evaluation of the Effectiveness of Radiation Therapy in Patients with Cervical Cancer

V.S. Kryazheva, M.A. Chekalova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. E-mail: salvaje2005@yandex.ru.

Abstract

Purpose: To assess the possibility of using modern ultrasonic technologies (elastography, elastometry, shear wave) in assessing the effectiveness of radiation therapy in patients with cervical cancer.

Material and methods: To achieve this goal, the results of examination of 96 patients diagnosed with cervical cancer after radiation therapy were analyzed. As the primary diagnostic method used in ultrasonic research with application of modern ultrasonic technology.

Results: With the progression of cervical cancer at the term of 6 months. and more from the end of treatment, statistically significant ($p < 0.05$) a sign installed V elastotype. In quantitative elastography, the progression of the disease in 1 year after treatment is characterized by an increase in the strain ratio twice compared to the unchanged cervix, and its average value was 2.1 ± 0.1 . For a full treatment effect after 1 year characteristic IV elastotype in elastography the strain ratio is 1.1 ± 0.1 . For metastatically altered lymph nodes, the shear wave was 2.9 ± 0.24 m/s, for hyperplastic lymph nodes – 1.3 ± 0.1 m/s.

Key words: cervical cancer, ultrasound imagine, elastography, strain ratio, ultrasound diagnostic, radiation therapy, effectiveness

КОРРЕКЦИЯ МЕТОДАМИ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СТРИКТУР МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

О.И. Охотников^{1,2}, М.В. Яковлева^{1,2}, О.О. Охотников²

1. Курская областная клиническая больница, Курск. E-mail: oleg_okhotnikov@mail.ru.

2. Курский государственный медицинский университет, Курск.

Реферат

Цель: Определить возможность проведения рентгенохирургической коррекции послеоперационных неопухолевых стриктур мочевых путей при оперативном лечении рака предстательной железы и мочевого пузыря.

Материал и методы: Ретроспективному анализу подвергнуты результаты рентгенохирургического лечения 10 пациентов с неопухолевыми локальными нетравматическими стриктурами мочевых путей. В 6 случаях у пациентов были выявлены стриктуры цистоуретроанастомозов, в 3 случаях – стриктуры устьев мочеточника после параастиальной трансуретральной резекции мочевого пузыря, в одном – стриктура илеоуретерального анастомоза после ортотопической илеоцистопластики. Всем больным было выполнено рентгенохирургическое вмешательство – баллонная дилатация стриктур антеградным или ретроградным доступом. Целевым критерием было исчезновение талии баллона диаметром 8 мм при давлении от 3 до 12 атм с экспозицией 5 мин. Вмешательство завершали каркасным дренированием зоны анастомоза.

Результаты: Осложнений, связанных с техникой вмешательства, мы не наблюдали. Непосредственный успех был достигнут у всех 10 пациентов. У 3 пациентов со стриктурой цистоуретрального анастомоза и 1 пациента со стриктурой устья мочеточника в срок от 1 года до 3 лет возник рецидив стриктуры, потребовавший повторного рентгенохирургического вмешательства. Максимальный срок безрецидивного наблюдения составил 5,5 лет.

Заключение: Баллонная дилатация послеоперационных стриктур мочевых путей является методом выбора в этапном лечении пациентов с раком мочевого пузыря или предстательной железы, прежде всего с позиции ее безопасности для пациента и возможности проведения повторного вмешательства при рецидиве стриктуры.

Ключевые слова: мочевые пути, послеоперационные стриктуры, баллонная дилатация, каркасное дренирование, интервенционная радиология

Введение

Радикальная хирургическая коррекция опухолевого поражения мочевого пузыря и (или) предстательной железы сопряжена с необходимостью континентной или инконтинентной деривации мочи. При этом прибегают к формированию различных видов анастомозов между мочеточниками, уретрой и тонкокишечным или толстокишечным резервуаром (кондуитом).

Стенозирование таких анастомозов относится к наиболее частым отдаленным после-

операционным осложнениям, возникающим, как правило, после 6 мес с момента реконструктивного вмешательства.

Частота послеоперационных неопухолевых стриктур цистоуретральных и подвздошно-мочеточниковых анастомозов составляет в среднем менее 10 % (7,8 и 9,3 % соответственно), достигая в отдельных статистиках 32 % [1].

По данным литературы, средний срок формирования стриктуры – 9 мес после операции, при этом 80 % стриктур формируются через 6 мес после операции [2].

Хотя способ коррекции зависит, прежде всего, от типа стриктуры, ее протяженности и этиологии, тем не менее, его выбор также может зависеть и от предпочтений пациента, а также его соматического статуса [3, 4]. С этой точки зрения восстанавливается интерес к баллонной дилатации непротяженных стриктур мочевых путей нетравматического характера [5].

Материал и методы

Под нашим наблюдением в 2013–2018 гг. находились 10 пациентов с неопухолевыми локальными нетравматическими стриктурами мочевых путей после радикального лечения рака мочевого пузыря (9 наблюдений) и предстательной железы (1 наблюдение). В 6 случаях

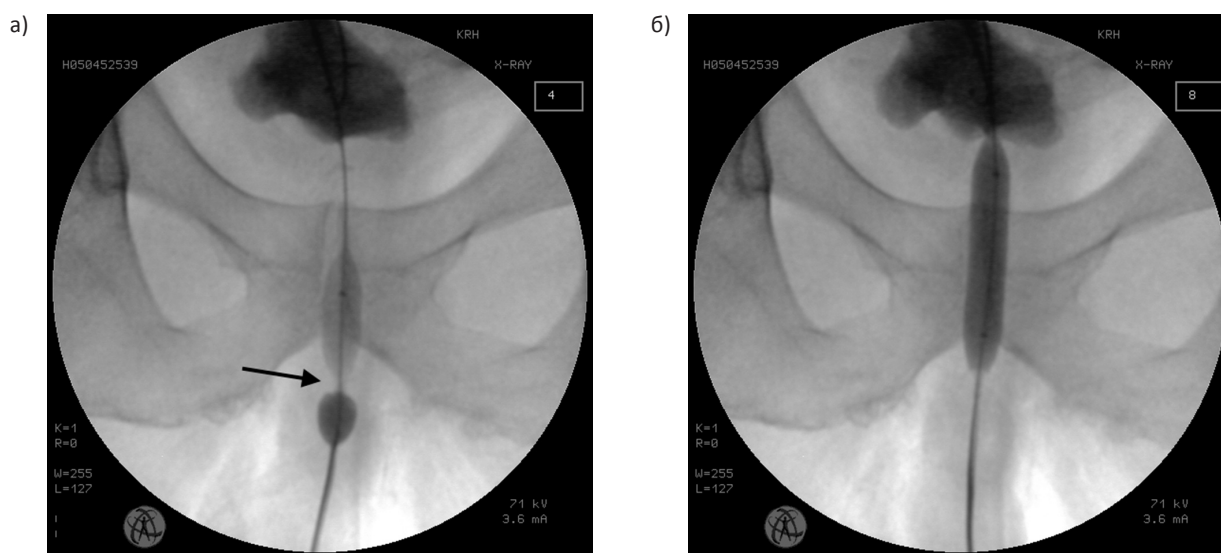


Рис. 1. а) Баллонный катетер локализован в зоне стриктуры уретры (стрелка);
б) То же наблюдение. Достигнут целевой критерий – талия баллона не определяется

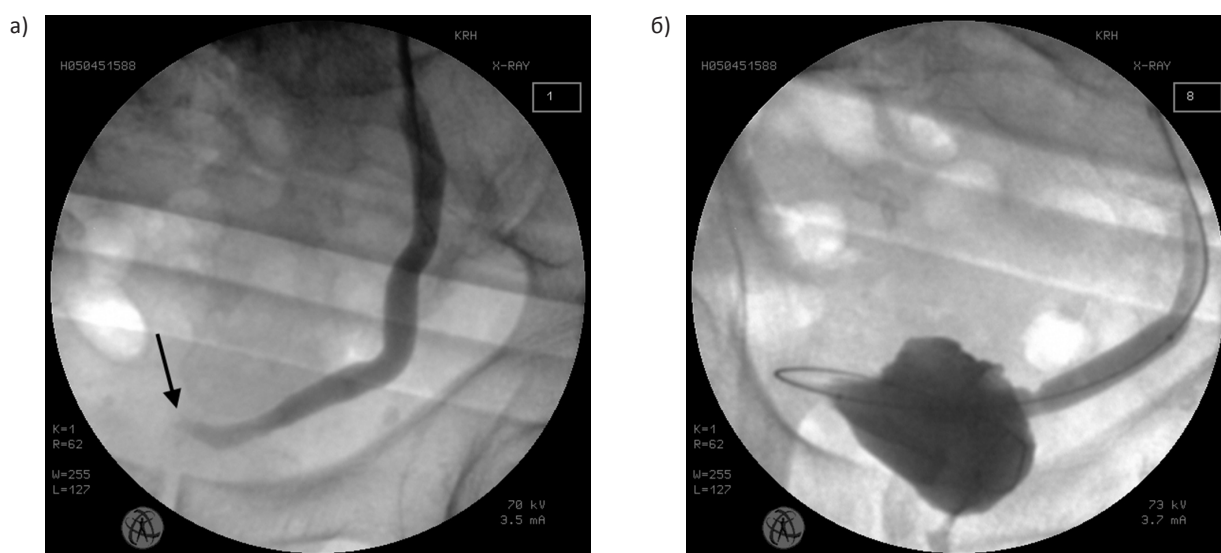


Рис. 2. а) Антеградная пиелоуретрография. Стриктура зоны устья левого мочеточника (стрелка);
б) То же наблюдение. Этап баллонной дилатации – сглажена талия баллона, сброс контрастного препарата в мочевой пузырь



Рис. 3. а) Этап антеградной баллонной дилатации стриктуры илеоуретероанастомоза слева. Талия баллона (стрелка) локализует зону стриктуры; б) То же наблюдение. Талия баллона нивелирована, проходимость анастомоза восстановлена; в) Состояние после антеградного наружно-внутреннего дренирования илеоуретерального анастомоза. Кольцо мультиперфорированного дренажа № 10 Fr свернуто в тонкокишечном резервуаре

у пациентов были выявлены стриктуры цистоуретроанастомозов, в 3 – стриктуры устьев мочеточника после параастиальной трансуретральной резекции мочевого пузыря, в 1 – стриктура илеоуретерального анастомоза после ортотопической илеоцистопластики.

Всем больным было выполнено рентгенохирургическое вмешательство – баллонная дилатация стриктур антеградным или ретроградным доступом с использованием ангиографической техники (рис. 1–3). Целевым критери-

ем было исчезновение талии 8-миллиметрового баллона при минимально необходимом для этого давлении, величина которого колебалась от 3 до 12 атм. Экспозиция в расправленном состоянии составила 5 мин. Вмешательство завершали каркасным дренированием зоны анастомоза, а именно: при цистоуретральном анастомозе использовали катетер Фоллея № 14–16 Ch на 7 сут, при мочеточниковом анастомозе – наружно-внутренний пиело-уретеро-пузырный дренаж № 8 Fr на 4–6 нед.

Результаты

Осложнений, связанных с техникой вмешательства, мы не наблюдали. Непосредственный успех был достигнут у всех 10 пациентов. У 3 пациентов со стриктурой цистоуретрального анастомоза и 1 пациента со стриктурой устья мочеточника в срок от 1 года до 3 лет возник рецидив стриктуры, потребовавший повторного рентгенохирургического вмешательства.

Максимальный срок безрецидивного наблюдения (по состоянию на сентябрь 2018 г.) составляет 5,5 лет у 2 пациентов со стриктурой цистоуретроанастомоза. Пациент с разрешенной стриктурой илеоуретерального анастомоза наблюдается 3 года.

Обсуждение

Факторами риска в формировании стриктур анастомозов являются как локальные особенности их формирования (скелетизация стенки анастомозируемых структур с их ишемией, травматические интраоперационные повреждения стенки, гематомы), так и повреждающие факторы адьювантной и неоадьювантной терапии (например, лучевой терапии). Кроме того, имеет значение контакт разнородных тканей при формировании кишечно-мочеточникового соустья.

В восстановлении проходимости анастомоза приоритет отдается различным методикам минимально инвазивных вмешательств, традиционно включающих «холодное» или лазерное рассечение стриктуры под эндоскопическим контролем, а также бужирование и баллонную дилатацию под рентгенологическим контролем [6].

Фактором радикального устранения стриктуры является полное иссечение рубцовой ткани в ее зоне с наложением неоанастомоза.

Однако реализация принципа радикальности не всегда оправдана с практической точки зрения. Во-первых, при локальных стриктурах уретры открытое выделение и иссечение рубцовых тканей с наложением уретроуретроанастомоза предполагает существенную интраоперационную травму, сопряжено с укорочением уретры и не гарантирует от рецидива стриктуры, но уже в гораздо худших местных условиях. С точки зрения соотношения риск/польза предпочтительными представляются пусть и менее радикальные, но и менее травматичные вмешательства, тем более, предполагающие их повторное проведение при необходимости. Это в полной мере относится и к баллонной дилатации стриктуры под рентгеновским контролем.

Еще больший интерес заслуживает использование баллонной пластики при стриктурах кишечно-мочеточникового анастомоза. В этом случае легко прослеживается аналогия с лечебной тактикой при устранении стриктур билиодигестивных анастомозов в абдоминальной хирургии, где разрешение данной патологии является прерогативой интервенционной радиологии, а именно – антеградной баллонной дилатации стриктуры с пролонгированным наружно-внутренним дренированием.

Заключение

Понимая и принимая определенную паллиативность баллонной дилатации послеоперационных стриктур мочевых путей, мы, тем не менее, полагаем возможным использовать эту методику в этапном лечении пациентов с раком мочевого пузыря или предстательной железы, прежде всего с позиции ее безопасности для пациента и воспроизводимости при рецидиве стриктуры, тем более, что и «холодное», и лазерное рассечение стриктуры не гарантирует отсутствие рецидива, поскольку также не устра-

няет соединительную ткань в зоне сужения, но априори несет в себе реальный риск возможного повреждения парауретральных и парауретеральных тканей.

Список литературы

1. Herschorn S., Elliott S., Coburn M. et al. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: Posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer // *Urology*. 2014. Vol. 83. № 3. P. 59–70.
2. Ishii G., Naruoka T., Kasai K. et al. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy // *BMC Urol*. 2015. Vol. 15. P. 62–68.
3. Wani B.N., Jajoo S.N., Bhole A.M. Outcome of urethral strictures managed by general surgeons in rural setting of India // *Indian J. Surg*. 2011. Vol. 73. № 5. P. 336–340.
4. Wong S.S., Aboumarzouk O.M., Narahari R. et al. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012. 12:CD006934
5. Stamatiou K., Christopoulos G., Moschouris H. et al. Treatment of urethral strictures with balloon dilation: A forgotten tale // *Arch. Ital. Urol. Androl*. 2015. Vol. 87. № 3. P. 254–255.
6. Browne B.M., Vanni A.J. Management of urethral stricture and bladder neck contracture following primary and salvage treatment of prostate cancer // *Curr. Urol. Rep*. 2017. Vol. 18. № 10. P. 76–81.

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Interventional Radiology Methods for the Correction of Postoperative Urinary Structures after Surgical Treatment for Prostate and Bladder Cancer

O.I. Okhotnikov^{1,2}, M.V. Yakovleva^{1,2}, O.O. Okhotnikov²

1. Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia. E-mail: oleg_okhotnikov@mail.ru.
2. Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

Abstract

Purpose: To determine the possibility of interventional radiology correction of postoperative non-tumor urinary tract strictures in the surgical treatment of prostate and bladder cancer.

Material and methods: The results of interventional radiology treatment of 10 patients with non-tumor local non-traumatic urinary tract strictures were subjected to a retrospective analysis. In 6 cases, patients had strictures of the cystourethral anastomoses, in 3 cases – strictures of the ureteral orifices after paraostial transurethral resection of the bladder, in 1 case – a stricture of the ileoureteral anastomosis after orthotopic ileocystoplasty. All patients underwent balloon dilatation of strictures with antegrade or retrograde access. The target criterion was the disappearance of the waist of a balloon with a diameter of 8 mm at a pressure of from 3 to 12 atm with an exposure of 5 minutes. The intervention was completed frame drainage zone of the anastomosis.

Results: We observed no complications associated with the intervention technique. Immediate success was achieved in all 10 patients. Recurrent stricture occurred in 3 patients with a cystourethral anastomosis stricture and 1 patient with a ureteral orifice stricture between 1 year and 3 years and required repeated interventional radiology treatment. The maximum term of recurrence-free observation was 5.5 years.

Conclusion: Balloon dilatation of postoperative urinary tract strictures is the method of choice in the staged treatment of patients with bladder or prostate cancer, primarily from the standpoint of its safety for the patient and the possibility of re-intervention in recurrent stricture.

Key words: urinary tract, postoperative strictures, balloon dilatation, skeletal drainage, interventional radiology

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО СОПОЛИМЕРА И САМАРИЯ-153 ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

**В.Р. Дуфлот¹, В.С. Ермаков¹, Е.И. Лобанова¹, В.М. Петриев², В.К. Тищенко²,
М.С. Воронцова³, Ю.Б. Венедиктова³, А.А. Панкратов³**

1. Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова, Обнинск.
E-mail: duflot@karpovipc.ru.
2. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск.
3. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва.

Реферат

Изучены фармакокинетические свойства нового радиофармпрепарата на основе термочувствительного сополимера и самария-153 («КАРП-ХеМ, ^{153}Sm » – Коллапсирующий Аквараствор Полимера, Хелатно Меченый Самарием-153) для локальной радионуклидной терапии солидных опухолей. Изучение биораспределения проводилось на мышах F1 и C57Bl/6 с имплантированными подкожно саркомой S37 и меланомой B16, соответственно, при внутриопухолевом введении препарата. Кроме того, представлены биологические исследования местнораздражающего действия, острой и субхронической токсичности модельного нерадиоактивного аналога «КАРП-ХеМ, ^{152}Sm ».

Показано, что наибольшая активность отмечается в опухолевой ткани (т.е. в месте введения препарата). Через 7 сут после инъекции уровень активности в ткани саркомы S37 составил 57,2 % от введенной дозы, а в ткани меланомы B16–42,2 % от введенной дозы. При этом удержание меченого препарата опухолевой тканью саркомы S37 выше, чем тканью меланомы B16, особенно в поздние сроки исследования.

Показано также, что модельный препарат при подкожном введении не приводит к развитию выраженных местных патологических реакций; по степени опасности острого и хронического токсического действия является малотоксичным веществом. На основании полученных данных также можно сделать заключение о безопасности полимерного носителя изотопа самария на основе поли-N-изопропилакриламида.

Полученные результаты подтверждают возможность использования данного радиофармпрепарата для локальной радионуклидной терапии опухолей.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, термочувствительный сополимер, самоколлапсирование, самарий-153, фармакокинетические свойства, острая токсичность, субхроническая токсичность, радионуклидная терапия

Введение

Большой интерес для медицины представляют так называемые «умные», или «стимул-чувствительные» материалы («smart» materials). Такие материалы способны обратимо реагировать на небольшие изменения во внешней среде, такие как температура, pH и др., заранее запрограммированным образом.

Наиболее изученными стимул-чувствительными материалами являются термочувстви-

тельные полимеры, проявляющие способность к фазовым и конформационным переходам при температуре, превышающей нижнюю критическую температуру растворения, которая находится в области физиологических температур. Такие фазовые и конформационные переходы обусловлены амфифильностью макромолекул, и поэтому они могут быть использованы для контролируемой локальной доставки лекарственных средств или радионуклидов, которая основана на том, что в полимерных микрочастицах

и пленках вблизи температуры перехода диффузия инкорпорированного вещества сильно зависит от температуры.

Локальная радионуклидная терапия злокачественных опухолей с использованием термочувствительного полимера в качестве носителя радионуклида обладает рядом преимуществ. Во-первых, это позволяет сохранить максимальное количество радиоактивности именно в опухолевой ткани и избежать побочных эффектов, связанных с системным введением препарата [1–4]. В работах [5, 6] показано, что применение термочувствительных полимеров приводит к задержке радиоактивности в месте инъекции. Во-вторых, отщепление радионуклида от молекулы-носителя не является обязательным для эффективной терапии. Более того, к β -излучающему радионуклиду не нужно поступать внутрь клетки для достижения эффекта, поскольку β -частицы могут воздействовать на опухолевые клетки дистанционно. Раствор полимера может быть введен путем внутриопухолевой инъекции, что существенно проще хирургической имплантации радиоактивных источников при внутритканевой брахитерапии [7].

Данная работа посвящена изучению фармакокинетических свойств и токсического действия радиофармпрепарата (РФП) на основе термочувствительного коллапсирующего водного раствора полимера и радионуклида самария-153.

Материал и методы

Радионуклид ^{153}Sm представляет собой радиоизотоп самария с периодом полураспада 46,2 сут. При его распаде испускается низкоэнергетические β -частицы с максимальной энергией 203 кэВ (20 %), 229 кэВ (40 %) и 268 кэВ (40 %). При этом генерируются γ -кванты с энер-

гией 69,7 (5 %) и 106 кэВ (28 %), что позволяет методами сцинтиграфии и ОФЭКТ исследовать пространственно-временное распределение РФП в организме экспериментальных животных и пациентов [8].

При разработке РФП КАРП-ХеМ, ^{153}Sm предпочтение было отдано именно ^{153}Sm перед используемым для других РФП ^{188}Re , распадающимся с испусканием высокоэнергетических β -частиц с максимальной энергией спектра 2110 кэВ (79 %). Такой выбор был обусловлен необходимостью предотвращения избыточного облучения нормальных тканей вокруг опухолевого очага.

Радиофармпрепарат КАРП-ХеМ, ^{153}Sm – самоколлапсирующий сополимер, растворенный в воде и хелатно меченный радионуклидом самарий-153. Препарат разработан в НИФХИ им. Л.Я. Карпова (Обнинск) и представляет собой раствор термочувствительного гомополимера – поли-N-изопропилакриламида в ацетатном буфере и сополимера, состоящего из звеньев N-изопропилакриламида и аллиламина, этерифицированных хелатирующим агентом (диангидрид диэтилентриаминпентауксусной кислоты) с целью обеспечения прочной хелатной связи с ионами $^{153}\text{Sm}^{3+}$ [9].

В доклинических исследованиях использовали мышей (самки, возрастом 7–9 нед с массой 18–20 г). Исследование проводили на моделях сингенных опухолей мышей (саркома S37 и меланома B16F1). Штамм S37 (саркома мыши) поддерживали в асцитной форме на мышам-самцах линии ICR (CD-1) с интервалом перевивки 7–9 сут. Суспензию опухолевых клеток, выделенных из асцита, инокулировали мышам-гибридам [CBA×C57BL/6j]F1 подкожно на бок в количестве 1×10^6 клеток/мышь в 0,06 мл физиологического раствора. Исследования фармакокинетики РФП КАРП-ХеМ, ^{153}Sm начинали на 7–8 сут роста опухоли.

Клетки B16F1 (мышинная меланома) культивировали в пластиковых флаконах с поверхностью роста клеток 25 см² (Costar, США) на среде DMEM с L-глутамином (ПанЭко, Россия) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС; ПанЭко, Россия) в увлажненной атмосфере при температуре 37 °С в атмосфере 5 % CO₂. Для прививки животным использовали клетки, прошедшие от 3 до 8 пассажей культивирования. Клетки снимали с флаконов раствором Версена (ПанЭко, Россия), отмывали в среде DMEM, не содержащей ЭТС, и инокулировали мышам линии C57BL/6j подкожно на бок, в количестве 1×10⁶ клеток/мышь, в объеме 0,06 мл. Исследования фармакокинетики РФП начинали на 7–8 сут роста опухоли.

Для проведения фармакокинетических исследований использовали: 30 мышей F1, самок с массой тела 16–20 г и 30 мышей C57BL/6 – самок с массой тела 16–20 г.

На 7–8 сут роста опухоли проводили однократное внутриопухолевое введение РФП активностью 0,18–0,37 МБк (5–10 мкКи) в объеме 0,1 мл.

В различные сроки (через 5 мин, 1, 3, 24, 72 и 168 ч) после внутриопухолевого введения РФП по 5 животных на каждый срок подвергали эвтаназии путем декапитации под наркозом, выделяли пробы органов и тканей, помещали их в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах Sartorius и проводили радиометрию с помощью автоматического гамма-счетчика Wizard версии 2480 фирмы PerkinElmer/Wallac. На момент введения в отдельную пробирку отбирали пробу раствора РФП в объеме 0,1 мл для использования в качестве стандарта введенной дозы. Кроме того, пять животных помещали в индивидуальные клетки для сбора мочи. Затем в определенные сроки мочу собирали в пробирки, взвешивали и проводили ее радиометрию. У мышей F1 с саркомой S37 сбор

мочи осуществляли через 5, 24, 48, 72 и 144 ч, у мышей с меланомой B16 – через 3, 24, 48 и 144 ч после внутриопухолевого введения РФП.

По данным радиометрии в каждый срок наблюдения рассчитывали удельную активность на 1 г органа или ткани, а также общее содержание активности в органе или ткани. Также были рассчитаны численные значения отношений удельной активности в опухоли к удельной активности в органах и тканях мышей. Результаты радиометрии обрабатывали методом оценки среднеквадратичной погрешности средней величины ($M \pm m$).

Токсикологические исследования модельного (нерадиоактивного) аналога КАРП-ХеМ, ¹⁵²Sm были проведены на мышах, крысах и кроликах (самцах). При изучении острой токсичности модельный препарат вводили однократно подкожно и внутримышечно в дозах от 250 до 2000 мг/кг. При изучении субхронической токсичности модельный препарат вводили животным ежедневно в течение 14 сут в суммарных дозах, равных 500 и 2000 мг/кг (крысам) и 500 и 1000 мг/кг (кроликам). Методики указанных токсикологических исследований представлены в работах [10, 11]. При определении степени опасности острого токсического действия модельного препарата КАРП-ХеМ, ¹⁵²Sm использовали классификацию, предложенную И.В. Березовской [12].

Результаты и обсуждение

Фармакокинетика

На протяжении всего периода наблюдения наибольшая концентрация РФП КАРП-ХеМ, ¹⁵³Sm отмечалась в ткани опухоли, т.е. по месту введения препарата. Максимальное общее содержание активности в опухолевой ткани у мышей с саркомой S37 составило 85,2 %/орган и зарегистрировано практически сразу (через 5 мин) после инъекции РФП. В после-

дующие сроки уровень активности в опухоли снижался до 57,7 %/орган через 72 ч после инъекции РФП и оставался на этом уровне в интервале 72–168 ч (рис. 1).

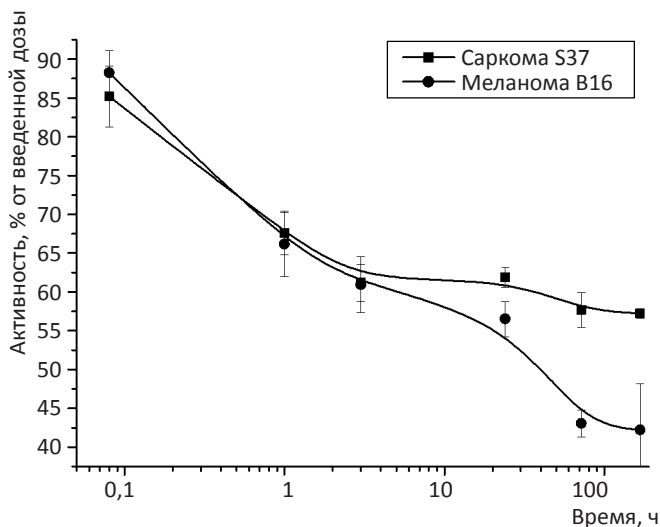


Рис. 1. Кинетика выведения активности из опухолевой ткани мышей F1 с саркомой S37 и мышей C57Bl/6 с меланомой B16 после внутриопухолевого введения РФП КАРП-ХеМ, ^{153}Sm

Анализ динамики выведения активности из опухолевой ткани меланомы B16 показал, что в интервале 5 мин – 168 ч после инъекции РФП уровень активности снижается с 88,2 до 42,2 %/орган. Следует отметить, что в поздние сроки (24–168 ч) выведение активности из ткани меланомы B16 происходит интенсивнее, чем из ткани саркомы S37 (рис. 1). Вероятно, это связано с более интенсивными метаболическими процессами в меланоме по сравнению с саркомой S37. Меланома B16 характеризуется как одна из наиболее агрессивных, низкодифференцированных и быстрорастущих злокачественных новообразований.

В работе [4] мышам с фибросаркомой внутриопухолево вводили препарат на основе поли-N-изопропилакриламида (ПНИПА) и L-тирозинамида, меченного йодом-125.

Однако удержание активности в опухоли составило 30 % от введенной активности через 2 ч и лишь 3–4 % через 5 ч после инъекции. В другой работе [5] был синтезирован препарат на основе N-изопропилакриламида и N-метакрилоилтирозинамида, меченного йодом-131, который вводился внутримышечно мышам BALB/c. Через 14 сут в месте введения удерживалось более 80 % от введенной дозы, снижаясь до 60 % через 42 сут. В остальных органах и тканях уровень активности не превышал 0,7 % от введенной дозы.

Таким образом, анализ немногочисленных литературных данных [1–7] подтверждает полученные нами результаты, а именно, что использование термочувствительного полимера в качестве носителя радионуклида приводит к существенному удержанию активности в месте введения.

В пересчете на 1 г опухолевой ткани уровень активности в опухоли в начальные сроки после инъекции РФП составлял выше 100 %, так как масса опухоли в эти сроки была меньше 1 г. Так, например, в опухолевой ткани саркомы S37 в течение трех сут после интратуморального введения РФП активность варьировалась от 108,3 %/г до 186,7 %/г, а через 7 сут снижалась до 56,2 %/г. Максимальная активность в 1 г ткани меланомы B16 достигала 211,5 %/г через пять минут после внутриопухолевой инъекции РФП, в последующие сроки эти показатели постепенно снижались и достигали 68,9 %/г и 23,4 %/г через 3 и 7 сут, соответственно, что существенно ниже, чем в ткани саркомы S37 ($p < 0,001–0,02$) (табл. 1).

Высокая активность РФП в опухоли по сравнению с другими органами и тканями также подтверждается численными значениями отношений удельной активности в опухоли к удельной активности в органах и тканях мышей (табл. 2). При этом в течение первых суток по-

Таблица 1

**Распределение активности в органах и тканях мышей F1 с саркомой S37
и мышей C57Bl/6 с меланомой B16 после внутриопухолевого введения РФП КАРП-ХеМ, ¹⁵³Sm
(в % от введенной активности на 1 г массы органов или тканей)**

	Наименование органа, ткани	Время после введения препарата					
		5 мин	1 ч	3 ч	24 ч	72 ч	168 ч
1	Кровь	0,89±0,35* 0,99±0,10** $p > 0,5$	0,90±0,35 0,66±0,11 $p > 0,5$	0,25±0,05 0,20±0,02 $p > 0,25$	0,015±0,002 0,017±0,002 $p > 0,25$	0,004±0,001 0,009±0,002 $p > 0,05$	0,005±0,001 0,032±0,015 $p > 0,1$
2	Щитовидная железа	0,11±0,03 0,40±0,14 $p > 0,05$	0,13±0,04 0,29±0,03 $p < 0,02$	0,09±0,03 0,19±0,04 $p > 0,05$	0,08±0,04 0,27±0,03 $p < 0,01$	0,13±0,03 0,35±0,14 $p > 0,1$	0,20±0,05 0,53±0,19 $p > 0,1$
3	Легкие	0,33±0,11 0,35±0,05 $p > 0,5$	0,38±0,03 1,15±0,72 $p > 0,25$	0,17±0,03 0,26±0,08 $p > 0,25$	0,085±0,007 0,080±0,010 $p > 0,5$	0,045±0,005 0,11±0,04 $p > 0,1$	0,060±0,008 0,090±0,020 $p > 0,1$
4	Печень	0,21±0,06 0,32±0,05 $p > 0,1$	0,69±0,08 0,85±0,10 $p > 0,1$	0,82±0,10 0,92±0,20 $p > 0,5$	0,98±0,03 1,07±0,06 $p > 0,1$	0,69±0,07 1,10±0,13 $p < 0,05$	0,76±0,08 1,14±0,07 $p < 0,01$
5	Почки	1,41±0,52 1,93±0,26 $p > 0,25$	4,63±0,27 5,10±0,37 $p > 0,25$	6,45±0,75 6,85±0,42 $p > 0,5$	6,52±0,50 7,41±0,60 $p > 0,25$	4,06±0,54 5,31±0,62 $p > 0,1$	3,61±0,44 5,07±0,39 $p < 0,05$
6	Селезенка	0,09±0,03 0,13±0,02 $p > 0,25$	0,13±0,01 0,18±0,01 $p < 0,01$	0,10±0,02 0,12±0,02 $p > 0,25$	0,09±0,01 0,09±0,01 $p > 0,5$	0,033±0,002 0,090±0,010 $p < 0,001$	0,063±0,013 0,060±0,020 $p > 0,5$
7	Сердце	0,23±0,06 0,27±0,04 $p > 0,5$	0,24±0,03 0,37±0,04 $p < 0,05$	0,14±0,01 0,15±0,03 $p > 0,5$	0,066±0,006 0,080±0,010 $p > 0,25$	0,061±0,026 0,080±0,020 $p > 0,5$	0,053±0,007 0,090±0,020 $p > 0,1$
8	Мозг головной	0,015±0,005 0,030±0,006 $p > 0,05$	0,018±0,002 0,025±0,005 $p > 0,1$	0,008±0,001 0,012±0,001 $p < 0,05$	0,008±0,001 0,011±0,004 $p > 0,1$	0,005±0,001 0,012±0,002 $p < 0,02$	0,007±0,003 0,016±0,006 $p > 0,1$
9	Желудок без содержимого	1,31±0,60 4,22±2,41 $p > 0,25$	0,56±0,14 2,10±1,58 $p > 0,25$	0,22±0,04 0,50±0,18 $p > 0,1$	0,13±0,01 0,17±0,03 $p > 0,1$	0,09±0,01 0,14±0,02 $p > 0,05$	0,10±0,01 0,15±0,03 $p > 0,1$
10	Кишечник без содержимого	0,19±0,06 0,26±0,02 $p > 0,25$	0,22±0,03 0,33±0,02 $p < 0,02$	0,14±0,03 0,19±0,02 $p > 0,1$	0,11±0,01 0,28±0,07 $p < 0,05$	0,08±0,02 0,18±0,04 $p > 0,05$	0,10±0,04 0,11±0,02 $p > 0,5$
11	Кожа	1,16±0,53 0,19±0,04 $p > 0,1$	1,34±0,37 0,46±0,10 $p > 0,05$	0,38±0,03 1,15±0,68 $p > 0,25$	0,49±0,26 0,13±0,02 $p > 0,1$	0,33±0,08 0,11±0,02 $p < 0,05$	0,11±0,01 0,11±0,02 $p > 0,5$
12	Мышца	0,15±0,04 0,06±0,01 $p > 0,05$	0,44±0,08 0,09±0,01 $p < 0,01$	0,09±0,01 0,05±0,01 $p < 0,05$	0,070±0,030 0,017±0,003 $p > 0,1$	0,060±0,020 0,021±0,004 $p > 0,05$	0,018±0,002 0,035±0,012 $p > 0,1$
13	Кость бедренная	0,21±0,07 0,16±0,03 $p > 0,5$	0,39±0,04 0,38±0,05 $p > 0,5$	0,29±0,01 0,42±0,05 $p < 0,05$	0,41±0,07 0,56±0,01 $p > 0,05$	0,51±0,05 0,66±0,10 $p > 0,1$	0,58±0,08 0,80±0,06 $p > 0,05$
14	Опухоль	186,7±8,08 211,5±27,4 $p > 0,25$	185,8±30,2 175,4±18,2 $p > 0,5$	108,3±11,2 115,2±40,4 $p > 0,5$	122,1±16,4 145,0±13,2 $p > 0,25$	129,9±9,19 68,9±7,72 $p < 0,001$	56,2±6,60 23,4±7,51 $p < 0,02$

* – мыши F1 с саркомой S37

** – мыши C57Bl/6 с меланомой B16

Таблица 2

**Отношения удельной активности в опухоли к удельной активности в органах и тканях
мышей F1 с саркомой S37 и мышей с меланомой B16 после внутриопухолевого введения
РФП КАРП-ХеМ, ¹⁵³Sm**

		Время после введения препарата					
		5 мин	1 ч	3 ч	24 ч	72 ч	168 ч
1	Опухоль/ кровь	363,1±138,1* 234,8±49,4** $p > 0,25$	323,3±79,9 273,3±38,1 $p > 0,5$	476,9±89,9 637,4±195,5 $p > 0,25$	9538,8±2587,7 9254,6±1613,0 $p > 0,5$	48014,7±2213,4 13263,3±6727,2 $p < 0,002$	12674,1±2744,4 1740,6±673,0 $p < 0,01$
2	Опухоль/ щитовид- ная железа	1891,5±308,3 637,7±108,6 $p < 0,01$	2603,8±1482,5 624,2±90,4 $p > 0,1$	1939,8±654,4 780,0±217,5 $p > 0,1$	3708,4±1259,0 612,2±138,9 $p < 0,05$	1211,7±219,6 473,0±252,7 $p > 0,05$	370,4±114,5 49,8±13,1 $p < 0,05$
3	Опухоль/ легкие	822,7±285,9 707,6±197,2 $p > 0,5$	518,8±99,9 357,0±100,9 $p > 0,25$	670,6±117,0 587,3±193,7 $p > 0,5$	1429,5±13,3 1800,2±251,7 $p > 0,1$	3064,1±363,1 805,4±189,7 $p < 0,001$	1033,0±249,5 372,8±115,8 $p < 0,05$
4	Опухоль/ печень	1359,1±581,5 720,8±162,9 $p > 0,25$	275,5±49,4 207,6±20,0 $p > 0,1$	134,6±15,6 126,5±17,7 $p > 0,5$	122,8±13,5 141,3±21,6 $p > 0,25$	195,5±19,8 64,2±8,4 $p < 0,001$	73,0±5,2 21,3±4,9 $p < 0,001$
5	Опухоль/ почки	244,2±116,5 131,9±36,0 $p > 0,25$	41,7±7,90 35,2±4,80 $p > 0,5$	17,1±1,60 17,0±4,30 $p > 0,5$	18,9±2,30 20,6±3,50 $p > 0,5$	33,6±4,00 13,4±2,00 $p < 0,002$	16,7±2,80 4,9±1,20 $p < 0,01$
6	Опухоль/ селезенка	2880,0±1048,2 1770,1±353,5 $p > 0,25$	1560,3±305,3 977,2±68,9 $p > 0,1$	1125,0±191,9 972,3±163,4 $p > 0,5$	1457,9±283,4 1706,0±124,6 $p > 0,25$	3932,9±241,5 811,2±130,6 $p < 0,001$	1077,0±236,4 648,0±354,0 $p > 0,25$
7	Опухоль/ сердце	1029,3±289,4 882,2±200,7 $p > 0,5$	841,6±180,7 484,7±60,9 $p > 0,05$	833,1±142,3 742,4±82,8 $p > 0,5$	1876,5±275,1 1969,8±327,7 $p > 0,5$	2650,9±483,4 863,9±113,0 $p < 0,01$	1144,6±242,7 268,3±78,1 $p < 0,01$
8	Опухоль/ мозг го- ловной	16634,8±5533,5 8263,4±1740,0 $p > 0,1$	11804,3±2548,8 8148,1±1475,6 $p > 0,25$	16521,2±5715,7 10225,4±2479,4 $p > 0,25$	16838,5±2866,4 15821,2±3561,0 $p > 0,5$	28454,2±5978,1 6539,6±1192,9 $p < 0,01$	15297,0±7730,8 2432,5±904,1 $p > 0,1$
9	Опухоль/ желудок	364,8±164,0 146,1±57,7 $p > 0,1$	379,1±79,2 226,4±69,6 $p > 0,1$	534,2±102,1 329,8±145,4 $p > 0,25$	934,0±72,5 932,1±153,6 $p > 0,5$	1483,3±149,4 511,8±65,7 $p < 0,001$	601,1±103,4 184,1±58,5 $p < 0,01$
10	Опухоль/ кишка тонкая	1485,0±613,1 870,4±151,0 $p > 0,25$	932,8±214,9 557,9±78,4 $p > 0,1$	886,2±222,0 689,2±243,6 $p > 0,5$	1187,3±148,3 590,7±120,8 $p < 0,02$	1885,5±348,0 477,3±158,5 $p < 0,01$	974,3±239,5 282,0±101,8 $p < 0,05$
11	Опухоль/ кожа	267,0±85,8 1248,4±349,5 $p < 0,05$	158,3±24,2 426,6±68,2 $p < 0,01$	286,4±19,5 340,1±238,8 $p > 0,5$	692,1±257,6 1361,0±396,8 $p > 0,1$	447,5±67,3 702,3±147,6 $p > 0,1$	506,0±48,0 230,3±54,0 $p < 0,01$
12	Опухоль/ мышца	1829,4±715,1 4072,4±1030,9 $p > 0,1$	477,5±116,4 2058,8±139,5 $p < 0,001$	1317,5±175,8 2634,8±577,2 $p > 0,05$	2713,5±1007,1 9380,8±1741,3 $p < 0,02$	3315,2±1015,3 3973,4±1050,8 $p > 0,5$	3334,7±677,7 1423,1±690,3 $p > 0,05$
13	Опухоль/ кость бе- дренная	1651,4±767,6 1535,3±369,2 $p > 0,5$	478,5±60,4 474,4±52,3 $p > 0,5$	374,3±49,1 286,8±69,1 $p > 0,25$	310,7±38,0 262,1±29,3 $p > 0,25$	262,8±24,2 107,4±17,7 $p < 0,001$	105,1±22,2 29,5±6,4 $p < 0,02$

* – мыши F1 с саркомой S37

** – мыши C57Bl/6 с меланомой B16

сле введения РФП рассчитанные соотношения для мышей с саркомой S37 и меланомой B16 статистически достоверных различий не имели ($p > 0,05-0,5$), тогда как в поздние сроки после инъекции препарата эти величины у мышей с перевитой саркомой S37 выше, чем у мышей с меланомой B16, что связано с более интенсивным выведением активности из клеток меланомы B16. Максимальные значения отношений наблюдаются в основном через 24–72 ч после инъекции РФП.

После внутриопухолевого введения РФП наибольшие зарегистрированные уровни активности в крови наблюдались в ранние сроки и составляли 0,90 %/г и 0,99 %/г у мышей с саркомой S37 и с меланомой B16 соответственно. В течение последующих сроков активность в крови существенно снижалась (табл. 1).

Сравнительно высокая концентрация активности отмечалась в почках мышей с саркомой S37 и мышей с меланомой B16. Величины активности в этом органе характеризуются постепенным ростом до максимального значения через 24 ч после инъекции РФП, а затем закономерным снижением в интервале 24–168 ч (табл. 1). При этом величины удельной активности в почках мышей с саркомой S37 и мышей с меланомой B16 не имели статистически достоверных различий. Высокое содержание активности в почках мышей объясняется выведением ее через мочевыделительную систему, что согласуется с литературными данными [5]. Это подтверждается также радиометрией мочи мышей в разные сроки после инъекции РФП (рис. 2).

Оценка распределения РФП во внутренних органах и тканях показывает, что во многих органах активность невелика. У мышей с перевитой саркомой S37 накопление активности в печени составило 0,21–0,98 %/г, тогда как у мышей с меланомой B16 отмечалось повышение аккумуляции

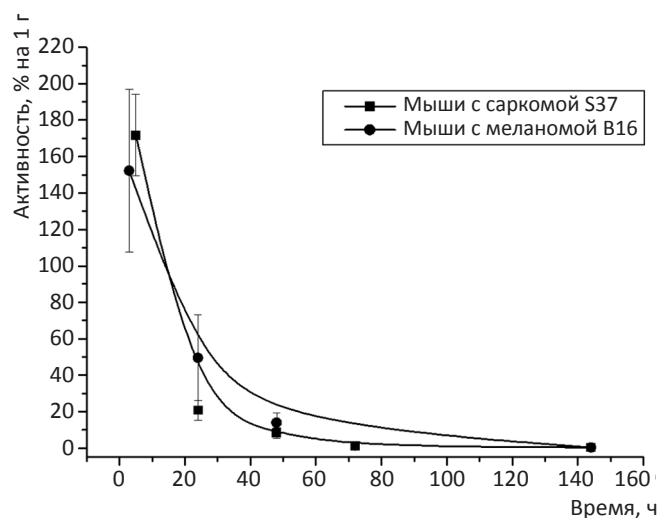


Рис. 2. Кинетика выведения активности с мочой у мышей с саркомой S37 и мышей C57Bl/6 с меланомой B16 после внутриопухолевого введения РФП КАРП-ХеМ, ^{153}Sm

муляции препарата в ткани печени до 1,14 %/г через 168 ч (табл. 1).

Повышенный уровень накопления активности (1,16–1,34 %/г) в течение первого часа после введения препарата отмечался в коже у мышей с саркомой S37, однако в последующем активность из кожи быстро выводилась.

В течение первого часа после внутриопухолевой инъекции РФП наблюдалась достаточно высокая аккумуляция активности в желудке. У мышей с саркомой S37 повышенная концентрация активности составляла 1,31 %/г, тогда как у мышей с меланомой B16 она достигает 4,22 %/г, в последующие сроки эти величины постепенно снижались вплоть до 168 ч (табл. 1). Аналогичные закономерности распределения активности наблюдались и в других органах и тканях мышей с саркомой S37 и меланомой B16.

Токсичность

Существует ряд лекарственных средств, содержащих в своем составе ^{153}Sm , которые используются для локальной лучевой терапии у больных злокачественными новообразованиями.

ми. Фармакодинамические и токсические свойства этих лекарственных средств известны и представлены в работах [13–15].

При проведении токсикологических исследований использовали модельный (не радиоактивный) препарат КАРП-ХеМ, ^{152}Sm представляющий собой конъюгат ПНИПА- ^{152}Sm . Использование такого модельного препарата позволит оценить токсический потенциал конъюгата ПНИПА- ^{152}Sm в условиях отсутствия повреждающего ионизирующего излучения.

При оценке местной переносимости модельного препарата (МП) КАРП-ХеМ, ^{152}Sm при однократном подкожном введении в концентрации, равной 123 мг/мл (по ПНИПА) установлено, что МП на 3-и сут наблюдений индуцировал в области введения обратимое умеренно выраженное воспаление окружающих тканей. При этом выявленная реакция была обратимой и к 14 сут после введения препарата патологические изменения окружающих тканей в области введения препарата отсутствовали.

Изучение острой токсичности МП при его однократном подкожном и внутримышечном введении мышам в дозах от 200 до 2000 мг/кг и крысам в дозах от 50 до 1000 мг/кг, показало, что препарат удовлетворительно переносится животными и не приводит их к гибели от токсичности. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемый МП характеризуется низким токсическим потенциалом и по степени опасности острого токсического действия может быть отнесен к категории «Малотоксичные вещества».

Многократное подкожное введение МП крысам в суммарных дозах, равных 500 и 2000 мг/кг, и кроликам в суммарных дозах, равных 500 и 1000 мг/кг, не приводило к гибели животных от токсичности. Внешние проявления интоксикации отсутствовали.

По данным физиологических, клинико-лабораторных исследований и патологоанатомических исследований, МП не оказывал токсического действия на периферическую кровь, почки, сердце, состояние системы гемостаза, ЦНС и не оказывал негативного влияния на углеводный и липидный обмен у животных. По данным патологоанатомического исследования (включая гистологическое исследование внутренних органов и тканей животных), МП в исследованных дозах не вызывал патологических изменений во внутренних органах и тканях крыс и кроликов.

При аутопсии животных опытных групп, проведенной на 1, 30 и 60 сут после подкожного введения препарата крысам и кроликам, в области введения препарата наблюдали капсулированный препарат. Макро- и микроскопически, патологические местные реакции на инородное тело в окружающих тканях отсутствовали.

Таким образом, при изучении общетоксических свойств (местной переносимости, острой токсичности и субхронической токсичности) МП, установлено, что исследуемый препарат характеризуется низким токсическим потенциалом. На основании полученных данных также можно сделать заключение о безопасности полимерного носителя изотопа самария на основе ПНИПА.

Заключение

Таким образом, при внутриопухолевом введении РФП КАРП-ХеМ, ^{153}Sm значительная часть активности удерживается опухолевой тканью в течение 168 ч. При этом в поздние сроки после инъекции РФП выведение активности из меланомы В16 происходит быстрее по сравнению с саркомой S37. Во все сроки исследования количество РФП в опухолевой ткани во много раз выше, чем в других органах и

тканях. Об этом свидетельствуют величины отношения концентрации активности в опухоли к концентрации активности других органов и тканей (коэффициенты дифференциального уровня накопления РФП в опухоли). Эти величины закономерно увеличиваются в течение 5 мин – 168 ч, что свидетельствует не только о более интенсивном выведении активности из органов и тканей по сравнению с опухолью, но и о высоком удержании РФП опухолевой тканью.

В крови концентрация препарата не превышает 0,90–0,99 %/г. Элиминация активности из организма мышей осуществляется через мочевыделительную систему. Транзиторное возрастание уровней активности зарегистрировано в желудке, легких, печени и коже. В остальных внутренних органах и тканях мышей-опухоленосителей концентрация активности составляла не более 1 %/г. Отмечено постепенное накопление активности в бедренной кости в течение всего срока наблюдения. Это связано с тропностью свободного ^{153}Sm . Содержание активности в большинстве органов и тканей мышей с саркомой S37 и меланомой B16 практически не имеет статистически значимых различий.

При изучении общетоксических свойств (местной переносимости, острой токсичности и субхронической токсичности) модельного препарата КАРП-ХеМ, ^{152}Sm установлено, что исследуемый препарат характеризуется низким токсическим потенциалом и может быть отнесен к малотоксичным веществам.

Список литературы

1. Netti P.A., Hamberg L.M., Babich J.W. et al. Enhancement of fluid filtration across tumor vessels: implication for delivery of macromolecules // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999. Vol. 96. № 6. P. 3137–3142.
2. Saltzman W.M., Fung L.K. Polymeric implants for cancer chemotherapy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997. Vol. 26. № 2–3. P. 209–230.
3. Zentner G.M., Rath R., Shih C. et al. Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs // *J. Control. Release.* 2001. Vol. 72. № 1–3. P. 203–215.
4. Karir T., Sarma H.D., Samuel G. et al. Preparation and evaluation of radioiodinated thermoresponsive polymer based on poly(N-isopropyl acrylamide) for radiotherapy // *J. Appl. Polym. Sci.* 2013. Vol. 13. P. 860–868.
5. Kučka J., Hrubý M., Lebeda O. Biodistribution of a radiolabelled thermoresponsive polymer in mice // *Appl. Radiat. Isotop.* 2010. Vol. 68. P. 1073–1078.
6. Liu W., MacKay J.A., Dreher M.R. et al. Injectable intratumoral depot of thermally responsive polypeptide-radionuclide conjugates delays tumor progression in a mouse model // *J. Control Release.* 2010. Vol. 144. P. 2–9.
7. Hruby M., Kucka J., Lebeda O. et al. New bioerodable thermoresponsive polymers for possible radiotherapeutic applications // *J. Control Release.* 2007. Vol. 119. P. 25–33.
8. Государственная Фармакопея Российской Федерации, XIII, т. 2. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». 2015. 1001 с.
9. Патент 2665140 Российская Федерация, МПК А61К 31/00, А61К 51/02, А61К 103/00, А61Р 35/00. Способ получения термочувствительного радиофармпрепарата. Больбит Н.М., Дубова Е.А., Дуфлот В.Р. и соавт.; заявитель и патентообладатель АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова». – № 2016121394; заявл. 31.05.16; опубл. 28.08.18, Бюл. № 25. – 20 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина. 2005. 832 с.
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К. 2012. 944 с.
12. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // *Химико-фармацевтический журнал.* 2003. Т. 37. № 3. С. 32–34.
13. Патент 2162714 Российская Федерация, МПК А61К 51/04, А61К 51/00, А61Р 35/04. Радиофармацевтическая композиция. Кодина Г.Е., Громова Н.П., Тронова И.Н. и соавт.; заявитель и патентообладатель ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. – № 2000115618/14, заявл. 20.06.2000, опубл. 10.02.2001. 7 с.
14. Доля О.П., Клепов А.Н., Крылов В.В. и соавт. Динамика накопления и выведения ^{153}Sm -оксалифтора у больных с метастазами в кости при проведении радионуклидной терапии // *Радиация и риск. Бюлл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра.* 2007. Т. 16. № 2–4. С. 39–47.

15. Патент US 4898724, IPC A61K 43/00. Organis amine phosphonic acid complexes for the treatment of calcific tumors/ J. Simon, D.A. Wilson, W.A. Volkert

et al. Заявитель The Dow Chemical Company (US) – № 50263, заявл. 14.05.1987, опубл. 06.02.1990. 11 с.

EXPERIMENTAL RADIOLOGY

Preclinical Studies of Radiopharmaceutical Based on Thermo-Sensitive Copolymer and Samarium-153 for Local Radionuclide Therapy of Solid Tumors

**V.R. Dufлот¹, V.S. Ermakov¹, E.I. Lobanova¹, M.S. Voroncova³, J.B. Venediktova³,
A.A. Pankratov³, V.M. Petriev², V.K. Tishchenko²**

1. L.Ya. Karpov Institute of Physical Chemistry, Obninsk, Russia. E-mail: dufлот@karpoipc.ru.

2. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia.

3. P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russia.

Abstract

Results of the study of pharmacokinetic properties of the novel radiopharmaceutical, ¹⁵³Sm-labelled thermo-sensitive copolymer, designed for local radiotherapy of solid tumors are presented. We studied the pharmacokinetic properties of a new radiopharmaceutical based on a temperature-sensitive copolymer and samarium-153 (CASP-CM, ¹⁵³Sm – Collapsing Aqueous Solution of Polymer, Chelated by Samarium-153) for local radiotherapy of solid tumors. The biodistribution study was conducted on F1 and C57Bl/6 mice with S37 implanted subcutaneously with sarcoma and B16 melanoma, respectively, with intratumoral administration of the drug. In addition, biological studies of the local irritating action, acute and subchronic toxicity of the non-radioactive analogue CASP-CM, ¹⁵²Sm are presented.

The results showed that the greatest amount of activity was observed in the tumor tissue (i.e. at the injection site). 7 days after the injection, the activity level in the sarcoma S37 tissue was 57.2 % of the administered dose, and in the B16 melanoma tissue – 42.2 % of the administered dose. At the same time, the retention of the labeled drug with tumor tissue of S37 sarcoma is higher than with B16 melanoma tissue, especially in the later stages of the study.

The peak activity in the liver was 1.14 %/g. A transient increase in the concentration of the labeled drug was observed in the stomach (up to 4.22 %/g after 5 min), lungs (up to 1.15 %/g after 1 h) and skin (up to 1.34 %/g after 1 h), however then the concentration rapidly decreased. An increased level of activity was observed in the kidneys, since most of it was excreted through the urinary system. The concentration of activity in the thyroid gland, spleen, heart, brain, small intestine, muscle tissue and femur was below 1 %/g throughout the study period. Statistically significant differences between the levels of activity in the internal organs and tissues in mice with S37 sarcoma and B16 melanoma were practically not detected.

The study of local tolerance, acute toxicity and subchronic toxicity of a model non-radioactive preparation using different routes of administration (subcutaneous and intramuscular) in mice, rats and rabbits showed that the model preparation CASP-CM, ¹⁵²Sm, when administered subcutaneously, does not lead to the development of pronounced local pathological reactions; according to the degree of danger of acute and chronic toxic action, it is of low toxicity. On the basis of the data obtained, it is also possible to make a conclusion about the safety of the polymer carrier of samarium isotope based on poly-N-isopropylacrylamide.

In conclusion, the presented results allow us to suggest that the radiopharmaceutical has exciting potential for local tumor therapy.

Key words: radiopharmaceutical, thermo-sensitive copolymer, ¹⁵³Sm, pharmacokinetic properties, radionuclide therapy, preclinical testing

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ**В.Н. Кулаков¹, А.А. Липенгольц^{1,2}, Е.Ю. Григорьева², Н.Л. Шимановский³**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. E-mail: lipengolts@mail.ru.
3. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва.

Реферат

Повышение эффективности лучевых методов лечения злокачественных новообразований является важной задачей современного здравоохранения. Одним из возможных путей достижения этого может быть использование бинарных методов лучевой терапии. В данном обзоре рассматривается технология фотонно-захватной терапии (ФЗТ), как один из методов бинарной лучевой терапии. Описываются принципы и физические основы ФЗТ, а также приводятся результаты экспериментальных исследований, показывающие противоопухолевую эффективность ФЗТ и подтверждающие ее перспективность в лечении злокачественных опухолей.

Ключевые слова: бинарная лучевая терапия, фотонно-захватная терапия, поглощенная доза, йод, гадолиний, золото, наночастицы, опухолевые модели

Введение

Медицинские терапевтические источники ионизирующего излучения, главным образом дистанционные источники γ -излучения и ускорители электронов, достигли практически предела своего технического развития и позволяют нацеливать ионизирующее излучение на опухолевую мишень с очень высокой степенью избирательности и конформности. Однако при этом эффективность лечения злокачественных опухолей многих видов все еще не отвечает необходимым требованиям. Излишне высокая лучевая нагрузка на нормальные ткани организма все еще является основным ограничением при попытках увеличения терапевтической эффективности лучевой терапии (ЛТ) за счет эскалации дозы облучения опухоли. Это является серьезным ограничением применения радикальной дистанционной ЛТ в клинической практике.

Одним из путей повышения терапевтической эффективности ЛТ является разработка и внедрение в клиническую практику фотонно-захватной терапии (ФЗТ), являющейся наряду с нейтронно-захватной терапией (НЗТ) разновидностью бинарной лучевой терапии (БЛТ). БЛТ – это технология лечения злокачественных новообразований при помощи ионизирующего излучения, в которой для обеспечения противоопухолевого эффекта используются два компонента – вводимый в организм больного препарат и внешний источник ионизирующего излучения. Препарат, находящийся в опухоли, увеличивает ее поглощающую способность в отношении внешнего облучения, тем самым повышая величину поглощенной в ней дозы. В отличие от лучевой терапии с использованием препаратов-радиомодификаторов, меняющих радиочувствительность опухолевых тканей, в БЛТ используются препараты, не обладаю-

щие выраженной биологической активностью во вводимых дозах. Такие препараты должны иметь в своем составе один или несколько химических элементов, способных взаимодействовать с внешним ионизирующим излучением с существенно большей вероятностью, чем элементы, входящие в состав нормальных тканей.

Актуальность исследований в области БЛТ очевидна, а имеющиеся в настоящее время результаты делают необходимым проведение их анализа для дальнейшего развития БЛТ как медицинской противоопухолевой технологии. Настоящий обзор посвящен рассмотрению именно этих проблем.

Принцип бинарной лучевой терапии

Сегодня к БЛТ относятся две технологии: нейтронно-захватная (НЗТ) и фотонно-захватная (ФЗТ) лучевая терапия. Их объединяет общий принцип – реализация непосредственно в облучаемой мишени физических процессов, приводящих к выделению дополнительной энергии непосредственно в опухолевой ткани. В результате, опухолевые клетки погибают, а нормальные клетки не получают излишней лучевой нагрузки. Исследования в области НЗТ и ФЗТ проводятся достаточно широко в разных странах мира. Несмотря на то, что принципы обеих технологий были предложены более 30 лет назад, НЗТ существенно обогнала ФЗТ в своем развитии. Хотя обе технологии юридически все еще находятся на стадии клинических испытаний I фазы, но количество пациентов, прошедших НЗТ, к настоящему времени более 1 тыс., тогда как для ФЗТ данный показатель все еще не превышает 20 человек. Данный обзор будет посвящен современному состоянию ФЗТ и перспективами ее развития.

Физические основы ФЗТ

Избирательность доставки ионизирующего излучения в мишень в технологии ФЗТ основана на свойствах физического явления фотоэффекта, вероятность протекания которого при взаимодействии рентгеновского излучения с различными химическими элементами пропорциональна Z^5 [1], где Z – порядковый номер элемента в периодической таблице Д.И. Менделеева. Таким образом, вероятность взаимодействия рентгеновского излучения с такими атомами как йод ($Z = 53$), гадолиний ($Z = 64$), золото ($Z = 79$) или висмут ($Z = 83$) более чем в 10^3 раз выше, чем с элементами, составляющими мягкие ткани (H, C, N, O, Na, K, Cl и др.). В дальнейшем будем называть такие химические элементы дозоповышающими агентами (ДПА).

В случае облучения мишени фотонами с полихроматическим энергетическим спектром величина энергии, поглощенная в данной точке объекта, определяется следующим выражением:

$$D = \int_0^{E_{\max}} \Phi(E) \cdot \mu_m(E) \cdot E \cdot dE, \quad (1)$$

где: $\Phi(E)$ – количество фотонов с энергией E , $\mu_m(E)$ – массовый коэффициент поглощения энергии для фотонов с энергией E , $E_{\max}$ – максимальная энергия спектра фотонов.

Величина $\Phi(E) \cdot E$ является характеристикой падающего внешнего излучения, тогда как величина $\mu_m(E)$ определяется свойствами объекта. При одних и тех же характеристиках внешнего падающего фотонного излучения величина поглощенной энергии в мишени будет определяться величиной $\mu_m(E)$. Значения $\mu_m(E)$ для некоторых элементов, не входящих в состав тканей организма, а также составляющих мягкие ткани, приведены на рис. 1.

Очевидно, что в диапазоне энергий внешнего фотонного излучения от 30 до 1000 кэВ при

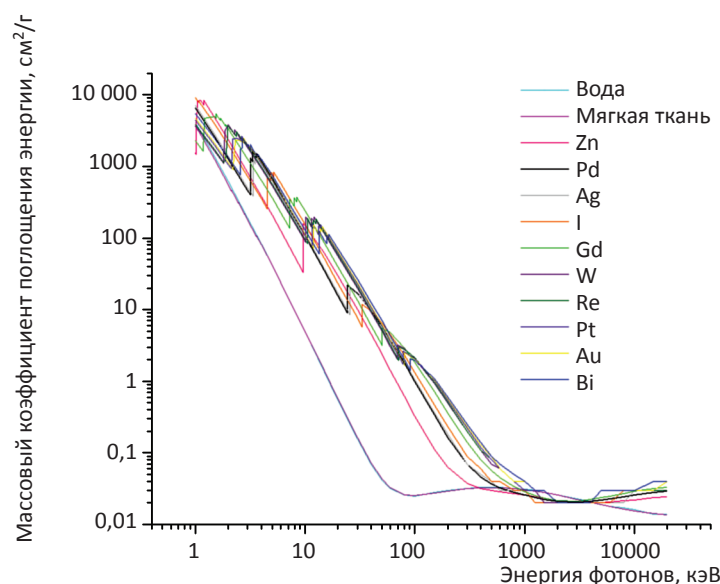


Рис. 1. Зависимость массового коэффициента поглощения энергии $\mu_m(E)$ для некоторых химических элементов и веществ от энергии фотонного излучения

введении в тканеэквивалентную мишень таких элементов, как I, Gd, Au, Bi и др., возможно добиться локального увеличения в ней поглощенной дозы. Верхняя граница энергии зависит от конкретного используемого элемента. Для реализации технологии ФЗТ лучше всего подходят наиболее тяжелые стабильные элементы – такие как Au, Pt и Bi. Их поглощающая способность, обеспечивающая избирательность поглощения внешнего фотонного излучения, сохраняется до энергии 300 кэВ, что позволяет проводить облучение опухолей по технологии ФЗТ не только на поверхности тела, но и в толще тканей.

Степень увеличения поглощенной дозы в технологии ФЗТ зависит главным образом от концентрации ДПА. Наличие в мишени ДПА в концентрации 10 мг/г приводит к увеличению поглощенной дозы 1,5–2,0 раза в зависимости от конкретного элемента и энергетического спектра используемого внешнего излучения [2–5].

В качестве источников рентгеновского излучения для ФЗТ могут быть использованы самые

разнообразные устройства – как генерирующие, так и радионуклидные. В отличие от НЗТ, где создание удобного и надежного источника нейтронного излучения представляет собой чуть ли не главное препятствие на пути внедрения НЗТ в широкую клиническую практику [6], для ФЗТ могут быть использованы уже существующие медицинские источники рентгеновского излучения. Так, ФЗТ может быть реализована с брахитерапевтическими источниками на основе радионуклидов ^{169}Yb , ^{241}Am и др. [7], имеющих гамма-линии с энергией в диапазоне от 30 до 100 кэВ. Широкое применение в экспериментальных исследованиях ФЗТ получили медицинские близкофокусные рентгенотерапевтические аппараты с анодным напряжением от 100 до 300 кВ [8–10]. Существенно более дорогостоящими, но и обладающими большими для ФЗТ возможностями являются источники синхротронного излучения [11, 12]. Такие источники обладают пучками рентгеновских фотонов высокой интенсивности, позволяющими мини-

мизировать продолжительность облучения пациента, а также обеспечивают получение пучка рентгеновского излучения с очень узким энергетическим спектром (ширина спектра на полувысоте менее 200 эВ), что позволяет оптимизировать облучение в ФЗТ с учетом химического состава используемого препарата и глубины залегания опухоли.

Препараты

В настоящий момент имеется лишь два препарата, для которых ФЗТ является одной из основных областей их применения. Это препарат AGuIX (NH TherAguix, Франция), в котором использован гадолиний в качестве ДПА, и препарат NBTXR3 (Nanobiotix, Франция) – препарат для интратуморального введения при лучевой терапии на основе гафния. Оба препарата находятся на I фазе клинических испытаний.

В большинстве же экспериментальных исследований ФЗТ используют лекарственные средства и соединения следующих типов:

1. Контрастные лекарственные средства для рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии на основе йода и гадолиния соответственно.
2. Потенциальные или явные цитостатики на основе соединений платины (цисплатин, карбоплатин) или йода (йододезоксиуридин).
3. Функционализированные наночастицы металлов.

Очевидны следующие требования, определяющие выбор соединений для ФЗТ:

- наличие в составе лекарственного вещества химического элемента с $Z > 52$, хорошо поглощающего фотоны;
- массовое содержание поглощающего элемента в лекарственном веществе, его токсичность и фармакологические свойства должны быть таковы, чтобы обеспечить в опухолевой ми-

шени значимую для ФЗТ терапевтическую концентрацию в течение времени, необходимого для проведения сеанса облучения.

Вопрос о том, какую же концентрацию поглощающего элемента считать терапевтически значимой для ФЗТ, до сих пор остается открытым. Несмотря на то, что зависимость величины поглощенной дозы от концентрации поглощающего элемента исследована достаточно хорошо, отличия в радиочувствительности различных биологических структур и разная относительная биологическая эффективность различных видов вторичного ионизирующего излучения, возникающего в процессе облучения при ФЗТ, приводят к тому, что величины терапевтически значимых концентраций поглощающих элементов может варьироваться от 0,15 мкг/г [13] до 10 мг/г [8].

Механизм избирательного поступления лекарственных средств в мишень для внеклеточных препаратов, таких как контрастные препараты и наночастицы металлов, обусловлен главным образом патологическими изменениями в опухолевой области в результате ее развития. К таким изменениям можно отнести повышенную проницаемость кровеносных сосудов в опухоли, её повышенную васкуляризацию, а также нарушение гематоэнцефалического барьера в случае опухолей головного мозга.

Собственная фармакологическая активность цитостатиков, содержащих ДПА, используемых во многих исследованиях противоопухолевого эффекта ФЗТ [7, 11, 12, 14], и их способность взаимодействовать с ДНК затрудняют интерпретацию полученных результатов и дают основания для отнесения наблюдаемого увеличения противоопухолевого эффекта скорее к явлению радиосенсибилизации опухолевых тканей, то есть к технологии химиолучевой терапии, а не к ФЗТ. Наиболее интересными являются результаты, полученные при использо-

вании лекарственных средств, не обладающих собственной значимой биологической активностью, таких как контрастные средства для диагностических рентгеновских и магнитно-резонансных исследований.

Экспериментальные исследования противоопухолевой эффективности

Лекарственные средства на основе соединений йода широко применяются в медицине для контрастного усиления в рентгенодиагностике [15]. Они обладают хорошей биосовместимостью и пригодны для внутрисосудистого введения или введения в полости тела. По этим причинам они первыми привлекли внимание исследователей ФЗТ. В ранних исследованиях ФЗТ широко использовались рентгеноконтрастные средства на основе натриевых и миглюминовых солей диатризоата, например, ренографин-76, содержащий три атома йода в молекуле. Для ФЗТ с ренографин-76 была проведена оценка хромосомных aberrаций лимфоцитов крови у пациентов, прошедших рентгеноскопические исследования с контрастированием [16, 17]. Было установлено, что максимальное число хромосомных aberrаций наблюдалось при напряжении на рентгеновской трубке 100 кВ и концентрации 8,0 % ренографина-76 (амидотризоат) в питательной среде. Количество хромосомных aberrаций превышало аналогичный показатель в контроле: применение только рентгеновского облучения – в 4,7 раза, а при добавлении ренографина-76 – в 330 раз [18].

Клоногенный тест был использован в оценке эффективности применения рентгеноконтрастного препарата контраксин-Н (йодамид с концентраций йода 380 мг/мл) на культуре мышечного лейкоза L5178Y. Облучение проводилось на рентгеновском аппарате с напряжением 200 кВ при мощности дозы в позиции облучения 1 Гр/

мин. Присутствие йодамида в концентрации 5 % приводит к уменьшению выживаемости клеток в 2 раза, по сравнению с облучением культуры клеток только рентгеновским излучением [19].

Подобные же исследования были проведены с рентгеноконтрастным препаратом йомерон (вещество йомепрол) на монохроматизированном пучке синхротронного излучения с энергиями 32,8, 33,5 и 70 кэВ. Выбор энергий обусловлен значением энергии связи К-оболочки атома йода (33,169 кэВ), и поэтому выбранные энергии находятся ниже и выше энергии связи электрона на К-оболочке йода. При концентрации йода в культуре клеток плоскоклеточного рака человека SQ20B 10 мг/мл выживаемость клеток удалось снизить в 2 раза по сравнению с контролем (облучение только рентгеновским излучением) [20].

Классическим исследованием противоопухолевого эффекта ФЗТ *in vivo* можно считать исследование рентгеноконтрастного препарата гипака (амидотризоата) на мышах с трансплантированной карциномой Эрлиха [18]. Гипак вводили непосредственно в опухоль перед облучением рентгеновским излучением (10 фракций по 2 Гр). После облучения у 80 % животных в опытной группе наблюдалось полное исчезновение опухоли, тогда как в контрольной группе, облученной в той же дозе без препарата, наблюдалась лишь частичная регрессия.

Важные результаты были получены при лечении опухолей мозга, как трансплантированных, так и спонтанных, у крупных животных (кролики и собаки) при ФЗТ с амидодиатризоатом. Было показано, что концентрация йода в опухоли мозга при системном введении препаратов на основе амидодиатризоатов может достигать 5 мг/мл и сохраняться в течение как минимум часа [21].

Первые эксперименты были проведены на новозеландских белых кроликах с трансплантированной в мозг карициномой VX-2. Облучение производилось на рентгеновском аппарате с напряжением 120 кВ и алюминиевым фильтром толщиной 1 мм фракциями по 5 Гр с общей дозой 15 Гр. Опытной группе (26 животных) перед облучением внутривенно вводился рентгеноконтрастный препарат конрей (йотамаламовая кислота) в дозировке 3,5 г йода на килограмм массы животного. Контрольная группа облучалась без введения препарата в той же дозе. Оценка эффективности лечения производилась по увеличению продолжительности жизни. Медиана продолжительности жизни животных после облучения только рентгеновским излучением превышала аналогичную величину контрольной группы в 8 раз, а при облучении с использованием рентгеноконтрастного препарата – в 13 раз [22].

Дальнейшее развитие лечения опухолей головного мозга методом ФЗТ получило на специально модифицированном для целей ФЗТ клиническом диагностическом рентгеновском томографе с напряжением на трубке 140 кВ. Был изготовлен специальный коллиматор, формирующий узкий направленный пучок рентгеновского излучения вместо исходного веерного пучка [23]. Животные (собаки) с диагностированной спонтанной опухолью мозга под наркозом помещались в модифицированный томограф, причем по дан-

ным КТ-визуализации животное размещали так, чтобы центр опухоли располагался на оси вращения рентгеновской трубки томографа. Находящейся в томографе собаке перед облучением внутривенно вводился препарат ренографин-60 (амидотризоат), содержащий 280 мг йода в 1 мл, в дозировке 2 мл на килограмм живого веса. Далее животное облучалось в дозе 4,2 Гр. Общее количество облучений составляло от 6 до 17 (общая полученная доза за время лечения варьировалась от 25 до 71 Гр). Сравнение результатов лечения традиционными методами дистанционной лучевой терапии и ФЗТ спонтанных опухолей мозга собак приведены в табл. 1.

Как видно из результатов, приведенных в табл. 1, введение ренографина-60 перед облучением приводит к увеличению продолжительности жизни в 1,5 раза. При этом необходимо отметить, что доля собак, проживших более 1 года после лечения, достигала 30 % (8 из 26) [24].

Некоторые соединения гадолиния также могут быть использованы для целей ФЗТ без специальных токсикологических исследований, так как уже много лет с успехом используются в качестве магнитно-резонансных контрастных средств (МРКС). Гадолиний прекрасно удовлетворяет требованиям ФЗТ по величине атомного номера. Наличие гадолиния в МРКС позволяет рассматривать их как препараты двойного применения – наличие парамагнитного Gd^{3+} обеспечивает высокую диагностическую ин-

Таблица 1

Результаты терапии спонтанных опухолей мозга у собак [24]

Вид лучевой терапии	Количество животных, шт.	Поглощенная доза, Гр	Средняя продолжительность жизни, сут
Без лечения	88	0	10±2
Облучение гамма-квантами Co-60	25	46–48	150
Ортовольтовое рентгеновское облучение	9	39	153
ФЗТ с ренографин-60	26	39	230

формативность таких контрастных препаратов при МРТ; в то же время высокий атомный номер гадолиния в таблице Менделеева ($Z = 64$) обуславливает значительное вторичное энергосыделение при взаимодействии гадолиния с рентгеновским излучением в результате фотоэффекта. По этой причине МРКС с гадолинием неоднократно использовались в исследованиях противоопухолевой эффективности технологии ФЗТ [25, 26].

Недостатком существующих гадолиниевых контрастных препаратов является их быстрая элиминация из организма (за 5 ч выводится около 90 %) и сравнительно малое накопление в опухолях для обеспечения значительного энергосыделения в онкологической мишени. Среди известных МРКС с гадолинием наибольший интерес представляет собой гадобутрол, накапливающийся в центральной части глиобластомы крыс почти в 4 раза более эффективно, чем после введения гадопентетата димеглума при одинаковом содержании гадолиния в контрлатеральной части головного мозга. Оба препарата вводились в эквимолярной дозе 392,5 мг Gd/кг; количество гадолиния в опухоли определялось через 10 мин после внутривенного введения МРКС [27]. Объяснить такой эффект можно неионной макроциклической структурой гадобутрола и его более высокой диффундирующей способностью по сравнению с ионным линейным структурой гадопентетата.

Отдельного рассмотрения заслуживает препарат AGuIX (NH TherAguix, Франция), представляющий собой полисилоксановую основу с ковалентно присоединенными комплексами Gd-DOTA. Гидродинамический размер молекулярной конструкции препарата AGuIX составляет 3 нм, что позволяет отнести данный препарат к классу нанопрепаратов. Исследования противоопухолевой эффективности данного препарата на ортотопической модели опухоли

головного мозга – крысиной глиосаркомы 9L (9LGS) – показали, что внутривенное введение перед облучением 1,4 мл препарата AGuIX (концентрация гадолиния 40 мМ) и последующее облучение рентгеновским излучением со средней энергией 90 кэВ в дозе 20 Гр привело к увеличению средней продолжительности жизни животных с ортотопической опухолью мозга на 439 % по сравнению с животными, облученными в той же дозе, но без введения препарата AGuIX [13]. Полученные данные о противоопухолевой эффективности данного препарата в технологии ФЗТ явились основанием для начала клинических испытаний I фазы данного препарата [8].

По своим физическим свойствам наночастицы металлов являются привлекательными претендентами для создания на их основе препаратов для ФЗТ. Несмотря на то, что терапевтическая эффективность в технологии ФЗТ изучается и на относительно легких элементах, таких как титан [10] и железо [29], наибольший интерес представляют наночастицы металлов с $Z > 52$ и, в частности, золота. Наночастицы золота имеют размер от 1 нм до 1 мкм, они биосовместимы и инертны. Физико-химические свойства наночастиц таковы, что они легко образуют стабильные комплексы с различными полимерными молекулами, содержащими гидрофобные и гидрофильные зоны. Подобная обработка получила название функционализации наночастиц. Наиболее часто производится функционализация золотых наночастиц молекулами цитрата и полиэтиленгликоля разной молекулярной массы. Обработанные наночастицы золота способны связываться со многими органическими молекулами, в том числе антителами, белками, пептидами и другими веществами. Свойства наночастиц, с точки зрения их воздействия на живые системы, сильно зависят от их размера. Показано, что наночастицы

размером 1–5 нм активно попадают внутрь опухолевых клеток [30, 31].

В настоящее время существует препарат ауровист (aurovist), изготавливаемый компанией Nanoprobes (США) и представляющий собой коллоид стабилизированных цитратом золотых наночастиц размером 1,9 нм [32]. Клоногенный тест был применен для оценки влияния ФЗТ с препаратом ауровист на следующих культурах опухолевых клеток человека: рака простаты DU145, рака молочной железы MDA-MB-231 и культуре клеток нормального эпителия легкого L132 [33]. При содержании золота, равном 12 мМ и облучении рентгеновским излучением на установке с анодным напряжением 160 кВ максимальное различие (около 2 раз) наблюдалось в случае рака простаты DU145, в то время как для нормальных клеток она была в пределах статистической неопределенности. Эксперименты, проведенные при добавлении наночастиц золота в суспензию плазмидной ДНК в трис-буфере с концентрацией золота 50 мкг/мл и облучении рентгеновским излучением 160 кВ, показали увеличение одностранных разрывов ДНК в 2,1–2,3 раза, а двустранных разрывов – в 1,25 раза [34, 35].

Первая *in vivo* оценка эффективности препарата ауровист в технологии ФЗТ была проведена на мышах Balb/C с трансплантированной карциномой EMT-6. Облучение производилось на рентгеновском аппарате Siemens Stabilipan с напряжением 250 кВ. Непосредственно перед облучением внутривенно через хвостовую вену вводилось 0,01 мл раствора ауровиста в дозировке 1,35 г Au/кг. Доза облучения составляла 30 Гр. Было показано, что в при ФЗТ с наночастицами золота при их внутривенном введении наблюдается прекращение роста опухоли у 84 % животных [9]. Еще более впечатляющие результаты были получены при ФЗТ с препаратом ауровист при лечении трансплантиро-

ванной мышинной опухоли головного мозга Tu-2449. Введение препарата ауровист в дозировке 4 г Au/кг с последующим однократным рентгеновским облучением в дозе 30 Гр приводило к полному излечению 56 % животных, тогда как в контрольной группе случаев полного исчезновения опухоли не наблюдалось [8].

Незавершенность токсикологических исследований наночастиц металлов с отрицательной величиной окислительно-восстановительного потенциала, в том числе и золота, в настоящее время тормозит применение наночастиц металлов в медицине вообще и в ФЗТ в частности, однако объем экспериментальных результатов, указывающих на потенциальную терапевтическую эффективность и безопасность наночастиц золота, позволяет предположить, что это лишь вопрос времени.

Заключение

БЛТ в настоящее время является перспективным направлением повышения эффективности лучевой терапии, в которой нуждаются около 70 % онкологических больных. ФЗТ имеет определенные преимущества перед НЗТ по стоимости необходимого оборудования и сложности проведения процедуры, однако НЗТ потенциально обладает большей терапевтической эффективностью, чем ФЗТ. Применение в ФЗТ для внешнего радиационного воздействия рентгеновского излучения позволяет использовать в ФЗТ все существующие технические и технологические наработки традиционной ЛТ по геометрическому наведению излучения на мишень и ее прицельному облучению. Также потенциально возможно использовать в технологии ФЗТ внутриполостные и интраоперационные облучения злокачественных новообразований.

БЛТ способна существенно снизить лучевую нагрузку на нормальные ткани организма

по сравнению с традиционной дистанционной лучевой терапией. Важной задачей лучевой терапии является сокращение числа фракций. Применение ФЗТ способно существенно снизить требуемое количество фракций вплоть до единственной. Полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* результаты показывают высокую терапевтическую эффективность ФЗТ. Потенциал ФЗТ может быть полностью раскрыт лишь при разработке спектра специальных препаратов, удовлетворяющих требованиям ФЗТ. Нанопрепараты, как полимерные так и твердотельные, являются перспективным классом веществ для создания на их основе специализированных препаратов как для ФЗТ, так и для БЛТ в целом. Во Франции начаты первые в мире клинические испытания I фазы нанопрепарата двойного назначения (для МРТ и ФЗТ) AGuIX. Результаты данных клинических испытаний, а также клинических испытаний ФЗТ опухолей головного мозга с рентгеноконтрастными препаратами могут способствовать развитию как новых препаратов для ФЗТ, так и ФЗТ в целом.

Список литературы

1. Мухин К.Н. Экспериментальная ядерная физика. Т. 1. Физика атомного ядра. Ч. I. Свойства нуклонов, ядер и радиоактивных излучений. – М.: Энергоатомиздат. 1993. 376 с.
2. Cho S.H. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study // *Phys. Med. Biol.* 2005. Vol. 50. № 15. P. N163–N173.
3. Robar J.L., Riccio S.A., Martin M. A. Tumour dose enhancement using modified megavoltage photon beams and contrast media // *Phys. Med. Biol.* 2002. Vol. 47. № 14. P. 305.
4. Roeske J.C. et al. Characterization of the theoretical radiation dose enhancement from nanoparticles // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 6. № 5. P. 395–401.
5. Черепанов А.А. и соавт. Исследование увеличения энерговыделения в среде за счет присутствия тяжелого элемента с использованием дозиметра Фрике // *Мед. физика.* 2016. № 4 (72). P. 38–41.
6. Kreiner A.J. et al. Present status of accelerator-based BNCT // *Reports Pract. Oncol. Radiother. Wielkopolskie Centrum Onkologii.* 2016. Vol. 21. № 2. P. 95–101.
7. Karnas S.J. et al. Optimal photon energies for IUdR K-edge radiosensitization with filtered x-ray and radioisotope sources // *Phys. Med. Biol.* 1999. Vol. 44. № 10. P. 2537–2549.
8. Hainfeld J.F. et al. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice // *Nanomedicine.* 2013. Vol. 8. № 10. P. 1601–1609.
9. Hainfeld J.F., Slatkin D.N., Smilowitz H.M. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice // *Phys. Med. Biol.* 2004. Vol. 49. № 18. P. N309–N315.
10. Townley H.E., Kim J., Dobson P.J. *In vivo* demonstration of enhanced radiotherapy using rare earth doped titania nanoparticles // *Nanoscale.* 2012. Vol. 4. № 16. P. 5043.
11. Biston M.-C. et al. Cure of fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-Rays // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. № 7. P. 2317–2323.
12. Rousseau J. et al. Enhanced survival and cure of F98 glioma bearing rats following intracerebral delivery of carboplatin in combination with photon irradiation // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 17. P. 5195–5201.
13. Dufort S. et al. The high radiosensitizing efficiency of a trace of gadolinium-based nanoparticles in tumors // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. № 1. P. 29678.
14. Laster B.H., Thomlinson W.C., Fairchild R.G. Photon activation of iododeoxyuridine: biological efficacy of Auger electrons // *Radiat. Res.* 1993. Vol. 133. № 2. P. 219–223.
15. Габуния Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография в клинической диагностике. – М.: Медицина. 1995.
16. Norman A., Adams F.H., Riley R.F. Cytogenetic effects of contrast media and triiodobenzoic acid derivatives in human lymphocytes // *Radiology.* 1978. Vol. 129. № 1. P. 199–203.
17. Adams F.H. et al. Effect of radiation and contrast media on chromosomes // *Radiology.* 1977. Vol. 124. № 3. P. 823–826.
18. Mello R.S. et al. Radiation dose enhancement in tumors with iodine // *Med. Phys.* 1983. Vol. 10. № 1. P. 75–78.
19. Matsudaira H., Ueno A.M., Furuno I. Iodine contrast medium sensitizes cultured mammalian cells to X rays but not to γ rays // *Radiat. Res.* 1980. Vol. 84. № 1. P. 144–149.
20. Corde S. et al. Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds // *Brit. J. Cancer.* 2004. Vol. 91. № 3. P. 544–551.

21. Norman D. et al. Quantitative aspects of contrast enhancement in cranial computed tomography // Radiology. 1978. Vol. 129. № 3. P. 683–688.
22. Iwamoto K.S. et al. Radiation dose enhancement therapy with iodine in rabbit VX-2 brain tumors // Radiother. Oncol. 1987. Vol. 8. № 2. P. 161–170.
22. Iwamoto K.S. et al. The CT scanner as a therapy machine // Radiother. Oncol. 1990. Vol. 19. № 4. P. 337–343.
24. Norman A. et al. X-ray phototherapy for canine brain masses // Radiat. Oncol. Investig. 1997. Vol. 5. № 1. P. 8–14.
25. Даренская Н.Г. и соавт. Оценка эффективности фотон-захватной терапии экспериментальных опухолей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2006. Т. 51. № 4. С. 5–11.
26. Черепанов А.А. и соавт. Увеличение противоопухолевого эффекта рентгеновского облучения при помощи гадолиний-содержащего препарата на примере мышей с трансплантированной меланомой B16F10 // Мед. физика. 2014. № 3. С. 66–69.
27. Le Duc G. et al. *In vivo* measurement of gadolinium concentration in a rat glioma model by monochromatic quantitative computed tomography // Invest. Radiol. 2004. Vol. 39. № 7. P. 385–393.
28. Lux F. et al. AGuIX® from bench to bedside—Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine // Brit. J. Radiol. 2018. № 4. P. 20180365.
29. Choi G.-H. et al. Photon activated therapy (PAT) using monochromatic synchrotron x-rays and iron oxide nanoparticles in a mouse tumor model: feasibility study of PAT for the treatment of superficial malignancy // Radiat. Oncol. 2012. Vol. 7. № 1. P. 184–190.
30. Goel R. et al. Biodistribution of TNF- α -coated gold nanoparticles in an *in vivo* model system // Nanomedicine. 2009. Vol. 4. № 4. P. 401–410.
31. Balogh L. et al. Significant effect of size on the *in vivo* biodistribution of gold composite nanodevices in mouse tumor models // Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med. 2007. Vol. 3. № 4. P. 281–296.
32. Hainfeld J.F. et al. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma // Phys. Med. Biol. 2010. Vol. 55. № 11. P. 3045–3059.
33. Jain S. et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 79. № 2. P. 531–539.
34. Jain S., Hirst D., O'Sullivan J. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy // Brit. J. Radiol. 2012. Vol. 85. № 1010. P. 101–113.
35. Butterworth K.T. et al. Variation of strand break yield for plasmid DNA irradiated with high-Z metal nanoparticles // Radiat. Res. 2008. Vol. 168. № 3. P. 381–387.

EXPERIMENTAL RADIOLOGY

Antitumor Efficacy of Contrast Enhanced Radiotherapy**V.N. Kulakov¹, A.A. Lipengolts^{1,2}, E.Yu. Grigorieva², N.I. Shimanovsky³**

1. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.
2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: lipengolts@mail.ru.
3. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Abstract

Increased efficacy of radiotherapy is one of the primary objectives of modern healthcare. Binary radiotherapy is one of the approaches that is used to reach this goal. This review focuses on contrast enhanced radiotherapy as one of the methods of binary radiotherapy. The principals and physics of this methods, as well as the primary findings of experiments currently done are discussed in this review. The results show the antitumor efficacy of this method and confirm the promise of this therapy as a treatment of malignant tumors.

Key words: binary radiotherapy, contrast enhanced radiotherapy, absorbed dose, iodine, gadolinium, gold, tumor models

MALT-ЛИМФОМА С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЁГКИХ, ПЛЕВРЫ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Г. Фролова, В.О. Веснина, С.А. Величко, А.В. Гольдберг, М.В. Попова, С.А. Табакаев, Л.А. Евтеев, С.В. Миллер, С.А. Плущенко

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск.

E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru.

Реферат

Цель: Представить редкое клиническое наблюдение MALT-лимфомы с поражением лёгких, плевры, внутригрудных лимфатических узлов.

Заключение: Показано, что отсутствие специфических жалоб и характерных рентгенологических признаков при MALT-лимфоме лёгкого, не позволяют однозначно определить вид патологии, а также что окончательный диагноз следует устанавливать лишь после морфологического и иммуногистологического исследования.

Ключевые слова: *легкие, MALT-лимфома, компьютерная томография, иммуногистохимическое исследование, химиотерапия, клинический случай*

Введение

Экстранодальные лимфомы маргинальной зоны MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) – относятся к семейству индолентных неходжкинских лимфом с исходным локализованным поражением органов и тканей вне лимфатических узлов.

MALT-лимфомы составляют всего около 5 % от всех неходжкинских лимфом, но, в то же время, занимают первое место среди лимфом придатков глаза и составляют половину случаев лимфом желудка. Как правило, поражаются желудочно-кишечный тракт, кольцо Пирогова–Вальдейера и головной мозг. Крайне редко вовлекаются в процесс кожа, молочные железы, легкие и плевра [1].

Особый интерес представляет MALT-лимфома легкого, встречающаяся крайне редко (менее 1 % случаев лимфом с поражением легкого),

характеризуемая стертой неспецифичной клиникой и отсутствием четких диагностических критериев.

Субстратом опухоли являются лимфоидные клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой. В легких эта субэпителиальная лимфоидная ткань носит название бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани (bronchial-associated lymphoid tissue – BALT). В норме лимфоидная ткань в легких отсутствует, но антигенная стимуляция приводит к гиперплазии BALT, что является фактором риска развития MALT (BALT)-лимфомы [2].

Клинически опухоль длительное время не проявляется и зачастую является рентгенологической находкой на плановом обследовании.

Если жалобы у пациентов и есть, то они неспецифичны – это сухой кашель, одышка, боль в грудной клетке [3]. Прогрессирование опухолевого процесса может вызывать продуктив-

ный кашель, кровохарканье, рецидивирующие бронхолегочные инфекции, симптомы интоксикации и активности опухолевого процесса.

По данным литературы, при рентгенографии у больных чаще всего выявляются участки затемнения с четкими или размытыми контурами, пяти или менее сантиметров в диаметре. Может выявляться симптом «воздушной бронхографии» [4].

Компьютерная томография позволяет более точно визуализировать опухоль, которая может определяться в виде: одиночного участка уплотнения с четкими границами, множественных односторонних или двусторонних очагов, диффузных инфильтратов вдоль бронховаскулярных пучков и междолевых перегородок, обширных долевого инфильтратов с воздушными бронхограммами, имитирующими пневмонию или участков затемнения по типу матового стекла.

Характер поражения MALT-лимфомой легких чаще множественный и билатеральный. Крайне редко в лёгких встречаются полости, кальцинаты, кистозные изменения и плевральный выпот.

Ввиду неспецифичности рентгенологической картины, дифференциальный диагноз следует проводить с эозинофильной пневмонией, саркоидозом, аденокарциномой. [5].

Чувствительность ПЭТ/КТ при MALT-лимфоме составляет от 50 до 89 % из-за слабой способности опухоли поглощать ^{18}F -фтордезоксиглюкозу.

Для верификации обязательно гистологическое исследование материала опухоли, полученного путем либо открытой торакотомии, либо видеоассистированной торакоскопии [6].

Основным выбором в лечении MALT-лимфомы считается полихимиотерапия, в последние годы с эффективностью применяются таргетные препараты. Прогноз заболевания благоприятный, общая выживаемость составляет от 74 до 92 % [7]. У 10 % больных отмечается трансформация MALT-лимфомы в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому [8].

Представляем случай лимфомы с поражением легких и плевры.

Клиническое наблюдение

Пациент М. 55 лет обратился в клинику НИИ онкологии Томского НИМЦ в июне 2017 г. по направлению участкового терапевта. Из анамнеза стало известно, что пациент неоднократно обращался в поликлинику по месту жительства с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, общую слабость в течение года. При очередном обследовании была назначена рентгенография органов грудной клетки, где были выявлены очаговое образование в верхней доле левого легкого и гидроторакс слева, после чего пациент направлен на консультацию к онкологу для дообследования.

В онкологической клинике пациенту были выполнены:

1. Видеобронхоскопия (15.06.2017): Трахея свободно проходима. Рисунок колец четкий. Картина острая. Справа и слева все бронхи визуализируются до субсегментов. На осмотренном протяжении слизистая розовая, истончена, с участками сосудистой реакции. Слева – в нижнедолевом бронхе отмечается выбухание по медиальной стенке. В верхнедолевом бронхе на межсегментарной шпоре S3-4,5 слизистая рыхлая. Мазок соскоб. S2 слева сужен за счет сдав-

ления извне, слизистая гиперемирована. Мазки щеткой из S1 справа, S2 нижнедолевого бронха слева.

Заключение: сдавление извне бронха S2 слева. Очаговый атрофический эндобронхит.

2. Цитологическое исследование мазков из бронхов (16.06.2017): бронхиальный эпителий с признаками гиперплазии, воспаление.

3. Видеогастроскопия (15.06.2017): функциональная недостаточность кардии. Очаговая атрофия слизистой желудка. Хронические гиперпластические эрозии препилорической зоны желудка. Эрозивный бульбит.

4. УЗИ сердца (15.06.2017): осмотр крайне затруднен из-за жидкости в плевральной полости и значительного смещения сердца. Провести стандартные измерения и вычисления сложно. Камеры сердца не расширены. Миокард левого желудочка умеренно утолщен, сократительная способность повышена. Зон локальных нарушений подвижности стенок достоверно не выявлено. Клапаны без выраженных изменений.

Кровоток оценить не удалось. Систолическое давление в правом желудочке оценить невозможно. Жидкости в перикарде не выявлено.

5. Спиральная КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием препаратом омнипак 350–100 мл (16.06.2017): Грудная клетка симметрична. В S3 правого легкого, парамедиастинально, определяется образование мягкотканной плотности размерами 47×70×72 мм, с нечеткими контурами, тесно прилежащее к плевре (рис. 1, 2). В аксиллярном субсегменте S3 верхней доли левого легкого визуализируется участок уплотнения легочной ткани без четких контуров, с наличием просветов бронхов в нём (рис. 3, 4). Нижняя доля левого легкого коллабирована. Просветы трахеи, главных, долевых, сегментарных бронхов не изменены. Камеры сердца и магистральные сосуды обычной формы и размеров. Лимфатические узлы в средостении увеличены, парааортальные – до 20 мм, паратрахеальные – до 22 мм, бифуркационные – до 26 мм, паравазальные

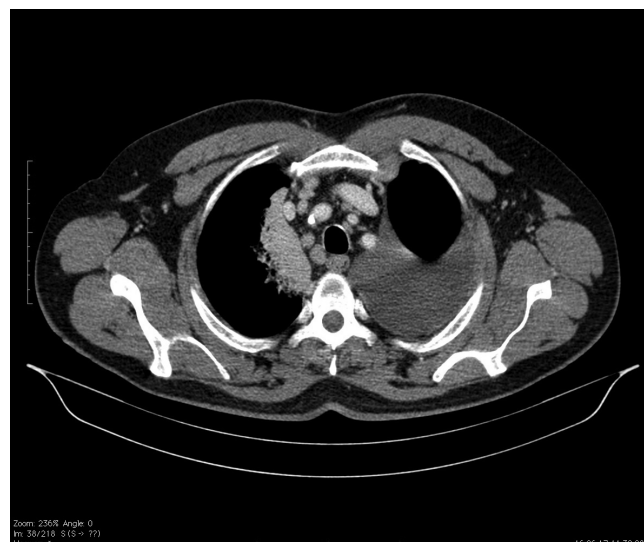
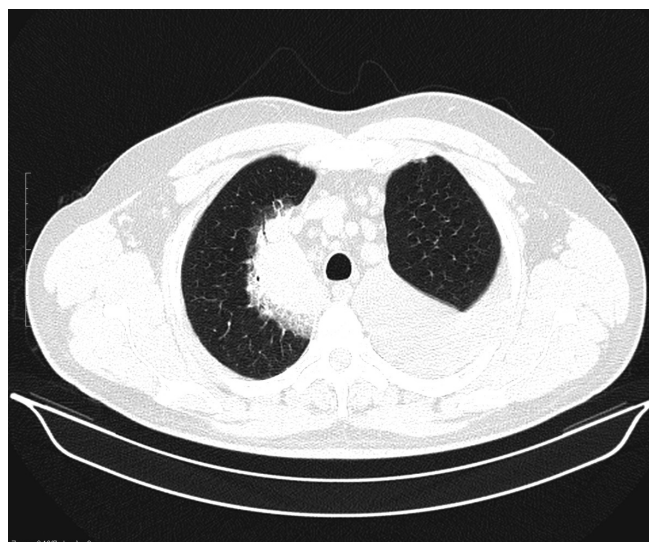


Рис. 1, 2. КТ-органов грудной клетки: В S3 правого легкого, парамедиастинально на уровне верхней доли определяется мягкотканное образование 47×70×72 мм с нечетким контуром, тесно прилежащее к плевре. Увеличены лимфатические узлы парааортальной группы до 20 мм

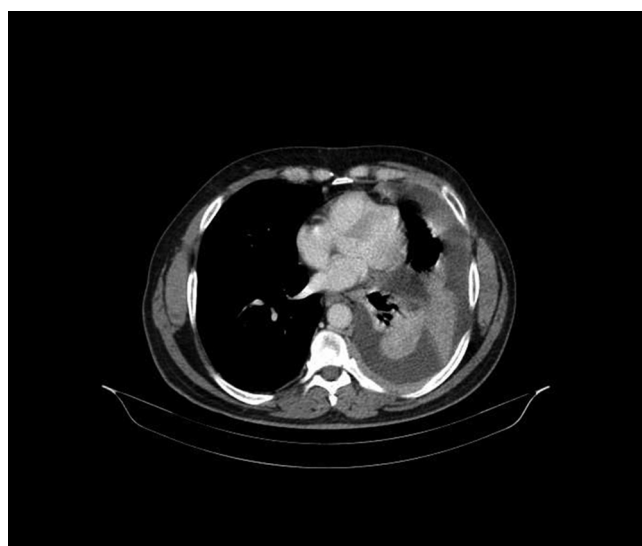
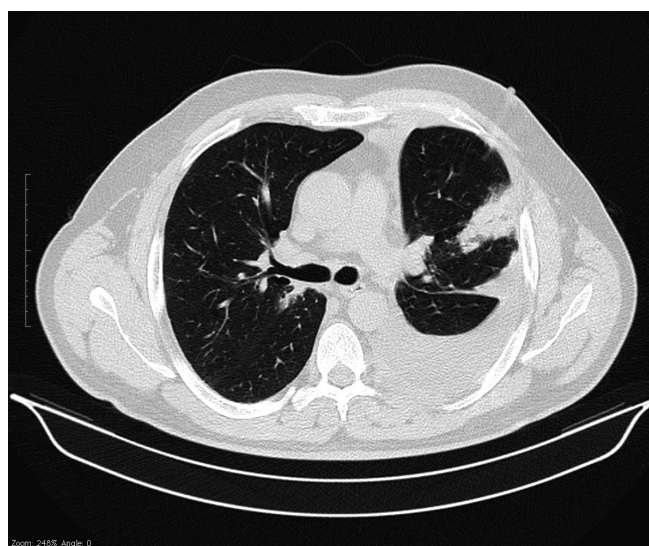


Рис. 3, 4. КТ-органов грудной клетки: в аксиллярном субсегменте S3 верхней доли левого легкого визуализируется участок уплотнения без четких контуров, с наличием просветов бронхов в нем. Свободная жидкость в левой плевральной полости в большом количестве

и верхние паратрахеальные – до 11 мм (рис. 2). Свободная жидкость в левой плевральной полости в большом количестве, в полости перикарда жидкости не выявлено. Неравномерно утолщена плевра в базальных отделах, особенно медиастинальная на уровне нижней доли. Диафрагма слева расположена выше обычного. Участков деструкции в костных структурах грудной клетки не обнаружено.

Заключение: Однозначно трактовать КТ-картину сложно. Дифференцировать мезотелиому, лимфопролиферативное заболевание.

6. Общий анализ крови (16.06.2017): эритроциты $5,41 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 175 г/л, лейкоциты – $6,6 \times 10^9/л$ (лимфоциты 26 %, моноциты 19 %, эозинофилы 4 %, нейтрофилы 51 %), тромбоциты – $221 \times 10^9/л$, СОЭ – 12 мм/ч.

7. Биохимический анализ крови (16.06.2017): общий белок 81 г/л, мочевины 7,2 ммоль/л, креатинин 119 мкмоль/л, билирубин общий 20,5 мкмоль/л, АЛТ 24 ЕД/л, АСТ 28 ЕД/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, ЛДГ 552 ЕД/л, СРБ 13 мг/л, ГГТ

59 ЕД/л, холестерин 6,0 ммоль/л, мочевая кислота 759 мкмоль/л.

8. Электрофорез белковых фракций (16.06.2017): выявлен М-компонент IgM ламбда.

9. Коагулограмма (16.06.2017): протромбиновое время 14 с, протромбиновый индекс 100 %, МНО – 1,0, общий фибриноген – 3,4 г/л, АЧТВ – 28 с, РФМК – 3 мг/мл.

10. УЗИ плевральных полостей (19.06.2017): Справа в плевральной полости свободной жидкости не выявлено. Слева прослойка жидкости 126 мм, от угла лопатки. Жидкость умеренно неоднородна за счет множественных мелких подвижных включений. Определяется край коллабированного легкого. Размечена точка для пункции, глубина прокола 32 мм. Выполнена плевральная пункция с последующим цитологическим исследованием полученного материала.

Заключение: Гидроторакс слева. Компрессионный коллапс левого легкого.

11. Цитологическое исследование плеврального выпота (19.06.2017): определяется выраженная воспалительная инфильтрация, клетки мезотелия.

Так как убедительных данных за онкологический процесс в легких получено не было, было принято решение о госпитализации пациента в торакоабдоминальное отделение для дообследования и лечения.

12. В условиях стационара 14.07.2017 пациенту была проведена видеоторакоскопия: После обработки операционного поля в плевральную полость введен эндоскоп, через дополнительные доступы введены манипуляторы. При ревизии плевральная полость свободна, спаек нет, плевра с явлениями воспаления. В полости серозный выпот до 1500 мл. По всей поверхности плевры имеются множественные белеватые просовидные высыпания, аналогично субплеврально определяются образования по висцеральной плевре. Осуществлена биопсия плевры биопсийными щипцами. Ткани легкого взяты на биопсию в области S3, резецирован фрагмент ткани 2×4 см аппаратом Eshelon. Плевральная полость обработана медицинским тальком путем инсуффляции его воздушной взвеси. В полость установлен 1 плевральный дренаж. Плевральная полость санирована, осушена, ушита.

13. Патогистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала (28.07.2017): в образовании легкого и фрагментах плевры определяется диффузное разрастание лимфоидных элементов преимущественно малой величины (рис. 5). Лимфоидные клетки с ядрами преимущественно полигональной и округлой формы (рис. 6). В части клеток цитоплазма обильно светлая. Имеется небольшое

количество диффузно расположенных пролиферирующих (Ki67+) лимфоидных клеток с ядрами больше малого лимфоцита в 2–2,5 раза (рис. 7). В этих лимфоидных элементах диффузно определяется экспрессия CD20 (clone L26, Dako), CD79α (clone JCB117, Dako). В достаточно большом количестве неравномерно расположенных лимфоидных элементов имеется экспрессия CD43 (clone DF-T1, Dako). Пролиферативная активность низкая – Ki67 (clone MIB-1, Dako) экспрессируется в 18 % лимфоидных элементах. В фоновых малых лимфоцитах отмечается экспрессия CD3 (clone не ук., Dako) и CD5 (clone 4C7, Novocastra). В светлых центрах в сохраненной сети дендритных клеток – экспрессия CD23 (clone 1B12, Novocastra), в небольшом количестве лимфоидных элементов имеется экспрессия CD10 (clone 56C6, БиоСистемс). В небольшой части плазмочитов определяется экспрессия CD138 (clone MI15, Dako) и MUM1 (clone MUM1p, Dako). Во фрагментах плевры среди густых лимфоидных инфильтратов в строме имеются тяжи фиброзной ткани с гиалинозом, отмечаются выраженные артефициальные «краш»-изменения (рис. 8). Отсутствует экспрессия Cyclin D1 (clone P2D11F11, Novocastra), EMA (clone GP1.4, Novocastra), CD30 (clone BER-H2, Dako), BCL6 (clone PG-B6p, Dako).

Заключение: гистологическая структура и иммунофенотип клеточных элементов соответствуют экстранодальной лимфоме маргинальной зоны (рис. 5–8).

На основании проведенных исследований пациенту был выставлен окончательный диагноз – лимфома из В-клеток маргинальной зоны с поражением легких, внутригрудных лимфатических узлов, плевры, клиническая стадия IVB.

Состояние после видеоторакоскопии слева, биопсии плевры и легкого от 14.07.17.

После установления окончательного диагноза, пациенту был назначен курс полихимиоте-

рапии по схеме R-CHOP (мабтера 700 мг в/в – 1-й день; винкристин 2 мг, циклофосфан 1450 мг (750 мг/м^2), доксорубицин 95 мг (50 мг/м^2) в/в – 2-й день, преднизолон 95 мг в таб. 1–5 день),

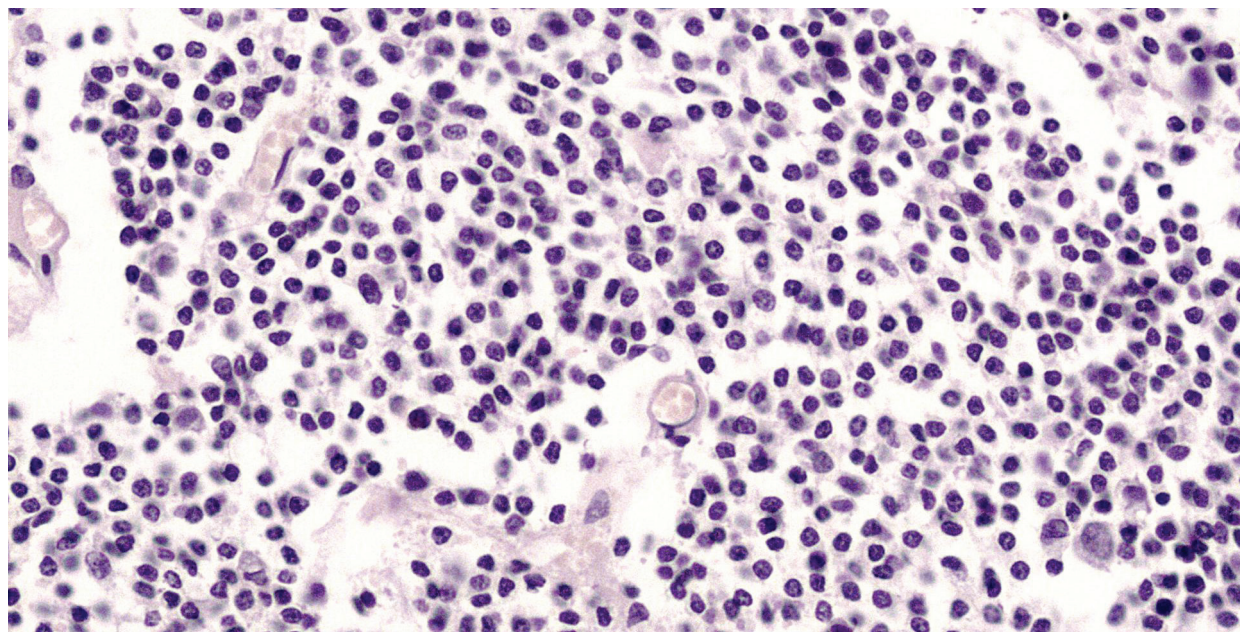


Рис. 5. В фрагментах легкого и плевры определяется диффузное разрастание опухолевых лимфоидных элементов моноцитарного типа

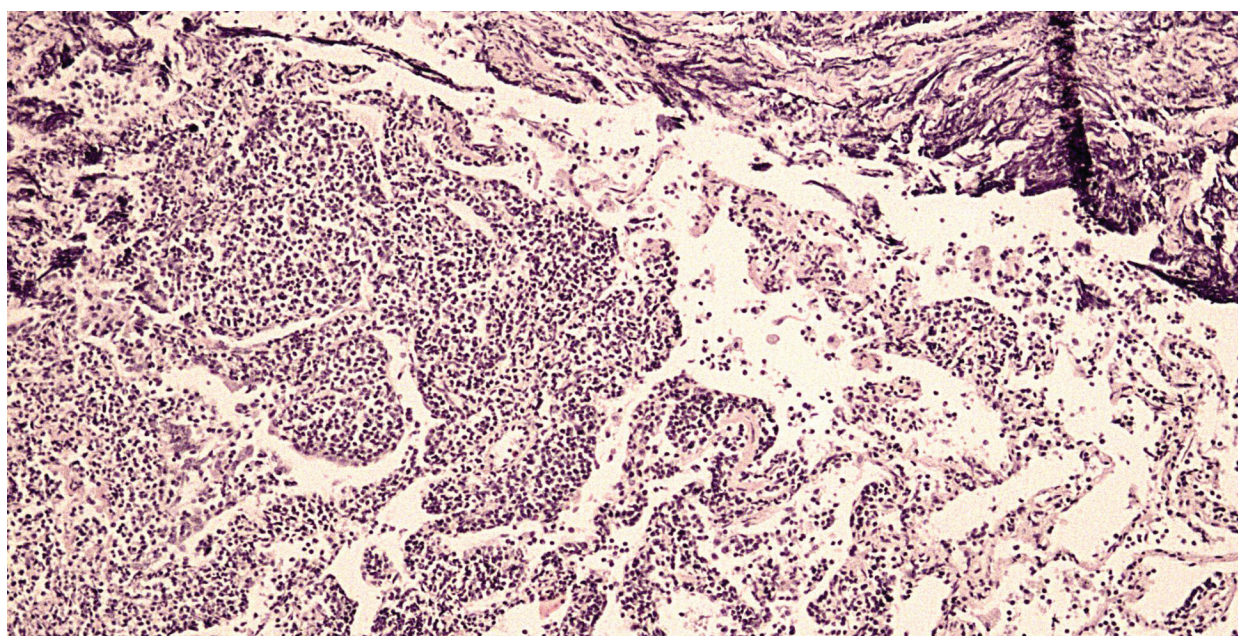


Рис. 6. В фрагментах легкого определяется диффузное разрастание лимфоидных элементов преимущественно малой величины. Лимфоидные клетки с ядрами преимущественно полигональной и округлой формы

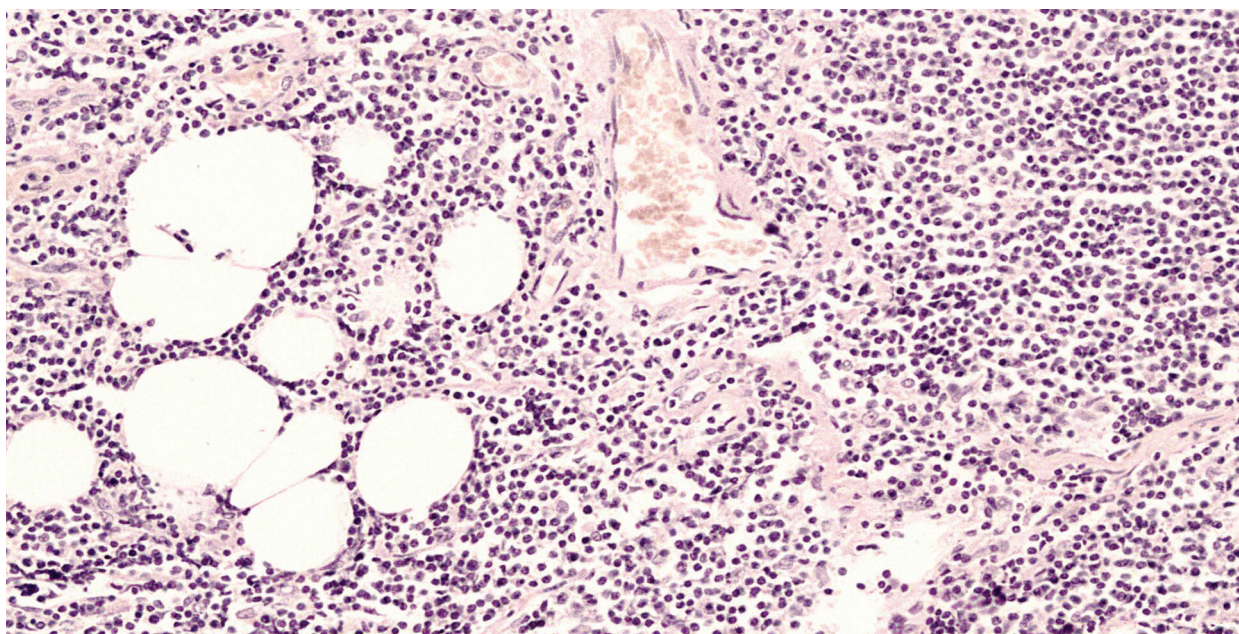


Рис. 7. В фрагментах плевры среди густых лимфоидных инфильтратов в строме имеются тяжи фиброзной ткани с гиалинозом

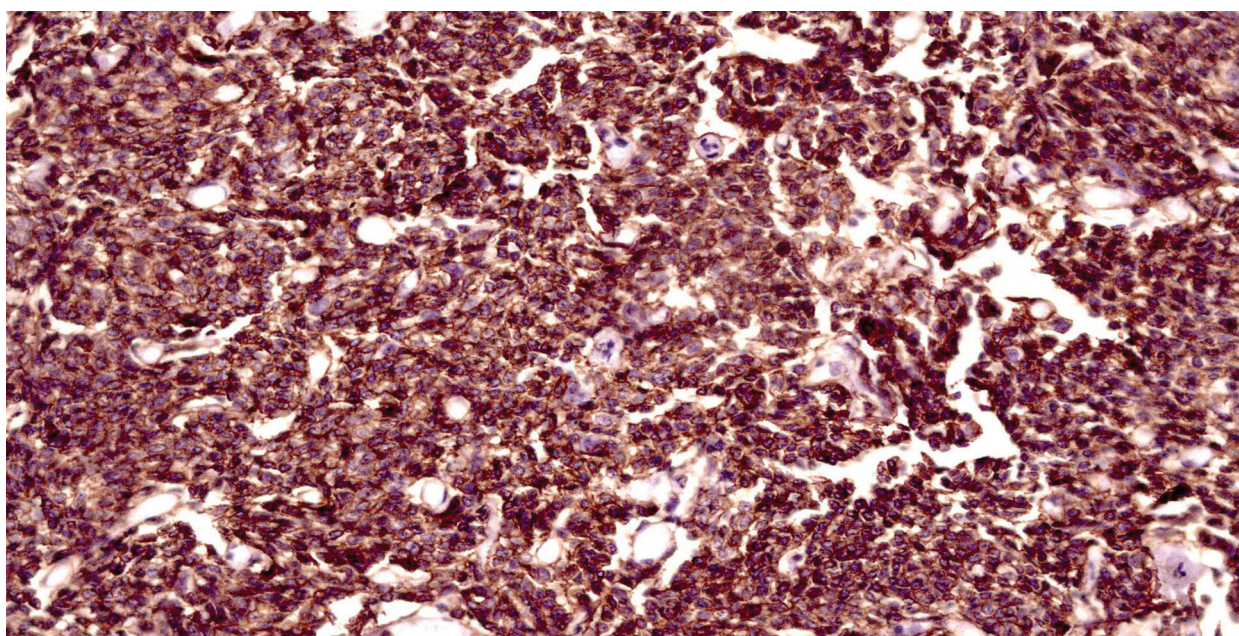


Рис. 8. Имеется небольшое количество диффузно расположенных пролиферирующих (Ki67+) лимфоидных клеток с ядрами больше малого лимфоцита в 2–2,5 раза. В этих лимфоидных элементах диффузно определяется экспрессия CD20 (clone L26, Dako), CD79α (clone JCB117, Dako)

рекомендовано наблюдение гематолога по месту жительства.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки, после 5 курсов полихимиотера-

пии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров участков уплотнения в легочной ткани с обеих сторон (рис. 9, 10), уменьшения количества жидкости в левой

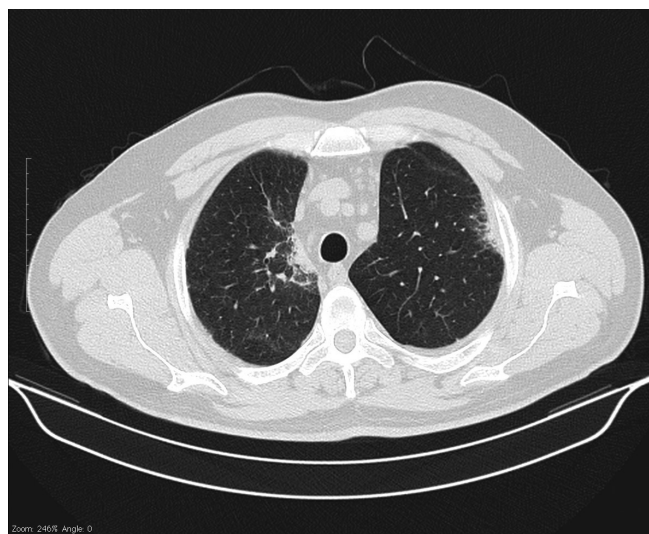


Рис. 9. КТ-органов грудной клетки после 5 курсов полихимиотерапии: в легочной ткани справа парамедиастинально на уровне верхней доли значительное уменьшение размеров определяемого ранее образования 47×70×72 мм, в проекции операционной биопсии легкого слева субплеврально участок фиброза

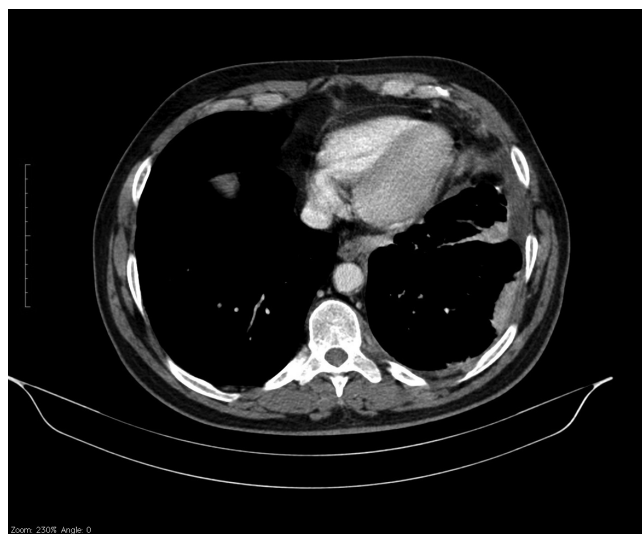


Рис. 10. КТ-органов грудной клетки после 5 курсов полихимиотерапии: в левой плевральной полости и по междолевой щели следы осумкованной жидкости

плевральной полости (рис. 10), уменьшения размеров парааортальных и паратрахеальных лимфоузлов (рис. 9).

Заключение

Таким образом, данное клиническое наблюдение отражает развитие MALT-лимфомы в крайне редкой для неё локализации – легком и плевре, и с редкими для нее рентгенологическими проявлениями, в виде первичного сочетания лимфаденопатии и плеврального выпота. Для установления окончательного диагноза необходимо было морфологическое исследование образования в легком и плевре, что было сделано после взятия биопсийного материала в ходе видеоторакоскопии.

Относясь к типу лимфом низкой степени злокачественности, MALT-лимфома хорошо поддается лечению, что было показано на при-

мере наблюдения данного пациента, и выражалось в виде хорошей положительной динамики не только клинических, но и рентгенологических проявлений.

Список литературы

1. Zinzani P.L. The many faces of marginal zone lymphoma // In: Hematology. Amer. Soc. Hematol. 2012. P. 426–432.
2. Морозова А.К., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е. MALT-лимфома с поражением легкого: клиническое наблюдение и обзор литературы // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2013. № 3. С. 282–288.
3. Кокшаров В.Н., Казачков Е.Л., Горфинкель А.Н. и соавт. MALT-лимфома легкого, клиническая и комплексная морфологическая характеристика // Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2009. №2 (5). С. 34–35.
4. Lee D.K., Im J.G., Lee K.S. et al. B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): CT features in 10 patients // J. Comp. Assis. Tomography. 2000. Vol. 24. P. 30–34.

5. Albano D., Borghesi A., Bosio G. et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: ^{18}F -FDG PET/CT and CT findings in 28 patients // Brit. J. Radiol. 2017. Vol. 90. P. 1079–1083.
6. Tiruneh F., Awan A., Amin R. et al. A rare case of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma transforming into diffuse large B-cell lymphoma // Cureus. 2017. Vol. 9. № 6. P. e1373. DOI: 10/7759/cureus.1373
7. Teckie S., Qi S., Lovie S., Navarrett S. et al. Longterm outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015. Vol. 92. № 1. P. 130–137.
8. Nicholson A.G., Harris N.L. Marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type // In: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. – Lyon. IARC Press. 2004. P. 88–90.

CLINICAL CASES

MALT-Lymphoma with Impairment of Lung, Pleura and Mediastinum Lymph Nodes: Clinical Observation

**I.G. Frolova, V.O. Vesnina, S.A. Velichko, A.V. Goldberg, M.V. Popova,
S.A. Tabakaev, L.A. Evteev, S.V. Miller, S.A. Gluschenko**

Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.
E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru.

Abstract

Purpose: To present rare clinical observation of MALT-lymphoma with damages of lung pleura and mediastinum lymph nodes.

Conclusion: Showed that the lack of specific character of complaints, the low value of roentgenologic examination do not allow to unequivocally express on pathology and only after morphological and immunohistologic study the lymphoma with impairment of lung, pleura and mediastinum lymph nodes could be finally diagnosed.

Key words: lung, MALT-lymphoma, CT scan, immunohistochemical test, chemotherapy, clinical case