

І.М. Дикан<sup>1</sup>, А.Б. Грязов<sup>2</sup>,  
Ю.В. Медведовська<sup>2</sup>

ДУ «Інститут ядерної медицини і  
променевої діагностики  
НАМН України»<sup>1</sup>, м. Київ  
ДУ «Інститут нейрохірургії  
ім. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН України»<sup>2</sup>, м. Київ

## Діагностичне спостереження відповіді на радіохірургічне лікування хворих з метастазами в головний мозок злоякісних захворювань жіночої статевої сфери за даними МРТ

Одним з найбільш небезпечних ускладнень онкологічного захворювання, пов'язаних з погіршенням якості життя, зростанням інвалідності та смертності хворих є метастази первинної пухлини у головний мозок [19,20]. Загальна частота метастазів в головний мозок різних злоякісних пухлин складає від 13,5 % до 37 %. У дорослих найчастіше метастази у головний мозок утворюються при пухлинах легень (50-60 %), молочної залози (20-30 %), меланомі шкіри (5-10 %), шлунково-кишкового тракту (4-6 %). До пухлин, що рідко метастазують у головний мозок відносять пухлини жіночої статевий сфери (до 5 %), різні види сарком (до 3 %), пухлини верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, щитоподібної залози, гортань, сечового міхура, передміхурової залози (1-2 %) [20].

Рак ендометрія (рак тіла матки) є найчастішим злоякісним захворюванням жіночих статевих органів і посідає 4-те місце за частотою серед усіх злоякісних пухлин [12, 18]. Середній вік виникнення раку складає 61 рік, але у 20-25 % він розвивається у хворих, що знаходяться в пременопаузальному віці. Морфологічно виділяють два патогенетичні варіанти раку ендометрію: 1-й – естроген-залежний, який поєднується з гіперплазією ендометрію; 2-й естроген-незалежний, який виникає на фоні атрофії ендометрію [15]. Рак шийки матки є 2-ю за частотою причиною захворюваності та смертності при онкогінекологічних процесах. Частіше зустрічається у

жінок віком 45-55 років [7,9]. Злоякісні пухлини яєчників складають близько 25 % злоякісних пухлин жіночих статевих органів, на ранніх стадіях розвитку ці новоутворення клінічно не можна відрізнити від доброякісних, вони рано метастазують [6,8].

**Мета роботи** – визначити показники відповіді на радіохірургічне лікування хворих з метастазами у головний мозок раку шийки матки, ендометрія і яєчників за даними МРТ та вивчити особливості діагностичного спостереження метастазів головного мозку при стереотаксичній радіохірургії (СРХ).

### Матеріал та методи дослідження

Протягом 8 років (з 2010 по 2018 рр.) проліковано 30 пацієнтів (140 метастатичних вогнищ) з метастазами у головний мозок злоякісних пухлин жіночих статевих органів, зокрема, 9 хворих (16 вогнищ) з метастазами раку шийки матки, 11 хворих (50 вогнищ) з метастазами раку ендометрія і 10 хворих (74 вогнища) з метастазами раку яєчників.

СРХ проведена у 29 випадках, з них в одну фракцію – у 23 випадках (з них 4 пацієнтам СРХ виконувалась двічі), в кілька фракцій – у 6, в середньому - за 4 фракції (від 3 до 5 фракцій). Опромінення всього головного мозку (ОВГМ) проведене у 11 випадках (з них у 4 – з послідуною СРХ та

у 3 випадках – другим етапом після СРХ). 2 пацієнтам проведено ОВГМ другим етапом після хірургічної резекції пухлини та 7 пацієнтам СРХ проведена другим етапом після хірургічної резекції пухлини. Середній обсяг пухлини склав 18,0 см<sup>3</sup> (від 0,5 до 40,0 см<sup>3</sup>). Середня доза склала 16 Гр (діапазон від 12 Гр до 22 Гр). Усього, за допомогою СРХ проліковано 53 метастатичних вогнища, за допомогою ОВГМ – 87 метастатичних вогнища.

Променева лікування пацієнтам виконувалося на лінійному прискорювачі «Trilogy» Varian (США) з стереотаксичною системою «BrainLAB». Усім пацієнтам до та після лікування було проведено МРТ з контрастним підсиленням на томографі «Intera» (індукція магнітного поля 1,5Тл). Діагностичне спостереження відповіді на лікування проводилось у термінах 1-3 міс., 3-6 міс., 6-12 міс., 12-18 міс. та включало дослідження за даними стандартних методик МРТ – T<sub>1</sub>33 до та після контрастування, які дозволяли вираховувати динамічні зміни обсягу пухлини (за схемою: довжина × ширина × висота/2), а також – T<sub>2</sub>33, FLAIR, BOLD та ДТЗ (дифузні тензорні зображення), які характеризували структурні (морфологічні) та функціональні постпроменеві зміни в тканині пухлини. Середній термін спостереження – 18 місяців. Одночасно з діагностичним наглядом аналізували клінічний стан хворих та визначали контроль росту пухлини.

## Результати та їх обговорення

В 50,71 % випадків (71 вогнище) метастатичні вогнища зменшились в розмірах переважно протягом перших 3-х місяців променевого лікування: 27 вогнищ при раку ендометрія, 11 вогнищ при раку шийки матки, 34 вогнища при раку яєчників. При подальшому МРТ спостереженні виявлено, що метастази раку ендометрія та яєчників (57 вогнищ, 40,7 %) повністю зникли: 20 вогнищ при раку ендометрія (15 вогнищ протягом перших шести місяців та 5 протягом наступних шести) і 37 вогнищ при раку яєчників (32 протягом перших шести місяців та 5 протягом наступних

шести). 12 вогнищ (8,57 %) збільшились протягом року спостереження (з них 5 вогнищ при раку яєчників, 4 вогнища при раку шийки матки, 3 вогнища при раку ендометрія), переважно за рахунок постпроменевих змін, 1 вогнище – радіонекрозу, 1 вогнище – рецидиву пухлини.

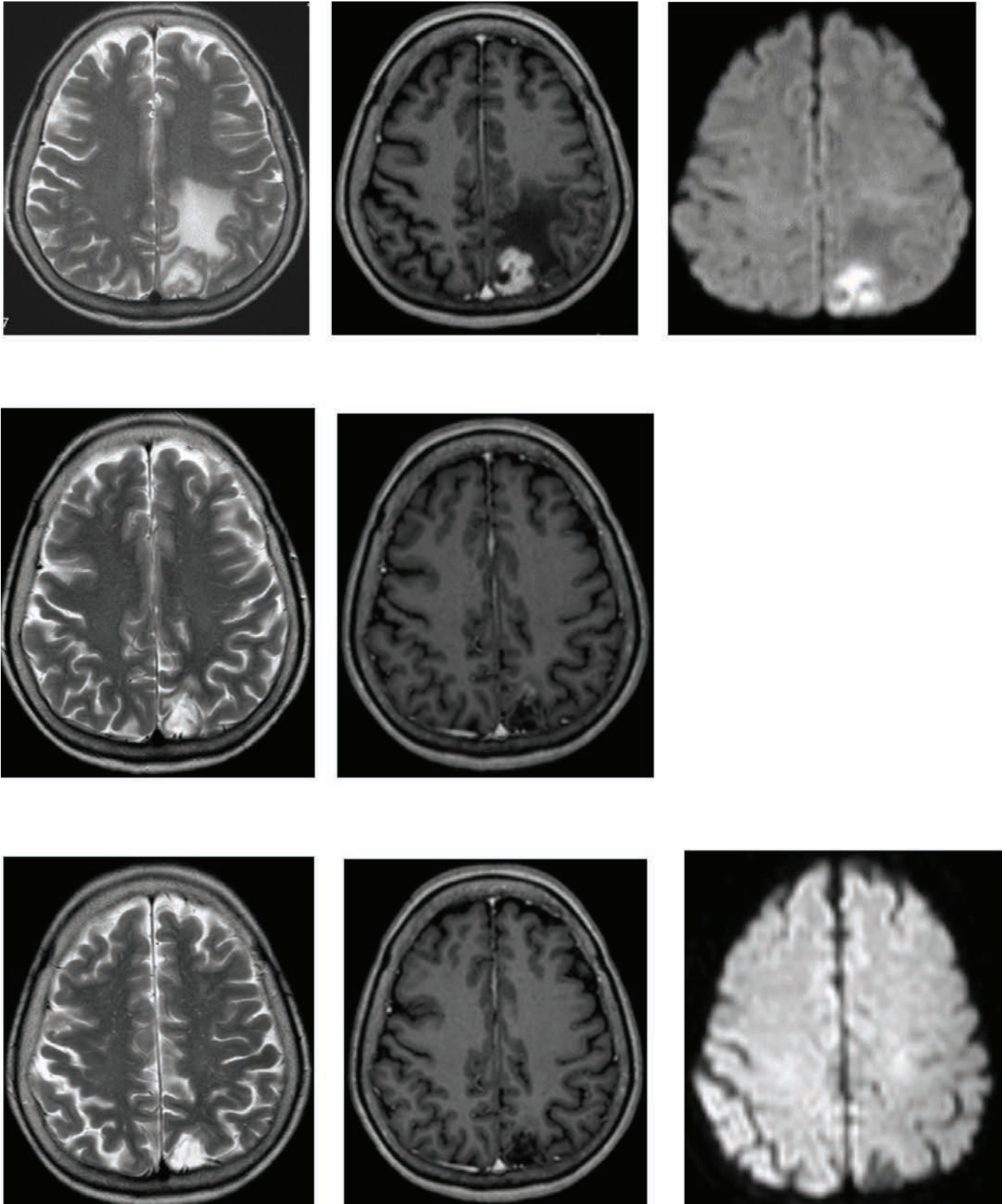
Після проведення СРХ у більшості випадків 32 метастатичних вогнища (60,38 %) зменшились в обсязі протягом переважно перших трьох місяців (17 вогнищ при раку ендометрія, 7 вогнищ при раку шийки матки та 8 вогнищ при раку яєчників). При подальшому МРТ спостереженні виявлено, що метастази раку ендометрія та яєчників повністю зникли – 12 вогнищ (22,64%) (11 вогнищ при раку ендометрія та 1 вогнище при раку яєчників). У 5,6% випадків (3 вогнища) – збільшились у розмірах, що було обумовлено постпроменевими змінами. Випадків рецидиву серед цих пацієнтів протягом першого року після СРХ не спостерігалось. Дані по динамічному МРТ-спостереженню після лікування метастазів у головний мозок раку шийки матки відрізнялися. Протягом перших 6 місяців після СРХ 7 вогнищ (13,21 %) зменшились в розмірах, 1 вогнище (1,89 %) в розмірах не змінилось та 4 вогнища (7,55 %) збільшились в розмірах протягом року спостереження, що було обумовлено у 2 випадках (3,77 %) наслідком псевдопрогресії, в 1 (1,89 %) – радіонекрозу і в 1 (1,89 %) – рецидиву пухлини.

Контроль зростання при метастазах раку ендометрія і яєчників склав 88 % і 74 % в перший і другий рік після СРХ, відповідно. При метастазах раку шийки матки ці показники склали – 79 % і 68 %, відповідно.

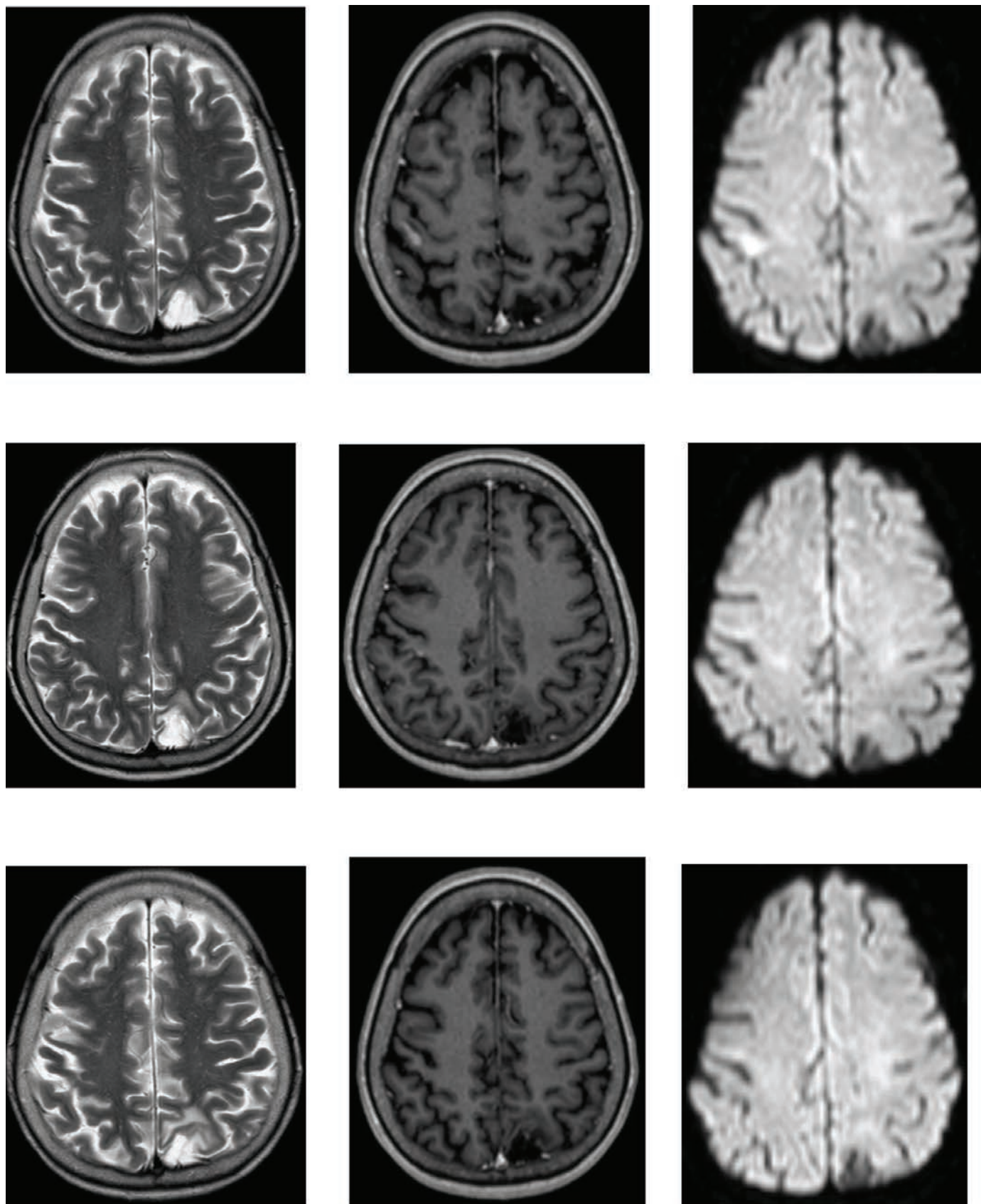
Пацієнти з метастазами у головний мозок раку шийки матки почувають себе відносно гірше, що може відображати патоморфологічну складову (плоскоклітинний рак) [13, 16].

СРХ забезпечує місцевий контроль і може успішно використовуватися у якості «рятівної» терапії у пацієнтів з обмеженими рецидивами.

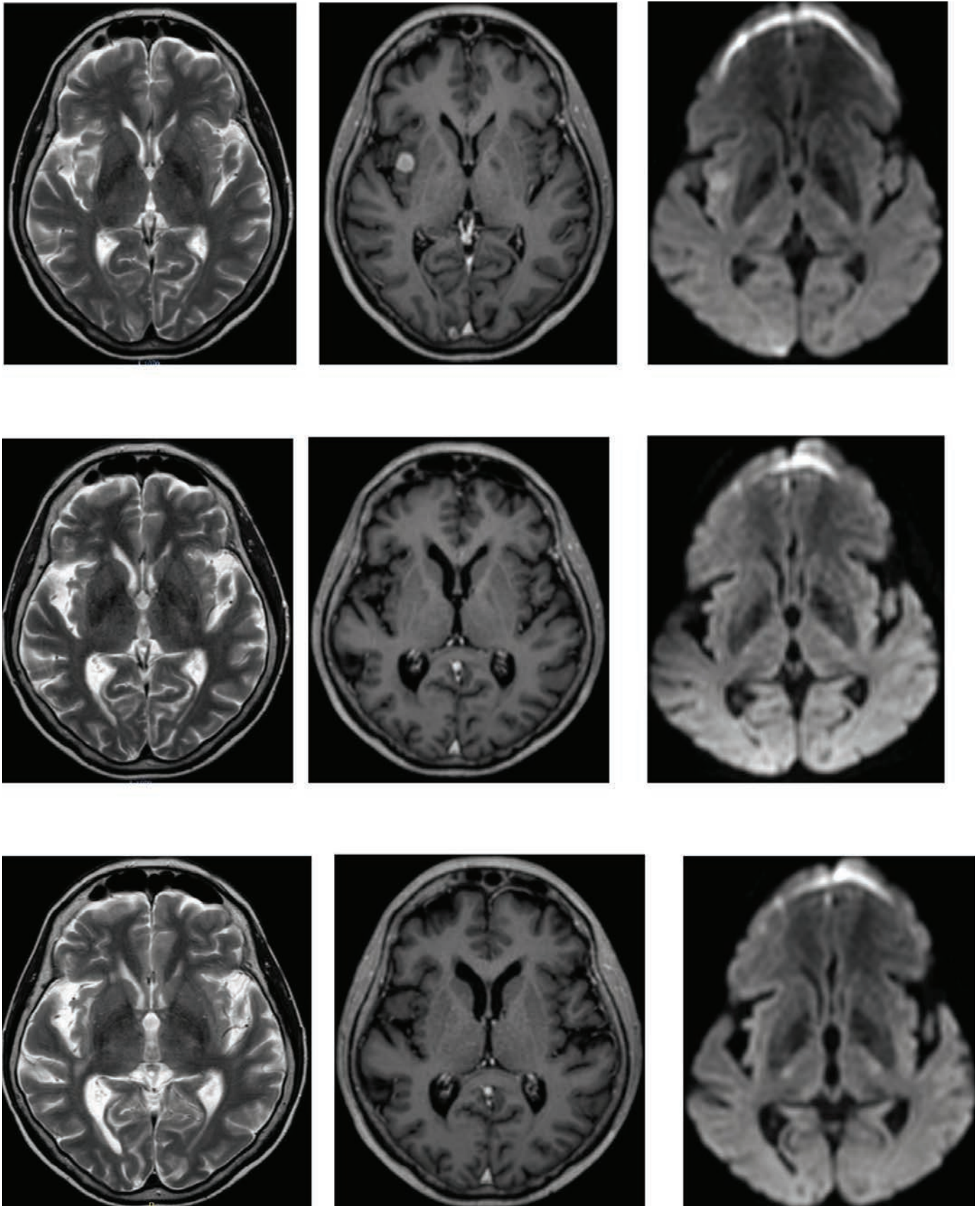
На рисунках 1-6 наведено приклади діагностичного супроводу метастазів раку ендометрія до головного мозку (були виконані СРХ, як самостійний метод лікування, та у поєднанні з ОВГМ).



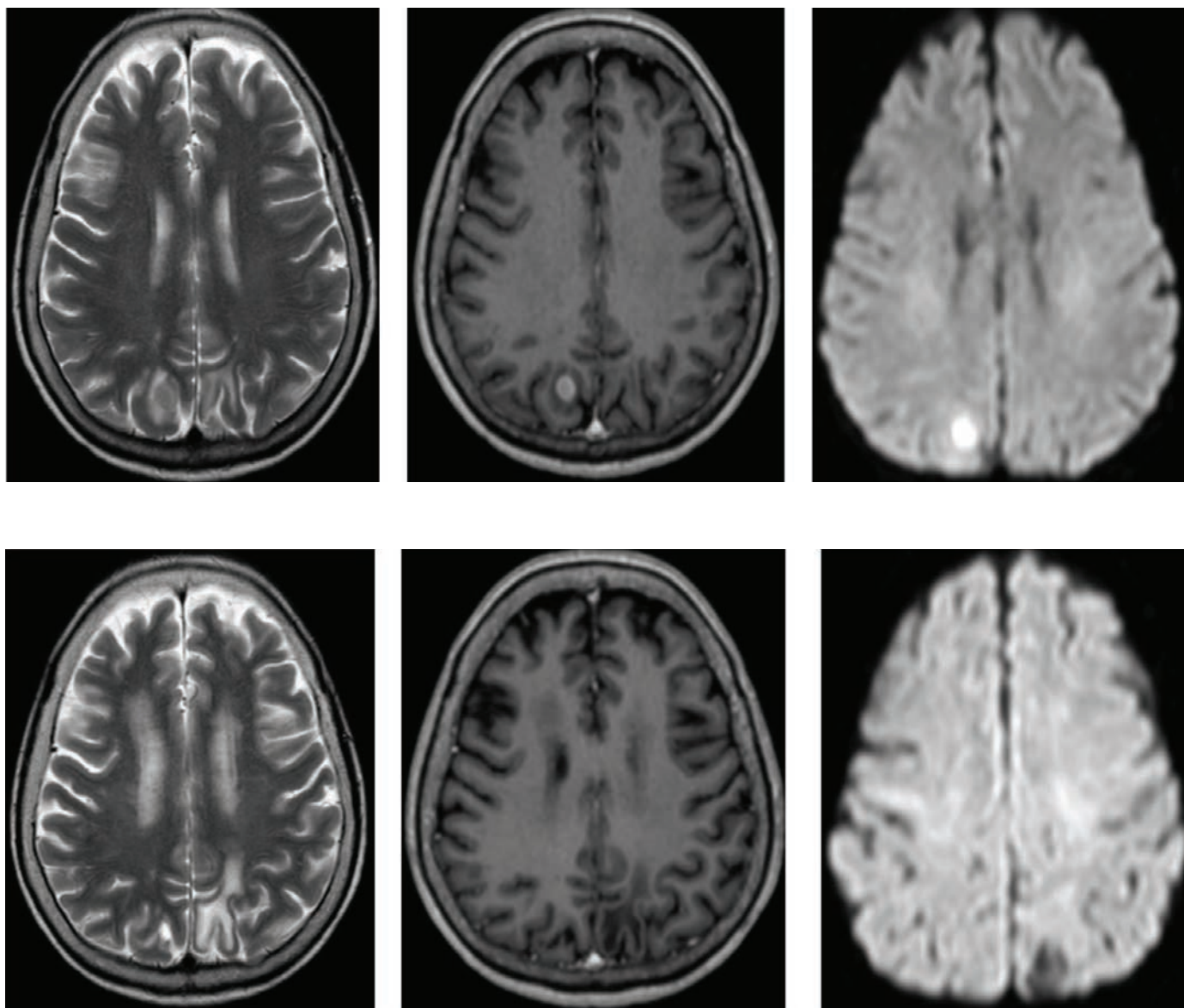
**Рис. 1.** Пацієнтка П., 58 років, історія хвороби №120735. Метастази раку ендометрія у лівій тім'яній області. МРТ перед СРХ ( $T_233$  – а,  $T_133+c$  (з контрастуванням) – б, Д33 (дифузійно-зважене зображення) – с), через 1,5 міс. ( $T_233$  – д,  $T_133+c$  – е), через 3 міс. після СРХ ( $T_233$  – ф,  $T_133+c$  – г, Д33 – г).



**Рис. 2.** Та сама пацієнтка. Ліва тім'яна область: через 6 міс ( $T_2$ 33 – a,  $T_1$ 33+c (з контрастуванням) – b, ДЗЗ (дифузійно-зважене зображення) – c), через 9 міс ( $T_2$ 33 – d,  $T_1$ 33+c – e, ДЗЗ – f), через 1 рік та 2 міс. після СРХ ( $T_2$ 33 – g,  $T_1$ 33+c – h, ДЗЗ – i).



**Рис. 3.** Та сама пацієнтка. Метастаз раку ендометрія у правій скронево-підкірковій області. Перед ОВГМ ( $T_{233}$  – а,  $T_{133}+c$  (з контрастуванням) – б,  $D_{33}$  (дифузійно-зважене зображення) – с), через 6 міс. ( $T_{233}$  – д,  $T_{133}+c$  – е,  $D_{33}$  – ф), через 9 міс. після ОВГМ ( $T_{233}$  – г,  $T_{133}+c$  – h,  $D_{33}$  – і).



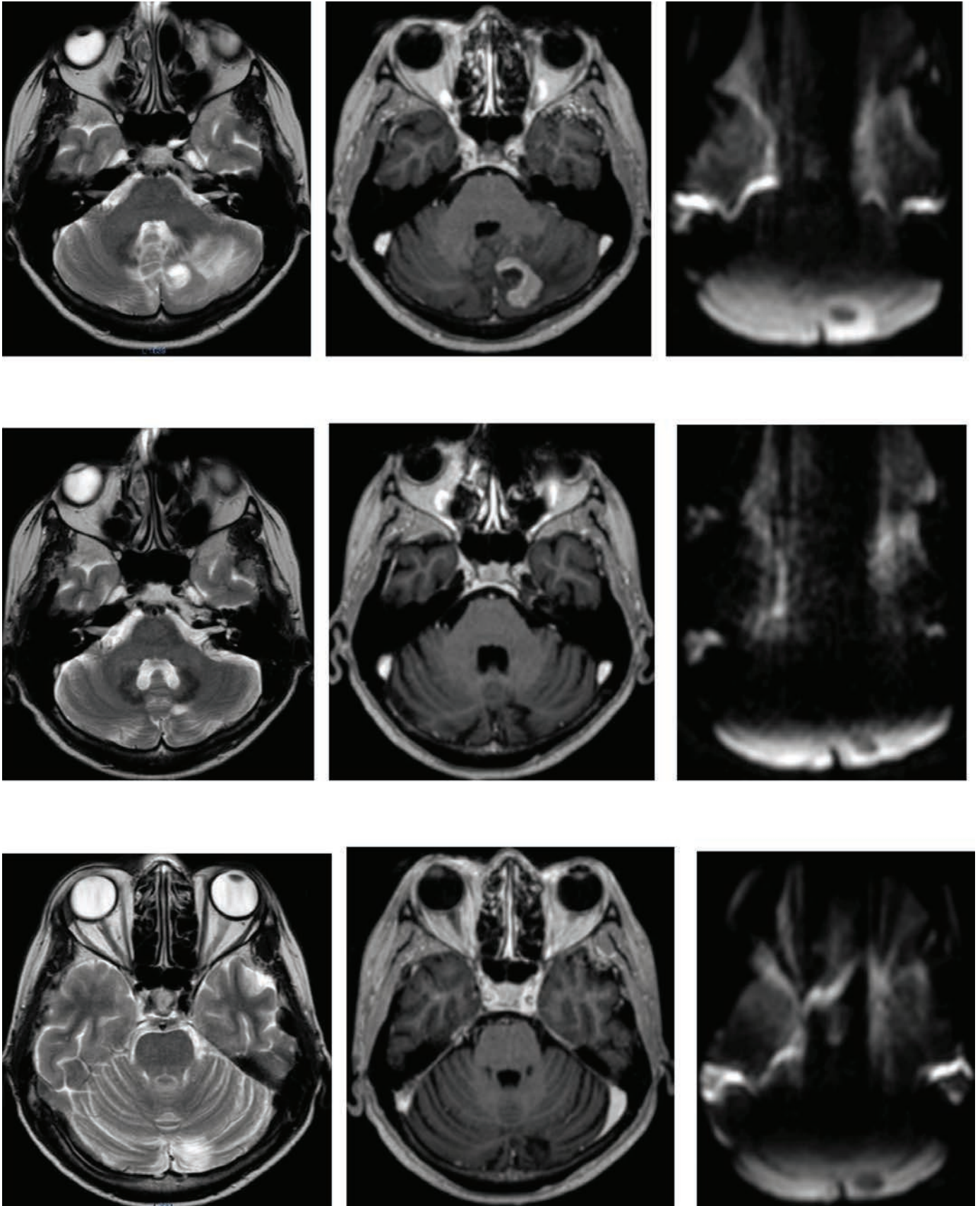
**Рис. 4.** Та сама пацієнтка. Метастаз раку ендометрію в правій тім'яній області. Перед ОВГМ ( $T_2$ ЗЗ – а,  $T_1$ ЗЗ+с (з контрастуванням) – б, ДЗЗ (дифузійно-зважене зображення) – с), через 9 міс. після ОВГМ ( $T_2$ ЗЗ – д,  $T_1$ ЗЗ+с – е, ДЗЗ – ф).

Вітчизняних наукових досліджень з обґрунтуванням тактики ведення (діагностичного спостереження) відповіді на СРХ хворих з метастазами в головний мозок, зокрема злоякісних захворювань жіночої статеві сфери, обмаль [1-5].

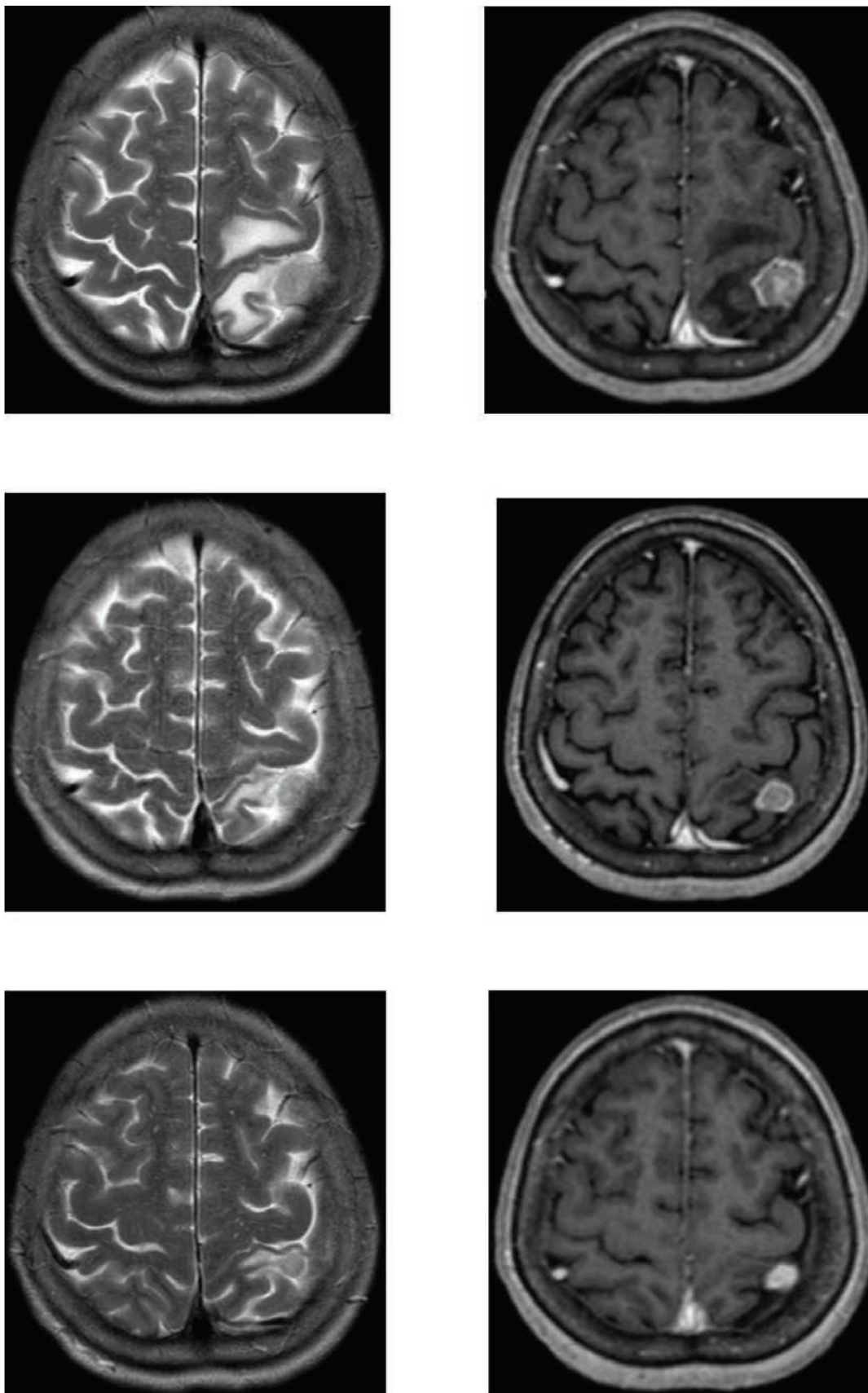
У нашому дослідженні було показано, що працездатні пацієнти з контрольованим первинним захворюванням можуть досягти показників місцевого контролю та тривалого загального часу виживання за допомогою лікування СРХ, особливо пацієнти з мета-

стазами в головний мозок раку ендометрія та яєчників. Отримані результати перевершують з даними зарубіжної літератури [10-15, 17, 18]. Лікування олігометастатичного ураження головного мозку в цілому є спірним питанням, спостерігається тенденція до збільшення використання СРХ, з іншого боку, у пацієнтів з лептоменінгеальним поширенням ОВГМ залишається стандартом лікування [1-4, 12, 14, 17].

Основним обмеженням щодо дослідження являється рідкісність метастазування до го-



**Рис. 5.** Та сама пацієнтка. Метастаз раку ендометрія у медіальних відділах лівої гемісфери мозочку. Перед ОВГМ ( $T_2$ 33 – а,  $T_1$ 33+с (з контрастуванням) – б, ДЗЗ (дифузійно-зважене зображення) – с), через 6 міс. ( $T_2$ 33 – д,  $T_1$ 33+с – е, ДЗЗ – ф), через 9 міс після ОВГМ ( $T_2$ 33 – г,  $T_1$ 33 +с – h, ДЗЗ – і).



**Рис. 6.** Пацієнтка Я., 66 років, історія хвороби №1900050, метастаз раку ендометрія в лівій тім'яній області. Перед СРХ ( $T_233$  – а,  $T_133+c$  (з контрастуванням) – б), через 1 міс ( $T_233$  – с,  $T_133+c$  – д), через 2 міс та 10 днів після СРХ ( $T_233$  – е,  $T_133+c$  – ф).



ловного мозку обраної первинної патології та тривалим в часі набором пацієнтів, що в решті і спонукає до пошуку шляхів оптимізації їх ведення.

На початковому етапі дослідження були проаналізовані волюметричні показники (вираховувався обсяг пухлини в стандартних послідовностях МРТ), надалі актуальним набуває питання щодо доцільності використання дифузних тензорних зображень з визначенням вимірюваного коефіцієнта дифузії та МРТ-перфузії, які потребують подальших досліджень, що певною мірою дозволить удосконалити діагностичний супровід пацієнтів. Застосування отриманих результатів обґрунтовує доцільність подальшого вивчення обраної тематики та матиме широке практичне використання в закладах охорони здоров'я, які надають високоспеціалізовану медичну допомогу нейроонкологічним хворим.

---

## Висновки

Діагностичне динамічне МРТ-спостереження за результатами радіохірургічного лікування хворих з метастазами у головний мозок злоякісних пухлин жіночих статевих органів свідчить, що обчислення зміни обсягу пухлини після проведення СРХ дозволяє визначити відповідь пухлини на проведене лікування і ймовірно спрогнозувати місцевий контроль зростання пухлини в залежності від локалізації і гістотипу первинної пухлини.

---

## Література

1. Безрамочное радиохирургическое лечение множественных метастазов головного мозга / И. Н. Дыкан, А. Б. Грязов, Е. Г. Андрийченко [ и др.] // *Медичні перспективи*. – 2014. – №2. – С.45-52.
2. Возможности лечения больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы с метастатическим поражением головного мозга / А. М. Зайцев, Е. Г. Новикова, О. Н. Кирсанова [ и др.] // *Исследования и практика в медицине*. – 2016. – №3(3). – С.17-29. Доступ : DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-2.
3. Грязов А. Б. Гіпофракційна стереотаксична радіохірургія в лікуванні метастатичних пухлин головного мозку / А. Б. Грязов, В. П. Івчук // *Променева діагностика, променева терапія*. – 2015. – №1. – С.38-40.
4. Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга / С. М. Банов, А. В. Голанов, Е. Р. Ветлова [ и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2017. – Т. 63, №1. – С.52-61.
5. Энгел О.Т. История развития стереотаксической радиохирургии и ее роль в лечении метастазов в головной мозг / О. Т. Энгел, А. В. Назаренко // *Опухоли головы шеи*. – 2015. – №1. – С.27-35. Доступ : DOI: 10.17650/2222-1468-2015-1-27-35.
6. Brain metastasis from ovarian cancer: case report and review of the literature / X. Q. Hu, J. Imitola, R. Y. Kim [ et al.] // *Med Oncol*. – 2012. – Vol. 29. – P. 1250 –1252. Access : DOI: 10.1007/s12032-011-9876-1.
7. Brain metastasis from uterine cervical cancer / S. H. Park, D. Y. Ro, B. J. Park [ et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2010. – Vol. 36. – P. 701-704. Access : DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01219.
8. Brain metastases in women with epithelial ovarian cancer: multimodal treatment including surgery or gamma-knife radiation is associated with prolonged survival / X. Niu, A. Rajanbabu, M. Delisle [ et al.] // *J Obstet Gynaecol Can*. –2013. – Vol. 35. – P. 816-822. Access : DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30838-0.
9. Cerebral metastasis of cervical uterine cancer: report of three cases / S. Ikeda, T. Yamada, J. G. Cordeiro [ et al.] // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2006. – Vol. 64. – P. 300-302. Access : DOI: 10.1590/S0004-282X 206000200023.
10. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer / Y. K. Lee, N. H. Park, J. W. Kim [ et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2008. – Vol. 108. – P. 505-509. Access : DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.11. 027.
11. Management of brain metastases from ovarian and endometrial carcinoma with stereotactic radiosurgery / E. Monaco, D. Kondziolka, S. Mongia [ et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113. – P. 2610-2614. Access : DOI: 10.1002/cncr.23868.

12. Matsunaga S. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from gynecologic cancer / S. Matsunaga, T. Shuto, M. Sato // World Neurosurg. – 2016. – Vol. 89. – P. 455-463.

13. Multimodal therapy improves survival in patients with CNS metastasis from uterine cancer: a retrospective analysis and literature review / J. Chura, R. Marushin, A. Boyd [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 107. – P. 79-85.

14. Outcomes in 20 gynecologic cancer patient with brain metastasis: a single institution retrospective study / S. B. Kim, K. Hwang, J-D. Joo [ et al.] // Brain Tumor Res. Treat. – 2017. – Vol. 5. – P. 87-93.

15. Piura E. Brain metastases from endometrial carcinoma / E. Piura, B. Piura // ISRN Oncol. – 2012. – Vol. 12. – P. 1-13.

16. Radiosurgery to palliate symptoms in brain metastases from uterine cervix cancer / S. B. Chung, K. I. Jo, H. J. Seol [ et al.] // Acta Neurochir. – 2013. – Vol. 155. – P. 399-405. Access : DOI: 10.1007/s00701-012-1576-x.

17. Role of gamma knife® radiosurgery for the treatment of brain metastases from gynecological cancers / A. Keller, R. Ismail, P. S. Potrebko [ et al.] // Cureus. –2016. – Vol. 12. – P. 947.

18. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases / M. P. Mehta, M. N. Tsao, T. J. Whelan [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 63. – P. 37-46.

19. Siegel R. Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // CA Cancer J Clin. –2013. – Vol. 63. – P. 11-30. Access : DOI: 10.3322/caac.21166.

20. Siegel R. L. Cancer statistics, 2017 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J. Clin. – 2017. – Vol. 67. – P. 7-30.

## ДІАГНОСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ВІДПОВІДІ НА РАДІОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНИЙ МОЗОК ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СФЕРИ ЗА ДАНИМИ МРТ

*І.М. Дикан, А.Б. Грязов, Ю.В.Медведовська*

Частота метастазів в головний мозок різних злоякісних пухлин складає від 13,5 % до

37 %. Пухлини жіночої статевої сфери відносять до групи пухлин, що рідко метастазують в головний мозок (до 5 %).

**Мета роботи** – визначити показники відповіді на радіохірургічне лікування хворих з метастазами в головний мозок онкологічних захворювань жіночої статевої сфери за даними МРТ.

**Матеріали та методи.** У відділенні радіонейрохірургії було проліковано 30 пацієнтів (140 метастатичних вогнищ) з діагнозом метастази в головний мозок онкологічних захворювань жіночих статевих органів, таких як рак шийки матки, ендометрія і яєчників. Стереотаксична радіохірургія (СРХ) була проведена у 29 випадках, опромінення всього головного мозку (ОВГМ) було проведене у 11 випадках. Променева лікування пацієнтам виконувалось на лінійному прискорювачі «Trilogy» з стереотаксичною системою «BrainLAB». Всім пацієнтам до та після лікування було проведене МРТ з контрастним підсиленням на високопольному томографі «Intera» з індукцією магнітного поля 1,5Тл. Середній термін спостереження склав 18 місяців. Одночасно з діагностичним наглядом аналізували клінічний стан хворих та визначали контроль росту пухлини.

**Результати.** В більшості випадків (71 вогнище, 50,71 %) метастатичні вогнища зменшились в розмірах переважно протягом перших трьох місяців після променевого лікування, при подальшому МРТ спостереженні виявлено, що метастази раку ендометрія та яєчників повністю зникали – 57 вогнищ (40,7 %); 12 вогнищ (8,57 %) збільшились протягом року спостереження. Після проведення СРХ в більшості випадків – 32 метастатичних вогнища (60,38 %) зменшились в обсязі протягом переважно перших трьох місяців, при подальшому МРТ спостереженні виявлено, що метастази раку ендометрія та яєчників повністю зникли – 12 вогнищ (22,64 %). У 5,6 % випадків (3 вогнища) – збільшились у розмірах. Випадків рецидиву серед цих пацієнтів протягом першого року після СРХ не спостерігалось. Дані по динамічному МРТ-спостереженню після лікування метастазів в головний мозок раку шийки матки відрізнялися. Протягом перших 6 місяців після СРХ 7 вогнищ (13,21 %) зменшились в розмірах,

1 вогнище (1,89 %) в розмірах не змінилось та 4 вогнища (7,55 %) збільшились в розмірах протягом року спостереження. Контроль зростання при метастазах раку ендометрія і яєчників склав 88 % і 74 %, в перший і другий рік після СРХ, відповідно. При метастазах раку шийки матки ці показники склали – 79 % і 68 %, відповідно.

**Висновки.** Динамічне МРТ-спостереження за результатами радіохірургічного лікування хворих з метастазами в головний мозок онкологічних захворювань жіночих статевих органів дозволяє визначити відповідь пухлини на проведене лікування і спрогнозувати місцевий контроль зростання пухлини в залежності від локалізації і гістотипу первинної пухлини.

**Ключові слова:** стереотаксична радіохірургія, метастази до головного мозку онкологічних захворювань жіночої статевої сфери, МРТ-волюметрія.

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОТВЕТА НА РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ ПО ДАННЫМ МРТ

*И.Н. Дыкан, А.Б. Грязов,  
Ю.В. Медведовская*

Частота метастазов в головной мозг разных злокачественных опухолей составляет от 13,5 % до 37 %. Опухоли женской половой сферы относят к группе опухолей, которые редко метастазируют в головной мозг (до 5 %).

**Цель работы** – определить показатели ответа на радиохирургическое лечение пациентов с метастазами в головной мозг онкологических заболеваний женской половой сферы по данным МРТ.

**Материал и методы.** В отделении радионейрохирургии было пролечено 30 пациентов (140 метастатических очагов) с диагнозом метастазы в головной мозг онкологических заболеваний женских половых органов,

таких как рак шейки матки, эндометрия и яичников. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) была проведена в 29 случаях, облучение всего головного мозга (ОВГМ) было проведено в 11 случаях. Лучевое лечение пациентам было выполнено на линейном ускорителе «Trilogy» с стереотаксической системой «BrainLAB». Всем пациентам до и после лечения было проведено МРТ с контрастным усилением на высокопольном томографе «Intera» с индукцией магнитного поля 1,5Тл. Средний срок наблюдения составил 18 месяцев. Одновременно с диагностическим наблюдением анализировали клиническое состояние пациентов и определяли контроль роста опухоли.

**Результаты.** В большинстве случаев (71 очаг, 50,71 %) метастатические очаги уменьшались в размерах, преимущественно в течении первых трех месяцев, после лучевого лечения. При дальнейшем МРТ наблюдении выявлено, что метастазы рака эндометрия и яичников полностью исчезали – 57 очагов (40,7 %); 12 очагов (8,57 %) увеличились в течении года наблюдения. После проведения СРХ в большинстве случаев – 32 метастатических очага (60,38 %) уменьшились в объеме в течении преимущественно первых трех месяцев, при дальнейшем МРТ наблюдении выявлено, что метастазы рака эндометрия и яичников полностью исчезли – 12 очагов (22,64 %). У 5,6% случаев (3 очага) – увеличились в размерах. Случаев рецидива среди этих пациентов в течении первого года после СРХ не наблюдалось. Данные по динамическому МРТ-наблюдению после лечения метастазов в головной мозг рака шейки матки отличались. В течении первых 6 месяцев после СРХ 7 очагов (13,21 %) уменьшились в размерах, 1 очаг (1,89 %) в размерах не изменился и 4 очага (7,55 %) увеличились в размерах в течении года наблюдения. Контроль роста при метастазах рака эндометрия и яичников составил 88 % и 74 %, в первый и второй год после СРХ, соответственно. При метастазах рака шейки матки эти показатели составили – 79 % и 68%, соответственно.

**Выводы.** Динамическое МРТ-наблюдение по результатам радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной

мозг онкологических заболеваний женской половой сферы позволяет определить ответ опухоли на проведенное лечение и спрогнозировать местный контроль роста опухоли в зависимости от локализации и гистотипа первичной опухоли.

**Ключевые слова:** стереотаксическая радиохирurgia, метастазы в головной мозг онкологических заболеваний женской половой сферы, МРТ-волюметрия.

**DIAGNOSTIC OBSERVATION  
OF THE RESPONSE  
TO RADIOSURGICAL  
TREATMENT OF PATIENTS  
WITH BRAIN METASTASES  
OF THE FEMALE  
GENITAL AREA MALIGNANT  
DISEASES ACCORDING  
TO MRI**

*I.N. Dykan, A.B. Gryazov,  
Yu.V. Medvedovskaya*

The overall frequency of metastases in the brain of various malignant tumors ranges from 13.5% to 37%. The tumors of the female genital area are referred to the group of tumors that rarely metastatize the brain (up to 5%).

**The purpose of work** – to determine the response rates for radiosurgical treatment of patients with metastases in the brain of malignant oncological diseases of the female genital area according to MRI.

**Material and methods.** In the Radioneurosurgery department 30 patients (140 metastatic lesions) were treated with diagnoses of metastases in the brain of cancer of the female genital organs, such as cervical cancer, endometrium and ovaries. Stereotactic radiosurgery (SRS) was performed in 29 cases, whole brain radiation therapy (WBRT) was carried out in 11 cases. Radiation treatment for patients was performed on the linear accelerator «Trilogy» with BrainLAB stereotactic system. All

patients before and after treatment had MRI with contrast enhancement on a high-field tomograph «Intera» induction of magnetic field 1.5Tl. The average follow-up was 18 months. At the same time with the diagnostic observation, the clinical condition of the patients was analyzed and the control of tumor growth was determined.

**Results.** In most cases (71 lesions, 50.71 %), metastatic lesions decreased in size, mainly during the first three months of radiation treatment. Upon further MRI observation, it was revealed that metastasis of endometrial and ovarian cancer completely disappeared – 57 lesions (40.7 %); 12 lesions (8.57 %) increased during the year of observation. After SRS, in most cases, 32 metastatic lesions (60.38 %) decreased in volume mainly during the first three months, with further MRI observation, it was revealed that endometrial and ovarian cancer metastases completely disappeared – 12 lesions (22.64 %). In 5.6 % of cases (3 lesions) – increased in size. There were no cases of relapse among these patients during the first year after SRS. Data on dynamic MRI observation after treatment of brain metastases for cervical cancer was different. During the first 6 months after SRS, 7 lesions (13.21 %) decreased in size, 1 lesion (1.89 %) did not change in size, and 4 lesions (7.55 %) increased in size during the year of observation. Growth control in metastasis of endometrial cancer and ovarian cancer was 88 % and 74 %, in the first and second year after SRS, respectively. With metastases of cervical cancer, these figures were 79% and 68%, respectively.

**Conclusion.** Dynamic MRI monitoring of the results of radiosurgical treatment of patients with brain metastases of female genital cancers allows to determine the response of the tumor to the treatment and predict local control of tumor growth depending on the location and histotype of the primary tumor.

**Key words:** stereotactic radiosurgery, brain metastases of female genital cancers, MRI-volumetry.

# Body component composition in patients with malignant and metastatic bone tumors

N.K. Ternovoy<sup>1</sup>, N.N. Kolotilov<sup>2</sup>,  
O.V. Drobotun<sup>1</sup>

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine<sup>1</sup>, Kyiv  
SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology NAMS of Ukraine"<sup>2</sup>, Kyiv

There is known the concept of the human body component composition: "... quantitative ratio of the main structural elements with various metabolic activities" [8]. The concept "body components" combines fat, muscle and bone body components. Changes in these components significantly affect the somatic type and survival of patients with malignant and metastatic tumors.

It is reasonable to base the adequate therapeutic measures planning on an objective assessment of muscle (sarcopenia), fat and bone (osteopenia, osteoporosis) body composition components, which reflect the state of metabolic processes in the body and can serve biomarkers for the development/course of various pathological states and treatment efficacy [6, 9]. Biomarker is an objectively identifiable parameter, the measurement of which is distinguished by high accuracy, reproducibility and reliability that makes it possible to reflect intensity of physiological processes, state of health, degree of risk or fact of disease development, its stage and prognosis [9, 17].

The markers for diagnosis, treatment, prediction and evaluation the of treatment effect are divided into [16]: **diagnostic** – to identify disease presence or absence and its symptoms, recurrence; **prognostic** – to determine the natural course of the disease, to predict the outcome of the disease, regardless the treatment, are used in treatment planning; these markers are associated with recurrence, progression, and survival; **predictive** – to select a group of patients who are likely to respond the specific treatment.

One of the adverse effects' consequences of a malignant tumor on the patient's body is the development of malnutrition, cancer cachexia. It is considered that 50-80 % of oncological patients more-less suffer from cancer cachexia manifestations [19]. A loss of more than 10 % of the body mass from the initial one is considered significant; exactly this loss can lead to severe functional disorders in the patient's body [15]. The exhaustion caused by a cancer

(along with pain syndrome, cancer-related weakness and other conditions) reduces the life quality and can become the direct cause of death, especially in the terminal stage of the disease [11, 15].

It has been proved the informative value of component composition of the body monitoring in children with malignant tumors and autoimmune diseases before and after transplantation of hematopoietic stem cells due to deterioration of nutritional status and increase of tissue disbalance with a relative predominance of the fatty component and a decrease in muscle tissue, that is equivalent to a decrease in the somatic protein pool in the body [1, 14].

According to a review of 29 articles [4], for the improvement of the immediate surgical treatment results in patients with Klatskin's tumor (portal cholangiocarcinoma, a rare malignant tumor, among hepatobiliary tumors it takes the second place after hepatocellular cancer) careful selection of patients is required based on a detailed study of anatomic-constitutional features, particularly of volumes/reserves of muscular mass of skeletal muscles, at the preoperative stage, without limitation by the isolated assessment of the function reserve and remaining liver parenchyma volume.

Sarcopenia determines the basis of weight loss in cancer. Sarcopenia (one of the current definitions) is a condition manifested by generalized progressive loss of skeletal muscle mass, muscle strength and operability that leads to weakness, reduced life quality and premature death [20].

Diagnostic criteria for the elderly, accounting three important indicators – mass, strength and muscle function – were developed. The diagnosis of sarcopenia requires a reduced first indicator – muscle mass – plus a stated strength or function violation. This is based on the fact that muscle strength does not depend only on muscle mass, and the relationship between strength and mass is not linear [5].

There are known the studies of body systemic components in patients with malignant tumors of the diges-

tive organs, leukemia, and with quite obvious results [1, 2, 4, 6, 15]. Most often cachexia is detected in patients with neoplasms of the upper GI tract (esophagus, stomach), as well as of the pancreas and liver – up to 80 %, lung – up to 60 %, and breast – 40 % [6].

The purpose of the work is to investigate the possibility and informativeness of the body component composition identification in patients with malignant and metastatic bone tumors.

### Material and investigation methods

46 patients with malignant and metastatic bone tumors (Table 1) aged 28 to 62 years (24 men and 22 women) and 37 people of the control group aged 25 to 65 years (20 men and 17 women) were investigated.

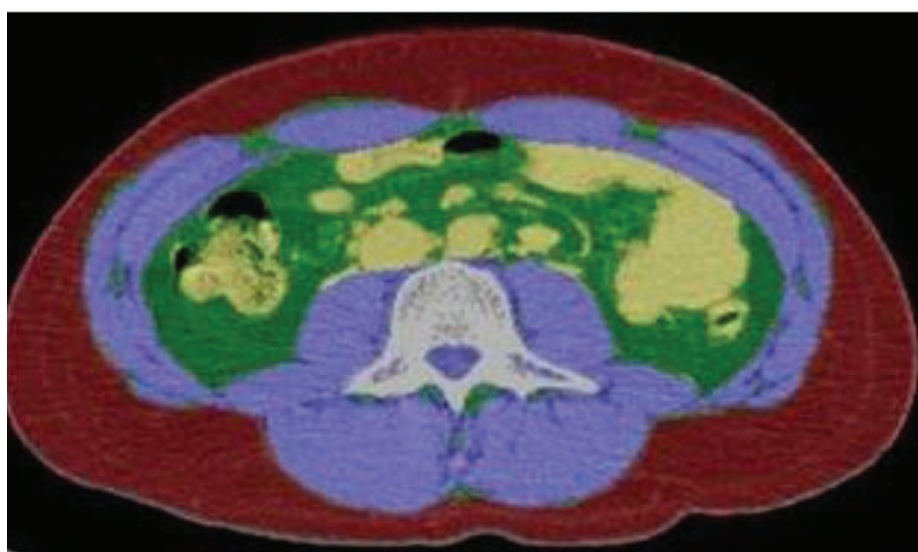
The investigation was performed with bio-impedance analyzer of metabolic processes and body composition ABC-02 “MEDASS”. The analyzer provides reliable information on body composition: skeletal muscle mass (SMM), body fat mass (FM), body fat free mass (FMM), total body water (TBW), intracellular and extracellular water, active cell mass (ACM).

CT with Light Speed® VCT scanner was performed in all patients and in 22 control persons due to suspected hernia of the thoracic and lumbar spinal column.

**Table 1.**  
*Distribution of patients with bone tumors by histological types*

Histological type	Number of patients	
	abc	%
<b>Malignant tumors</b>	29	63,04
Osteogenic sarcoma	9	19,57
Chondrosarcoma	3	6,52
Periosteal osteosarcoma	2	4,35
Bone fibrosarcoma	4	8,70
Ewing’s sarcoma	2	4,35
Giantcell tumor	5	10,87
Bone malignant lymphoma	3	6,52
Bone malignant fibrous histiocytoma	1	
<b>Metastatic tumors</b>	17	36,96
Prostate cancer	7	15,22
Lung cancer	2	4,35
Breast cancer	5	10,87
Kidney cancer	3	6,52
<b>Total</b>	46	100,0

CT images demonstrated musculoskeletal index L3 (MSI): the ratio of the skeletal muscles’ area at the level L3 of the vertebra body to the square of the patient’s height [2]. On diagnostic CT images the area (cm<sup>2</sup>) of muscle tissue was determined by 2 consecutive axial sections at the level L3 (Figure).



*Axial CT image at L3 body level: 1 – skeletal muscles; 2 – visceral fat; 3 – subcutaneous fat.*

The X-ray density range for skeletal muscles was from +150 to -29 units X. After the secretion of all striated muscles (large lumbar muscle; muscle, straightening the spine; square muscle; external oblique abdomen muscle, internal oblique muscle of the abdomen; transverse muscle of the abdomen; rectus abdominis muscle) on each of 2 sections the sum of these muscles' areas was calculated automatically for each section, with the subsequent calculation of the arithmetic mean value.

Statistical processing of quantitative indicators ( $M \pm m$ ) was carried out with the statistical package "Microsoft® Excel 97". The significance of differences between the obtained indicators was assessed using Student's t-test ( $p < 0.05$ ).

Patients were familiarized with the content of diagnostic procedures and signed the "Informed Consent" form as examined persons.

## Results and discussion

A bioimpedance and CT examination of the body composition of 46 patients with malignant and metastatic tumors of the lower limbs' bones, pelvis, spine and 37 people in the control group were conducted (Tables 2-4).

### TBW. Intracellular water. Extracellular water.

By the total water of the body, the differences between healthy and sick persons are reliable for men and for women in all age periods ( $P < 0.05$ ). At the same time, there are no statistically significant differences between healthy and sick persons in terms of the intracellular and extracellular water content ( $P > 0.05$ ).

In relation to the mature period I in healthy women of the mature period II, the indicator of the total body water practically did not change, but in older women there was an increase in the indicator by 20.8 % ( $P < 0.01$ ). In female patients, the same pattern was noted, only in elderly patients, the index increased by 14.8 % ( $P < 0.05$ ).

In relation to the I mature period in healthy men of the mature period II, the indicator remained almost unchanged, but in older men there was a decrease in the indicator by 11.3 % ( $P < 0.01$ ). In male patients, the indicator of total body water did not depend on age and did not undergo significant changes.

Since the 30s of the XX century it is known that malignant tumours require sodium and potassium for their growth and development of significant amounts of water and basic electrolytes. In the process of their growth, there is an accumulation of water and salts in the tumor tissue

**Table 2.**

*Age dependence of the body components' indicators in women.*

Indicators	Group	Mature, I period	Mature, II period	Elderly age
		n = 5c+7p	n = 7c+8p	n = 5c+7p
Skeletal muscle mass (kg)	control	22,9±1,5	21,4±1,3	20,3±1,1
	patients	21,2±2,3	18,5±2,3	13,2±1,2
Fat free weight (kg)	control	42,1±2,9	41,3±2,1	48,1±2,4
	patients	40,8±3,2	37,4±2,9	38,7±3,2
Fat mass (kg)	control	31,0±3,0	43,1±3,2	29,2±2,3
	patients	29,7±2,4	35,2±2,6	26,9±2,3
Intracellular water (l)	control	20,9±0,3	21,6±0,4	20,3±0,5
	patients	22,1±0,4	22,9±0,5	21,3±0,4
Extracellular water (l)	control	11,9±0,4	12,1±0,5	19,0±0,4
	patients	12,8±0,5	13,6±0,4	21,7±0,5
Total body water (l)	control	31,2±0,9	30,7±1,0	37,1±1,1
	patients	36,8±1,1	37,9±1,2	43,5±1,3
Active cell mass, %	control	55,5±0,2	60,2±0,2	62,0±0,3
	patients	57,9±0,3	62,3±0,3	68,8±0,3

**Table 3.**  
*Age dependence of the body components' indicators in men.*

Indicators	Group	Mature, I period	Mature, II period	Elderly age
		n =5c+7p	n =8c+10p	n =7c+7p
Skeletal muscle mass (kg)	control	36,2±1,3	35,1±2,0	33,8±2,4
	patients	34,8±1,5	33,2±2,6	29,4±2,2
Fat free weight (kg)	control	63,1±4,1	61,7±4,1	59,0±4,3
	patients	62,0±2,6	57,3±2,3	55,2±2,1
Fat mass (kg)	control	15,8±3,2	16,5±2,3	18,8±2,0
	patients	14,7±1,5	12,9±1,3	12,1±1,1
Intracellular water (l)	control	28,1±1,1	27,0±1,1	25,6±1,2
	patients	28,9±1,0	28,1±1,2	27,4±0,9
Extracellular water (l)	control	16,4±0,8	16,4±0,6	16,9±0,5
	patients	17,6±0,7	18,4±0,5	19,1±0,8
Total body water (l)	control	46,1 ±0,9	45,2±1,1	40,1±1,1
	patients	46,9±1,4	47,1±1,2	47,8±1,2
Active cell mass, %	control	56,8±0,2	61,4±0,3	63,2±0,3
	patients	58,9±0,2	65,8±0,3	69,8±0,3

**Table 4.**  
*Musculoskeletal index of healthy persons and patients.*

Gender	Number of observations	СМИ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>
Control group		
Men	20	56,7±2,9
Women	17	45,4±2,7
Patients		
Men	24	49,1±2,9
Women	22	36,9±2,5

and in other organs and tissues of the body that may be a compensatory body reaction to their high consumption by the tumor. The saturation rises, the plasma volume increases, the extracellular water sector expands (more rarely, intracellular) [7, 10].

In the work [13] the characteristic features of a malignant cell as a result of stable in time low degree of structural ordering of its aqueous solution are analyzed and described, and the overall effect of the tumor on the body is presented as a complex of progres-

sive disorders of the body's regulatory and metabolic bonds caused by a gradual decrease in the structural ordering of aqueous solutions of healthy body tissues, which are realized as a result of its water exchange with a tumor. Experimental arguments in this aspect, to a certain extent, are presented in [3]. Cancer disease is characterized by decrease in diurnal diuresis, glomerular filtration, increase in extracellular fluid, and, as a result, water retention in the body.

**SMM.** The index in healthy elderly women demonstrated a decrease in the index by 11.4 % compared with that of healthy women of mature period I (the difference is statistically reliable,  $P < 0.01$ ). In female patients, the same dynamics was observed: the index decreased by 12.7% (the difference is statistically reliable,  $P < 0.01$ ).

Similar dynamics was observed in healthy men and male patients: a decrease in the index by 6.6 % and 15.5 %, respectively (the difference is statistically reliable,  $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ).

**FFM** (synonym – lean body mass = skeletal muscle + mass of visceral organs + bone tissue).

The index of healthy women practically did not change in periods I and in II, but in old age it increased by 16.5 % (the difference is statistically reliable,  $P < 0.05$ ). Significant changes were not observed in female patients.



Differences in the index between healthy and sick men are not statistically reliable. However, with increasing age, the dynamics of the index decrease is characteristic and the same in healthy and sick men (in relation of the old age index to the index of the mature age I): by 6.5 % and 11.0 %, respectively.

Osteoporosis and osteopenia (the bone component pathology) are observed with varying frequency in malignant tumors of different localization.

**FM.** The indicator of healthy women is characterized by an increase in mature period II by 39.0 % and a return to the initial value in elderly age. Similar dynamics is observed in female patients, but the increase in mass is 18.5 %.

Dynamics of healthy men indicator: gradual increase with age – by 19 % in elderly age (in relation to mature period I). In male patients, there is a gradual decrease with age – by 17.7 % in the elderly age (in relation to mature period I).

**ACM** is a complex of body cells (except cells of connective, bone and other tissues with a low speed of metabolic processes), consuming most of the oxygen, emitting most of the carbon dioxide, that is, actively involved in the metabolism of proteins, fats and carbohydrates. The definition combines the body components that are subject to the greatest changes under the influence of diet, physical load, disease and treatment [8].

For both men and women, the differences between healthy persons and patients by active cell mass are statistically reliable at all ages ( $P < 0.01$ ).

**MSI.** The results of MSI determination are presented in Table 4. Sarcopenia criteria for men after recommendations [18] –  $MSI < 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  and for women –  $MSI < 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . In our study in the control group MSI were  $56.7 \pm 2.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  and  $45.4 \pm 2.7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , respectively.

It should be noted that researchers studied the information content of MSI in lung cancer, colorectal cancer, gastrointestinal cancer [2, 4], which is usually accompanied by severe sarcopenia. CT in the framework of the routine diagnostic method of malignant and metastatic bone tumors additionally allows differentiating the muscular and fatty components in the human body and using to assess by MSI the degree of sarcopenia in the patient. The limitation for the wide CT application as a method for the express-diagnosis of sarcopenia is radiation exposure.

## Conclusion

Sarcopenia was determined with bioimpedanceometry in 16 (34.8 %) patients with malignant and metastatic tumors of lower extremities' bones, pelvis and spine, and with CT – in 19 (41.3%) patients.

The obtained data on the component composition of the body in patients will be applied in the study of their informative value as predictors of postoperative complications, duration of rehabilitation, relapses and survival, as well as biomarkers of body aging [12].

### Funding and conflict of interest information

The article was carried out within the scientific research work “To develop methods of bone replacement surgery and arthroplasty using bioactive Biomin ceramics in patients with malignant bone lesions”.

The authors declare the absence of duality (conflict) of interests associated with the publication of this article.

## Literature

1. Вашура, А. Ю. Биоимпедансометрия и антропометрия в комплексной оценке нутритивного статуса у детей с онкологическими и неонкологическими заболеваниями в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08, 14.01.21 / Андрей Юрьевич Вашура; [Федер. науч.-клин. центр дет. гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава]. – М., 2015. – 28 с.
2. Забудська Л. Р. Аналіз комп'ютерного томографічного зображення: скелетно-м'язовий індекс як критерій саркопенії у хворих на рак підшлункової залози / Л. Р. Забудська, О. О. Колеснік // ScienceRise: Medical Science. – 2019. – № 1 (28). – С. 31-36.
3. Замай Т. Н. Ионный механизм регуляции роста популяций нормальных и опухолевых клеток в организме : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра биол. наук : спец. 03.03.01; 14.03.03 / Гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2011. – 42 с.
4. Жариков Ю. О. Роль массы скелетной мускулатуры в прогнозировании ближайших результатов хирургического лечения больных с опухолью Клацкина / Ю. О. Жариков, Т. С. Жарикова, В. Н. Николенко // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 564-569.

5. Кармазановский Г. Г. Место саркопении в современной медицине. Обзор литературы / Г. Г. Кармазановский, А. И. Тюнибабян, Е. А. Хацаюк // Высотехнологическая медицина. – 2018. – № 1. – С. 4-13.
6. Касаткина Е. А. Новые возможности томографических методов в диагностике рака поджелудочной железы : дисс. кандидата мед. наук : спец. 14.01.13 / Екатерина Александровна Касаткина; [Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ]. - Москва, 2014. – 128 с.
7. Колотилов Н. Н. Вода – новая точка зрения на предмет лучевой диагностики / Н. Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2012. – № 1. – С. 63-69.
8. Николаев Д. В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, С. Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
9. Осипова Т. В. Биомаркеры трансляционной медицины /Т. В. Осипова, В. М. Бухман // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – № 1. – С. 6-13.
10. Пашинский В. Г. Водно-солевой обмен и рак / В. Г. Пашинский. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1981. – 256 с.
11. Рязанкина А. А. Комплексная оценка и коррекция синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома у инкурабельных больных раком молочной железы : дисс. кандидата мед. наук : спец. 14.01.12 / Алла Алексеевна Рязанкина; [НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова]. – Санкт-Петербург, 2016. – 109 с.
12. Синдеева Л. В. Компонентный состав тела как критерий биологического возраста человека / Л. В. Синдеева, В. Г. Николаев, Т. Ф. Кочетова, О. А. Ковригина // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 5. - С. 61-66.
13. Сосновский Л. А. Формально-логический поиск причин злокачественной трансформации клетки. Гипотеза о роли водных растворов в канцерогенезе / Л. А. Сосновский, В. С. Мосиенко. – К., 1991. – 55 с.
14. Цейтлин Г. Я. Значение биоимпедансного анализа и антропометрии для прогнозирования осложнений у детей с онкологическими и неонкологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Г. Я. Цейтлин, А. Ю. Вашура, М. В. Коновалова // Онкогематология. – 2013. – № 3. – С. 48-54.
15. Янковская П. А. Изменения в компонентном составе организма онкологических больных, получающих нутриционную поддержку / П. А. Янковская, И. Е. Хорошилов, Н. П. Коралева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2013. – № 3. – С. 16-19.
16. Ansari D. The role of quantitative mass spectrometry in the discovery of pancreatic cancer biomarkers for translational science/ D. Ansari, L. Aronsson, A. Sasor // J Transl Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 87.
17. Atkinson A. J. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definition and conceptual framework /A. J. Atkinson, W. Colburn, V. Degroota // Clin Pharmacol Ther. – 2001. – Vol. 69(3). – P. 89-95.
18. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis / V. E. Baracos, T. Reiman, M. Mourtzakis [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 91, suppl. – P. 1133S-1137S.
19. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. / N. B. Kumar, A. Kazi, T. Smith [et al.] // Current Treatment Options in Oncology. – 2010. – № 11. – S.107-117.
20. Cruz-Jentoft A. J. Metal. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer [ et al.] // Age Ageing. – 2010. – Vol. 39(4) – P. 412-423. Access doi:10.1093/ageing/afq034.
21. Thomas D. R. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia / D. R. Thomas // Clin-Nutr. – 2007. – Vol. 26. – P. 389–399. Access doi: 10.1016/ j.clnu.2007.03.008.

### BODY COMPONENT COMPOSITION IN PATIENTS WITH MALIGNANT AND METASTATIC BONE TUMORS

*N.K. Ternovoy, N.N. Kolotilov,  
O.V. Drobotun*

**The purpose of the work** is to investigate the possibility and informativeness of the body component composition identification in patients with malignant and metastatic bone tumors.

**Material and methods.** 46 patients with malignant and metastatic bone tumors (Table 1) aged 28 to 62 years (24 men and 22 women) and 37 people

in the control group aged 25 to 65 years (20 men and 17 women) were investigated with bio-impedance analyzer of metabolic processes and body composition and X-ray computed tomography (CT).

**Results.** The detection of the total body water mass, intracellular water and extracellular water, skeletal muscle mass, lean mass, fat mass, active muscle mass of the musculoskeletal index was performed in patients and persons of the control group.

**Conclusion.** Sarcopenia was determined with bioimpedancemetry in 16 (34.8 %) patients with malignant and metastatic bones tumors of the lower extremities, pelvis and spine, and with CT – in 19 (41.3 %) patients.

The obtained data on the body component composition in patients will be applied to study their informative value as the predictors of post-operative complications, duration of rehabilitation, relapses and survival, as well as biomarkers of body aging.

### КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ТІЛА У ХВОРИХ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ ТА МЕТАСТАТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ КІСТОК

*М.К. Терновой, М.М. Колотилов,  
О.В. Дроботун*

**Мета роботи** - дослідити можливість і інформативність ідентифікації компонентного складу тіла у хворих із злоякісними та метастатичними пухлинами кісток.

**Матеріал та методи.** За допомогою біоімпедансного аналізатора обмінних процесів і складу тіла і рентгенівського комп'ютерного томографа обстежено 46 хворих із злоякісними та метастатичними пухлинами кісток у віці від 28 до 62 років (24 чоловіки і 22 жінки) і 37 осіб контрольної групи у віці від 25 до 65 років (20 чоловіків і 17 жінок).

**Результати.** У хворих і осіб контрольної групи виконано визначення маси загальної води організму, внутрішньоклітинної води і позаклітинної води, маси скелетних м'язів, безжирової маси, жирової маси, активної клітинної маси скелетно-м'язового індексу.

**Висновки.** Саркопенія за допомогою біоімпедансометрії визначена у 16 (34,8%) хворих

із злоякісними та метастатичними пухлинами кісток нижніх кінцівок, таза і хребта, за допомогою КТ - у 19 (41,3%) хворих. Отримані дані щодо компонентного складу тіла у хворих будуть використані для вивчення їх інформативності в якості предикторів післяопераційних ускладнень, тривалості реабілітації, рецидивів і виживання, а також біомаркерів старіння організму.

### КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

*Н.К. Терновой, Н.Н. Колотилов,  
О.В. Дроботун*

**Цель работы** – исследовать возможность и информативность идентификации компонентного состава тела у больных со злокачественными и метастатическими опухолями костей.

**Материал и методы.** При помощи биоимпедансного анализатора обменных процессов и состава тела и рентгеновского компьютерного томографа (КТ) обследованы 46 больных со злокачественными и метастатическими опухолями костей в возрасте от 28 до 62 лет (24 мужчины и 22 женщины) и 37 человек контрольной группы в возрасте от 25 до 65 лет (20 мужчин и 17 женщин).

**Результаты.** У больных и лиц контрольной группы выполнено определение массы общей воды организма, внутриклеточной воды и внеклеточной воды, массы скелетных мышц, безжировой массы, жировой массы, активной клеточной массы скелетно-мышечного индекса.

**Выводы.** Саркопения при помощи биоимпедансометрии определена у 16 (34,8 %) больных со злокачественными и метастатическими опухолями костей нижних конечностей, таза и позвоночника, при помощи КТ – у 19 (41,3 %) больных.

Полученные данные по компонентному составу тела у больных будут использованы для изучения их информативности в качестве предикторов послеоперационных осложнений, длительности реабилитации, рецидивов и выживаемости, а также биомаркеров старения организма.

# Informative value of histogram analysis of digital diagnostic images

I.N. Dykan, N.N. Kolotilov

Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

The well-known principle of the redundancy of any digital diagnostic image information content [1, 11] obliges to carry out these images post-processing, ensuring the extraction of patient-oriented clinically relevant information [11]. A digital image is a numerical array (voxels' matrix) of data reproducing the physicochemical and biological properties, biological objects' form and their deformation (natural for displaying all properties through 1 characteristic feature, for example, X-ray density in computed tomography), associated with methods and processes (sampling, quantization) of voxel structure CT images obtaining [9].

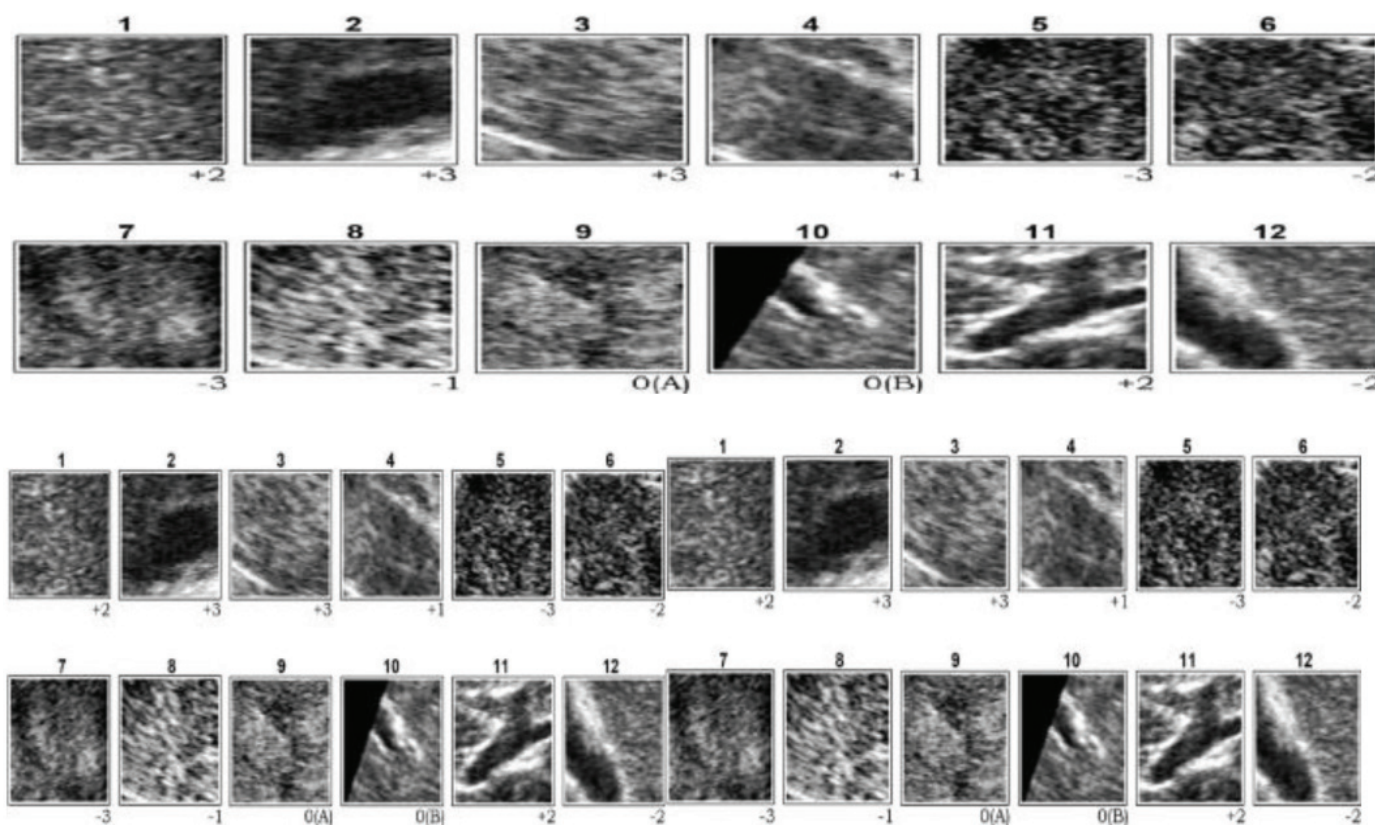
A lot of ways of mathematical analysis and description of image features have been developed, but the most common is the study of histogram parameters [1, 3, 5, 9].

The histogram reflects the frequency of pixels' occurrence depending on the level of their brightness [9].

**The purpose of the review** is to demonstrate the informative value of various options for histogram analysis of digital diagnostic images obtained with fundamentally different visualization technologies.

**Sonography of hepatocellular liver cancer** [7]. For post-processing on US, segmentation of areas of interest with an aperture of 64×64 pixels was performed by moving this aperture around the entire image with step in 20-pixel, and histogram was analyzed (Fig. 1, 2).

The liver echograms' texture has typically high spatial frequency, so the gradients were calculated



**Fig. 1.** Segmentation of US liver images: 1 – border tumor-normal tissue; 2, 3, 4 – normal tissue; 5, 6 – tumor; 7 – border tumor-normal tissue; 8 – tumor [7].

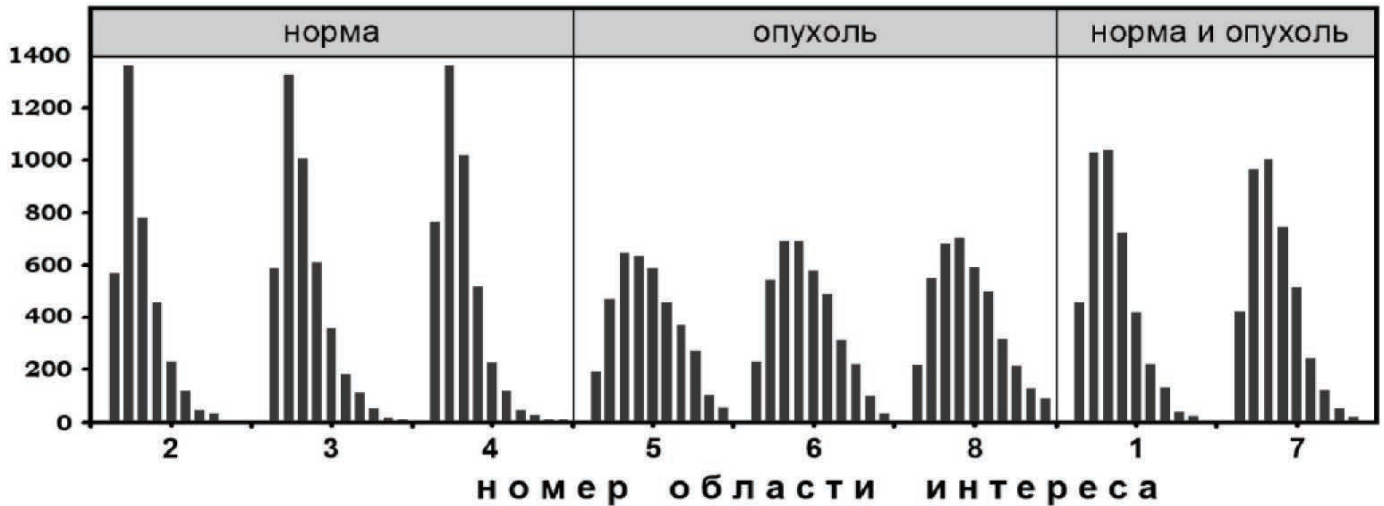


Fig. 2. Histograms of brightness gradients (ordinate) for regions of interest 1-8 (abscissa) [7].

with the classical Sobel operator (discrete differential operator calculating an approximate value of the image brightness gradient) with  $3 \times 3$  window. The result of Sobel operator application at each image point is either the vector of the brightness gradient at that point, or its norm.

Local orientations were considered within the angles of  $0^\circ$ - $180^\circ$ , that is, the tangents' angles to the images' local structures that are perpendicular to the brightness gradients were actually considered. Accordingly, the resulting orientation histograms were symmetrical relatively the horizontal axis. Formally, orientation histograms were the vectors of the numbers  $W$  with length  $N$ :

$$W = \langle w_1, w_2, \dots, w_N \rangle,$$

where  $w_i$  – normalized to the sum the value of gradients' vectors number that fall into the azimuthal angles' sector with number  $i$ .

The number of angle intervals was taken  $N = 6$ , providing the necessary compromise between sensitivity (many sectors) and stability (few sectors) for an aperture of  $64 \times 64$  pixels.

Typical aperture orientation histograms of the liver areas represent the “real” liver texture structure (Fig. 3).

The liver texture on the echograms has typical dominant horizontal component, which is due to the principle of a digital image based on ultrasound echo formation. As the quantitative parameter characterizing the anisotropy degree, the anisotropy coefficient was used:  $k_a = \max_i (w_i) / \min_i (w_i)$ .

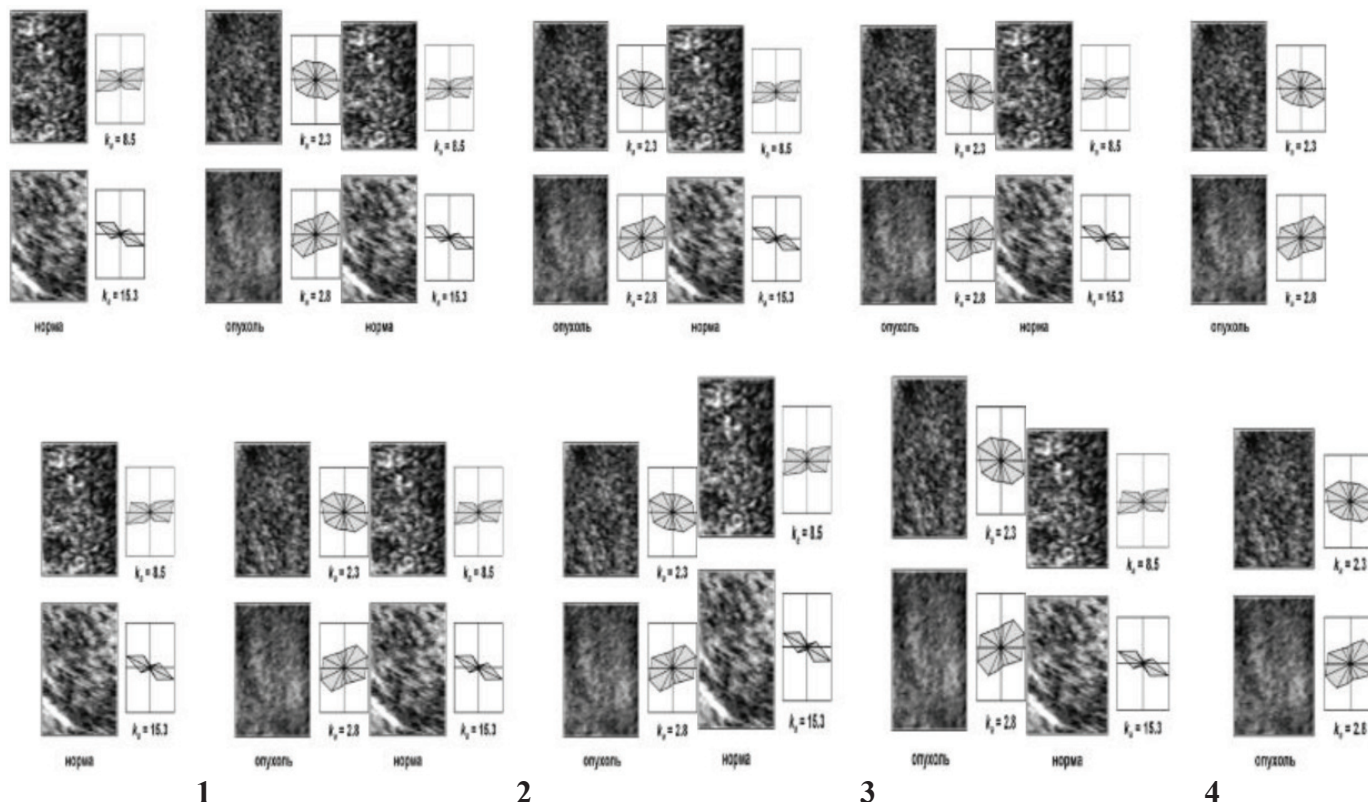
The study of the orientation properties of various parts of images demonstrated that areas with tumors usually have significantly smaller values of anisotropy coefficients. Evidently, this is due to the

fact that the tumor occurrence destroys the natural structure of the organ, making it less ordered and more similar to isotropic random chaos. This opinion is supported by the research results of the images' orientation properties of other organs, which demonstrate a decrease in anisotropy as the disease progresses, and during natural aging.

The results of this post-processing variant are not affected by hardly predictable pixel brightness variations (echo intensity), extremely high variability and temporal images' instability caused by the following factors as the sensor position in space, fluctuations caused by blood pulsation in blood vessels and uncontrolled changes in the degree of sensor pressure on the patient's body at manual scanning, different thickness and local features of the subcutaneous adipose tissue, all possible kinds of effects associated with ultrasonic shadows, as well as the typically high noises and the characteristic speckle images' structure.

**X-ray computed tomography of pancreatic cancer** [6]. Based on histogram analysis of computed tomographic images (CTI) during native, arterial, venous, delayed X-ray contrast (RC) phases of the tumor tissue, the identification method of adenocarcinoma, cystadenocarcinoma, acinarcellular cancer, undifferentiated cancer, pancreatic squamous cell carcinoma, pancreatic cancer has been developed. As a result, the application of the **clinical examination** algorithm  $\rightarrow$  (CT + RC)  $\rightarrow$  **post-processing CTI** provides quasi-pathological identification of 5 nosological forms of pancreatic cancer with a sensitivity of 85.2 %.

**Sonoelastography (SEG) of non-epithelial tumors of the upper gastrointestinal tract** [2].

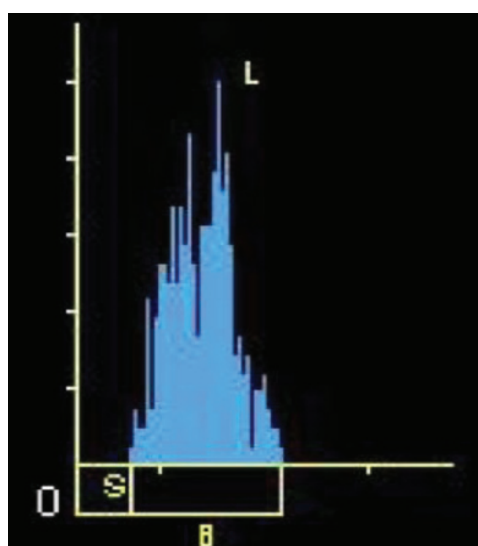


**Fig. 3.** Histograms of the intact liver (1 –  $K^a = 7.4$ ; 2 –  $K^a = 16.4$ ) and hepatocellular carcinoma anisotropy (3 –  $K^a = 2.9$ ; 4 –  $K^a = 3.7$ ) [7].

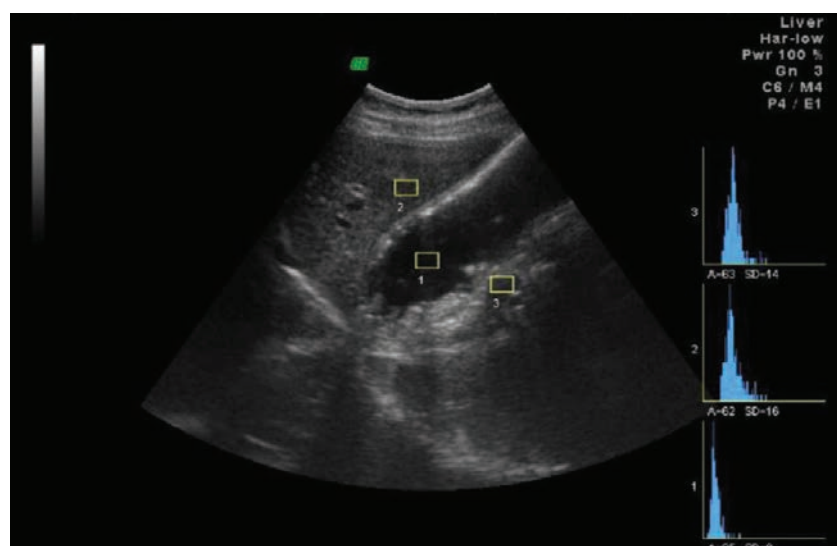
The histographic index  $I$  based on SEG quantitative indices was distinguished:  $I = B/S+L$ , where  $B$  is the histogram base width;  $S$  is the starting interval,  $L$  is the prevailing gray scale gradation (Fig. 4, 5), and the object strain factor is

SR (Strain Ratio):  $SR = B/A$ , where  $A$  – tumor elasticity,  $B$  – adjacent intact tissues’ elasticity (Table 1).

**Osteoscintigraphy of breast cancer skeletal metastasis** [8]. The scope of the study is 168



**Fig. 4.** Amplitude sonohistography.  $B$  – the base of the histogram;  $S$  – the starting interval;  $L$  – the zone of the predominant grayscale [2].



**Fig. 5.** Sonohistogram variants: 1 – gastric mucosa, 2 – liver, 3 – stomach wall [2].

**Table 1.**  
**Histographic index and tumor sonoelastography indicators.**

Histological types of tumors	Index I	SR	Elasticity, кPa	Ri
Lipoma	0,34±0,03	0,48±0,11	2,6±0,54	–
Fibrolipoma	0,30±0,04	0,30±0,06	6,8±0,78	–
Leiomyoma	0,29±0,03	2,3±0,67	4,7±0,66	0,62±0,02
Lymphoma	0,23±0,04	4,7±1,24	8,2±0,83	0,48±0,06
Endophytic cancer	0,25±0,03	9,5±2,08	8,9±2,12	0,46±0,03
Gastrointestinal stromal tumors				
benign	0,35±0,04	1,2±0,88	5,9±0,76	0,54±0,05
malignant	0,22±0,03	7,8±1,91	8,5±1,93	0,48±0,01
Lymphosarcoma	0,21±0,03	11,6	9,4	0,41

breast cancer patients in the progression phase of the disease with metastases to the skeleton. The histogram parameters were calculated: average brightness, brightness smoothness, third moment of brightness, brightness homogeneity, brightness entropy.

Average brightness

$$m = \sum_{i=0}^{L-1} z_i p(z_i)$$

Standard deviation

$$\sigma = \sqrt{\mu_2(z)} = \sqrt{\sigma^2}$$

Smoothness

$$R = 1 - 1/(1 + \sigma^2)$$

Third moment

$$\mu_3 = \sum_{i=0}^{L-1} (z_i - m)^3 p(z_i)$$

Homogeneity

$$U = \sum_{i=0}^{L-1} p^2(z_i)$$

Entropy

$$e = - \sum_{i=0}^{L-1} p(z_i) \log_2 p(z_i)$$

The differences between pathological and physiological hyperfixation foci (HFF) of the radiopharmaceutical according to histogram pa-

rameters are presented in the table below in the form of the actual values of Student's coefficient. Positive coefficients indicate the prevalence of parameter values in pathological HFF in comparison with "physiological" HFF, while negative ones – on the contrary (Table 2).

On the posterior projection of scintigrams for pathological HFF in the spine, the prevalence of the values of all indicators over similar indicators of physiological HFF is characteristic. The similar picture is observed for HFF on the anterior projection. Exception: brightness homogeneity, the differences in which between pathological and physiological HFF are unreliable. In pathological HFF in large joints on the posterior projection, there is a significant predominance of the values of the average brightness indicators, homogeneity, smoothness of the pathological foci over similar indicators of the physiological foci. In the anterior projection, the values of the average brightness and the third moment of brightness of the pathological foci significantly prevail over the similar indicators of physiological HFF.

Pathological HFF on the anterior projection in the pelvic region have significantly higher values of all histogram indices compared to physiological ones. On the posterior projection, the prevalence of mean brightness, homogeneity and entropy values in pathological HFF are significantly higher than similar values in physiological ones. On the other hand, the smoothness brightness value in physiological HFF is significantly higher than in pathological ones. Pathological HFF in the sternum region are characterized by reliable prevalence of all histogram indicators over similar indicators of physiological HFF. On

**Table 2.**

*Indicators of histogram analysis of pathological and physiological HFF of the radiopharmaceutical on anterior planar osteosyntigrams in patients with bone metastases breast cancer [8].*

Skeleton Zones	Brightness	Smoothness	3rd moment	Homogeneity	Entropy
Anterior projection					
spine	12.8	3.2	2.7	0.3	3.1
joints	24.8	6.6	2.8	-2.1	0.8
pelvis	24.9	10.0	6.5	6.5	11.9
sternum	20.4	8.1	6.5	15.2	15.8
long tubular bones	3.6	4.2	4.4	12.9	12.4
subordinate sinuses	6.5	0.8	0.6	11.1	-10.2
skull	13.3	5.8	1.9	2.8	3.7
chest	15.4	7.7	3.8	-3.6	-4.8
Posterior projection					
spine	26.9	7.3	4.8	3.2	4.3
joints	10.6	3.8	1.1	-4.3	-1.8
pelvis	24.6	-4.7	-2.3	11.4	9.6
long tubular bones	2.1	-3.2	0.3	-1.8	-2.2
scull	13.2	3.7	-0.01	1.3	2.6
chest	11.3	-1.9	-1.2	0.01	-4.1

the anterior projection of scintigrams, pathological HFF in long tubular bones are distinguished by reliably high values of all histogram values compared with physiological HFF. In the posterior projection, the differences between the parameters of both groups of HFF are not significant. The exception is only the indicator of brightness smoothness. Its values for physiological HFF were reliably higher than those in pathological foci. Pathological foci in the paranasal sinuses were characterized by significantly high average brightness and homogeneity, and physiological – by high entropy value.

**Magnetic resonance imaging of meninges tumors** [10]. Preoperative verification of the histological subtype and density of the meninges tumors affect the approaches and predictions of surgical intervention. In this work, an integral histogram (summarized from all T<sub>1</sub>WI with contrast enhancement) in the tumor volume with subsequent comparison with histological diagnosis was calculated. Before graphic construction of the histogram, the relative intensity of the MR signal of each voxel in the tumor was calculated. The signal intensity in the tumor was normalized by

the brain white matter, taking into account the histogram shift coefficient relative to the intact white matter (Fig. 6, 7).

**Sonography at chronic pancreatitis** [4]. The pancreas and its parts' sizes (head, body, tail), the contours clarity, the structure homogeneity, echogenicity, the pancreatic duct diameter, the presence of pseudocyst, calcifications were investigated in patients with chronic pancreatitis.

Additionally, ultrasound histography was performed in the area of the pancreas head with the evaluation of *L*, *N*, *Kgst* indicators for the results' objectification: its *L*, *M*, *T* indicators are automatically displayed on the screen next to the histogram (Fig. 8).

With increasing echogenicity, *L* indicator increases, and it decreases with decreasing. For example, with respect to the pancreas, the *L* indicator increases at fibrosis, fatty degeneration, etc. The decrease of *L* can be expected in cases of pancreatic edema (for example, at acute pancreatitis).

For the analysis of histograms additionally two indicators were developed. The Homogeneity index is calculated with the following formula:



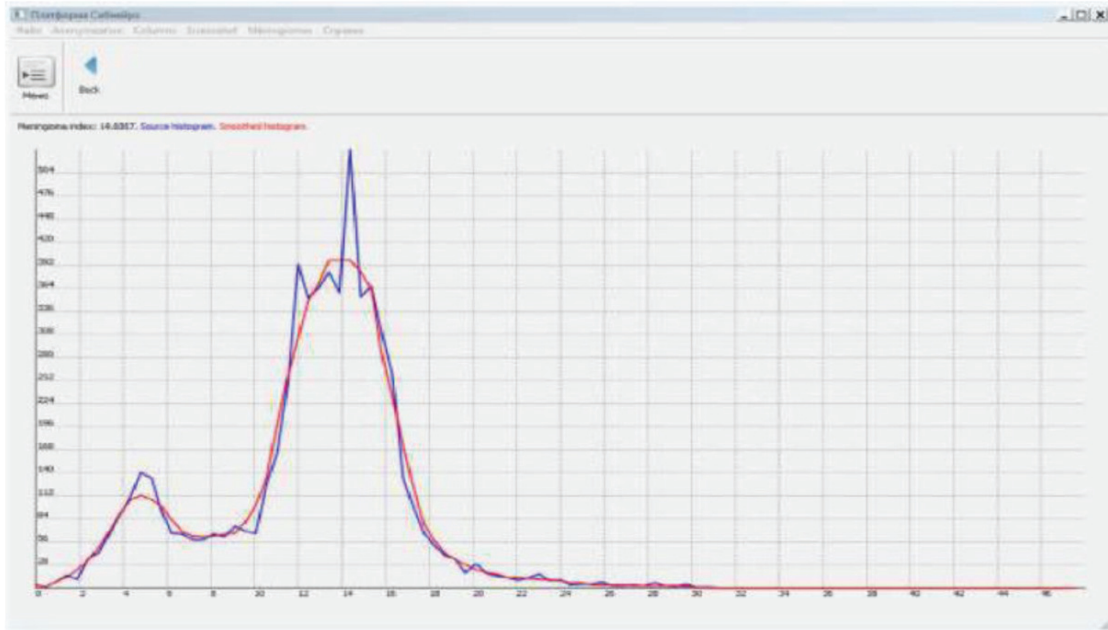


Fig. 6. Histogram for meningothelial type of tumor [10].

$N=(M/T) \cdot 100\%$ , where  $N$  is the indicator of pancreas tissue homogeneity,  $M$  is the number of the shadow component elements, which occurs more often than others in the given area,  $T$  is the total number of elements in the given area.

The histogrammic coefficient  $Kgst$  is calculated using the following formula:  $Kgst = (N/P \cdot L) \cdot 10\ 000$ , where  $N$  is the homogeneity indicator of the pancreas tissue,  $P$  is the maximum gray-

ness level in this histogram (see Fig. 8),  $L$  is the grayness level, which is the most common in this area.

The proposed indicators ( $N$ ,  $Kgst$ ) allowed to increase the informative value of pancreas US in patients with chronic pancreatitis (sensitivity up to 85 % and specificity up to 81 %), whereas the sensitivity of traditional pancreas US, according to our data, was 72 % and specificity – 68 %.

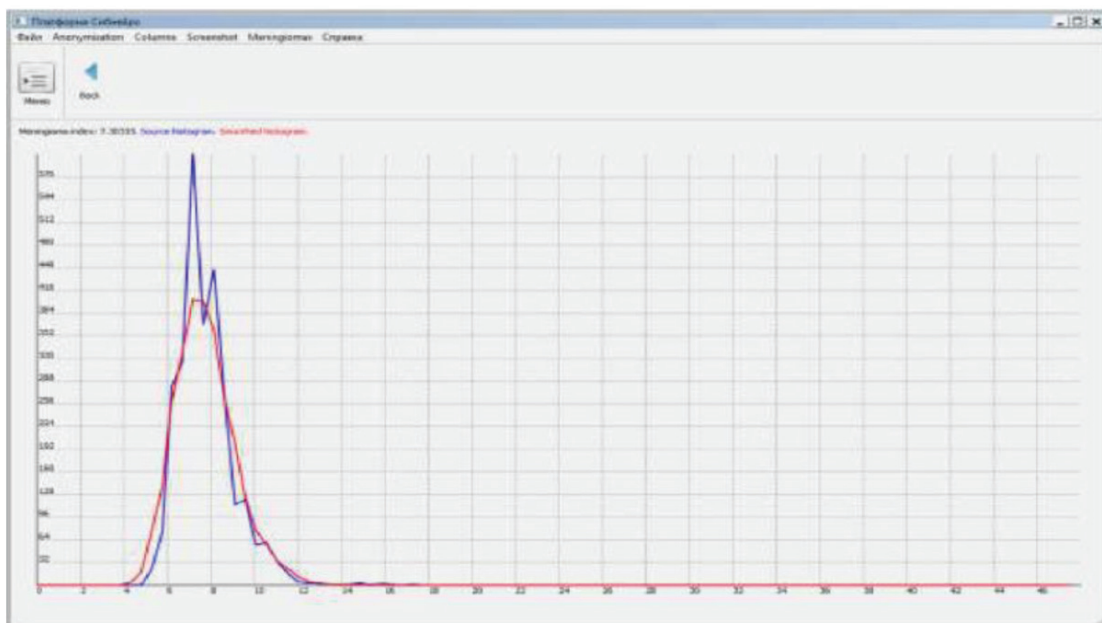
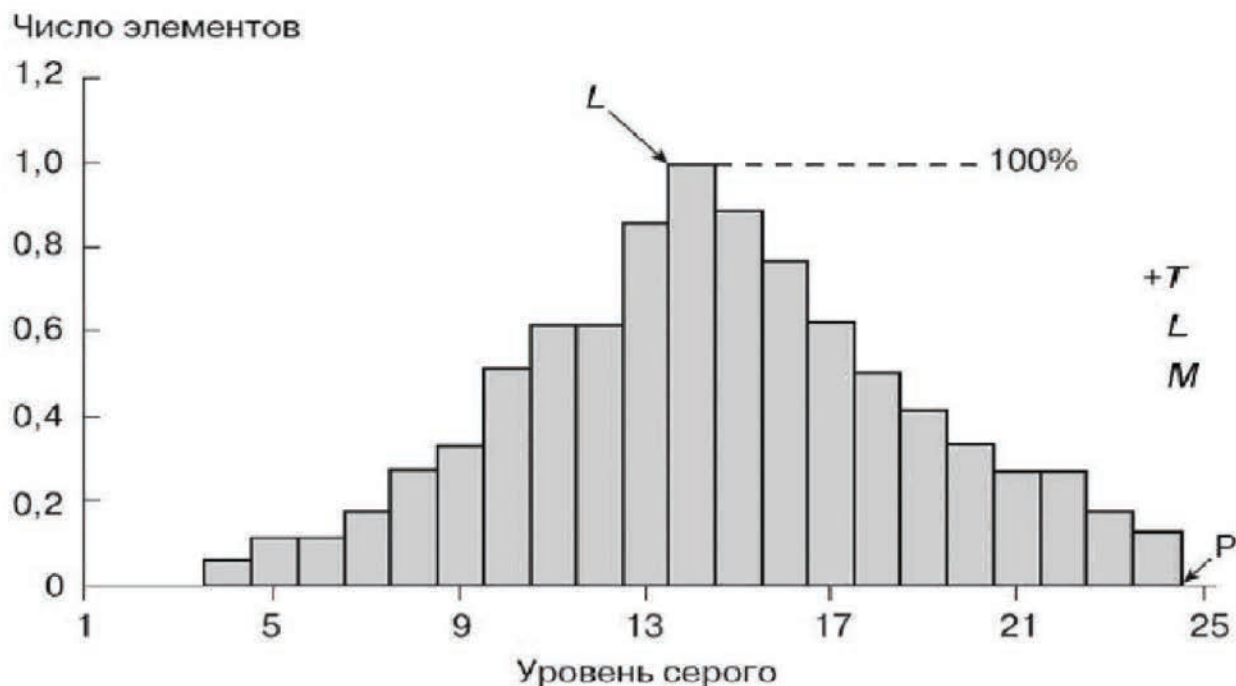


Fig. 7. Histogram for anaplastic/atypical type of meningioma [10].



**Fig. 8.** Histogram of echogram: by ordinate – number of pixels; by abscissa – gray level; *T* – the total number of elements in the additional or fixed area; *L* – the scale level of the gray shadow component, which is the most common in a particular area; *M* – the number of elements of the shadow component, which is the most common in a particular area; *P* – maximum grayness level in the histogram [4].

## Conclusion

The values of the histogram parameters, along with the brightness, contrast, shape and homogeneity of the foci structure, are the informative diagnostic signs of the particular pathology on the diagnostic images and can contribute to the correct pre-operative express diagnostics.

## Literature

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Алиева И. М. Возможности лучевых методов исследования и эндоскопии в диагностике неэпителиальных новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.13 / Алиева Ильмира Марсовна; [Казанская государственная медицинская академия]. – Казань, 2015. – 111 с.
3. Бабкіна Т. М. Впровадження в комп'ютерну томографію гістографічного аналізу пухлин головного мозку / Т. М. Бабкіна, М. М. Колотілов, В. О. Рогожин // Одеський мед. журнал. – 2002. – № 5. – С. 26-28.

4. Губергриц Н. Б. Возможности ультразвуковой гистографии в оценке выраженности фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц, В. Я. Колкина // Терапевтический архив. – 2015. – № 2. – С. 59-63.
5. Дикан І. М. Диференціальна діагностика синоназальних захворювань із застосуванням мультidetекторної комп'ютерної томографії за кількісними ознаками / І. М. Дикан, Ю. П. Терницька // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2013. – № 2-3. – С. 46-56.
6. Забудская Л. Р. Злокачественные опухоли поджелудочной железы: постпроцессинг компьютерно-томографических нативных и рентгеноконтрастированных изображений / Л. Р. Забудская // Лучевая диагностика. Лучевая терапия. – 2016. – № 3. – С. 82-86.
7. Ковалев В. А. Распознавание опухолей на ультразвуковых изображениях печени с использованием решающих правил / В. А. Ковалев // Информатика. – 2016. – № 2. – С. 59-70.
8. Косых Н. Э. Компьютерный автоматизированный анализ в задачах распознавания медицинских изображений на примере сцинтиграфии / Н. Э. Косых, Н. М. Свиридов, С. З. Савин, Т. П. Потапова // Компьютерные ис-

следования и моделирование. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 541-548.

9. Розенфельд Л. Г. Возможности постобработки диагностических КТ - и МРТ-изображений на персональном компьютере / Л. Г. Розенфельд, Н. М. Макомела, Н. Н. Колотило // Украинский медицинский часопис. – 2006. – № 6 (56). – С. 69-73.

10. Сергеев Г. С. Программное планирование и прогнозирование эффективности хирургического лечения опухолей головного мозга: диссертация ... кандидата мед. наук: 14.01.18 / Глеб Сергеевич Сергеев; [Военно-медицинская академия]. – 2018. – 109 с.

11. Терновой К. С. Принципы решения медицинских проблем / К. С. Терновой, Л. Г. Розенфельд, Н. К. Терновой, Н. Н. Колотило // – К.: Наук. думка, 1990. – 220 с.

### INFORMATIVE VALUE OF HISTOGRAM ANALYSIS OF DIGITAL DIAGNOSTIC IMAGES

*I.N. Dykan, N.N. Kolotilov*

**The purpose of the review** is to demonstrate the informative value of various options of histogram analysis of digital diagnostic images obtained with fundamentally different visualization technologies.

The informativeness of diagnostic imaging histogram analysis at hepatocellular liver cancer US investigation, pancreas cancer X-ray Computed Tomography, non-epithelial tumors of the upper gastrointestinal tract sonoelastography, osteoscintigraphy of breast cancer bone skeletal metastases, brain membranes tumors MRI, echography at chronic pancreatitis was described.

The values of the histogram parameters, along with the brightness, contrast, shape and homogeneity of the foci, structure are the significant diagnostic signs of the particular pathology on the diagnostic images and can contribute to the correct pre-operative express diagnostics.

### ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГИСТОГРАМНОГО АНАЛИЗА ЦИФРОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЗОБРАЖЕНЬ

*I.M. Дыкан, М.М. Колотілов*

Мета огляду – показати інформативність різних варіантів гістограмного аналізу отри-

маних за принципово різними технологіями візуалізації цифрових діагностичних зображень.

Описана інформативність гістограмного аналізу діагностичних зображень при ехографії гепатоцелюлярного раку печінки, рентгенівської комп'ютерної томографії ракових пухлин підшлункової залози, соноеластографії неепітеліальних пухлин верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, остеосцинтиграфії скелетних метастазів раку молочної залози, магнітно-резонансної томографії пухлин оболонок головного мозку, ехографії при хронічному панкреатиті.

Значення гістограмного параметрів, поряд з яскравістю, контрастністю, формою і гомогенністю структури осередків, є значущими діагностичними ознаками тієї чи іншої патології на діагностичних зображеннях і можуть сприяти коректній доопераційній експрес-діагностики.

### ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГИСТОГРАММНОГО АНАЛИЗА ЦИФРОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

*И.Н. Дыкан,  
Н.Н. Колотилов*

**Цель обзора** – показать информативность различных вариантов гистограммного анализа полученных по принципиально разным технологиям визуализации цифровых диагностических изображений.

Описана информативность гистограммного анализа диагностических изображений при эхографии гепатоцелюлярного рака печени, рентгеновской компьютерной томографии раковых опухолей поджелудочной железы, соноэластографии неэпителиальных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, остеосцинтиграфии скелетных метастазов рака молочной железы, магнитно – резонансной томографии опухолей оболочек головного мозга, эхографии при хроническом панкреатите.

Значения гистограммных параметров, наряду с яркостью, контрастностью, формой и гомогенностью структуры очагов, являются значимыми диагностическими признаками той или иной патологии на диагностических изображениях и могут способствовать корректной дооперационной экспрес – диагностике.

# Позитронная эмиссионная томография с радиофармпрепаратами, меченными галлием-68, в онкологической практике

Д.А. Джужа

Национальный институт рака  
МЗ Украины, г. Киев

В современной интроскопии позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – мощный диагностический инструмент, который вносит существенный вклад в повышение эффективности лечения онкологических больных. В качестве позитронизлучающих радионуклидов наиболее широко применяются фтор-18 и углерод-11, источником которых является медицинский протонный циклотрон с энергией частиц 10–20 МэВ, что ограничивает производство радиоизотопов диагностическими центрами, где эксплуатация такого оборудования экономически оправдана и есть соответствующий квалифицированный персонал. Этот фактор является определяющим для широкого применения позитронных радиофармпрепаратов (РФП) в клинической практике [34].

Альтернативой  $^{18}\text{F}$  и  $^{11}\text{C}$  может быть использование позитронизлучающих металлов и, в частности, галлия-68, представляющего большой интерес в связи с рядом важных преимуществ. Получение галлия-68 не требует применения медицинских циклотронов, это снижает его стоимость и расширяет возможности использования [34, 56].

## Радиоизотопы галлия

Галлий – металл 13 группы Периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева, имеет 29 изотопов, из которых несколько радионуклидов внесли весомый вклад в диагностику и терапию онкологических заболеваний [67, 68, 70]. В конце 1940-х обнаружено накопление  $^{72}\text{Ga}$  ( $T_{1/2}=14,3$  ч) в костях и предполагалось, что он может быть потенциально использован при диагностике и лечении костных опухолей. При дальнейших исследованиях  $^{67}\text{Ga}$  был определен как более подходящий радиоизотоп, так как имел более длительный период полураспада (78 ч) и мог быть выделен из циклотрона без применения каких-либо дополнительных носителей. Однако аппаратура радионуклидной визуализации в то время не была достаточно совершенной для

получения качественных изображений, и развитие в этой области не было значительным.

Разработка первого генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  в 1964 году возобновила интерес к применению радиогаллия при костных опухолях. Хотя конструкция генератора была далека от современных требований, он полностью обеспечивал возможность проведения радионуклидных исследований того времени [52].

В начале 1970-х снова начались исследования с  $^{67}\text{Ga}$  в связи с разработкой гамма-камер, так как его физические характеристики больше подходили для работы с этими аппаратами [31]. Было обнаружено, что радионуклид способен накапливаться в некоторых мягкотканых опухолях и в очагах воспаления. В настоящее время сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом еще используется при диагностике рака легких, злокачественных лимфомах, меланомы, а также для локализации воспалительных очагов [9, 37, 71].

Попытки расширить круг радионуклидов для ПЭТ, оптимальных для применения в клинической практике, привели к усовершенствованию технологий получения галлия-68 и меченных им радиофармпрепаратов ( $^{68}\text{Ga}$ -РФП).

$^{68}\text{Ga}$  – позитронный излучатель с периодом полураспада 67,6 минуты, распадется путем позитронной эмиссии (89 %) и электронного захвата (11 %). Средняя энергия позитронов  $^{68}\text{Ga}$  – 740 кэВ, максимальная – 1899 кэВ, что выше, чем у  $^{18}\text{F}$  и потенциально может приводить к несколько меньшему разрешению. Относительно короткий период полураспада и быстрый почечный клиренс радионуклида обеспечивают уменьшенную лучевую нагрузку на пациентов [34, 66].

## Генераторы галлия-68

Одной из причин временной задержки развития ПЭТ с галлием было то, что в первых генераторах  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  радионуклид получали в комплексе с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), который для приготовления

РФП необходимо было разрушить. Это делало радиосинтез препаратов длительным, трудоемким и обеспечивало в итоге низкий выход радионуклида, который утилизировался в гидратированной форме.

Следующий этап клинического применения галлия-68 был связан с разработкой в первых годах этого века нового поколения коммерческих генераторов, в которых обеспечивалась технологичная элюация катиона  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  0,1 М раствором соляной кислоты [31].

Основу генератора  $^{68}\text{Ga}$  составляет колонка из неорганического или органического матрикса ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SnO}_2$  кремний, покрытый органическим  $^{68}\text{Ge}$ -хелатом), фиксирующего материнский радионуклид германий-68.  $^{68}\text{Ge}$  имеет длительный период полураспада – 270,95 дня, что позволяет эксплуатировать его продолжительное время в диагностических центрах, не имеющих циклотрона. Современные генераторы могут быть использованы в течение 1-2 лет. Возобновление  $^{68}\text{Ga}$  происходит достаточно быстро, чтобы получать ежедневно многоразовые элюаты [16].

Генератор позволяет обеспечить простое производство радионуклида, так как химические свойства  $^{68}\text{Ge}^{4+}$  и  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  существенно отличаются и делают возможными несколько различных способов эффективной сепарации. Разработано большое количество методик обработки элюата, выключая фракционирование, очистку катионным или анионным обменом. Эти методики особенно важны для получения высокой специфической активности, необходимой для метки биомолекул, требующей малых объемов, низкой контаминации металлами и низкого выхода  $^{68}\text{Ge}$ . Разработаны модули, обеспечивающие автоматическое выполнение всех этапов синтеза  $^{68}\text{Ga}$ -РФП [11, 70].

Хорошо изученная координационная химия галлия-68 позволяет синтезировать широкий ряд соединений, резистентных к трансхелации  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  *in vivo*. Применение генератора делает возможным разработку неактивных лиофилизированных наборов, которые могут быть восстановлены и маркированы в любое требуемое время как в случае с генератором  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  [16, 34].

В настоящее время коммерчески доступно несколько генераторных систем от дистрибьюторов в ЕС, России, США и других странах. В 2013 году коммерчески применялись, по крайней мере, 4 типа генераторов разных конструкций с разными величинами активности в более чем 100 центрах во всем мире, как для базовых

радиохимических исследований галлия-68, так и для клинического применения [3].

#### **Радиофармпрепараты, меченные галлием-68**

Разработка новых РФП и эффективность их применения являются определяющими факторами, влияющими на экспансию клинической ядерной медицины. Число новых  $^{68}\text{Ga}$ -РФП постоянно возрастает. Галлий-68 может быть использован для метки обширного круга молекул (малых органических молекул, пептидов, протеинов, олигонуклеотидов) и частиц, демонстрируя, таким образом, потенциал стать ПЭТ-аналогом легендарного генераторного гаммаизлучающего технеция-99м, но с дополнительным преимуществом более высокого качества изображения и диагностической точности. Более того, технологии автоматического производства РФП могут облегчить их внедрение, обеспечить стандартизацию и согласование мультицентровых исследований [28, 69].

Быстрое развитие разработок  $^{68}\text{Ga}$ -РФП в значительной мере обусловлено синергией между возрастающей значимостью ПЭТ-диагностики и опыта длительного применения генераторов технеция-99м. Получаемый из генератора трехвалентный катион  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  и его химические соединения обеспечивают простое и универсальное приготовление хелатных РФП. Ион  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  имеет химические свойства, сопоставимые с Fe (III) и In (III), он также может быть легко адаптирован к разным принципам мечения технецием-99м, что может обеспечить разработку различных групп соединений с доказанной эффективностью в радионуклидной диагностике [34].

В первую очередь,  $^{68}\text{Ga}$  может быть использован как металл, связанный с хелатами, фармакокинетика таких препаратов тесно связана с физическими и химическими свойствами соединения, как в случае с  $^{68}\text{Ga}$ -ДТПА или  $^{68}\text{Ga}$ -ЭДТА. Другим классом РФП могут быть таргетные галлиевые препараты, которые представляют собой вещества (антитела, пептиды, гормоны), способные соединяться со специфическими рецепторами. В этой группе преобладают соединения, для которых мишенью являются рецепторы соматостатина. Таргетные  $^{68}\text{Ga}$ -РФП преимущественно получают методом бифункционального хелирования. При таком синтезе хелатное соединение одним концом образует прочный комплекс с металлом, обеспечивая стабильность *in vivo*, а другим – с рецептором-мишенью, создавая необходимую концентрацию в исследуемой ткани [3].

Разработка  $^{68}\text{Ga}$ -РФП, в основном, идет по двум направлениям. Первое – создание препаратов, способных заменить РФП, меченные технецием-99м, где достигнуты значительные успехи (табл. 1) [34].

Эти соединения ( $^{68}\text{Ga}$ -ЭДТА,  $^{68}\text{Ga}$ -ДТПА,  $^{68}\text{Ga}$ -фосфонаты,  $^{68}\text{Ga}$ -цитрат,  $^{68}\text{Ga}$ -МАО) отличается сходная аффинность галлия и технеция и только небольшие различия в биораспределении и фармакокинетике [34]. Созданы коммерческие наборы для мечения галлием фосфонатов для сцинтиграфии костей [21, 47, 59], макроагрегата альбумина сыворотки человека для перфузионных исследований [36], манносилированного альбумина сыворотки человека ( $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-MSA) для визуализации иммунной системы [12], для получения  $^{68}\text{Ga}$ -BAPEN (трис(4,6-диметоксисалицилалдимидин)-N,N'-бис(3-аминопропил)-N,N'-этилендиамин) как заменителя МИБИ для визуализации миокарда [18].

Второе направление разработок – синтез РФП, являющихся альтернативой или дополнением к препаратам, меченым фтором-18 или углеродом-11. Обычно  $^{18}\text{F}$  производится в большом объеме и его трудно дозировать для одного пациента, в то время как использование генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  открывает возможность работы с небольшим количеством доз или даже с одной дозой. Хотя сейчас еще трудно представить в повседневной клинической практике замещение  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) или основных РФП, меченных  $^{11}\text{C}$ , исследования в этой области быстро развиваются (Табл. 2) [34].

### $^{68}\text{Ga}$ -РФП в онкологической практике

Возможности визуализации онкозаболеваний с галлием-68 изучались как для наиболее распространенных рецепторов, энзимов, антигенов, так и для связанных с ними биологических процессов, таких как ангиогенез, гипоксия, пролиферация, апоптоз, гликолиз.

Наибольшее распространение среди  $^{68}\text{Ga}$ -РФП получили пептиды. Поскольку во многих опухолевых клетках экспрессированы различные рецепторы, меченые пептиды с последовательностями аминокислот, специфичными к активным центрам рецепторов, могут быть использованы для высокоэффективной ПЭТ-диагностики или для получения терапевтических РФП [34] (табл. 2).

Среди пептидных РФП превалирует группа  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидов, в которых бихелатное соединение DOTA (1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетраауксусная кислота) служит связующим звеном между радионуклидом и пептидом. DOTA-пептиды специфически связываются с рецепторами соматостатина, экспрессированными на клетках нейроэндокринных опухолей (НЭО). Получившие наибольшее распространение препараты этой группы  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE обладают высокой аффинностью к соматостатиновым рецепторам 2 типа,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC – к рецепторам 2, 3 и 5 типа.

Большинство диагностических исследований проводятся при НЭО желудочно-кишечного тракта, однако, существует значительное число других показаний для применения  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидов – диагностика медуллярного рака щитовидной железы, бронхиального карциноида,

**Таблица 1.**  
**РФП, меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , и их аналоги с  $^{68}\text{Ga}$  [34].**

Диагностические методики	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{68}\text{Ga}$
Визуализация пептидных рецепторов	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC- пептид	$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептиды
Визуализация костных метастазов	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP	$^{68}\text{Ga}$ -фосфонаты
Оценка функции почек	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА/MAG3/DMSA	$^{68}\text{Ga}$ -EDTA
Оценка функции сердца	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC/MIBI	$^{68}\text{Ga}$ -BAPEN
Оценка функции легких	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО	$^{68}\text{Ga}$ -МАО
Оценка гепатобилиарной системы	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA	$^{68}\text{Ga}$ -IDA
Визуализация воспалительных процессов	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -WBC	$^{68}\text{Ga}$ -цитрат
Перфузия головного мозга	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD	$^{68}\text{Ga}$ -ECD

**Таблица 2.**  
**РФП, меченные  $^{18}\text{F}$  и  $^{11}\text{C}$  и их аналоги с  $^{68}\text{Ga}$  [34].**

Диагностические методики	$^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$	$^{68}\text{Ga}$
Визуализация злокачественных опухолей	$^{18}\text{F}$ -ФДГ	$^{68}\text{Ga}$ -CXCR4, $^{68}\text{Ga}$ -uPAR
Диагностика рака простаты	$^{18}\text{F}$ -ФДГ, $^{18}\text{F}$ -холин, $^{11}\text{C}$ -холин, $^{11}\text{C}$ -ацетат	$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PSMA
Диагностика глиом	$^{18}\text{F}$ -FET, $^{11}\text{C}$ -метионин	$^{68}\text{Ga}$ -глутамин, $^{68}\text{Ga}$ -DO3A-аланин
Визуализация ангиогенеза	$^{18}\text{F}$ -galacto-RGD	$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD, $^{68}\text{Ga}$ -VEGF
Оценка гипоксии	$^{18}\text{F}$ -нитроимидазолы (FAZA, FMISO, FETNIM)	$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-имидазолы
Визуализация пролиферации	$^{18}\text{F}$ -FLT	$^{68}\text{Ga}$ -DO3A-тимидин

болезни Гиппеля-Линдау, альвеолярной рабдомиосаркомы с нейроэндокринной дифференциацией, хемодектомы каротидных тел, идиоматического легочного фиброза, множественной эндокринной неоплазии, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [39, 66, 70].

В диагностике НЭО эффективность ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами превышает результативность компьютерной томографии (КТ) [48]. По данным диагностические преимущества  $^{68}\text{Ga}$ -ПЭТ/КТ перед ультразвуковым исследованием (УЗИ), КТ, магнитно-резонансной томографией (МРТ) и остеосцинтиграфией продемонстрированы в более чем 5800 клинических случаях [4]. Показана более высокая эффективность применения аналогов соматостатина, меченных  $^{68}\text{Ga}$  в диагностике НЭО по сравнению с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [20],  $^{18}\text{F}$ -ДОФА [7],  $^{123}\text{I}$ -МИБГ [1, 19, 25],  $^{111}\text{In}$ -октреотидом [8, 23, 24],  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфонатами [6, 47] (Рис. 1, 2). Возможные недостатки применения  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидов связаны с ложно положительными результатами, обусловленными воспалительными очагами, дополнительной селезенкой или физиологической активностью эндокринных тканей [35]. Проведение ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами для диагностики НЭО может быть экономически более выгодным, чем ФДГ-ПЭТ или даже  $^{111}\text{In}$ -сцинтиграфия [3, 10].

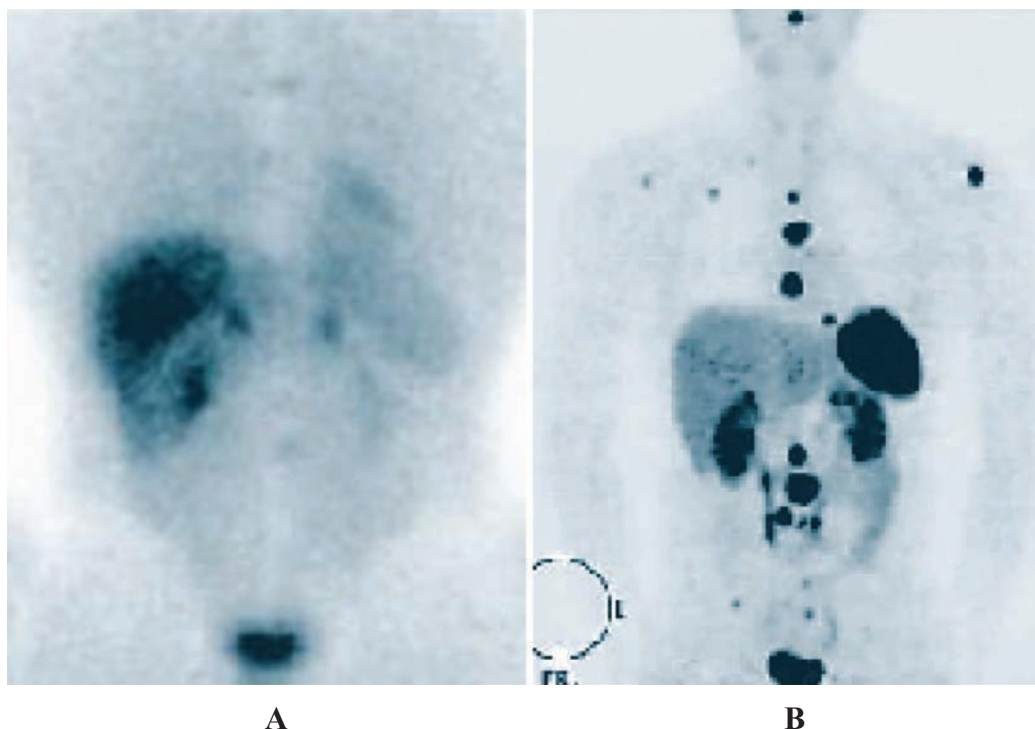
В клетках рака грудной железы, легких, головы и шеи, яичников, толстого кишечника и мочеви-

водящих путей экспрессированы рецепторы человеческого эпидермального фактора роста (HER2). Несколько  $^{68}\text{Ga}$ -РФП для визуализации рецепторов HER2 прошли доклиническую оценку. Показано, что клинические изображения с [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-ABY-002 являются эффективным методом определения HER2 статуса метастазов рака грудной железы, не доступных для биопсии [38, 70].

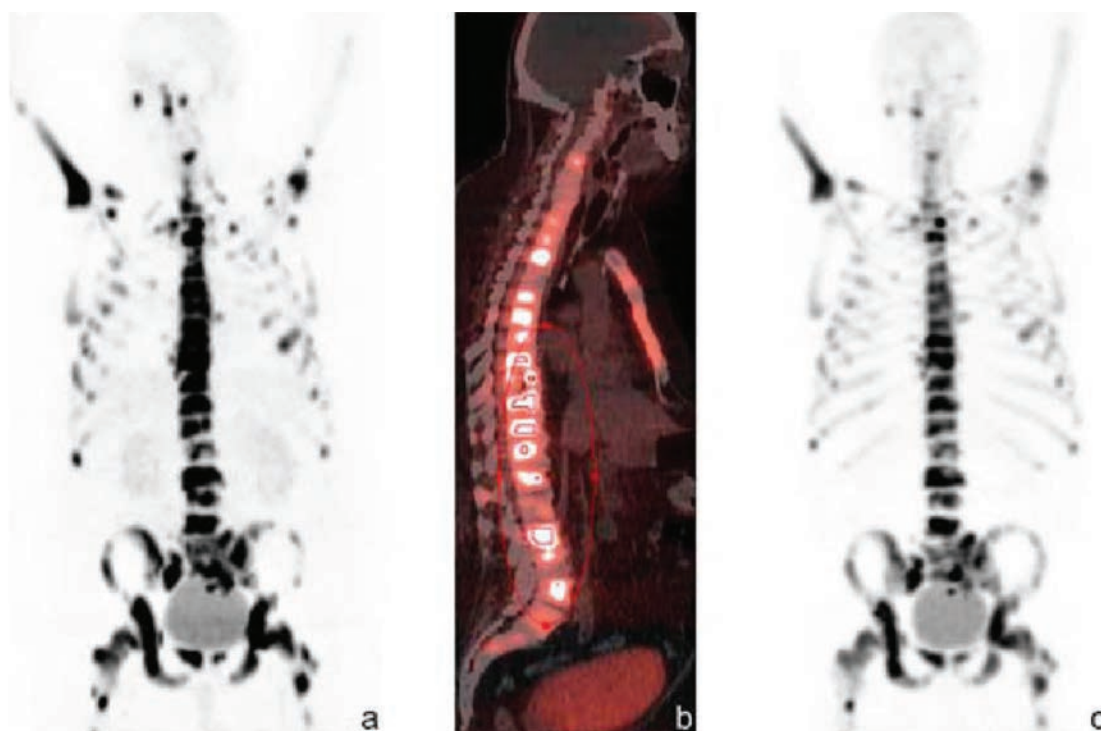
На поверхности клеток рака предстательной железы интенсивно экспрессирован простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), который является высокоспецифичным диагностическим онкомаркером. На основе лигандов к ПСМА синтезирован ряд  $^{68}\text{Ga}$ -РФП ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PSMA,  $^{68}\text{Ga}$ -(HBED-CC)-PSMA), прошедших клинические испытания. Сравнение  $^{18}\text{F}$ -FECN и меченного  $^{68}\text{Ga}$  лиганда к ПСМА показало более высокую эффективность диагностики при применении последнего (рис. 3) [27, 29, 45].

Для диагностики злокачественной меланомы апробировались меченные  $^{68}\text{Ga}$  аналоги альфа-меланоцитстимулирующего гормона ( $\alpha$ -МСГ) [14, 32, 40]. Перспективными представляются меченые бензамиды, которые интенсивно накапливаются в клетках меланомы. Бензамид  $^{68}\text{Ga}$ -SCN-NOTA-BZA характеризуется как потенциальный позитронный РФП для меланомы, ПЭТ-исследования показали его высокое селективное накопление в меланоме B16F10 у мышей [58].

Распределение хемокинного рецептора CXCR4 в опухолях может использоваться для

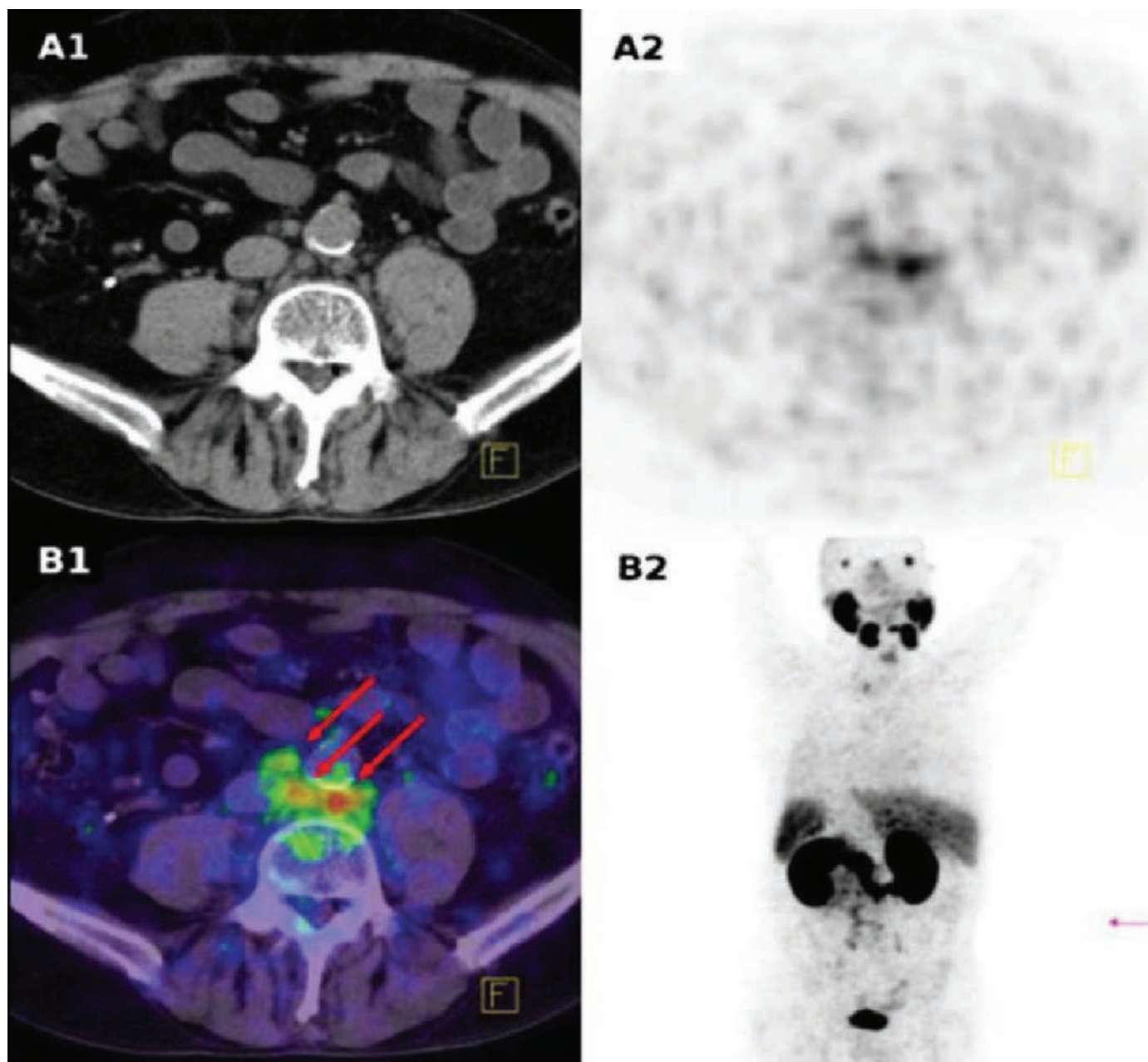


**Рис 1.** Сравнительное исследование у больного со злокачественной параганглиомой. **А.** На задней сцинтиграмме с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ определяются 3 очага незначительного накопления РФП в позвоночнике. Надпочечники интенсивно накапливают РФП, но нормальной структуры. **В.** На проекции максимальной интенсивности с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE отчетливо визуализируются множественные очаги интенсивного накопления РФП с вовлечением основания черепа, левой плечевой кости, позвонков, средостения, мягких тканей [40].



**Рис. 2.** ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -VRAMD у больного со множественными костными метастазами рака простаты в осевой скелет, ребра, проксимальные отделы конечностей (а), сагиттальная томограмма ПЭТ/КТ (b) и ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фторидом у того же больного (с) [47].





**Рис. 3.** ПЭТ/КТ с низкой активностью  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА (52 МБк). Отчетливо визуализируется патологическое накопление РФП в нескольких мелких лимфатических узлах (красные стрелки). А1КТ, А2-ПЭТ, В1ПЭТ/КТ, В2-ПЭТ, проекция максимальной интенсивности [27].

оценки опухолевой агрессивности и метастазирования при раке грудной железы, шейки матки, простаты, легких, меланоме, глиоме, лимфоме. Синтезировано несколько пептидных маркеров CXCR4, меченных галлием-68, показавших специфическое связывание [42, 46, 61].

Подобные исследования были проведены с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR), который является хорошо известным биомаркером опухолевой агрессивности и метастатического потенциала при раке

желудка, толстого кишечника, грудной железы. Синтезирован пептид AE105, обладающий высокой аффинностью к uPAR человека. Опубликованы данные об опыте применения  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-AE105-NH<sub>2</sub> и  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-AE105-NH<sub>2</sub> как галлиевых РФП для визуализации рецепторов uPAR, где NODAGA является более предпочтительным маркером [30].

Клетки рака простаты, грудной железы, желудочно-кишечного тракта, мелкоклеточного рака легких экспрессируют рецепторы бомбе-

зина – специфические рецепторы гастрин-релизинг пептида (ГРП). Синтезированы аналоги лигандов рецепторов бомбезина с функциями агонистов ( $^{68}\text{Ga-BZH}_3$ ,  $^{68}\text{Ga-AMBA}$ ,  $^{68}\text{Ga-DOТА-PEG(4)-BN(7-14)}$ ), которые показали высокую аффинность с рецепторами ГРП. Для исключения агонистической функции и связанных с ней побочных эффектов были разработаны  $^{68}\text{Ga-РФП}$  антагонисты бомбезина, которые обеспечивали более высокое качество визуализации. Дальнейшие разработки, очевидно, будут идти в направлении синтеза антагонистов бомбезина [5, 13, 40].

Разработаны несколько экспериментальных РФП для маркировки рецепторов, играющих ключевую роль в ангиогенезе. Одним из наиболее подробно исследованных препаратов является  $^{18}\text{F-galacto-RGD}$ , который специфически связывается с интегрином  $\alpha v \beta 3$  и показал очень хорошую фармакокинетику [17]. Сопоставимые результаты были получены с  $^{68}\text{Ga-DOТА-RGD}$  и другими RGD-пептидами [44]. Показана также возможность эффективной диагностики ангиогенеза с помощью  $^{68}\text{Ga-VEGF}$ , связывающегося с рецепторами сосудистого эндотелиального фактора роста [54].

Ответ на химиотерапию опухолей может быть оценен путем мониторинга экспрессии Р-гликопротеина (Pgp) мультилекарственной резистентности (MDR1). Показана возможность визуализации активности Pgp с помощью  $^{68}\text{Ga-РФП}$  [2].

На основе аннексина А5 разработан и апробирован в эксперименте  $^{68}\text{Ga-РФП}$  для оценки апоптоза [55].

В качестве РФП для диагностики гипоксии применяются несколько меченных фтором-18 нитроимидазолов – FETNIM, FAZA, FETA, и, особенно, FMISO, который считается золотым стандартом этого направления визуализации [51]. Для использования галлия с этой целью предложено несколько соединений, среди которых наиболее исследован  $^{68}\text{Ga-DOТА-ЕС-MN}$ . Сравнение их с  $^{18}\text{F-FMISO}$  и  $^{18}\text{F-FAZA}$  показало обнадеживающие результаты [40, 62, 65].

В визуализации тканевой пролиферации *in vivo* значительным потенциалом обладают меченные радионуклидами аналоги тимидина, которые специфически включаются в синтез ДНК.  $^{18}\text{F-фтор-3'-дезоксид-Л-фтортимидин}$  ( $^{18}\text{F-FLT}$ ) хорошо зарекомендовал себя как маркер пролиферации. Как альтернатива  $^{18}\text{F-FLT}$  предложены аналоги тимидина, меченные  $^{68}\text{Ga}$  [60].

Аминокислоты меченные  $^{11}\text{C}$  или  $^{18}\text{F}$  играют важную роль в клинической диагностике и исследовании базовых процессов в биохимии и физиологии. Они включаются в синтез пептидов и протеинов и, таким образом, интенсивно концентрируются в опухолевых клетках.  $^{11}\text{C-метионин}$  ( $^{11}\text{C-MET}$ ) и  $^{18}\text{F-фторэтил-L-тирозин}$  ( $^{18}\text{F-FET}$ ) рутинно применяются при диагностике, планировании лучевой терапии, оценки эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга [41]. С аналогичной целью синтезированы меченные галлием-68 аминокислоты – глутамин, тирозин, производные аланина, которые в экспериментальных исследованиях показали высокое накопление в опухолях. Полученные результаты указывают на высокий потенциал этих  $^{68}\text{Ga-РФП}$  в ПЭТ-диагностике злокачественных новообразований [26, 57, 63].

В последнее десятилетие интенсивно велась разработка меченных  $^{68}\text{Ga}$  РФП с различными механизмами действия для диагностики и дифференцировки воспалительных и инфекционных процессов [40]. Предложено несколько пептидов для визуализации сосудистого адгезивного протеина-1 (VAP-1), который экспрессируется на поверхности эндотелия при воспалениях и инфекциях [43, 64]. На основе сидерофоров, являющихся транспортерами железа у бактерий и грибов, были синтезированы  $^{68}\text{Ga-РФП}$ , позволяющие диагностировать аспергиллез легких [50]. Экспериментально показана возможность диагностики бактериальных инфекций (*Staphylococcus aureus*) с помощью апотрансферрина, меченного  $^{68}\text{Ga}$  [49]. Установлено, что  $^{68}\text{Ga-цитрат}$  эффективен при диагностике воспалительных процессов в костях, точность диагностики – около 90 % [22].

Таким образом, в связи с созданием в последние десятилетия генераторов  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  нового типа и разработкой методов получения широкого спектра соединений-носителей для галлия-68, отмечается значительное расширение области клинического применения радионуклида.

Основное преимущество современных генераторов  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  – возможность ежедневного использования на протяжении 1-2 лет в центрах, не обладающих циклотроном. Генератор дает возможность получать высокую удельную активность радионуклида с низкой контаминацией примесями. Автоматизированы все этапы производства  $^{68}\text{Ga}$  и синтеза РФП, что позволяет облегчить их внедрение, обеспечить стандартизацию и согласование мультицентровых исследований.

В настоящее время разработаны и апробированы  $^{68}\text{Ga}$ -РФП, способные заменить большинство РФП, меченных технецием-99м, с обеспечением более высокого качества визуализации и более высокой точности диагностики. Синтезированы  $^{68}\text{Ga}$ -РФП, которые могут служить альтернативой или дополнением к препаратам, меченным фтором-18 или углеродом-11, с более дешевым производством и использованием. Хотя сейчас в онкологической практике  $^{68}\text{Ga}$ -РФП наиболее часто применяются при диагностике нейроэндокринных опухолей, разработаны РФП, способные обеспечить диагностику достаточно широкого круга опухолей и оценки таких процессов как ангиогенез, пролиферация, гипоксия, воспаление.

## Литература

1. A comparison of the performance of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT and  $^{123}\text{I}$ -MIGB SPECT in the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma / J. B. Maurice, R. Troke, Z. Win [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – P. 1266-1270.
2. Assessing p-glycoprotein (Pgp) activity in vivo utilizing  $^{68}\text{Ga}$ -Schiff base complexes / M. Fellner, W. Dillenburg, H.G. Buchholz [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 985-994.
3. Banerjee S. R. Clinical application of Gallium-68 / S. R. Banerjee, M. G. Pomper // *Appl. Radiat. Isot.* – 2013. – Vol. 76. – P. 2-13.
4. Baum R. P. Theranostics: from molecular imaging using Ga-68 labelled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy / R. P. Baum, H. R. Kulkarni // *Theranostics*. – 2012. – Vol. 2. – P. 437-447.
5. Bombesin receptor-mediated imaging and cytotoxicity: review and current status / V. Sancho, A. Di Florio, T. W. Moody [et al.] // *Current Drug Delivery*. – 2011. – Vol. 8. – P. 79-134.
6. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-Octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy / D. Putzer, M. Gabriel, B. Henninger [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1214-1221.
7. Comparison between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET for the detection of gastro-enteropancreatic and lung neuro-endocrine tumorous / V. Ambrosini, P. Tomasetti, P. Castellucci [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2008. – Vol. 35. – P. 1431-1438.
8. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET and  $^{111}\text{In}$ -DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours / I. Buchmann, M. Henze, S. Engelbrecht [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2007. – Vol. 34. – P. 1617-1634.
9. Comparison of gallium-67 and technetium-99m tetrofosmin scans to detect Hodgkin's disease / F.-Y. Liu, Y.-C. Shiau, R. Yen [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 17. – P. 439-442.
10. Cost comparison of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigraphy and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours / N.F. Schreiter, W. Brenner, N. Nogami [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – P. 72-82.
11. Decristoforo C. Gallium-68 – a new opportunity for PET available from a long shelf-life generator – automation and applications / C. Decristoforo // *Curr. Radiopharm.* – 2012. – Vol. 5. – P. 212-220.
12. Development of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled mannosylated human serum albumin (MSA) as a lymph node imaging agent for positron emission tomography / J. Y. Choi, J. M. Jeong, B. C. Yoo [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 371-379.
13. Development of a potent DOTA-conjugated bombesin antagonist for targeting GRPr-positives tumours / R. Mansi, X. Wang, F. Forrer [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2011. – Vol. 38. – P. 97-107.
14. Development of high-specific-activity Ga-68-labeled DOTA-rhenium-cyclized alfa-MSH peptide analog to target MC1 receptors overexpressed by melanoma tumors / M. V. Cantorias, S. D. Figueroa, T. P. Quinn [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 505-513.
15. Dijkgraaf I. Radionuclide imaging of tumor angiogenesis / I. Dijkgraaf, O.C. Boerman // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2009. – Vol. 24. – P. 637-647.
16. Fani M.  $^{68}\text{Ga}$ -PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals / M. Fani, J. P. Andre, H. R. Maecke // *Contrast Media Mol. Imaging*. – 2008. – Vol. 3. – P. 53-63.
17. [ $^{18}\text{F}$ ]Galacto-RGD positron emission tomography for imaging of  $\alpha\beta3$  expression on neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck / A. J. Beer, A. L. Grosu, J. Carlsen [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 6610-6616.
18. Formulation of  $^{68}\text{Ga}$  BAPEN kit for myocardial positron emission tomography imaging and biodistribution study / B. Y. Yang, J. M. Leong, Y. J. Kim [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 149-155.

19. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine / A. Kroiss, D. Putzer, C. Uprimny [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2008. – Vol. 35. – P. 1431-1438.
20. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using  $^{68}\text{Ga}$ -DOT-ATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and  $^{18}\text{F}$ -FDG // I. Kayani, J.B. Bomanji, A. Groves [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112. – 2447-2455.
21.  $^{68}\text{Ga}$ -BPAMD: PET-imaging of bone metastases with a generator based positron emitter / M. Fellner, B. Biesalaki, N. Bausbacher [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 993-999.
22.  $^{68}\text{Ga}$ -citrate PET/CT for evaluation patients with infections of the bone: preliminary results / C. Nani, C. Errani, L. Boriani [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1932-1936.
23.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotid (Osteoscan<sup>®</sup>) / Y. Kraus, N. Freedman, R. Rubinstein [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2011. – Vol.13. – P. 583-593.
24.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT / M. Gabriel, C. Decristoforo, D. Kendler [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 508-518.
25.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET vs.  $^{123}\text{I}$ -MIBG in identifying malignant neural crest tumors / M. Najji, C. Zhao, S. J. Welsh [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 769-775.
26. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DO(2)A-(OBu-L-tyr)(2): Synthesis,  $^{68}\text{Ga}$ -radiolabeling and in vitro studies of a novel  $^{68}\text{Ga}$ -DO(2)A-tyrosine conjugate as potential tumor tracer for PET / C. Burchardt, P. J. Riss, F. Zoller [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 3498-3501.
27. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Gallium-labeled PSMA ligands superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FECH / A. Afshar-Oromeih, U. Haberkorn, M. Eder [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1085-1086.
28.  $^{68}\text{Ga}$ -labeled DOTA-Peptides and  $^{68}\text{Ga}$ -labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: Current status of research, clinical applications, and future perspectives / W. A. P. Breeman, E. de Blois, H. S. Chan [et al.] // *Sem. Med.* – 2011. – Vol. 41. – P. 314-321.
29.  $^{68}\text{Ga}$ -labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer / S. R. Banerjee, M. Pullambhatla, Y. Byun [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 5333-5341.
30.  $^{68}\text{Ga}$ -labeling and in vivo evaluation of a uPAR binding DOTA- and NODAGA-conjugated peptide for PET imaging of invasive cancers / M. Persson, J. Madsen, S. Ostergaard [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 560-569.
31. Gallium compounds in nuclear medicine and oncology / P. Mikus, M. Melnik, A. Forgacssova [et al.] // *Main Group Metal Chemistry.* – 2014. – Vol. 37. – P. 53-65.
32. Gallium-68-labeled DOTA-rhenium-cyclized alfa-melanocyte-stimulating hormone for imaging of malignant melanoma / L. Wei, Y. Miao, F. Gallazzi [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 945-953.
33.  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD is a suitable substitute for  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process / K. Pohle, J. Notni, J. Bussemer [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2012. – 39. – P. 777-784.
34. Kilian K.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA and analogs: Current status and future perspectives / K. Kilian // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* – 2014. – Vol. 19. – P. S13-S21.
35. Kwekkeboom D. Peptide receptor imaging and therapy / D. Kwekkeboom, E. P. Krenning, M. de Jong // *J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 41. – P. 1704-1713.
36. Labelling of commercially available human serum albumin kits  $^{68}\text{Ga}$  a surrogates for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA microspheres / S. Manus, H. G. Buchholz, S. Ament [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – Vol. 69. – P. 171-175.
37. Lin W.-Y. The value of Tc-99m (V) dimer-captosuccinic acid in detecting intra-abdominal infection: compared with gallium scan / W.-Y. Lin, G.-U. Hung, T.-H. Chao // *Ann. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 21. – P. 285-291.
38. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic  $^{111}\text{In}$ - or  $^{68}\text{Ga}$ -labeled affibody molecules / R. P. Baum, V. Prasad, D. Muller [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 51. – P. 892-897.
39. Najji M.  $^{68}\text{Ga}$ -labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours / M. Najji, A. AL-N // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 39, suppl. 1. – S61-67.
40. Pagou M. Can gallium-68 compounds partly replace ( $^{18}\text{F}$ )-FDG in PET molecular imaging? / M. Pagou, I. Zerizer, A. Al-Nahhas // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 12. – P. 102-105.

41. Performance of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-tyrosin ( $^{18}\text{F}$ -FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and meta-analysis / V. Dunet, C. Rossier, A. Buck [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 207-214.
42. PET imaging of CXCR4 receptors in cancer by a new optimized ligand / O. Demmer, E. Gourni, U. Schumacher [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1789-1791.
43. PET imaging of inflammation and adenocarcinoma xenografts using vascular adhesion protein 1 targeting peptide  $^{68}\text{Ga}$ -DOTAVAP-P1: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG / A. Autio, T. Ujula, P. Luoto [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol. 37. – P. 1918-1925.
44. PET imaging of  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin expression in tumours with  $^{68}\text{Ga}$ -labelled mono-, di- and tetrameric RGD peptides / I. Dijkgraaf, C. B. Yim, G. M. Franssen [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2011. – Vol. 38. – P. 128-137.
45. PET imaging with a [ $^{68}\text{Ga}$ ]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions / A. Afshar-Oromieh, A. Malcher, M. Eder [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2013. – Vol. 40. – P. 486-495.
46. PET of CXCR4 expression by a ( $^{68}\text{Ga}$ )-labeled highly specific targeted contrast agent / E. Gourni, O. Demmer, M. Shottelius [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1803-1810.
47. PET/CT imaging of osteoblastic bone metastases with Ga-68-bisphosphonates: first human study / M. Fellner, R. P. Baum, V. Kubichek [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol. 37. – P. 834.
48. PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptides in NET: an overview / V. Ambrosini, D. Campana, P. Tomassetti [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 80. – P. e116-119.
49. Potential use of Ga-68-apo-transferrin as a PET imaging agent for detecting *Staphylococcus aureus* infection / V. Kumar, D. K. Bodetti, S. G. Evans [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 393-398.
50. Preclinical evaluation of two  $^{68}\text{Ga}$ -siderophores as potential radiopharmaceuticals for *Aspergillus fumigatus* infection imaging / M. Petrik, G.M. Franssen, H. Haas [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1175-1183.
51. Radiolabelled agents for PET imaging of tumor hypoxia / H. Kurihara, N. Honda, Y. Kono [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19. – P. 3282-3289.
52. Rosch F.  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generators: past, present, and future / F. Rosch // *Recent Results Cancer Res.* – 2013. – Vol. 194. – P. 3-16.
53. Rosch F. Past, present and future of  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generators / F. Rosch // *Appl. Radiat. Isot.* – 2013. – Vol. 76. – P. 24-30.
54. ScVEGF-PEG-HBED-CC and scVEGF-PEG-NOTA conjugates: comparison of easy-to-label recombinant proteins for [ $^{68}\text{Ga}$ ]PET imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature / M. Eder, A. V. Krivoshein, M. Backer [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 405-412.
55. Site-specific Ga-68-labeled Annexin A5 as a PET imaging agent for apoptosis / M. Bauwens, M. De Saint-Hubert, E. Devos [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 381-392.
56. Smith D. L. The untapped potential of Gallium 68-PET: The next wave of  $^{68}\text{Ga}$ -agents / D. L. Smith, W. A. P. Breeman, J. Sims-Mourtada // *Appl. Radiat. Isot.* – 2013. – Vol. 76. – P. 14-23.
57. Synthesis and radiolabelling of DOTA-linked glutamine analogues with  $^{67,68}\text{Ga}$  as markers for increased glutamine metabolism in tumorous cells / P. A. Pellegrini, N. R. Howell, R. K. Shepherd [et al.] // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18. – P. 160-178.
58. Synthesis and characterization of a  $^{68}\text{Ga}$ -labeled N-(2-diethylaminoethyl)benzamide derivative as potential PET probe for malignant melanoma / H. J. Kim, D. Y. Kim, J. H. Park [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 20. – P. 4915-4920.
59. Synthesis and evaluation of a novel ( $^{68}\text{Ga}$ )-chelate-conjugated bisphosphonate as a bone-seeking agent for PET imaging / K. Suzuki, M. Satake, J. Suwada [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1011-1118.
60. Synthesis and evaluation of a radiometal-labeled macrocyclic chelator-derivatised thymidine analog / M. Schmid, B. Neumaier, A. T. Vogg [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 359-366.
61. Synthesis and in vitro evaluation of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-4-FBn-TN14003, a novel tracer for the imaging of CXCR4 expression / U. Hennrich, L. Seyler, M. Schafer [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 1502-1510.
62. Synthesis of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled DOTA-nitroimidazole derivatives and their feasibilities as hypoxia imaging PET tracers / L. Hoigebazar, J. M. Jeong, M. K. Hong [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 2176-2181.
63. Synthesis of novel  $^{68}\text{Ga}$ -labeled amino acid derivatives for positron emission tomography of

cancer cells / D. Shetty, J. M. Jeong, C. H. Ju [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2010. – Vol. 37. – P. 893-902.

64. Synthesis, Ga-68 labeling and preliminary evaluation of DOTA peptide binding vascular adhesion protein-1: a potential PET imaging agent for diagnosing osteomyelitis / T. Ujula, S. Salomaki, P. Virsu [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2009. – Vol. 36. – P. 631-641.

65. Synthesis, in vitro and in vivo characterization of two novel  $^{68}\text{Ga}$ -labeled 5-nitroimidazole derivatives as potential agents for imaging hypoxia / S. Fernandez, S. Dematties, J. Giglio [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2013. – Vol. 40. – P. 273-279.

66. Tan E. H. Exploring new frontiers in molecular imaging: Emergence of Ga PET/CT / E. H. Tan, S. W. Goh // World J. Radiol. – 2010. – Vol. 2. – P. 55-67.

67. Veliky I. Positron emitted [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-based imaging agents: chemistry and diversity / I. Veliky // Med. Chem. – 2011. – Vol. 7. – P. 338-372.

68. Veliky I. Molecular imaging and radiotherapy: Theranostics for personalized patient management / I. Veliky // Theranostics. – 2012. – Vol. 2. – P. 424-426.

69. Veliky I. The diversity of  $^{68}\text{Ga}$ -based imaging agents / I. Veliky // Recent Results Cancer Res. – 2013. – Vol. 194. – P. 101-131.

70. Veliky I. Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -radiopharmaceutical development / I. Veliky // Theranostics. – 2014. – Vol. 4. – P. 47-80.

71. Welch M. J. Handbook of radiopharmaceuticals: Radiochemistry and applications / M. J. Welch, C. S. Redvanly. – UK: Jhon Willey & Sons, Ltd, 2003. – 848 p.

**ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ  
ТОМОГРАФИЯ  
С РАДИОФАРМПРЕПАРАТАМИ,  
МЕЧЕННЫМИ ГАЛЛИЕМ-68,  
В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКЕ**

*Д.А. Джужа*

В обзоре рассмотрены вопросы применения генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  и РФП, меченных  $^{68}\text{Ga}$ , в ПЭТ-диагностике. Возможность получения из генератора непосредственно в медицинских центрах и оптимальные физико-химические характеристики  $^{68}\text{Ga}$  делают его перспективной альтернативой циклотронным позитронным радионуклидам. Разработанные  $^{68}\text{Ga}$ -РФП позволяют заменить большинство существующих методик

с однофотонными РФП с получением изображения более высокого качества. Представлены основные возможные направления использования  $^{68}\text{Ga}$ -РФП онкологии.

**Ключевые слова:** галлий-68, генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , позитронная эмиссионная томография.

**ПОЗИТРОННА ЕМІСІЙНА  
ТОМОГРАФІЯ  
З РАДІОФАРМПРЕПАРАТАМИ,  
МІЧЕНИМИ ГАЛІЄМ-68,  
В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

*Д.О. Джужа*

В огляді розглянуто питання застосування генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  та РФП, мечених  $^{68}\text{Ga}$ , в ПЕТ-діагностиці. Можливість отримання з генератора безпосередньо в медичних центрах і оптимальні фізико-хімічні характеристики  $^{68}\text{Ga}$  роблять його перспективною альтернативою циклотронним позитронним радіонуклідам. Розроблені  $^{68}\text{Ga}$ -РФП дозволяють замінити більшість існуючих методик з однофотонними РФП з отриманням зображень більш високої якості. Представлені основні можливі напрямки застосування  $^{68}\text{Ga}$ -РФП онкології.

**Ключові слова:** галій-68, генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , позитронна емісійна томографія.

**POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY  
WITH RADIOPHARMACEUTICALS  
LABELLED WITH GALLIUM-68  
IN ONCOLOGY**

*D.A. Dzhuzha*

The application of the generator  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  and radiopharmaceuticals labelled gallium-68 in radionuclide diagnostics was reviewed. The possibility of production from the generator directly in medical centres and optimal physical and chemical characteristics of the gallium-68 make it the perspective alternative to the cyclotron positron radionuclides. The radiopharmaceuticals labelled gallium-68 allow reversing the most of radionuclide diagnostic methods with gamma-emitter with better quality of visualisation. The main possible using of the radiopharmaceuticals labelled gallium-68 in oncology was revealed.

**Key words:** gallium-68, generator  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , positron emission tomography.

# Роль дозиметричних методів при клінічному застосуванні терапії радіонуклідами пептидних рецепторів у хворих на нейроендокринні пухлини (огляд літератури)

П.О. Король<sup>2, 3</sup>,  
М.М. Ткаченко<sup>3</sup>,  
О.В. Щербіна<sup>1</sup>

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика<sup>1</sup>, м. Київ  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця<sup>2</sup>, м. Київ  
Київська міська клінічна лікарня № 12<sup>3</sup>, м. Київ

Іонізуюче випромінювання ефективно застосовується для лікування раку вже більше ста років. У цьому відношенні є декілька джерел випромінювання з різними особливостями клінічного застосування. Зовнішня променева терапія (ЗПТ) доставляє високоенергетичне іонізуюче випромінювання ззовні організму, тоді як брахітерапія являє собою закриті джерела іонізуючого випромінювання, що вводять в організм, та які розташовано в безпосередній близькості до органу-мішені [73, 78]. Подібно до локалізованої променевої терапії та брахітерапії, системну променево терапію (СПТ) здійснюють з метою паліативного або лікувального ефекту при вживанні або внутрішньосудинному введенні молекулярного терапевтичного комплексу, що містить  $\beta$ - або  $\alpha$ -випромінюючий ізотоп [36, 78]. Незважаючи на те, що СПТ активно використовувалась протягом останніх десятиліть, вона пройшла через етап відродження із введенням радіоактивних мічених антитіл і малих молекул. Прикладами є використання аналогів соматостатину, що спрямовані на рецептор соматостатину, і ліганди для націлювання на специфічний для передміхурової залози простат-специфічний мембранний антиген (ПСМА), лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) і раку передміхурової залози, відповідно. Цей тип СПТ часто називають терапією радіонуклідами пептидного рецептора (ТРПР) в контексті лікування НЕП, пептидною терапією радіонуклідним лігандом (ПТРЛ) – при лікуванні раку передміхурової залози [52, 65, 72]. За результатами метааналізу середня швидкість контролю захворювання після лікування ТРПР становить 82 %. Проте,

показники терапевтичної відповіді є нижчими: 18-44 % за критеріями RECIST і 7-37 % за критеріями SWOG [84].

Ключем до будь-якого виду променевої терапії є забезпечення підведення достатньої дози до вогнища пухлинного ураження при мінімізації променевого навантаження на здорові тканини. Планування лікування та контроль підведеної до вогнища поглинутої дози з використанням спеціального програмного забезпечення для оптимізації балансу між ймовірністю контролю пухлинної відповіді (КПВ) та ймовірністю ускладнення нормальних тканин (УНМ) вважається стандартом при проведенні променевої терапії [13]. Тим не менш, при застосуванні СПТ більшість центрів використовують підхід «один розмір для всіх» для визначення кількості радіоактивності, що застосовується аналогічно гемотерапевтичним режимам, а не обчислюють індивідуальну оцінку внутрішньої дози [32, 40, 71]. Дозиметрія при СПТ може стосуватися або оцінки необхідної радіоактивності для отримання бажаної поглиненої дози (тобто дозиметрія планування або попередньої обробки діагностичних даних) або оцінки поглиненої дози опромінення після введення радіофармпрепарату (РФП) (дозиметрія після обробки діагностичних даних) [12]. Поглинену дозу можна оцінити при наявності параметрів радіофармацевтичної кінетики, біорозподілу, ізотопної характеристики, анатомічної геометрії і щільності тканин [47, 78]. У цьому відношенні значення КПВ і УНМ, що використовуються при виконанні ЗПТ, не можуть бути безпосередньо застосовані до СПТ, оскільки поглинена доза при

обох терапевтичних підходах не призводить до того ж ефекту знищення клітин. ЗПТ забезпечує високу потужність дози в контрольованому середовищі за допомогою зовнішнього джерела опромінення, тоді як при СПТ радіоактивні джерела забезпечують низьку потужність дози, що постійно зменшується протягом тривалого часу [15, 23]. За даними нещодавно опублікованих джерел експерти в галузі ядерної медицини, медичної фізики та дозиметрії надали своє бачення в контексті зручності індивідуальної дозиметрії для СПТ [24, 32, 83]. Автори стверджують, що кількість введеної радіоактивності повинна бути «якомога вище» для досягнення оптимального результату лікування. Це вимагає персоніфікованого аналізу, оскільки фармакокінетичні варіації між різними групами пацієнтів доволі значні. Крім того, вони припускають, що з метою ефективного забезпечення клінічної дозиметрії додаткова дозиметрична інформація повинна також додаватися до реєстрації, за винятком фіксованих схем лікування [32, 83]. Автори наголошують на дотриманні обережності при переході від сталих і безпечних емпіричних схем дозування до складних, трудомістких і нестандартних дозиметричних підходів [24]. Незалежно від поточної дискусії, дериктивна інструкція департаменту Євратом № 2013/59 передбачає, що радіотерапевтичні процедури повинні бути індивідуально спланованими та перевіреними [30]. В даному огляді висвітлено основні дозиметричні методики ТРПР, їх недоліки та належне використання, структурований огляд клінічних застосувань, а також розглянуто кількісне визначення візуалізуючих зображень, кінетичне моделювання та визначення біологічно ефективної дози. В огляд включено аналіз клінічних досліджень, що були опубліковані в період з 2006 по 2017 рік.

Загалом у структурованому пошуку ідентифіковано 288 наукових праць, що включали 181 оригінальну статтю, 38 доклінічних статей та 69 оглядів та рекомендацій. Початковий відбір на основі назви статті та реферату включав 195 статей. Слід зазначити, що після аналізу повнотекстових статей, лише в 32 з 288 статей було застосовано критерії відбору (14 технічних, 18 клінічних).

#### **Метод 1: Моделювання радіаційного транспорту «Монте-Карло»**

Моделювання «Монте-Карло» (МК) засноване на ітераційному статистичному процесі

оцінки випадкових шляхів і взаємодій частинок в трьох вимірах, що допускають оцінку поглиненої дози воксельного рівня [6]. Для ефективного моделювання необхідне забезпечення чисельних вхідних параметрів, що включає поведінку розсіювання і поглинання, характеристики середовища та кількість модельованих первинних частинок. Взагалі, моделювання МК є досить масштабним процесом, враховуючи глибину проникнення в тканини, втрату енергії гальмівних фотонів і дозу перехресного випромінювання [35, 48]. Доза перехресного опромінення особливо актуальна для ізотопів з  $\gamma$ -опроміненням, внаслідок більш довгого шляху довжини пробігу через тканини порівняно з  $\beta$ - і  $\alpha$ -частинками. Методи, що засновані на воксельному підході, які включають визначення дози перехресного опромінення призводять до покращення ефективності оцінки поглинутої дози [35].

Основними перевагами моделювання МК є можливість врахування неоднорідного розподілу радіоактивності, індукції вторинних частинок ( $\gamma$ -випромінювання), переходів між типами тканин і геометрії ураження [2, 92]. Сучасні кількісні методи візуалізації, такі як позитронна емісійна томографія/ комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія / комп'ютерна томографія (ОФЕКТ/КТ), є вихідними даними для моделювання МК і надають інформацію про анатомічну геометрію, щільність тканин, неоднорідність і нерівномірну структуру розподілу. На сьогоднішній день повне моделювання МК не рекомендується для рутинного клінічного використання, внаслідок складних розрахунків і відносно тривалого періоду обчислювання даних (приблизно 3 год на  $\sim 10$  млн моделей) [3, 7, 80]. У більшості статей моделювання МК у ТРПР використовуються для перевірки нових швидких алгоритмів для конкретних припущень щодо розподілу радіоактивності, поглинання, перехресного опромінення та транзиту через тканини [3, 35, 48, 80, 92].

#### **Метод 2: метод Комітету медичних внутрішніх радіаційних доз з використанням воксельних S значень**

Метод, що розроблений Комітетом медичних внутрішніх радіаційних доз (КМВРД) Товариства ядерної медицини, спочатку був розроблений для оцінки середніх доз опромінення пацієнтів, які з терапевтичною метою отримували РФП [77]. Система забезпечує основу для



оцінки середніх поглинених доз для органів, тканин, вокселів і клітинних компартментів [55]. Методика передбачає осадження енергії з вихідного об'єму – «s» у цільовому обсязі – «t» ( $t \leftarrow s$ ) [8, 56, 59]. Слід зазначити, що для побудови гістограми «активність-час», з якої обчислюється кумулятивна радіоактивність (A) в об'ємі, що представляє інтерес, необхідне кількісне зображення у різних точках часу.

Метод КМВРД може бути застосований з використанням параметру S (мГр МБк<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>), який описує середнє поглинене значення дози в цільовому обсязі на одиницю кумулятивної радіоактивності в джерелі. Значення S було визначено для різних ізотопів за допомогою моделювання МК [8, 74, 75]. На величину S впливає відстань від джерела до цілі, щільність та маса тканин, спектр випромінювання радіонуклідів. На сьогоднішній день значення S доступні для певних тканин і РФП у програмних пакетах [28]. Гомогенний розподіл радіоактивності в органах і стандартизована маса органів розглядається при застосуванні значень S [8, 75]. Традиційно, стандартизована математична модель для дозиметричного аналізу застосовувалась для органів з фіксованими розмірами та сферами різних обсягів пухлинного процесу, беручи до уваги однорідні середовища з щільністю м'яких тканин [75]. КМВРД/МКРЗ (Міжнародна комісія з радіологічного захисту) пропонує для ефективного розрахунку антропоморфні фантоми для чоловіків, жінок і дітей різного віку на основі вокселів [59]. Незважаючи на те, що конкретна маса органів пацієнта може бути розрахована за допомогою діагностичної візуалізації, корегування положення, неоднорідності тканин і форми органів потребує додаткового аналізу [22, 33]. Дозиметрія S-значення доступна для клінічного використання та пропонує відносно прості, швидкі алгоритми, які, однак, вимагають послідовної 2D-візуалізації для оцінки розподілу радіоактивності та використання середніх характеристик органів [56]. Ця методика стала стандартним методом дозиметрії для фармацевтичних досліджень [34, 38, 44, 62, 86], а також дозиметрії пухлини, хоча доза перехресного опромінення у даному випадку не враховується, і пухлинні ураження вважаються сферичними структурами [37]. У новітній літературі значення S застосовуються з метою моніторингу безпеки лікування [17, 23, 38, 82]. Крім того, дозиметричний аналіз із використанням значень S часто використову-

ється як джерело інформації для нових методів дозиметрії [12, 25, 67].

### **Метод 3: дози «матрици ядра» для воксельної дозиметрії**

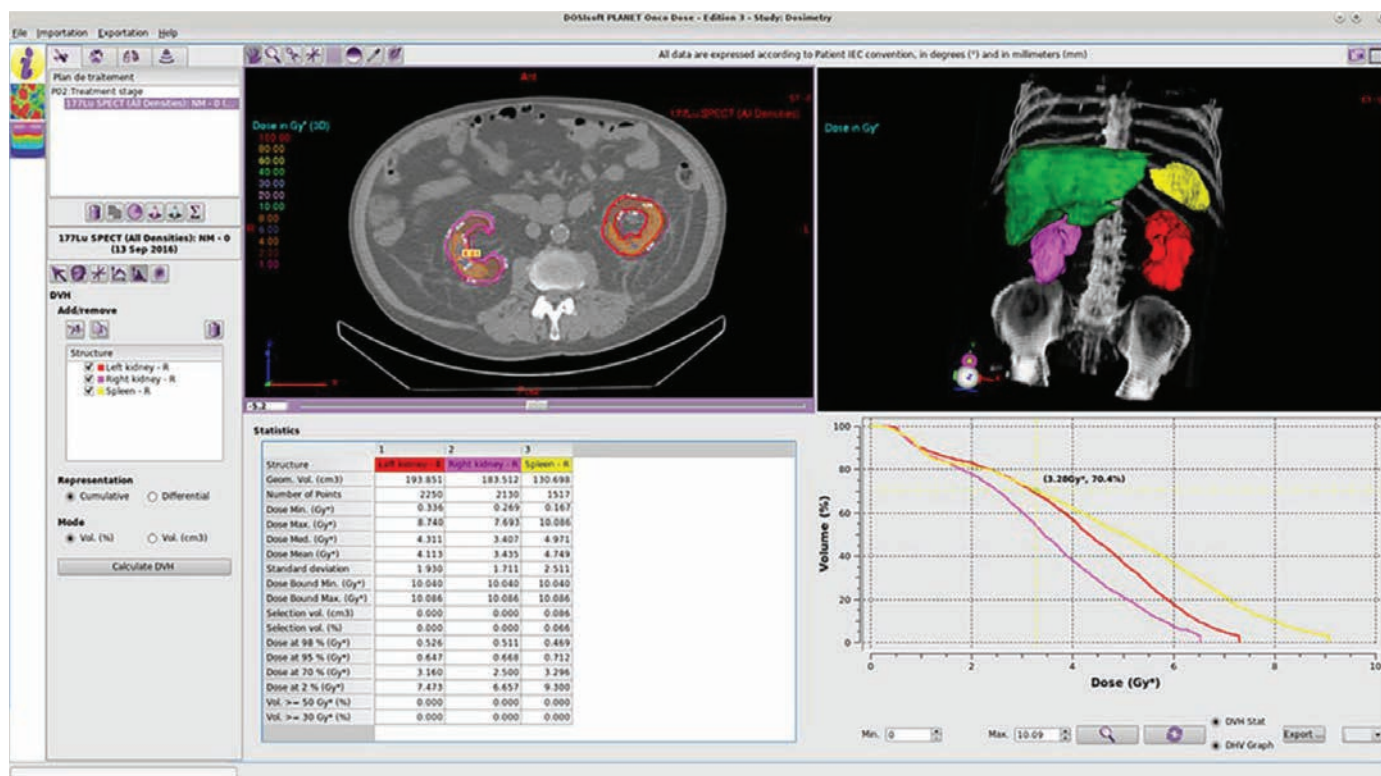
Кількісні методи 3D візуалізації, такі як ПЕТ/КТ та ОФЕКТ/КТ візуалізують нерівномірність включення РФП в органах і пухлинах на воксельному рівні. Методика КМВРД з використанням воксельних S значень (VSV) застосовується для конкретних розмірів ізотопів і вокселів, з використанням моделювання МК [5, 92]. Кожен воксель розглядається як окреме єдине джерело, а сусідні воксели як однорідні мішені [57, 80]. Розрахунки дози за вокселем проводяться з використанням дози «матрици ядра» (мГр МБк<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>), що призводить в результаті до формування картування дози вокселя [69]. Оцінка дози можуть відрізнятися в залежності від коду МК. Слід зазначити, що розрахункова дисперсія часто знаходиться в межах декількох відсотків і не вважається статистично значимою в клінічних умовах [2, 25, 33].

Перевагою дозиметрії дози «матрици ядра» є можливість обробки неоднорідних розподілів радіоактивності на рівні органу або пухлини [80]. Крім того, 3D розподіл доз дає змогу візуалізувати лінії ізодози та побудувати гістограми обсягу дози (ГОД) для радіобіологічної оцінки (рисунок) [25, 57].

Такий підхід швидко набирає популярність у центрах, які мають достатню потужність застосування ОФЕКТ/КТ або ПЕТ/КТ, де здійснюється дозиметрія, що орієнтована на пацієнта, при якій час обчислення становить приблизно 10 с на випадок [33, 35, 80, 92]. За даними літератури, дослідження дози «матрици ядра» фокусуються на корекціях щільності, методах прискорення розрахунку та порівняннях різних ядер [1, 42, 80]. Крім того, набувають широкого розповсюдження програмні засоби з VSV [3, 12, 35, 87].

### **Модель 4: місцеве енергетичне осадження**

Окрім трьох основних напрямків дозиметрії, в терапевтичній тактиці ядерної медицини застосовується метод локального осадження енергії для дозиметричних розрахунків. Дана методика є справедливою для деяких  $\alpha$ - і  $\beta$ -частинок, але не застосовується для  $\gamma$ -випромінювачів або вторинних фотонів, внаслідок більшої глибини проникнення. В першу чергу метою дослідження є оцінка певних частин спектру радіонуклідного випромінювання, а даний метод є досить точним для швидкого



Приклад дозиметрії нирок після терапії радіонуклідами пептидного рецептора (ТРПР). Ізодозні лінії, що нашаровані на анатомічні зображення, надають детальну інформацію щодо візуалізації нирок (верхній сегмент малюнка ліворуч), в той час як зведена таблиця (нижній сегмент малюнка ліворуч) і гістограма обсягу отриманої дози (нижній сегмент малюнка праворуч) дозволяють швидко провести дозиметричну оцінку.

аналізу, зокрема при дослідженні токсичності [35, 70, 91]. Для радіонуклідів з високим рівнем  $\gamma$ -випромінювання слід розглянути інші методи, а отже, брати до уваги високу дозу перехресного опромінення [35, 48]. Ефект перехресного  $\gamma$ -опромінення між пухлиною і органом або між органами досягається при застосуванні ТРПР [21, 39]. Перехресне опромінення  $\beta$  – частинок є досить значним внаслідок інтерналізації мічених пептидів між клітинами [46].

### Клінічна дозиметрія в ТРПР для НЕП

Вже в 2011 році Комітет дозиметрії в ядерній медицині опублікував документ про дозиметричну звітність, проаналізував структуровану інформацію наукових результатів з особливою увагою до приладів та протоколів [53]. Слід зазначити, що у дозиметричній звітності необхідно чітко визначити деталі, що стосуються типу гама-камер, включаючи структуру коліматорів, кількість детекторів і товщину кристалу. Крім того, при виконанні дозиметрії повинно бути детально описано параметри отримання діагностичних даних, процедури

калібрування гама-камери, а також параметри обробки та аналізу зображень. Фармакокінетичний розділ повинен включати кількість тимчасових точок, тип інтерполяції гістограм «активність-час». Нарешті, необхідно розглянути джерело значень S, методологію дозиметрії пухлини і походження маси органу. З 18 відібраних клінічних статей, що присвячені застосуванню ТРПР при НЕП, в 11 роботах було задіяно планарну гамма-візуалізацію, в 4 статтях зазначено про використання ОФЕКТ/КТ і в 3 статтях було об'єднано обидві методики. За даними літератури для дозиметричної оцінки пухлинного процесу рекомендовано застосування ОФЕКТ/КТ, оскільки ця модальність дозволяє підвищити точність кількісного визначення у порівнянні з площинною візуалізацією [54]. Спостерігалися також варіації щодо кількості діапазонів часу для кінетичного моделювання – описано від трьох до семи діапазонних моментів часу. Важливість послідовної візуалізації, і особливо включення пізніх точок часу (більш ніж 48 год після ін'єкції – для малих

молекул, що використовуються в ТРПР), було визначено багатьма дослідженнями. Додавання пізніх моментів часу може впливати на кумулятивну радіоактивність з  $\sim 5\%$  [14, 21, 27, 41, 49, 70].

Індивідуальний графік лікування ТРПР із стандартизованими показниками поглинених доз в нирках, а саме 23 Гр, було запропоновано іншими авторами [17], що призвело до збільшення значень підведеної до пухлини радіоактивності при обмеженні ниркової токсичності в модельованих персоналізованих схемах лікування. Отже, персоналізована схема ТРПР, що заснована на дозиметрії пухлини, призводить до більш високих середніх абсорбованих доз, поглинутих нирками. Більшість досліджень, що включено в даний огляд, було регламентовано показниками порогових поглинутих доз в нирках у діапазоні від 23 до 27 Гр [4, 17, 40, 62]. Іншими авторами [62, 81] було запропоновано збільшити значення порогу максимальної поглинутої дози в нирках до 28 Гр. Це підтверджено тим фактом, що половина пацієнтів не досягають порогового значення у 23 Гр після 4 циклів (7,4 ГБк)  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТАТАТЕ [54]. Індивідуальна дозиметрія у даних пацієнтів повинна включити додаткові цикли ТРПР [45].

В поєднанні з дозиметрією нирки показано проведення індивідуальної дозиметрії для оцінки токсичності терапії кісткових метастазів (КМ). Визначено показник граничної поглинутої дози, що дорівнює 2 Гр [14, 81]. Дозиметрію КМ може бути виконано із застосуванням як діагностичної променевої візуалізації, так і інших діагностичних підходів [26]. Послідовні зразки крові часто застосовують для оцінки самодозування КМ шляхом аналізу кінетики параметрів гемодинамики [14, 26, 71, 81]. У більшості пацієнтів самодозування є найбільш домінуючим джерелом опромінення КМ [40]. Однак оцінка ефекту перехресного опромінення від великих органів (головним чином нирок, печінки і селезінки) і КМ потребує кількісної візуалізації [14]. Сцинтиграфія всього тіла в цьому відношенні є необхідною, оскільки поле зору ОФЕКТ/КТ обмежене [14, 39]. Діагностична візуалізація проводиться шляхом використання 3-4 часових точок, з послідовним аналізом 5-8 зразків крові [14, 40, 81]. Клінічні дозиметричні дослідження КМ ґрунтувались на даних обстеження сечі та крові. Крім того, описано новий метод оцінки дози БМ з використанням тільки планарної сцинтиграфічної

візуалізації без забору крові [4]. Дозиметрію пухлинного процесу описано в дев'яти клінічних дослідженнях, а зв'язок між поглиненою дозою в пухлині та результатом терапевтичної відповіді спостерігався в двох дослідженнях [21, 27]. Імітаційна персоналізована ТРПР, що заснована на показниках поглинених доз в нирках, веде до підвищення показників поглинених доз в пухлинах в 1,47 рази, що може призводити до збільшення терапевтичної відповіді в клінічних ситуаціях [17, 19].

#### Дозиметричні протоколи

Більшість дослідників застосовували дозиметрію на основі параметра S з радіонуклідного джерела, незважаючи на рекомендації КМВРД щодо використання підходів на основі вокселів [54, 58]. За даними аналізу, методика «дози матриці ядра» є найбільш ефективним методом дозиметрії при ТРПР у зв'язку з тим, що враховується гетерогенне поглинання дози в органах та пухлинних процесах. Даний метод виявився більш практичним у порівнянні із складними моделями МК [57, 80]. Крім того, кількість точок часу для візуалізації після лікування була різноманітною. Поточні рекомендації не пропонують конкретні часові точки, а розглядають суть дисперсної посттерапевтичної променевої візуалізації у випадку застосування РФП з тривалим періодом напіврозпаду [60]. Рекомендовано застосовувати два-три моменти часу як у фазі поглинання, так і в фазі екскреції [56]. Сучасні дослідження зосереджувалися на оптимізації кількості тимчасових точок, наприклад, лише за допомогою одного пізнього моменту часу [20]. Інші науковці [18] застосовували фармакокінетичні моделі на основі індивідуальної та популяційної інформації для оцінки пухлинного процесу в нирках з різними графіками відбору проб [18]. Слід зазначити, що з метою дозиметрії пухлин потрібно дотримуватись принаймні двох ранніх і двох пізніх моментів часу [14, 21, 27, 49, 53, 70]. Для опонентів дозиметрії, відсутність добре продуманих досліджень, що демонструють цінність індивідуального планування доз та верифікацію, є головною причиною відхилення від схем емпіричної дозології [24]. Тим не менш, спільні практичні рекомендації МАГАТЕ та Європейської асоціації з ядерної медицини щодо ТРПР для НЕП зазначають, що персоналізована дозиметрія може надавати цінну діагностичну інформацію та сприяти оптимізації ТРПР [86]. Тому важливо, щоб компанії

та агенції, що постачають РФП, регулювали та враховували дозиметричні індивідуальні графіки лікування, а не тільки фіксовані дані щодо радіоактивності РФП [83].

Протоколи більшості клінічних досліджень зосереджено на засадах радіаційної безпеки променевої терапії з урахуванням фіксованих маніпуляцій та інтервалів між циклами. Було показано, що ряд досліджень має вірогідний кореляційний зв'язок між параметрами дози, ефектом пухлинного ураження і поглинутою дозою в нирках або кісткового мозку, що може призвести до зниження токсичності [27, 38, 41, 63]. Дозиметрія у поєднанні із застосуванням 3D зображень може бути використана для оцінки індивідуального ризику ниркової токсичності [58, 63]. У більшості клінічних протоколів максимальні рівні поглинутих доз нирок фіксовані на рівні 23 Гр [21, 66, 90], однак цей дозовий поріг може бути неприйнятним для ТРПР [62]. Сучасні проспективні дослідження вказують на рівень терпевтичної відповіді в межах 30,9 % на основі критеріїв RECIST у пацієнтів, які отримали поглинуту дозу в нирках в кількості 23 Гр [66]. В даній групі тільки один пацієнт показав нефротоксичність 4-го ступеня через 3 роки після терапії, а токсичність 3-го ступеня не спостерігалась взагалі. Необхідно здійснювати коригування біологічної ефективної дози (БЕД) для ТРПР у зв'язку з низькою потужністю дози і нерівномірним опроміненням під час ТРПР, порівняно з ЗПТ [58]. Відмінності в БЕД і схемах лікування використовуються для ТРПР із застосуванням як 90-ітрію (90-Y), так і 177-лютецію (177-Lu) [88]. БЕД може бути визначена за допомогою *in vitro* лінійної квадратичної моделі, що оцінює ступінь виживання клітин після прямого пошкодження ДНК. Опромінені клітини можуть індукувати вплив радіації на навколишні клітини та вивільнення медіаторів для індукування оксидативного стресу в сусідніх клітинах [43]. Таким чином, з метою оптимізації ТРПР необхідні подальші впровадження в сфері радіобіології та клінічних дозиметричних досліджень, переважно шляхом рандомізованих клінічних випробувань [24, 83].

Послідовна посттерапевтична 3D-візуалізація і подальша обробка зображень для забезпечення дозиметрії на основі вокселів вимагають багато часу і, наразі, призначені для обмеженої кількості спеціалізованих клінічних центрів. Площинне гамма-зображення викликає ефект

суперпозиції, що ускладнює точне визначення концентрації радіоактивності. Разом з тим, застосування ОФЕКТ-візуалізації може сприяти оптимізації кількісного визначення, забезпечуючи при цьому ефективний протокол візуалізації [11, 37]. В той час, як послідовна візуалізація обмежена планарним дослідженням в клінічній практиці, методика суміщеної візуалізації з додатковим ОФЕКТ/КТ (гібридним підходом) підвищує точність розмежування та кількісного визначення [11]. Однак, як планарні зображення, так і ОФЕКТ візуалізація страждають від недоліків  $\gamma$ -зображень, таких як обмежена просторова роздільна здатність через розсіяні фотони, колімаційне септальне проникнення, ослаблення та статистичний шум при низьких швидкостях рахунку [56, 61]. Порівняльна характеристика кількісних параметрів планарної візуалізації, гібридного підходу та мульти-ОФЕКТ/КТ-візуалізації показала вірогідну різницю показників при застосуванні усіх трьох методів дослідження [76]. З кількісної точки зору рекомендується виконувати принаймні ОФЕКТ/КТ для поліпшення точності кількісного визначення [89], за умови, що калібрувальний коефіцієнт обчислюється згідно з рекомендаціями [61]. З метою оптимізації кількісного аналізу при ОФЕКТ/КТ та ПЕТ/КТ візуалізації широко застосовується корекція затухання на основі КТ, методи корекції розсіювання та ітеративної реконструкції тощо [31, 68]. Обробка зображень пухлинних процесів з використанням відносно невеликих об'ємів поглинання РФП (VOI) може зменшити час підготовки до дозиметрії в твердих органах. Дослідження показали, що метод VOI призводить до різниці в поглиненій дозі менш ніж на 5-10 %, у порівнянні з сегментацією на основі анатомічної інформації [9, 17, 39, 54]. Що стосується дозиметрії пухлини пропонується сегментувати все вогнище замість малої VOI сегментації. Слід зазначити, що пухлини частіше проявляють гетерогенне поглинання радіоактивності порівняно із здоровими тканинами.

Сучасні дозиметричні інструменти, що орієнтовані на 2D або 3D планування або визначення поглинутої дози, поступово забезпечують 2D/3D дозиметричні рішення для впровадження гібридного дозиметричного підходу. До теперішнього часу не опубліковано жодних досліджень, які б порівнювали отримані параметри поглинутих доз за допомогою цих систем.

Гібридний 2D/3D підхід забезпечує достатню точне кількісне визначення поглинутих доз та має переваги перед ОФЕКТ/КТ дослідженням, по часовому параметру (більш короткотривалий) [18, 11, 76, 85]. Проте слід пам'ятати, що похибка кількісного розрахунку поглинутих доз шляхом ОФЕКТ, яка визначалась у фантомному експерименті знаходилась у межах 5-18 % [10, 61]. За даними сучасного клінічного досвіду коригування введеної активності при ТРПР базується на гематологічній оцінці [56]. У разі лабораторного погіршення гемодинамічних параметрів, введеної активності зменшували з 7,4 ГБк до 3,7-5,5 ГБк, у порівнянні із стандартною. Оптимізація контролю пухлинної і нормальної тканинної токсичності є основним завданням індивідуальної дозиметрії при ТРПР, у зв'язку з чим методологія дозиметрії повинна бути скорегованою в даному аспекті. Моделювання МК в стандартних клінічних умовах має дуже обмежене застосування у зв'язку притаманною їй складністю, даний метод не призначений для розподілу неоднорідної активності [75].

На сучасному етапі для обробки гетерогенних розподілів радіоактивності у воксельному рівні для індивідуального планування, верифікації дози пухлини або нормальної тканини широко застосовується модель дози «матриці ядра». Перевагою методів, заснованих на вокселях, є можливість побудови ізодозних ліній, що може оптимізувати терапевтичний процес [80]. Пост-терапевтичне визначення параметрів фактичної поглинутої дози пухлини дозволяє проводити клінічну кореляцію з місцевою реакцією пухлинного процесу, навіть у багатоцентрових умовах. Нарешті, масштабні багатоцентрові випробування необхідні для здійснення подальших кроків при зборі клінічних даних, поліпшення кількісної променевої візуалізації у всіх медичних центрах, що здійснюють ТРПР хворих на НЕП та гармонізації методів дозиметрії [79]. Спеціалістами з ядерної медицини та медичними фізиками підкреслюється необхідність подальшого проведення рандомізованих контрольованих клінічних випробувань [15, 32]. Деякі дослідження для виконання кількісної візуалізації та дозиметрії потребують добре організованої гармонізованої технічної підготовки. Подальші клінічні випробування можуть додатково сприяти радіобіологічній оптимізації, оскільки дані сучасної наукової літератури

демонструють дуже широку різноманітність дозиметричних методологій в радіонуклідній терапії НЕП [16].

## Висновки

Даний огляд літератури висвітлює структурований підхід до сучасних методів дозиметрії при ТРПР та їх поточних клінічних застосувань у лікуванні НЕП. Протягом останнього десятиліття було зроблено багато кроків у напрямку персоналізації ТРПР в контексті НЕП за допомогою дозиметрії. Важливим чинником в даному питанні є стимулювання до дозиметрії з метою оптимізації ТРПР для окремих пацієнтів, оскільки на сучасному етапі недостатньо даних щодо показників максимальної допустимої дози для нормальної тканини та оптимальної дози для лікування пухлинного процесу [22]. Наприклад, в трьох проведених наукових дослідженнях [50, 51, 64] не було визначено максимально переносимої введеної активності, а рівень терапевтичної відповіді знаходився у діапазоні від 7 до 54 %. Незважаючи на те, що на сучасному етапі ще не отримано високих показників терапевтичної відповіді, більшість пацієнтів, які отримували ТРПР, вважаються паліативними, тому оптимізація лікування призводить до пролонгації життя. Індивідуальне оптимальне число циклів і кількість введеної активності можна визначити за допомогою дозиметрії пухлинного процесу і нормальних тканин. З іншого боку, дані популяції можуть бути використані для визначення, наприклад, середньої максимальної поглиненої дози в нирках та терапевтичного ефекту фракціонованого лікування [29].

## Література

1. A fast method for rescaling voxel S values for arbitrary voxel sizes in targeted radionuclide therapy from a single Monte Carlo calculation / M. Fernández, H. Hänscheid, T. Mauxion [et al.] // *Med Phys.* – 2013. – Vol. 40. – P. 82502.
2. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions / N. Lanconelli, M. Pacilio, S. Meo [et al.] // *Phys Med Biol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 517-533.
3. A new approach for dose calculation in targeted radionuclide therapy (TRT) based on col-

- lapsed cone superposition: validation with  $^{90}\text{Y}$  / M. Sanchez-Garcia, I. Gardin, R. Lebtahi [et al.] // *Phys Med Biol*. 2014. – Vol. 59. – P. 4769-84.
4. A novel planar image-based method for bone marrow dosimetry in  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE treatment correlates with haematological toxicity / J. Svensson, T. Rydén, L. Hagmarker [et al.] // *EJNMMI Phys*. – 2016. – Vol. 3. – P. 21.
5. A radionuclide dosimetry toolkit based on material-specific Monte Carlo dose kernels / G. Loudos, I. Tsougos, S. Boukis [et al.] // *Nucl Med Commun*. – 2009. – Vol. 30. – P. 504-512.
6. A voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4 / S. D. Kost, Y. K. Dewaraja, R. G. Abramson [et al.] // *Cancer Biother Radiopharm*. – 2015. – Vol. 30. – P. 16-26.
7. A voxel-dose algorithm of heterogeneous activity distribution for Monte-Carlo simulation of radionuclide therapy dosimetry / H. Lin, J. Jing, J. Cai // *Cancer Biother Radiopharm*. – 2012. – Vol. 27. – P. 344-352.
8. Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs / W. S. Snyder, M. R. Ford, G. G. Warner [et al.] // *MIRD Pamphlet No 11*. Soc Nucl Med, 1975.
9. Accuracy of absolute quantitative SPECT/CT in a multi-vendor and multi-center setting / S. Peters, N. van der Werf, M. Segbers [et al.] // *J Nucl Med*. – 2018. – Vol. 59. – P. 571.
10. Accuracy of  $^{177}\text{Lu}$  activity quantification in SPECT imaging: a phantom study / C. F. Uribe, P. L. Esquinas, J. Tanguay [et al.] // *EJNMMI Phys*. – 2017. – Vol. 4. – P. 2.
11. Activity quantification combining conjugate-view planar scintigraphies and SPECT/CT data for patient-specific 3-D dosimetry in radionuclide therapy / Y. Berker, A. Goedicke, G. J. Kemerink [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2011. – Vol. 38. – P. 2173-2185.
12. An automated voxelized dosimetry tool for radionuclide therapy based on serial quantitative SPECT/CT imaging / P. A. Jackson, J. M. Beauregard, M. S. Hofman [et al.] // *Med Phys*. – 2013. – Vol. 40. – P. 112503.
13. Baumann M. CTCP. NTCP: a basic introduction / M. Baumann, C. Petersen // *Rays*. – 2005. – Vol. 30. – P. 99-104.
14. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $_0$ ,Tyr $_3$ ] octreotate / F. Forrer, E. P. Krenning, P. P. Kooij [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2009. – Vol. 36. – P. 1138-1146.
15. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the “holy gray” / B. Brans, L. Bodei, F. Giammarile [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2007. – Vol. 34. – P. 772-786.
16. Correlation of dose with toxicity and tumour response to  $^{90}\text{Y}$ - and  $^{177}\text{Lu}$ -PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning / M. Cremonesi, M. E. Ferrari, L. Bodei [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 2426-2441.
17. Del Prete M. Personalized  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study / M. Del Prete, F. A. Buteau, J.M. Beauregard // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 1490-1500.
18. Dependence of treatment planning accuracy in peptide receptor radionuclide therapy on the sampling schedule / C. Maaß, J. P. Sachs, D. Hardiansyah [et al.] // *EJNMMI Res*. – 2016. – Vol. 6. – P. 30.
19. Does the pretherapeutic tumor SUV in  $^{68}\text{Ga}$  DOTATOC PET predict the absorbed dose of  $^{177}\text{Lu}$  octreotate? / S. Ezziddin, J. Lohmar, C. J. Yong-Hing [et al.] // *Clin Nucl Med*. – 2012. – Vol. 37. – P. 141-147.
20. Dose mapping after endoradiotherapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE/-TOC by one single measurement after four days / H. Hänscheid, C. Lapa, A. Buck [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 6. – P. 1-31.
21. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE / E. Ilan, M. Sandstrom, C. Wassberg [et al.] // *J Nucl Med*. – 2015. – Vol. 56. – P. 177-182.
22. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the internal dosimetry task force / C. Stokke, P. M. Gabiña, P. Solný [et al.] // *EJNMMI Phys*. – 2017. – Vol. 4. – P. 27.
23. Dosimetry for  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors / C. Hindorf, S. Chittenden, L. Causer [et al.] // *Cancer Biother Radiopharm*. – 2007. – Vol. 22. – P. 130-135.
24. Dosimetry in clinical radionuclide therapy: the devil is in the detail / F. Giammarile, K. Muyllé, R. Delgado Bolton [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 3-5.
25. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review / D. Huizing, B. Wit-van der Veen, M. Verheij [et al.] // *EJNMMI Research*. – 2018. – 8. – P. 1-11.

26. EANM dosimetry committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry / C. Hindorf, G. Glatting, C. Chiesa [et al.] // *Eur J Nucl Med Mo Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 1238-1250.
27. Early prediction of tumour response to PRRT. The sequential change of tumour-absorbed doses during treatment with  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate / S. Ezziddin, K. Reichmann, C. Yong-Hing [et al.] // *Nuklearmedizin*. – 2013. – Vol. 52. – P. 170-177.
28. Easy-to-use online software package for internal dose assessment after radionuclide treatment in clinical routine / S. Mirzaei, A. Sohlberg, P. Knoll [et al.] // *Clin Nucl Med*. – 2013. – Vol. 38. – P. 686-690.
29. Eberlein U. Individualized dosimetry for Theranostics: necessary, nice to have, or counterproductive? / U. Eberlein, M. Cremonesi, M. Lassmann // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 97-103.
30. European Council Directive 2013/59/Euratom on basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. OJ of the EU. – 2014. – Vol. 57. – L13. – P. 1-73.
31. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 / R. Boellaard, R. Delgado-Bolton, W. J. G. Oyen [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2014. – Vol. 42. – P. 328-354.
32. From fixed activities to personalized treatments in radionuclide therapy: lost in translation? / G. D. Flux, K. Sjogreen Gleisner, C. Chiesa [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 152-154.
33. Grimes J. Comparison of internal dose estimates obtained using organ-level, voxel S value, and Monte Carlo techniques / J. Grimes, A. Celler // *Med Phys*. – 2014. – Vol. 41. – P. 092501.
34. Guerriero F. Kidney dosimetry in  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{90}\text{Y}$  peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and Risk Factors / F. Guerriero, M. E. Ferrari, F. Botta // *Biomed Res Int*. – 2013. – P. 935.
35. Hippeläinen E. Fast voxel-level dosimetry for  $^{177}\text{Lu}$  labelled peptide treatments / E. Hippeläinen, M. Tenhunen, A. Sohlberg // *Phys Med Biol*. – 2015. – Vol. 60. – P. 6685-6700.
36. Hoefnagel C. A. Radionuclide therapy revisited / C. A. Hoefnagel // *Eur J Nucl Med*. – 1991. – Vol. 18. – P. 408-431.
37. In vivo quantification of  $^{177}\text{Lu}$  with planar whole-body and SPECT/CT gamma camera imaging / D. L. Bailey, T. M. Hennessy, K. P. Willowson [et al.] // *EJNMMI Phys*. – 2015. – Vol. 2. – P. 20.
38. Individualized dosimetry-based activity reduction of  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC prevents severe and rapid kidney function deterioration from peptide receptor radionuclide therapy / S. Van Binnebeek, K. Baete, B. Vanbilloen [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2014. – Vol. 41. – P. 1141-1157.
39. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-D-Phe1-Thyr3-octreotate / M. Sandström, U. Garske, D. Granberg [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 212-225.
40. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Octreotate treatment / M. Sandström, U. Garske-Román, D. Granberg [et al.] // *J Nucl Med*. – 2013. – Vol. 54. – P. 33-41.
41. Individualised  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry / A. Sundlöv, K. Sjogreen-Gleisner, J. Svensson [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 1480-1489.
42. Influence of voxel S factors on three-dimensional internal dosimetry calculations / S. Berenato, E. Amato, A. Fischer [et al.] // *Phys Medica*. 20163 – Vol. 2. – P. 1259-1262.
43. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy / J.P. Pouget, C. Lozza, E. Deshayes [et al.] // *Front Med*. – 2015. – Vol. 2. – P. 12.
44. Korol P. O. Diagnostic significance of dynamic kidney scan in patients who are administered immunodepressive therapy after liver transplantation / P. O. Korol, O. V. Kashchenko, N. V. Shinkarenko // *Ukrayins' kij Radyiologiyichnij Zhurnal*. – 2010. – Vol. 18. – P. 301-303.
45. Kulkarni H. R. Peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$  labeled somatostatin analogs DOTATATE and DOTATOC: contrasting renal dosimetry in the same patient / H. R. Kulkarni, C. Schuchardt, R. P. Baum // *Recent Results Cancer Res*. – 2013. – Vol. 194. – P. 551-559.
46. Labelling and biological evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals / G. Jánoki, A. Polyák, R. Király [et al.] // In: *Comparative evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals*. Vienna: International Atomic Energy Agency. – 2007. – P. 113.
47. Ljungberg M. Hybrid imaging for patient-specific dosimetry in radionuclide therapy / M.

Ljungberg, K. Sjögren-Gleisner // *Diagnostics*. – 2015. – Vol. 5. – P. 296-317.

48. Ljungberg M. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by quantitative SPECT: a Monte Carlo study / M. Ljungberg, K. Sjögren-Gleisner // *Acta Oncol.* – 2011. – Vol. 50. – P. 981-989.

49. Long-term retention of <sup>177</sup>Lu/<sup>177m</sup>Lu-DOTATATE in patients investigated by  $\gamma$ -spectrometry and  $\gamma$ -camera imaging / K. S. Gleisner, G. Brolin, A. Sundlov [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 976-984.

50. <sup>177</sup>Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study / G. Paganelli, M. Sansovini, A. Ambrosetti [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2014. – Vol. 41. – P. 1845-1851.

51. [<sup>177</sup>Lu-DOTA]0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (<sup>177</sup>Lu-DOTATOC) for peptide receptor radiotherapy in patients with advanced neuroendocrine tumours: a phase-II study / R. P. Baum, A. W. Kluge, H. Kulkarni [et al.] // *Theranostics.* – 2016. – Vol. 6. – P. 501-510.

52. <sup>177</sup>Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer / W. P. Fendler, K. Rahbar, K. Herrmann [et al.] // *J Nucl Med.* – 2017. – Vol. 58. – P. 1196-200.

53. MEANM. Dosimetry committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting / M. Lassmann, C. Chiesa, G. Flux [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2011. – Vol. 38. – P. 192-200.

54. Method dependence, observer variability and kidney volumes in radiation dosimetry of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours / M. Sandström, E. Ilan, A. Karlberg [et al.] // *EJNMMI Phys.* – 2015. – Vol. 2. – P. 24.

55. MIRD Cellular S Values / S. Murty Goddu, R. W. Howell, L. G. Bouchet [et al.] // *Reston: Society of Nuclear Medicine*, 1997.

56. MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates / J. A. Siegel, S. R. Thomas, J. B. Stubbs [et al.] // *J Nucl Med.* – 1999. – Vol. 40. – P. 37-61.

57. MIRD pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level / W. E. Bolch, L. G. Bouchet, J. S. Robertson [et al.] // *J Nucl Med.* – 1999. – Vol. 40. – P. 11-36.

58. MIRD pamphlet no. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response-implications for radionuclide therapy / B. W. Wessels, M. W. Konijnenberg, R. G. Dale [et al.] // *J Nucl Med.* 2008. – Vol. 49. – P. 1884-1899.

59. MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature / W. E. Bolch, K. F. Eckerman, G. Sgouros // *J Nucl Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 477-84.

60. MIRD pamphlet no. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy / Y.K. Dewaraja, E.C. Frey, G. Sgouros [et al.] // *J Nucl Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 1310-1325.

61. MIRD pamphlet no. 26: joint EANM/MIRD guidelines for quantitative <sup>177</sup>Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy / M. Ljungberg, A. Celler, M. W. Konijnenberg [et al.] // *J Nucl Med.* – 2016. – Vol. 57. – P. 151-162.

62. Nephrotoxicity after PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate / H. Bergsma, M. W. Konijnenberg, W. A. van der Zwan [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 1802-1811.

63. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with <sup>90</sup>Y-DOTATOC : relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship / R. Barone, F. Borson-Chazot, R. Valkema [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 46. – P. 99-106.

64. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study / L. Bodei, M. Cremonesi, C. M. Grana CM [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2011. – Vol. 38. – P. 2125-2135.

65. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors / J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 125-135.

66. Prospective observational study of <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity / U. Garske-Román, M. Sandström, K. F. Baron [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2018. – Vol. 45. – P. 970-988.

67. Quantitative comparison between the commercial software STRATOS® by Philips and a homemade software for voxel-dosimetry in radiopeptide therapy / E. Grassi, F. Fioroni, V. Ferri [et al.] // *Phys Medica.* – 2015. – Vol. 31. – P. 72-79.

68. Quantitative SPECT/CT imaging of <sup>177</sup>Lu with in vivo validation in patients undergoing



- peptide receptor radionuclide therapy / J. C. Sanders, T. Kuwert, J. Hornegger [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 585-593.
69. Radioembolization and the dynamic role of 90Y PET/CT / A. S. Pasciak, A. C. Bourgeois, J. M. McKinney [et al.] // *Front Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1-12.
70. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during-177Lu-DOTATATE treatment / J. Svensson, G. Berg, B. Wangberg [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – P. 947-955.
71. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC / C. Wehrmann, S. Senfleben, C. Zachert [et al.] // *Cancer Biother Radiopharm.* – 2007. – Vol. 22. – P. 406-16.
72. Reubi J. C. Peptide-based probes for cancer imaging / J. C. Reubi, H. R. Maecke // *J Nucl Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1735-1738.
73. Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM / C. Kirisits, M. J. Rivard, D. Baltas [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2014. – Vol. 110. – P. 199-212.
74. Siegel J. A. Absorbed fractions for electrons and beta particles in spheres of various sizes / J. A. Siegel, M. G. Stabin // *J Nucl Med.* – 1994. – Vol. 35. – P. 152-156.
75. Snyder W. S. Estimates of Specific Absorbed Fractions for Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom. MIRD Pamphlet No. 5, revised / W. S. Snyder, M. R. Ford, G. G. Warner // *Soc Nucl Med*, 1978.
76. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-tetium-DOTATATE for various imaging scenarios / D. Kupitz, C. Wetz, H. Wissel [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1-14.
77. Stabin M. Fundamental concepts: calculating radiation dose. In: *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry* / M. Stabin // New York: Springer. – 2008. – P. 9-31.
78. Stabin M. Nuclear medicine dosimetry / M. Stabin // *Phys Med Biol.* – 2006. – Vol. 51. – P. 187-202.
79. Stabin M. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine / M. G. Stabin, R. B. Sparks, E. Crowe // *J Nucl Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1023-1027.
80. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods / A. Dieudonné, R. F. Hobbs, R. Lebtahi [et al.] // *J Nucl Med.* – 2012. – Vol. 54. – P. 236-244.
81. Subacute haematotoxicity after PRRT with-177Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course // H. Bergsma, M. W. Konijnenberg, B. L. R. Kam [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 453-463.
82. The Bad Berka dose protocol: comparative results of dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE, 177Lu-DOTANOC, and 177Lu-DOTATOC / C. Schuchardt, H. R. Kulkarni, V. Prasad [et al.] // *Recent Results Cancer Res.* – 2013. – Vol. 194. – P. 301-317.
83. The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy / C. Chiesa, K. Sjogreen Gleisner, G. Flux [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2017. – Vol. 44. – P. 1783-1786.
84. The efficacy of 177Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis / S. J. Kim, K. Pak, P. J. Koo [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – P. 1964-1970.
85. The influence of early measurements onto the estimated kidney dose in [177Lu][DOTA0,Tyr3] Octreotate peptide receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors / A. Delker, H. Ilhan, C. Zach [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 726-734.
86. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours / J. J. Zaknun, L. Bodei, J. Mueller-Brand [et al.] // *J Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2013. – Vol. 40. – P. 800-816.
87. The NUKDOS software for treatment planning in molecular radiotherapy / P. Kletting, S. Schimmel, H. Hanscheid [et al.] // *Z Med Phys.* – 2015. – Vol. 25. – P. 264-274.
88. Therapeutic schemes in 177 Lu and 90Y-PRRT: radiobiological considerations / A. Sarnelli, F. Guerriero, F. Botta [et al.] // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 61. – P. 216-231.
89. Tkachenko M. The role of three-phase bone scintigraphy in arthroplasty of hip and knee joints of clean/up workers of Chernobyl accident / M. Tkachenko, P. Korol // *Problems of radiation medicine and radiobiology.* – 2017. – Vol. 22. – P. 476-483.
90. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation / B. Emami, J. Lyman, A. Brown [et al.]

// Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1991. – Vol. 21. – P. 109-122.

91. Uncertainty propagation for SPECT/CT-based renal dosimetry in  $^{177}\text{Lu}$  peptide receptor radionuclide therapy / J. Gustafsson, G. Brodin, M. Cox [et al.] // Phys Med Biol. – 2015. – Vol. 60. – P. 8329-8346

92. Values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size / A. Dieudonné, R. F. Hobbs, W. E. Bolch [et al.] // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51. – P. 1600-1607.

### РОЛЬ ДОЗИМЕТРИЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ КЛІНІЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ТЕРАПІЇ РАДІОНУКЛІДАМИ ПЕПТИДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ХВОРИХ НА НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПУХЛИНИ

*П.О. Король, М.М. Ткаченко, О.В. Щербіна*

В огляді розглянуто клінічні аспекти застосування сучасних дозиметричних методів в радіонуклідній терапії нейроендокринних пухлин. Показано, що гібридний 2D/3D підхід забезпечує достатню точне кількісне визначення поглинутих доз та має перевагу перед ОФЕКТ/КТ дослідженням, по часовому параметру. Пост-терапевтичне визначення параметрів фактичної поглинутої дози пухлини дозволяє проводити клінічну кореляцію з місцевою реакцією пухлинного процесу. Масштабні багатоцентрові випробування необхідні для здійснення подальших кроків по збору клінічних даних, поліпшення кількісної променевої візуалізації у всіх медичних центрах, що здійснюють терапію нейроендокринних пухлин радіонуклідами пептидного рецептору, гармонізації методів дозиметрії.

**Ключові слова:** терапія радіонуклідами пептидних рецепторів, дозиметричні методи, нейроендокринні пухлини.

### РОЛЬ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ТЕРАПИИ РАДІОНУКЛІДАМИ ПЕПТИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

*П.А. Король, М.Н. Ткаченко, О.В. Щербина*

В обзоре рассмотрены клинические аспекты применения современных дозиметри-

ческих методов в радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей. Показано, что гибридный 2D / 3D подход обеспечивает достаточную точное количественное определение поглощенных доз и имеет преимущество перед ОФЭКТ/КТ исследованием, по временному параметру. Пост-терапевтическое определение параметров фактической поглощенной дозы опухоли позволяет проводить клиническую корреляцию с местной реакцией опухолевого процесса. Масштабные многоцентровые испытания необходимы для осуществления дальнейших шагов по сбору клинических данных, улучшения количественной лучевой визуализации во всех медицинских центрах, осуществляющих терапию нейроэндокринных опухолей радионуклидами пептидного рецептора, гармонизации методов дозиметрии.

**Ключевые слова:** терапия радионуклидами пептидных рецепторов, дозиметрические методы, нейроэндокринные опухоли.

### THE ROLE OF DOSIMETRIC METHODS IN THE CLINICAL USE OF PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

*P. Korol, M. Tkachenko, O. Shcherbina*

The review describes the clinical aspects of the use of modern dosimetric methods in radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. It is shown that the hybrid 2D/3D approach provides a sufficiently accurate quantitative determination of absorbed doses and has an advantage over the SPECT/CT study, according to the time parameter. Post-therapeutic determination of the parameters of the actual absorbed dose of the tumor allows for a clinical correlation with the local reaction of the tumor process. Large-scale, multicenter trials are needed to take further steps to collect clinical data, improve quantitative radiation imaging at all medical centers providing therapy for neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclides, harmonizing dosimetry methods.

**Key words:** peptide receptor radionuclide therapy, dosimetric methods, neuroendocrine tumors.

## Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг (обзор литературы)

**А.Б. Грязов**

Институт нейрохирургии  
им. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН Украины, г. Киев

По самым скромным оценкам, примерно у 8 % больных раком развиваются метастазы в головном мозге [2], которые и будут определять ведущие симптомы заболевания. Согласно иным наблюдениям они возникают у 20-30 % онкологических пациентов и являются вторыми по распространенности новообразованиями головного мозга у взрослых [73]. Когда метастазы в головной мозг считались неоперабельными и не подвергались лечению, медиана выживаемости составляла только 51 день [5, 6, 15].

Головной мозг в отличие от таких в принципе однородных органов, как печень, легкие, представляет собой по существу не один орган, а сложную систему специфически дифференцированных органов, не обладающих взаимозаменяемостью. Головной мозг одновременно един и четко разделен.

Эффективная терапия и локальный контроль опухоли имеют ключевое значение для прогноза качества жизни. Облучение всего головного мозга (ОВГМ) часто применяется в качестве стандартной терапии церебральных метастазов [82, 83], но побочные его эффекты и отсутствие длительного локального контроля могут нивелировать пользу лечения. Так, медиана выживаемости больных, прошедших только ОВГМ, находилась в пределах от 2,8 до 5,4 месяцев [6,8] и не превышала 4,5 месяцев в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971 пациентов [79]. В этих исследованиях у больных с неблагоприятными прогностическими факторами не отмечено никаких существенных различий результатов поддерживающей терапии и ОВГМ дозой 20 Гр. Некоторый клинически значимый эффект отмечен при подведении дозы 30 Гр (медиана 2,2 против 1,7 месяцев).

ОВГМ считается недостаточно эффективным при хорошем системном прогнозе. Про-

спективные и рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает ограниченный локальный контроль метастазов в головной мозг с полным или частичным ответом в 24-55 % случаев [79]. Так, например, при ОВГМ мозговых метастазов колоректального рака (КРР) (3 Гр x10) через 6 месяцев в 17 % случаев достигнут локальный контроль [56].

Применение фокусного излучения при стереотаксической радиохирургии (СРХ) на линейном ускорителе (ЛУ) позволило достичь совершенно иных по эффективности результатов. Воспроизводимый локальный контроль опухоли после СРХ показал возможность преодоления ряда ограничений фракционной радиотерапии (РТ). Это понимание значительно повлияло на рекомендации по лечению [51] и легло в основу принципов определения критериев лечения метастазов в головной мозг с точки зрения хирургической [20], радиотерапевтической [8] и радиохирургической [1, 52-55] технологий.

В частности, это относится к определению тактики лечения метастазов в головной мозг больших размеров. Так, в соответствии с выводами двух рандомизированных исследований [17, 52, 57], хирургическое удаление больших метастазов в головной мозг с клинически значимым масс-эффектом позволяет достичь значительного повышения общей и функционально независимой выживаемости по сравнению с использованием только фракционированной РТ. Односессия РХ в этих ситуациях, как правило, не рекомендуется в связи с повышенным риском развития отека с соответствующими побочными эффектами.

С практической точки зрения РХ все еще считается нестандартным методом лечения. Так, в течение 2000-2007 гг. в США СРХ проведена только 6,1 % из 7684 пациентов с метастазами немелкоклеточного рака лёгких

(НМКРЛ) в головной мозг. Доказано, что возможность СРХ в наибольшей степени определяется продолжительностью онкологического анамнеза, социально-экономическим статусом и поступлением больного в профильную клинику [3, 33, 71, 72].

Несколько наиболее значимых заявлений, определяющих роль РТ в лечении метастазов в головной мозг, были недавно сформулированы Американским обществом радиационной онкологии в виде следующей парадигмы:

использование фракционированного ОВГМ после хирургической резекции (ХР) церебральных метастазов не влияет на общую выживаемость или продолжительность функциональной независимости, однако улучшает локальный контроль как облученных метастазов, так и всего мозга [5, 8, 33]; для пациентов с хорошим прогнозом при наличии одного метастаза в головной мозг диаметром  $<3$  см в качестве лечения могут быть рассмотрены как операция, так и РХ [34, 43, 52];

в ряде случаев лечение метастазов в головной мозг может осуществляться только с применением СРХ [49, 50, 54, 65-68, 72];

дополнение ОВГМ СРХ при множественных метастазах в головной мозг у пациентов с хорошим прогнозом улучшает показатель локального контроля обработанных очагов по сравнению с только одним ОВГМ [52, 53, 67, 68];

ОВГМ может использоваться в качестве метода лечения пациентов с множественными церебральными метастазами [79, 83].

Вопрос применения СРХ в качестве самостоятельного метода лечения либо дополнения к ОВГМ и полихимиотерапии остается дискуссионным. В первую очередь рассматриваются аспекты качества жизни пациентов. Так, два известных рандомизированных испытания показали, что отказ от ОВГМ после СРХ позволил снизить частоту и выраженность нейрокогнитивных нарушений у пациентов [41, 79].

Рандомизированное исследование RTOG 950831 продемонстрировало, что в течение 6 месяцев после сочетанного использования РХ и ОВГМ увеличивался индекс Карновского, уменьшалась частота назначения стероидных препаратов.

Контроль роста опухоли головного мозга, который чрезвычайно важен для неврологи-

ческого статуса пациента и качества его жизни, к сожалению, не всегда сопряжен с общей продолжительностью его жизни, поскольку исход лечения определяется течением системного заболевания [76, 79]. В этой ситуации химиотерапия вновь обретает важную роль, поскольку она, как правило, не предполагает прерывания одним сеансом РХ. К тому же недавние исследования убедительно продемонстрировали негативные последствия для пациентов, которых лечили только с помощью поддерживающей терапии, подчеркивая, таким образом, необходимость внедрения новых методов эффективного лечения метастазов в головной мозг [69].

Доказательством этого положения являются результаты еще нескольких рандомизированных исследований, которые показали, что общая выживаемость пациентов с множественными церебральными метастазами была относительно устойчивым показателем их локального контроля. Согласно данным недавнего исследования EORTC (Европейская организация исследований и лечения рака), общая выживаемость не отличается между группами больных, прошедших хирургию/РХ с ОВГМ или без нее, при медиане выживаемости 10,9 мес. и 10,7 мес., соответственно. ОВГМ, тем не менее, позволило уменьшить вероятность рецидива на начальных этапах для пациентов, прошедших СРХ с 31 до 19 % и с 59 до 27 % после операции (на 2 года) [16].

Преимущества сочетанного использования СРХ и ОВГМ продемонстрированы и рандомизированными исследованиями [41], в которых при сравнимой медиане выживаемости после ОВГМ+СРХ (7,5 мес.) и только СРХ (8,0 мес.,  $P=0,42$ ), в течение года частота рецидивов опухоли головного мозга составила 46,8 % в первой группе наблюдения и 76,4 % во второй ( $P<0,001$ ). Актуальный локальный контроль опухоли в течение года составил 88,7 % после ОВГМ + СРХ и 72,5 % – после СРХ ( $p=0,02$ ).

Среди пациентов с одиночными метастазами в головной мозг, подвергшихся полной хирургической резекции очагов и сочетанию ХР+ОВГМ, рецидив заболевания реже развивается в группе РТ (18 % против 70 %). Существенного различия между общей медианой выживания или периодом времени функциональной независимости больных в обеих группах не было [47].

Не столь оптимистичные результаты получены в другом перспективном рандомизированном исследовании [71]. Пациенты с 2-4 метастазами в головной мозг были рандомизированы согласно исходному методу контроля опухоли: только ОВГМ или ОВГМ в сочетании с РХ (гамма-нож). К сожалению, исследование было прекращено с возрастанием промежуточной оценки на 60 % при частоте возникновения локального рецидива 100 % в течение 1 года после самостоятельного ОВГМ. СРХ была дополнительно использована только в 8 % наблюдений, однако и при этом отмечена тенденция к росту медианы выживаемости в радиохирургической группе (11 против 7,5 месяцев).

Подавляющее большинство опубликованных научных данных отражает результаты подведения к церебральному метастатическому очагу всей РХ дозы в течение одного сеанса. Тем не менее, Американское общество терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), Американская ассоциация нейрохирургов (AANS) и Конгресс нейрохирургов (CNS), признавая такой подход наиболее эффективным, не исключают проведение СРХ в виде нескольких (до пяти) сессий [53, 54]. Одновременно подчеркивается необходимость научного обоснования клинической эквивалентности обоих подходов.

Одной из наиболее важных задач РТ является точность подведения необходимой дозы облучения к патологическому очагу. Принцип РХ подразумевает высокую концентрацию энергии в опухоли с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Технология «гамма-нож» достигает этого путем механической фокусировки около 200 источников излучения, что обеспечивает формирование определенного облученного объема в головном мозге [19, 30-32]. В стереотаксическом линейном ускорителе (ЛУ) пучок излучения формируется с помощью набора лепестков, обычно изготовленных из вольфрамового сплава, или многолепесткового коллиматора [18]. Положение каждого лепестка управляется компьютером в соответствии с геометрией облучаемого очага поражения. Кибер-нож состоит из небольшого ЛУ, встроенного в робот. Роботизированный манипулятор устройства направляет небольшие пучки излучения с разных углов, которые сходятся в опухоли. Фор-

мирование поля излучения достигается за счет большого количества различных траекторий. Необходимая точность целевой локализации требует стереотаксического МРТ или КТ исследования перед РХ и фиксации стереотаксической рамки (для ЛУ и гамма-ножа), или термопластической маски (для ЛУ).

Радиотерапевтический термин «предписанная доза» или «минимальная доза» определяет количество энергии, подведенное на **периметр** опухоли. Как правило, для СРХ метастазов в головной мозг используются дозы 18-25 Гр. При лечении на гамма-ноже это минимальная величина, которая обычно соответствует 50 % от максимальной использованной (50 % изодозы) при неоднородном распределении максимальной дозы в очаге в диапазоне 36-50 Гр.

В модели гамма-ножа «Perfexion» механическая точность к радиационному изоцентру составляет 0,05 мм [30, 32]. Включая геометрическую погрешность данных нейровизуализирующих изображений, суммарная ошибка составляет  $0,48 \pm 0,23$  мм. Для кибер-ножа идеальные динамические поля выравнивания, которые размещают для обнаружения и коррекции точности, по недавним расчетам составили 1,5 мм [35].

Во время лечения кибер-ножом пациент фиксируется рамкой, соответственно, точность обработки очага зависит от частоты рентгенологических измерений, контролирующей позицию и необходимых для компенсации произвольных движений пациента. При использовании техники на основе рамки, в том числе на гамма-ноже или ЛУ, точности легче достичь с помощью фантомов, так как движения пациента практически невозможны. Исследования фантомов со стереотаксической рамкой при облучении на ЛУ показали, что локализованная с помощью КТ цель может быть облучена с позиционной точностью 0,8 мм в любом направлении с уверенностью на 95 % [76,77].

Первые результаты стереотаксической односессионной СРХ церебральных метастазов были опубликованы в 1987 г. (стереотаксический ЛУ) и в 1989 г. (гамма-нож) [68]. С тех пор в мире было проведено более чем 200 000 сеансов РХ метастазов головного мозга, подавляющее большинство с использованием гамма-ножа. Широкий спектр ретроспективных и перспективных исследований результатов те-

рапии с применением гамма-ножа более чем 4800 больных с метастазами головного мозга продемонстрировал обеспечение последовательных и воспроизводимых результатов со средним уровнем локального контроля опухоли в пределах 84-97 % [28, 29].

При лечении с помощью стереотаксического ЛУ часто применяют более низкие максимальные дозы, по сравнению с гамма-ножом. При этом результаты лечения почти одинаковы [63]. Уровень локального контроля метастазов, обработанных с помощью ЛУ, достигает 85-91 %, при контроле опухоли через год – 69-81 % [67].

Известно мало публикаций, позволяющих объективно оценить результаты лечения метастазов в головной мозг с помощью кибер-ножа, поскольку технология относительно нова. Однако исследования последних лет доказали возможность достижения у этой категории пациентов аналогичного уровня локального контроля очагов [31].

В онкорadiологии явно не хватает систематических сравнений различных РХ технологий. Очевидна необходимость систематизации и детального анализа накопленной информации, касающейся: различий в уровне локального контроля; частоты и характера побочных эффектов лечения; целесообразности РХ в конкретных ситуациях. Основываясь же на имеющихся в настоящее время доказательствах, можно только предположить, что при использовании различных способов СРХ метастазов головного мозга клинические результаты будут аналогичны.

Многофакторный анализ показал, что меньшая вероятность прогрессирования церебрального метастатического процесса тесно сопряжена с более высокой РХ дозой. Локальный контроль выше для метастазов, обработанных минимальной дозой в 18 Гр или выше [76]. Аналогичные результаты получены при лечении на гамма-ноже [48], в соответствии с которыми минимальная доза в 18 Гр с наибольшей вероятностью обеспечила объемное уменьшение опухоли и перитуморального отека. Метастазы в головной мозг после СРХ, как правило, уменьшались постепенно, зона отека исчезала через несколько недель.

Важным объектом исследования является и эффективность СРХ при различных размерах церебральных метастазов. Объем патологиче-

ских очагов является основным ограничивающим фактором, поскольку пропорционально увеличивается и прилежащая зона облучаемого здорового мозга, что может привести к формированию локального отека вокруг мишени, как правило, через 6-9 месяцев после СРХ [26, 27]. Этот эффект чаще преходящий, но в ряде случаев может потребоваться гормональная терапия, реже хирургическое вмешательство. Побочные радиационные эффекты, как правило, наблюдаются при больших метастазах или неконформном лечении и являются редкостью при обработке очагов размером < 2,5 см [60, 81].

Особенно важным достижением СРХ, изменившим терапевтическую парадигму, следует считать эффективное лечение метастазов, которые обычно устойчивы к фракционированной дистанционной РТ, например, меланомы кожи (МК) или почечно-клеточного рака (ПКР) [19,48,54,60,63,64,66,84]. Анализ научных публикаций позволил выделить несколько кластеров, характеризующих достижения РТ метастазов головного мозга при опухолях различной гистологической принадлежности. Наибольшее число из них посвящено раку молочной железы (РМЖ). Сообщается, что фракционированное ОВГМ у таких пациентов позволяет достичь лишь ограниченного локального контроля с последующим развитием внутричерепной недостаточности (в среднем через 3-5 месяцев после облучения) [34]. А вот использование РХ даже в качестве поддерживающей терапии рецидива опухоли после ОВГМ позволило увеличить медиану выживаемости до 10,3-14,0 месяцев [68].

Результаты четырех ретроспективных исследований 599 больных с метастазами РМЖ после гамма-ножевой терапии продемонстрировали высокий уровень локального контроля опухоли – 90-94 % [Stereotactic radiosurgery as primary 253]. Прогноз для пациенток этой категории оказался несколько благоприятнее, чем при других гистотипах злокачественных новообразований, при медиане выживаемости от 10 до 16 месяцев [61]. Выживаемость больных классов I, II, и III согласно RPA (рекурсивный парциальный анализ) составила 34,9, 9,1 и 7,9 месяцев, соответственно [11,12].

В 2013 г. опубликованы результаты нескольких мульти-институциональных ретроспективных баз данных о 383 больных РМЖ,

доказывающие, что подтип опухоли также является важным прогностическим фактором. Так, медиана выживаемости при различных его подтипах может составлять 7,3, 10, 17,9, и 22,9 месяцев [50]. Аналогичным недавним исследованием 264 больных РМЖ с метастазами в мозг в клинике Кливленда, показано, что после РХ более благоприятный исход получен при HER2+ по сравнению с пациентами с HER2 (медиана выживаемости 31,3 против 14,1 мес.,  $p < 0,01$ ) [59].

Известно, что пациенты с полной регрессией первичной опухоли после комплексной терапии местно-распространенного НМКРЛ имеют высокий риск последующего развития метастазов в головной мозг, и этот показатель достигает 55 % [37]. По 5-летним оценкам выживаемость пациентов без метастазов в мозг для пациентов с плоскоклеточным и непластклеточным раком составила 57 % и 34 %, соответственно [33]. Медиана выживаемости в подгруппе больных НМКРЛ с мутациями рецептора эпидермального фактора роста, которые определяют уникальную чувствительность к EGFR ингибитору тирозинкиназы, оказывается почти вдвое выше (14,5 против 7,6 месяцев,  $p = 0,09$ ) [81].

Уровень локального контроля после СРХ в целом был вполне последователен: между 81 % [11, 12], 85 %, [79] 94 % и 98 % [78]. Этот показатель различается в зависимости от объема опухоли (от 94 % для метастазов размером от 0,5 до 2 см и 85,7 % – для диаметра от 8 до 14 см) с лучшим результатом при минимальных дозах  $\geq 18$  Гр [77]. Медиана выживаемости пациентов с метастазами рака легких в головной мозг после СРХ находилась в пределах 9-18 месяцев [81]. Опубликованы данные о наблюдении средней выживаемости 1,5 года после СРХ гамма-ножом в сочетании с ОВГМ солитарных метастазов НМКРЛ в головной мозг у 78 % больных, что, тем не менее, не обеспечивало улучшение данного показателя в сравнении с самостоятельной РХ [43]. Такие факторы как более молодой возраст, удовлетворительное общее состояние больного, радикальная пульмонэктомия, отсутствие других системных метастазов и хирургическая резекция опухоли либо СРХ обеспечивали более продолжительную выживаемость. Причем, эффективность СРХ была практически одинаковой при метастазах в го-

ловной мозг как НМКРЛ, так и мелкоклеточного рака [5,30, 51].

По уровню локального контроля опухоли после ОВГМ церебральные метастазы злокачественной МК считаются радиорезистентными. Это ограничение, тем не менее, не распространяется на РХ. Результаты исследований свидетельствуют о воспроизводимости уровня локального контроля метастазов МК в головной мозг на уровне 73-90 % [36] и достижении долгосрочного локального контроля через 3 месяца в 98 % случаев [40]. Наблюдение 31 пациента с церебральными метастазами почечно-клеточного рака, меланомы и саркомы после СРХ с использованием ЛУ и гамма-ножа показало 68,8 %-й 6-месячный актуарный контроль опухоли [48]. Согласно данным публикаций, уровень локального контроля метастазов меланомы, обработанных ЛУ, составляет 72-84 % [45, 54]. В одном из сообщений было указано, что применение СРХ на ЛУ для лечения внутричерепных метастазов МК оказалось неожиданно малоэффективным. Речь идет о показателе локального контроля в течение года – 42,3 % для опухолей диаметром  $> 2$  см и 75,2 % для очагов размером  $\leq 2$  см [46]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании 33 % пациентов получили недостаточно высокую предписанную дозу – менее 18 Гр.

Церебральные метастазы ПКР считаются невосприимчивыми к фракционированному ОВГМ (показатель выживаемости не более 3,0-4,4 мес.). Использование гамма-ножа напротив гарантирует локальный контроль на уровне 83-96 % [83] (медиана выживаемости в пределах 9,5-13 мес.) [66]. У пациентов I класса RPA этот показатель достигает 18-24 месяцев [84]. В результате РХ метастазов ПКР в головной мозг с использованием ЛУ локальный контроль составил 68-93 % [45]. Применение дополнительного ОВГМ не предотвратило развития новых отдаленных метастазов.

Одним из основных факторов прогноза эффективности СРХ радиорезистентных метастазов является групповая принадлежность к классу RPA. Так, у пациентов, у которых СРХ являлась первоначальным лечением, показатель выживаемости при I классе составил 14,5 месяцев, а при II и III классах – только около 5 месяцев [11, 12]. В комбинированной когорте больных с метастазами меланомы и ПКР ме-

диана выживаемости составила 23,5 месяца для пациентов I класса RPA и 10,5 месяцев для пациентов II и III классов [48]. Этот показатель достигал 22 месяцев в случаях с одиночными метастазами злокачественной меланомы в головной мозг при условии, что экстракраниальная болезнь была контролируемой применением иммунотерапии [42].

В случаях, когда первичной опухолью являлся колоректальный рак (КРР), уровень локального контроля церебральных метастазов после гамма-ножевой СРХ достигал 84-96 %. Дополнительное ОВГМ не оказало позитивного влияния на выживаемость больных и ЛК [22,80].

В тех клинических случаях, когда неврологические симптомы обусловлены масс эффектом очага больших размеров ( $>8-10 \text{ см}^3$ ), метастаз, как правило, удаляется хирургическим путем. Ожидаемая средняя выживаемость при этом составляет 5,6-8,5 месяцев [43]. Такая тактика оправдана при удовлетворительном функциональном статусе больных и контролируемом системном заболевании [44]. С целью предупреждения локального послеоперационного рецидивирования опухолей (46-58 % пациентов) используется традиционная РТ [11].

В трех ретроспективных и одном проспективном рандомизированном исследовании [34, 48, 49] сравнивались эффективность гамма-ножевой РХ и открытой хирургии метастазов в головной мозг. Продемонстрированы практически равные результаты после РХ как самостоятельного метода лечения и после хирургической резекции, дополненной ОВГМ, в отношении выживания, неврологического статуса и частоты местных рецидивов [65]. Преимуществами СРХ признаны: более короткий срок пребывания в клинике, менее частое и кратковременное использование стероидов, относительно более низкий показатель токсичности [68].

В визуализации метастазов в головной мозг применяются самые разнообразные протоколы МРТ и КТ [2,9,58]. У большинства больных множественные очаги чаще не достигают большого размера и не влияют на общий неврологический статус при отсутствии локального масс-эффекта. В отличие от количества метастазов общий их объем оказывает более важное влияние на прогноз лечения [3, 5, 74,79].

В целом наиболее успешной признана тактика СРХ множественных церебральных образований в течение одной РХ сессии. Подавляющее число наблюдений свидетельствуют о высоком уровне локального контроля при ее использовании. К примеру, опубликованы результаты лечения гамма-ножом больных с 3-6 метастазами в головной мозг с гарантированным 2-х летним уровнем актуарного контроля в 74,3% [32].

Опубликованы результаты комбинированной серии 1508 последовательных наблюдений, демонстрирующих отсутствие различий в выживаемости между пациентами с 2-4 и 5-10 метастазами в головной мозг [31]. В более ранней серии из 521 пациентов, прошедших гамма-ножевую терапию, аналогичный результат в плане общей и неврологической выживаемости был получен у больных с несколькими ( $\leq 3$ ) и множественными (4-10) очагами [3].

Количество метастазов в головной мозг не оказывает существенного влияния на выживаемость. В исследовании [79] пациенты, подвергшиеся гамма-ножевой РХ (323), были разделены на группы в зависимости от количества визуализируемых с помощью МРТ метастазов. Медиана выживаемости составила 10 месяцев в группах 1-5 очагов и 6-10 очагов; 13 месяцев – для 11-15 метастазов и 8 месяцев для пациентов с более чем 15 метастазами. Различия не были статистически значимыми.

Согласно [67], СРХ без ОВГМ обеспечивает медиану выживаемости 7,9 месяцев у больных с 1-4 метастазами в головной мозг ( $n=548$ ) и 7 месяцев у пациентов с более чем 4 ( $n=548$ ) метастазами ( $p=0,01$ )

Ряд других публикаций демонстрирует не столь успешные результаты СРХ при наличии более 3-7 церебральных метастазов [5], утверждая, что корреляции между количеством очагов и прогнозом для пациента не существует [12]. Известно и положение о том, что увеличение количества метастазов в головной мозг может быть только неблагоприятным фактором для длительного выживания при недоказанном достоверном влиянии на продолжительность жизни. Появляется все больше свидетельств в пользу ведущей прогностической роли таких составляющих, как гистотип первичного рака [6, 13] и состояние системного заболевания [7, 38, 70].



Обобщая вышеизложенное, следует подчеркнуть, что не существует единого мнения о возможности самостоятельного использования СРХ в лечении церебральных метастазов, особенно множественных и превышающих 2,5 см в диаметре. Сохраняется достаточно большое количество приверженцев ОВГМ.

Тем не менее, известно, что пациенты, прошедшие СРХ в течение 4-х месяцев после облучения, имеют значительно более низкий риск развития нейрокогнитивных расстройств по сравнению с больными, получившими терапию СРХ + ОВГМ [41]. Доказано, что фракционированное облучения головного мозга негативно влияет на качество жизни и вызывает когнитивную дисфункцию тотчас после начала РТ [37]. Подострое радиационное воздействие на функции памяти наблюдается, как после лечебного, так и после профилактического облучения головы [79]. Выводы по результатам этих исследований следует интерпретировать как доказательство I уровня в поддержку самостоятельного использования СРХ. В недавно опубликованных данных проспективного рандомизированного исследования EORTC [5] III фазы клинических испытаний (359 пациентов) показано, что проведение ОВГМ после ХР метастазов в головной мозг либо после СРХ негативно влияет на функции гиппокампа [82, 83], качество жизни и здоровье [71] больных.

Непосредственное сравнение эффективности СРХ и ОВГМ отражено в небольшом количестве публикаций. В одной из них утверждается, что уровень раннего и локального контроля после лечения на ЛУ 1-3 метастазов в головной мозг был выше у пациентов 1 и 2 классов РРА, в то время как общая выживаемость и отдаленный ЛК существенно не отличались от ОВГМ [38]. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании [53] трех групп больных с церебральными метастазами злокачественных опухолей различных гистотипов сравнивались результаты технологий: СРХ, ОВГМ и СРХ+ОВГМ. Показатель локального контроля для ОВГМ составил только 62 %. Использование дополнительного ОВГМ у пациентов, подвергшихся СРХ, не существенно улучшило этот показатель (91 % против 87 %).

Американское общество радиологии и онкологии представило убедительное науч-

ное обоснование рекомендовать при благоприятном прогнозе заболевания протокол СРХ+ОВГМ больным с множественными церебральными метастазами <4 см в диаметре. Включение в программу лучевого лечения РХ позволило улучшить результаты лечения в целом и показатель общего контроля мозга по сравнению с ОВГМ, в частности [21]. В пользу этого утверждения свидетельствует и ряд публикаций, доказывающих, что СРХ может применяться для лечения локальных рецидивов или новых метастазов после ОВГМ [17, 61], а результаты терапии с использованием ЛУ вполне сопоставимыми с таковыми для гамма-ножа [31, 68].

До настоящего времени опубликованы единичные сообщения, в которых отражена оценка раннего ответа метастазов головного мозга на СРХ. Изучены закономерности достижения частичной ремиссии в течение первых 30 дней после СРХ у пациентов с метастазами в головной мозг НМКРЛ, РМЖ, МК и ПКР [23].

Раннему ответу после СРХ метастазов ПКР посвящено сообщение [25], в котором описаны ее результаты на протяжении первого месяца. Уменьшение размера метастаза не менее, чем на 75 % расценивалось как предиктор успешности лечения (медиана выживания достигала 18 месяцев против 9 при отсутствии аналогичного раннего ответа). На основании многофакторного анализа доказано, что единственным независимым прогностическим фактором для определения медианы выживания ( $p=0,037$ ; отношение рисков =0,447; 95 % доверительный интервал, 0,209–0,953) был именно показатель раннего ответа на СРХ. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [24].

В статье [78] предиктором эффективности лечения метастазов в головной мозг признан ранний ответ метастазов на СРХ в течение 6-12 недель. Важным отличием этого исследования от ранее опубликованной работы [25] было включение в группу наблюдения опухолей различной морфологической принадлежности (не только относительно радиорезистентного ПКР). Авторы также доказали, что данные МРТ, выполненной через 6 или 12 недель после СРХ, обеспечивают получение наиболее объективной информации

о течении патологического процесса и оказывают непосредственное влияние на выбор тактики дальнейшего лечения больного.

**Радиосенсибилизаторы (РС).** Существует 3 основные модели радиосенсибилизирующего механизма действия электроакцепторных средств (гипоксических РС). Модель прямого действия, в рамках которой РС действует как ловушка электронов, возникающих в результате ионизации молекулы-мишени. Эта модель предполагает, что акцепция электронов РС конкурирует с нейтрализацией и увеличивает количество радикалов в макромолекулах. Вторая модель – фиксация радикалов, т. е. образование достаточно устойчивого комплекса РС – молекула ДНК. В этом случае РС непосредственно связывается с радикалами, возникающими в результате прямого или непрямого действия ионизирующей радиации. Процессы фиксации повреждений конкурируют с процессами репарации, приводящими к ликвидации повреждений, вызванных свободными радикалами. Результатом этого является увеличение количества необратимых повреждений, приводящих клетку к гибели. Как полагают, именно этот механизм является основным в реализации «кислородного эффекта». Третий возможный механизм влияния – связывание гидратированного электрона РС и препятствие локальной рекомбинации ОН и гидратированного электрона, что увеличивает концентрацию реакционно способных радикалов ОН.

До настоящего времени не выяснено, какой из приведенных механизмов действия наиболее вероятен в клетках опухоли. Очень велика вероятность, что эти процессы не исключают одновременного протекания и могут совместно формировать эффект действия того или иного препарата [4].

В научной литературе известно не так много статей, посвященных РТ метастазов в головной мозг с использованием метронидазола [4,39,57], хотя роль РС при РТ гипоксических опухолевых тканей известна давно [4,14]. К примеру, еще в 1994 г. [10] опубликованы данные ретроспективного анализа результатов РТ в сочетании с метронидазолом 717 больных с различными онкологическими заболеваниями. Препарат назначался в дозировке 2 г за 4 часа до сеанса РТ на протяжении 5 дней, в общей сложности в течение

6-7 недель. Отмечено улучшение ответа новообразований на РТ.

Напротив, в других более ранних работах о применении метронидазола при ОВГМ больных с церебральными метастазами отмечалось, что такое сочетание значимо не влияло на медиану выживаемости и контроль роста опухоли, а лишь вызывало ряд побочных явлений, в том числе тошноту и рвоту, из-за которых 10 % пациентов отказались от приема РС в ходе лечения [39]. Еще более негативные выводы содержит публикация 1984 г. [57]. Рандомизированное исследование в группе с применением только ОВГМ продемонстрировало среднюю выживаемость 14 недель, а в группе с ОВГМ + метронидазол – только 12 недель.

В отличие от предыдущих другие исследователи [74] при использовании мизинидазола при проведении ОВГМ в подгруппе пациентов с раком легких увеличили показатели медианы выживаемости с 3,7 до 5,5 месяцев. Аналогичные обнадеживающие результаты были получены в работе [24].

В фундаментальном рандомизированном исследовании 2009 г. [84] в большой группе пациентов (2013 больных с церебральными метастазами) изучались показатели средней выживаемости, локального и дистанционного контроля роста опухоли при ОВГМ и ОВГМ + РС (в том числе и метронидазол). Достоверных отличий выявлено не было, за исключением наблюдений с использованием мотексафина гадолиния.

Роль метронидазола в повышении эффективности СРХ детально не изучалась, несмотря на то, что РХ гипоксических опухолей очень значима и актуальна. Так, по данным [75] средняя выживаемость пациентов с наличием в метастатических очагах зон гипоксии и некроза после РХ составляет всего 5,4 месяцев (без гипоксически-некротического поражения – 7,2 мес.) ( $p=0,03$ ). Аналогичные исследования проводились с другим представителем фармакологической группы 5-нитроимидазолов – ниморазолом. В работе отмечен значительный положительный эффект его использования при РТ опухолей головы и шеи [4]. Однако, также как и метронидазол, ниморазол (по данным мировой научной литературы) до сих пор не применялся при СРХ метастазов в головной мозг.

## Литература

1. Голанов А.В. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования / А.В. Голанов, С.М. Банов, Е.Р. Ветлова // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4 (спецвыпуск 2). – С. 58-65.
2. Долгушин М. Б. Нейровизуализация метастазов злокачественных опухолей в головном мозге и оценке эффективности их лечения: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.12 / Михаил Борисович Долгушин; [Российский онкологический научный центр РАМН]. – Москва, 2013. – 123 с.
3. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs  $\geq 5$  tumors. Clinical article / Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. [et al.] // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 118, N 6. – P. 1258-1268.
4. A comparative investigation of nimorazole and misonidazole as hypoxic radiosensitizers in a C3H mammary carcinoma in vivo / J. Overgaard, M. Overgaard, O. S. Nielsen [et al.] // Br. J. Cancer. – 1982. – Vol. 46. – P. 904-911.
5. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results / R. Soffietti, M. Kocher, U. M. Abacioglu [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31, N 1. – P. 65-72.
6. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis / J. S. Barnholtz-Sloan, C. Yu, A. E. Sloan [et al.] // Neuro Oncol. – 2012. – Vol. 14. – P. 910-918.
7. A nomogram for predicting distant brain failure in patients treated with gamma knife stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy / D. N. Ayala-Peacock, A. M. Peiffer, J. T. Lucas [et al.] // Neuro Oncol. – 2014. – Vol. 16, N 9. – P. 1283-1288.
8. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320 / P. W. Sperduto, M. Wang, H. I. Robins [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85. – P. 1312-1318.
9. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom / K. Kudo, S. Christensen, M. Sasaki [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 267. – P. 201-211.
10. Acharya D. K. Role of metronidazole in radiation therapy (a review of 717 cancer cases) / D. K. Acharya // Indian J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 48, N 5. – P. 111-116.
11. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22,952-26,001 study / M. Kocher, R. Soffietti, U. Abacioglu [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 2. – P. 134-141.
12. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? / W. S. Chang, H. Y. Kim, J. W. Chang [et al.] // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 113, Suppl. – P. 73-78.
13. Best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors: development of improved decision aids / C. Nieder, J. Norum, A. Dalhaug [et al.] // Support. Care Cancer. – 2013. – Vol. 21, N 10. – P. 2671-2678.
14. Candidate biomarkers of extravascular extracellular space: q direct comparison of apparent diffusion coefficient and dynamic contrast-enhanced MRI imaging-derived measurement of the volume of the extravascular extracellular space in glioblastoma multiforme / S. J. Mills, C. Soh, C. J. Rose [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2010. – Vol. 31. – P. 549-553.
15. Clinical and economic outcomes of patients with brain metastases based on symptoms: an argument for routine brain screening of those treated with upfront radiosurgery / S. C. Lester, G. B. Taksler, J. G. Kuremsky [et al.] // Cancer. – 2014. – Vol. 120, N 3. – P. 433-441.
16. Clinical outcomes of stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with metastatic brain tumors / A. L. Elaimy, A. R. Mackay, W. T. Lamoreaux [et al.] // World Neurosurg. – 2011. – Vol. 75. – P. 673-683.
17. Cobbs C. S. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline / C. S. Cobbs, M. T. Linskey // J. Neurooncol. – 2010. – Vol. 96. – P. 85-96.

18. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases / D. Rades, J. D. Kueter, D. Hornung [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 2008. – Vol. 184, N 12. – P. 655-662.
19. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma / W. Hara, P. Tran, G. Li [et al.] // *Neurosurgery.* – 2009. – Vol. 64, Suppl. 2. – A26-32.
20. Dai W. Optimization of background suppression for arterial spin labeling perfusion imaging / W. Dai, D. C. Alsop // *MAGMA.* – 2015. – Vol. 25. – P. 127-133.
21. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients / P. W. Sperduto, S. T. Chao, P. K. Sneed [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 77. – P. 655-661.
22. Dose escalation in patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from colorectal cancer / C. Heisterkamp, T. Haatanen, S. E. Schild [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 2012. – Vol. 186, N 2. – P. 70-75.
23. Early brain tumor metastasis reduction following Gamma Knife surgery. Clinical article / A. N. Da Silva, K. Nagayama, D. Schlesinger, J. P. Sheehan // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 110, N 3. – P. 547-552.
24. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation / G. Somoye, V. Harry, S. Semple [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2012. – Vol. 22, N 11. – P. 2319-2327.
25. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival / W. H. Kim, D. C. Kim, J. H. Han [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 5. – P. 1749-1755.
26. Feldmeier J. J. Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update / J. J. Feldmeier // *Undersea Hyperb. Med.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1121-1139.
27. Fink J. Radiation necrosis: Relevance with respect to treatment of primary and secondary brain tumors / J. Fink, D. Born, M. C. Chamberlain // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2014. – Vol. 12. – P. 276-285.
28. Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases / R. E. Wegner, J. E. Lee-man, P. Kabolizadeh [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 38, N 2. – P. 135-139.
29. Frameless imageguided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique / G. F. Woodworth, M. J. McGirt, A. Samdani [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 104. – P. 233-237.
30. Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer / M. Motta, A. Del Vecchio, L. Attuati [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 4. – e463-e468.
31. Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study / T. Serizawa, M. Yamamoto, Y. Sato [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 113, Suppl. – P. 48-52.
32. Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival / B. S. Skeie, G. O. Skeie, P. O. Enger [et al.] // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 75, N 5-6. – P. 684-691.
33. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? / R. E. Langley, R. J. Stephens, M. Nankivell [et al.] // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* – 2013. – Vol. 25, N 3. – e23-30.
34. International practice survey on the management of brain metastases: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control / M. N. Tsao, D. Rades, A. Wirth [et al.] // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* – 2012. – Vol. 24, N 6. – e81-92.
35. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings / G. Duygulu, G. Y. Ovali, C. Calli [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 74, N 1. – P. 117-120.
36. Intracranial metastatic melanoma: correlation between MR imaging characteristics and melanin content / I. Isiklar, N. E. Leeds, G. N. Fuller [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 165. – P. 1503-1512.

37. Larson Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain / A. M. Chen, T. M. Jahan, D. M. Jablons [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 109, N 8. – P. 1668–1675.
38. Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation / R. Engenhart, B. N. Kimmig, K. H. Hover [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol. 71. – P. 1353–1361.
39. Metronidazole in the treatment of metastatic brain tumors. Results of a controlled clinical trial / R. Aiken, J. M. Leavengood, J. H. Kim [et al.] // *J. Neurooncol.* – 1984. – Vol. 2, N 2. – P. 105–111.
40. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS) / W. E. Samlowski, G. A. Watson, M. Wang [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 1855–1862.
41. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone / H. Aoyama, M. Tago, N. Kato [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 68. – P. 1388–1395.
42. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial / E. L. Chang, J. S. Wefel, K. R. Hess [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10, N 11. – P. 1037–1044.
43. Nieder C. Brain metastases research 2008–2012: systematic review of highly cited articles / C. Nieder, S. T. Astner, A. L. Grosu // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 107. – P. 1002–1008.
44. Nieder C. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review / C. Nieder, A. Grosu, L. Gaspar // *Radiat. Oncol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 155.
45. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery / R. L. Jensen, A. F. Shrieve, W. Samlowski, D. C. Shrieve // *Clin. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 55. – P. 150–159.
46. Outcome predictors of gamma knife surgery for melanoma brain metastases / D. N. Liew, H. Kano, D. Kondziolka [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114. – P. 769–779.
47. Patchell R. A. The management of brain metastases / R. A. Patchell // *Cancer Treat. Rev.* – 2003. – Vol. 29. – P. 533–540.
48. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397) / R. Manon, A. O'Neill, J. Knisely [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 8870–8876.
49. Population-based outcomes of boost versus salvage radiosurgery for brain metastases after whole brain radiotherapy / F. Hsu, P. Kouhestani, S. Nguyen [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 128–131.
50. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases / A. Likhacheva, C. C. Pinnix, N. R. Parikh [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, N 3. – P. 656–661.
51. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC radiation oncology and lung cancer groups / B. J. Slotman, M. E. Mauer, A. Bottomley [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 1. – P. 78–84.
52. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases / A. Pirzkall, J. Debus, F. Lohr [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 3563–3569.
53. Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis / E. Weltman, J. V. Salvajoli, R. A. Brandt [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 46. – P. 1155–1161.
54. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival / J. P. Knisely, J. B. Yu, J. Flanigan [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2012. – Vol. 117. – P. 227–233.
55. Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neuropil / T. Kamiryo, M. B. Lopes, N. F. Kassell [et al.] // *Neurosurgery.* – 2014. – Vol. 49. – P. 409–415.
56. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline / M. N. Tsao, D. Rades, A. Wirth [et al.] // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2012. – Vol. 2, N 3. – P. 210–225.

57. Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment of metastatic cancer to brain / H. J. Eyre, J. D. Ohlsen, J. Frank [et al.] // *J. NeuroOncol.* – 1984. – Vol. 2. – P. 325-330.
58. Reddy K. MRI patterns of T1 enhancing radiation necrosis versus tumour recurrence in high-grade gliomas / K. Reddy, D. Westerly, C. Chen // *J. Med. Imaging. Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 57. – P. 349-355.
59. Relationship between HER2 status and prognosis in women with brain metastases from breast cancer / Z. Xu, N. F. Marko, S. T. Chao [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 5. – e739-747.
60. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from post-treatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements / L. S. Hu, L. C. Baxter, K. A. Smith [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 552-558.
61. Scott C. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases / C. Scott, J. Suh, B. Stea // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 30, N 6. – P. 580-587.
62. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer / D. Kondziolka, H. Kano, G. L. Harrison [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114. – P. 792-800.
63. Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases / N. F. Marko, L. Angelov, S. A. Toms [et al.] // *World Neurosurg.* – 2010. – Vol. 73, N 3. – P. 186-193.
64. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: Factors affecting local disease control and survival / Y. Mori, D. Kondziolka, J. C. Flickinger [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 42. – P. 581-589.
65. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis / G. Minniti, E. Clarke, G. Lanzetta [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 48.
66. Stereotactic radiosurgery for patients with—radioresistant brain metastases / P. D. Brown, C. A. Brown, B. E. Pollock [et al.] // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 62, Suppl. 2. – S790-S801.
67. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study / M. Yamamoto, T. Serizawa, T. Shuto [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 387-395.
68. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence / B. Lippitz, C. Lindquist, I. Paddick [et al.] // *Cancer Treatment Reviews.* – 2014. – Vol. 40. – P. 48-59.
69. Structural and functional effects of metastases in rat brain determined by multimodal MRI / S. Serres, C. J. Martin, M. Sarmiento Soto [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134, N 4. – P. 885-896.
70. Suh J. H. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases / J. H. Suh // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1119-1127.
71. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases / Y. Y. Soon, I. W. Tham, K. H. Lim [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 3. – CD009454.
72. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis / A. K. Bindal, R. K. Bindal, K. R. Hess [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2015. – Vol. 84. – P. 748-754.
73. Tabouret E. Brain metastases epidemiology and biology / E. Tabouret, L. Bauchet, A. Carpentier // *Bull. Cancer.* – 2013. – Vol. 100. – P. 57-62.
74. The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery / J. D. Zindler, G. Rodrigues, C. J. Haasbeek [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 106, N 3. – P. 370-374.
75. The prognostic value of tumor necrosis in patients undergoing stereotactic radiosurgery of brain metastases / K. Martens, T. Meyners, D. Rades [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 162.
76. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline / M. Ammirati, C. S. Cobbs, M. E. Linskey [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2010. – Vol. 96. – P. 85-96.
77. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline / M. E.

Linskey, D. W. Andrews, A. L. Asher [et al.] // J. Neurooncol. – 2010. – Vol. 96, N 1. – P. 45-68.

78. The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications / S. R. Sharpton, E. K. Oermann, D. T. Moore [et al.] // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 74, N 1. – P. 9-15.

79. Tsao M. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases / M. Tsao, W. Xu, A. Sahgal // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – P. 2486-2493.

80. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability / D. M. Lambregts, G. L. Beets, M. Maas [et al.] // Eur. Radiol. – 2011. – Vol. 21, N 12. – P. 2567-2574.

81. Use of stereotactic radiosurgery for brain metastases from non-small cell lung cancer in the United States / L. M. Halasz, J. C. Weeks, B. A. Neville [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85, N 2. – e109-e116.

82. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts / V. Prokic, N. Wiedenmann, F. Fels [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85, N 1. – P. 264-270.

83. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases / C. G. Patil, K. Pricola, S. K. Garg [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 6. – CD006121.

84. Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases / A. V. Gustavo, B. M. Gustavo, C. F. Ellen [et al.] // J. Exp. & Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 28. — P. 1.

### **РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*А.Б. Грязов*

Примерно у 8-30 % больных раком любой локализации будут развиваться метастазы в головном мозге, которые и будут определять ведущие симптомы заболевания. Когда метастазы в головной мозг считались неоперабель-

ными и не подвергались лечению, медиана выживаемости составляла только 51 день.

Представлен обзор работ 2003-2015 гг. по результатам стереотаксической радиохирургии метастазов в головной мозг в сопоставлении с облучением всего головного мозга. По анализу работ 1982-1994 гг. обоснована необходимость использования радиосенсибилизатора метронидазола.

### **РАДИОХИРУРГИЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ У ГОЛОВНИЙ МОЗОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*А.Б. Грязов*

Приблизно у 8-30 % хворих на рак будь-якої локалізації будуть розвиватися метастази у головний мозок, які і визначатимуть провідні симптоми захворювання. Коли метастази в головний мозок вважалися неоперабельними і не піддавалися лікуванню, медіана виживаності становила лише 51 добу.

Представлений огляд робіт 2003-2015 рр. за результатами стереотаксичної радіохірургії метастазів у головний мозок в порівнянні з опроміненням всього головного мозку. За аналізом робіт 1982-1994 рр. обґрунтовано необхідність використання радіосенсибілізатора метронидазолу.

### **RADIOSURGICAL TREATMENT OF BRAIN METASTASES (LITERATURE REVIEW)**

*A.B. Gryazov*

Brain metastases develop approximately in 8-30 % of cancer patients of any location. They will determine the leading symptoms of the disease. When brain metastases were considered inoperable and were not treated, the median survival was only 51 days.

The review of the works for 2003-2015 after the results of stereotactic radiosurgery of brain metastases in comparison with the brain irradiation is presented. The necessity of the radiosensitizer metronidazole application is substantiated after the analysis of the works for 1982-1994.

# Інформативність ортопантомографії, телерентгенографії та конусно-променевої томографії при аномаліях співвідношення зубних дуг (огляд літератури)

Т.М. Бабкіна, Ю.О. Сторожчук

Національна медична  
академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Сучасна стоматологія, одонтологія та щелепно-лицьова хірургія є одними з швидко прогресуючих напрямків охорони здоров'я в Україні.

Існує велика кількість зубо-щелепних аномалій розвитку та найбільш актуальними залишаються порушення співвідношення зубних дуг [18].

Для кращого розуміння обговорюваної патології необхідним є ознайомлення з існуючими класифікаціями цих аномалій, які в основному побудовані на обліку морфологічних відхилень, функціональних порушень, етіологічних факторів або їх поєднанні [17, 18]. Перша морфологічна класифікація, в основу якої покладено принцип співвідношення зубних рядів у цілому, запропонована Е. Angle у 1889 р. Вона базується на мезіодистальному співвідношенні перших постійних молярів обох щелеп, які автор визначив терміном «ключ оклюзії». На думку Е. Angle всі атипові співвідношення постійних молярів виникають тільки за рахунок неправильного положення нижньої щелепи [17].

Всесвітня організація охорони здоров'я [20] у своїй систематизації захворювань пропонує таку класифікацію аномалій співвідношення зубних дуг:

- дистальна оклюзія;
- медіальна оклюзія;
- надмірне перекриття;
- надмірний перекриваючий прикус;
- відкритий прикус;
- перехресний прикус бокових зубів;
- лінгвооклюзія бокових зубів нижньої щелепи.

Методи променевої діагностики займають важливе місце в стоматологічній практиці та їх роль постійно зростає. Існує декілька основних

методів, що використовуються при діагностиці аномалій співвідношення зубних дуг, а саме: ортопантомографія (ОПТГ), телерентгенографія (ТРГ) та конусно-променева комп'ютерна томографія (КПКТ).

На цей час залишається дискусійним питання вибору найбільш інформативного та безпечного методу обстеження, який може стати стандартом у стоматології.

**Мета статті** – провести порівняльний аналіз інформативності ОПТГ, ТРГ та КПКТ для висвітлення важливості рентгенодіагностики при аномаліях співвідношення зубних дуг та положення зубів.

Велика поширеність аномалій співвідношення зубних дуг та положення зубів пояснює наявність високого відсотка пацієнтів, яким необхідне ортодонтичне, ортопедичне чи комплексне лікування. При лікуванні даної патології рентгенологічне дослідження використовується не лише з ціллю первинної діагностики, а також для зіставлення плану та прогнозу лікування, вивчення динаміки лікувального процесу [19].

Променеві методи діагностики пацієнтів із аномаліями співвідношення зубних дуг, положення зубів базуються на виконанні пантомографічного та цефалометричного дослідження черепа в боковій проекції, для опису морфології та росту лицевого скелета обличчя у різних вікових групах. В залежності від наявності супутньої патології (наявність ретенуваних, дистопованих, надкомплектних зубів, дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба) необхідно виконувати додаткові променеві методи діагностики. До них відносяться знімки скронево-нижньощелепних суглобів, цефалометричні знімки



черепа в прямій проекції, інтраоральні знімки фронтальних зубів, знімки в оклюзії. Виконання всіх вищеперерахованих методів обстеження наражає пацієнта високому опроміненню, але при цьому клініцист може не отримати всієї необхідної інформації [12].

Існує альтернативний метод обстеження пацієнтів із аномаліями співвідношення зубних дуг, положення зубів. Таким методом є КПКТ зубощелепної ділянки. КПКТ являється методом вибору в різних ортодонтичних випадках, наприклад, при асиметрії обличчя, вираженим відкритим прикусом та іншими дефектами розвитку лицевого черепа пацієнта. Перевагою даного метода діагностики являється низьке променеве навантаження, що є важливим для такої групи пацієнтів, як діти та підлітки, а також висока інформативність. Перевагою досліджень, проведених на конусно-променевому комп'ютерному томографі, являється можливість перетворення із КПКТ за допомогою програмного забезпечення, таких знімків як: ОПТГ, ТРГ черепа в двох проекціях, знімок скронево-нижньощелепних суглобів. При цьому пацієнтові не доводиться проводити додаткове променеве навантаження [9].

Несвоєчасна та неточна діагностика аномалій співвідношення зубних дуг, положення зубів призводить до появи низки ускладнень, що в подальшому впливає на методику та тривалість лікування. Таким чином, виникає необхідність розробки та впровадження в практику оптимальних та інформативних методів променевої діагностики, з низьким рівнем опромінення для пацієнта з вищевказаною аномалією.

Такі діагностичні методи, як ОПТГ, ТРГ та КПКТ вважають необхідними для уточнення діагнозу, визначення плану лікування, оцінки змін, що відбуваються в процесі росту організму, а також для лікувальних заходів [12].

ОПТГ є базовою методикою рентгенологічного дослідження ортодонтичних пацієнтів. За допомогою цієї методики отримують знімки, що дають уявлення про ступінь резорбції коренів молочних зубів і їх співвідношення з зачатками постійних зубів, а також про ступінь мінералізації коронок і коренів зубів [13, 14]. ОПТГ дозволяє виявити зачатки надкомплектних зубів, визначити нахил ретенуваних зубів та зубів, що прорізуються по відношенню до сусідніх і середньої площини, оцінити зубоальвеолярну висоту в передньому і бічних ділянках щелеп, виявити асиметрію правої і лівої половин щелеп, діагнос-

тувати вроджені деформації, а також запальні, пухлинні і системні ураження щелеп [13, 21].

Однак, ця методика має певні недоліки. Зокрема, не завжди вдається встановити точну локалізацію аномально розміщених зубів, визначити їх співвідношення з важливими анатомічними структурами верхньої і нижньої щелеп, оцінити стан періодонтальної щілини, що, в результаті, призводить до труднощів у виборі тактики ортодонтичного або хірургічного лікування [1, 11].

В останні роки для діагностики, прогнозування і вибору методу лікування аномалій співвідношення зубних дуг широко застосовується телерентгенографія, яка є важливим методом для визначення патології в сагітальній площині та дозволяє виявити індивідуальний профіль хворого [2, 12]. ТРГ проводять в прямій і бічній проекціях. На телерентгенограмі визначаються розміри різних ліній, що проводяться між антропометричними точками, та величини кутів між ними дають можливість математично обґрунтувати особливості росту, розвитку відповідних відділів черепа [17]. Найбільшу значимість для лікаря-ортодонта дає аналіз бічних телерентгенограм черепа, які відображають форму і будову черепа та лицевого скелета, розташування щелеп, ступінь їх розвитку, розташування м'яких тканин і співвідношення їх з лицевим скелетом, а також визначають локалізацію аномалій [12, 21]. Дані вимірювань телерентгенограм при порушеннях прикусу будуть залежати від його клінічної форми, зокрема, від поєднання з гнатичними або іншими порушеннями лицевого скелета [1].

ТРГ дозволяє визначити розвиток якої з щелепних кісток служить джерелом прогнатичного прикусу, а також співвідношення альвеолярних відростків і фронтальних зубів по відношенню до базальних відділів щелепних кісток [1].

Грунтуючись на клінічних спостереженнях, вчені звертають увагу на доцільність використання центрографічного аналізу на телерентгенограмах голови у бічній проекції в якості ефективного методу прогнозування естетичних результатів при визначенні індивідуальних порушень будови лицевого скелета [11]. Однак, при цьому зазначають, що у дітей накладення телерентгенограм ускладнено фактором росту, тому до уваги необхідно брати зміну структур, що використовуються при накладанні [11, 6].

На думку авторів [1] визначення вертикальних порушень у розвитку лицевого скелету у пацієнтів з дистальною оклюзією дозволяє ди-

ференційовано підходити до вибору ортодонтичних апаратів для корекції.

В ортодонтії для діагностики та прогнозування результатів лікування аномалій співвідношення зубних дуг все більш популярним стає застосування нових високотехнологічних комп'ютерних програм. Комп'ютерна томографія надає ефективну інформацію про локалізацію життєво важливих структур, рівень і кількості кісткової тканини в будь-якій області під час діагностики та на будь-якому етапі ортодонтичного лікування [7]. Клінічний досвід показує необхідність проведення даного дослідження практично кожному пацієнту [1].

Дослідники [4] уточнюють: якщо звичайна рентгенограма є сумарним зображенням, при якому усі розміщені послідовно деталі накладаються одна на одну, то комп'ютерна томограма – це зріз тканин об'єкта товщиною від часток міліметра до кількох міліметрів, прокреслені самовільно у заданому місці. Так, в процесі рентгенологічного обстеження з використанням будь-якого методу зйомки неминуче виникає визначене проєкційне спотворення об'єкта по величині або конфігурації, що може призвести до помилок при інтерпретації зображення [4].

Науковці [16, 17] наголошують, що анатомо-топографічні зміни скронево-нижньощелепного суглобу у пацієнтів з дистальною оклюзією найбільш достовірно виявляються саме за допомогою використання КПКТ.

Ряд фахівців [4] зазначають, що стосовно радіаційної безпеки, променеве навантаження при КПКТ, порівняно з іншими видами КТ, знижене в десятки разів та, за даними закордонних вчених [3], саме у 20 разів. У процесі дослідження черепа на послідовному конвенційному томографі пацієнт отримує 1000 – 1500 мкЗв (мікрозівертів), на спіральному – не менше 400 мкЗв [4, 17]. При скануванні щелепнолицьової ділянки за допомогою томографа з площинним сенсором променеве навантаження становить, залежно від експозиції, лише 40-50 мкЗв [4, 17]. Це лише ненабагато більше, ніж опромінення пацієнта при виконанні плівкової ОПТГ [4, 20]. Використання лише КПКТ в ортодонтії дозволяє отримувати важливі оклюзійні деталі, захищаючи при цьому пацієнтів від додаткової дози опромінення [20].

Група клініцистів [4] вважає що, протипоказання для проведення КТКП мінімальні і зіставні з такими для ОПТГ. З іншої сторони, панорамна томографія є двовимірною статичною сумацій-

ною зонограмою, яка демонструє лише загальний приблизний план зубощелепної системи [4].

Спираючись на результати клінічних досліджень, науковці [4] зазначають, що для пародонтології та ендодонтії панорамна томографія є найменш достовірним методом у порівнянні з інтраоральною рентгенографією та комп'ютерною томографією. На противагу цьому, КПКТ є найінформативнішим і, практично, універсальним методом рентгенодіагностики в стоматології [4]. Якщо пацієнту проведено КТ дослідження, повністю відпадає необхідність в панорамній томографії і проведенні додаткових внутрішньоротових знімків, оскільки з даних КТ можна отримати як панорамну реконструкцію зубних рядів, так і зображення кожного окремого зуба в такому вигляді, котрий буде відповідати будь-якій внутрішньоротовій проєкції [4].

В ході досліджень встановлено той факт, [5] що воксель конусно-променевої томограми завжди ізотропний, тобто кубічної форми, а спіральна томограма, у більшості випадків, передбачає наявність анізотропного вокселя (у формі паралелепіпеда), що негативно впливає на якість зображення косих реформатів, які є найціннішим дослідницьким матеріалом для стоматологів. У результаті, при дослідженні за допомогою КПКТ можна розрізнити найдрібніші деталі, наприклад, бічні розгалуження кореневого каналу, норицеві ходи, простір періодонтальної зв'язки, тріщини без зміщення тощо [4].

Серед недоліків КПКТ виділяють низку більш соціально-економічних, ніж медичних аспектів, а саме: обмежена доступність методики у широкій практиці, інтерпретація даних вимагає певного навчання, висока вартість [4].

## Висновки

Підбиваючи підсумки огляду статей та наукової літератури згідно рентгенодіагностики аномалій співвідношення зубних дуг і положення зубів було встановлено:

ОПТГ, ТРГ, КПКТ мають, як недоліки, так і переваги;

нераціональне застосування даних методів при вище вказаній ортодонтичній патології;

обмежене використання КПКТ у широкій стоматологічній практиці, як первинний інструмент, через необхідність наявності певно-

го навчання для інтерпретації її даних та висока вартість у порівнянні з іншими методами діагностики.

Тому, є необхідність провести власні клінічні дослідження, в яких:

визначити частоту виникнення аномалій співвідношення зубних дуг і положення зубів;

визначити частоту ускладнень при несвоєчасно діагностованих аномалій співвідношення зубних дуг і положення зубів;

оцінити та порівняти інформативність ОПТГ, ТРГ, КПКТ при аномаліях співвідношення зубних дуг і положення зубів, а також спростувати уявлення (міф) про КПКТ, як рутинний інструмент діагностики.

## Література

1. Аболмасов Н. Г. Ортодонтия / Н. Г. Аболмасов, Н. Н. Аболмасов. – М.: МЕДпрессинформ, 2008. – 424 с.
2. Бимбас Є. С. Нарушение вертикальных параметров челюстно-лицевой области у пациентов с дистальной окклюзией II класса 1-го подкласса Энгля по данным телерентгенографии / Е. С. Бимбас, И. А. Петров, Н. В. Корноухова // Уральский стоматологический журнал. – 2003. – №3. – С.33-36.
3. Дж. Фарронато Применение конусно-лучевой компьютерной томографии в ортодонтии / Дж. Фарронато, Ф. Беллинчиони, М. Колombo // CAD/CAM. – №2 (70). – 2012. – С. 83-88.
4. Куц П. В. Сучасні аспекти рентгенології в стоматології / П. В. Куц, В. П. Неспрядько, М. М. Угрин, // НС Рентгенографія. – С. 64-69.
5. Коробейнікова Ю. Л. Порівняльна характеристика сучасних рентгенологічних методів діагностики в стоматології / Ю. Л. Коробейнікова // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – Том 13, Випуск 3(43) – С. 44-46.
6. Корноухова Н. В. Нарушение вертикальных параметров челюстно-лицевой области у пациентов с дистальной окклюзией II класса 1-го подкласса Энгля по данным телерентгенографии / Н. В. Корноухова // Уральский стоматологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 33-36.
7. Листопадов М. А. Использование томографии для диагностики анатомо-топографических изменений височно-нижнечелюстных суставов при дистальной окклюзии / М. А. Листопадов, А. В. Лепілін, В. В. Коннов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 307-308.
8. Ломакина В.М. Изучение функционального состояния ВНЧС и мышц челюстно-лицевой области у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов / В. М. Ломакина // Ортодонтия. – 2010. – № 3. – С. 91.
9. Новомодных Л.С. 3D - цефалометрия - новый вид диагностики в цефалометрической практике / Л. С. Новомодных // X-Ray Art. – 2013. – № 3 (02). – С. 59-61
10. Образцов Ю. Л. Пропедевтическая ортодонтия. Учебное пособие / Ю. Л. Образцов, С. Н. Ларионов. – СПб. : СпецЛит, 2007. – 160 с.
11. Польша Л. В. Вибір оптимального часу лікування пацієнтів з дистальною оклюзією зубних рядів на основі оцінки стадій дозрівання хребців шийного відділу / Л. В. Польша, М. В. Маркова, Л. С. Персин // Ортодонтия. – 2011. – № 4. – С. 22-30.
12. Персин Л. С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстно-лицевых аномалий и деформаций: учебник / Л.С. Персин. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 368 с.
13. Ружи́ло-Калиновская И. Технические основы трехмерной томографии [научное издательство] Трехмерная томография в стоматологической практике / И. Ружи́ло-Калиновская, Т. Катажина-Ружи́ло. – Львов: Галдент, 2012. – С. 21-27.
14. Трезубов В. Н. Клиническая стоматология: ученик / под ред. В.Н. Трезубова, С.Д. Арутюнова. – М.: Практическая медицина, 2015. – 788 с.
15. Трезубов В. Н. Ортопедическая стоматология (факультетский курс). Учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. В. Н. Трезубова А. С. Щербаков, Л. М. Мишнёв. – 8-е изд. перераб. и доп. – СПб.: Фолиант, 2010. – 656 с.
16. Фадеев Р.А. Діагностичні можливості денгальної комп'ютерної томографії / Р. А. Фадеев, М. А. Чибисова, Н. М. Батюков // Пародонтологія. – 2007. – № 1. – С. 50-54.
17. Філімонов Ю. Методичні вказівки для самостійної роботи студентів при підготовці до практичного (семінарського) заняття «Класифікації зубощелепно – лицевих аномалій та деформацій» / Ю. Філімонов, О. С. Васильчук. – Вінниця. – 2015. – 30 с.
18. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия [Электронный ресурс] : Национальное руководство / Под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
19. Чибисова М. А. Цифровая денгальная объемная томография - инновационный метод диа-

гностики заболеваний челюстно-лицевой области и зубочелюстной системы / М. А. Чибисова // Лучевая диагностика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: материалы научной конференции. – Москва, 2008. – С. 81-88.

20. El-Beialy A.R., El Nigoumi A., Kaddah A., Afify H. Using a single cone-beam computed tomography scan to obtain full occlusal details, with the mandible in ntric relation and maximum intercuspation / A. R. El-Beialy, A. El Nigoumi, A. Kaddah // Am J Orthod Dentofacial Orthop. – 2018. – Vol. 153(5). – P.741-746.

21. WHO. Application of the international classification of diseases to dentistry and stomatology. – Geneva. – 1995.

22. Q. Lei Comparison of mesiodistal tooth angulations determined through traditional panoramic radiographs and cone beam CT panoramic images / Q. Lei, L. Zhou, L. Lei // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2014. – Vol. 32, N 4. – P. 331-335.

### ІНФОРМАТИВНІСТЬ ОРТОПАНТОМОГРАФІЇ, ТЕЛЕРЕНТГЕНОГРАФІЇ ТА КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ ТОМОГРАФІЇ ПРИ АНОМАЛІЯХ СПІВВІДНОШЕННЯ ЗУБНИХ ДУГ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Т.М. Бабкіна, Ю.О. Сторожчук*

Існує велика кількість зубо-щелепних аномалій розвитку, та найбільш актуальними залишаються порушення співвідношення зубних дуг. Дискутабельним є питання вибору найбільш інформативного та безпечного променевого методу обстеження при цій патології. У статті наведені аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури та результати досліджень стосовно цього питання. Конусно-променева комп'ютерна томографія визначена як найбільш інформативний та безпечний променевий метод у діагностиці обговорюваної патології за рахунок її низького рівня променевого навантаження та водночас високої деталізації досліджуваних структур. Також виникла необхідність проведення власних клінічних досліджень для оцінки та порівняння інформативності ортопантомографії, телерентгенографії, конусно-променевої комп'ютерної томографії.

**Ключові слова:** аномалії співвідношення зубних дуг, ортопантомографія, телерентгенографія, конусно-променева комп'ютерна томографія.

### ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОРТОПАНТОМО- ГРАФИИ, ТЕЛЕРЕНТГЕНОГРАФИИ И КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ АНОМАЛИЯХ СООТНОШЕНИЕ ЗУБ- НЫХ ДУГ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Т.М. Бабкина, Ю.А. Сторожчук*

Известно множество зубо-челюстных аномалий развития, но наиболее актуальным является нарушение соотношения зубных дуг. Дискутабельным остается вопрос выбора наиболее информативного и безопасного лучевого метода диагностики этой патологии. В статье приведены анализ отечественной и зарубежной литературы и результаты собственных исследований по этому вопросу. Конусно-лучевая компьютерная томография определена, как наиболее информативный и безопасный лучевой метод в диагностике обсуждаемой патологии, за счет ее низкого уровня лучевой нагрузки и одновременно высокой детализации исследуемых структур. Также возникла необходимость проведения собственных клинических исследований для оценки и сравнения информативности ортопантомографии, телерентгенографии, конусно-лучевой компьютерной томографии.

**Ключевые слова:** аномалии соотношения зубных дуг, ортопантомография, телерентгенография, конусно-лучевая компьютерная томография.

### INFORMATIVE VALUE OF ORTHOPANTOMOGRAPHY, TELERENTGENOGRAPHY AND CONE BEAM TOMOGRAPHY AT ANOMALIES OF THE DENTAL ARCHES' RATIO (LITERATURE REVIEW)

*T.M. Babkina, Yu.O. Storozhchuk*

Many dental-maxillary developmental abnormalities are known, but the violation of the ratio of dental arches is most relevant. The issue of choosing the most informative and safe radiation method for diagnosing this pathology remains a questionable one. The article provides an analysis of domestic and foreign literature and the results of their own research on this issue. Cone-beam computed tomography is defined as the most informative and safe radiation method in the diagnosis of the pathology under discussion, due to its low level of radiation exposure and at the same time high detail of the structures under study.

**Key words:** anomalies of the dental arches' ratio, orthopantomography, telorentgenography, cone-beam computed tomography.

**КАРТА РЕЦЕНЗІЇ РУКОПISУ**

(на допомогу автору, на захист читача)

Будь ласка, оцініть, наскільки рецензована робота відповідає перерахованим нижче критеріям, виходячи з того, що:

*0 – зовсім не відповідає; 5 – повністю відповідає; Н – не знаю*  
*Відповідь обведіть*

- |  |  |
|--|--|
| 1. Новизна роботи: .....   | Вперше в Україні, СНД, Європі, світі   |
| 2. Категорія знання .....  | фундаментальна праця<br>(теорія, закономірність, гіпотеза, явище, факт)<br>.....прикладна робота<br>(спосіб діагностики / лікування, речовина, пристрій, технологія) |
| 3. Рівень значущості / актуальності .....                                    | загальнонаукових, проблемний, приватний  |
| 4. Відповідність назви – мета – висновки .....                               | так           ні   |
| 5. Відповідність назви – зміст .....   | так           ні   |
| 6. Матеріали і методи описані докладно .....                                 | 0 1 2 3 4 5  |
| 7. Контрольна група і групи хворих<br>описані детально .....                 | 0 1 2 3 4 5  |
| 8. Діагностична ефективність:<br>показники визначені .....                   | 0 1 2 3 4 5  |
| 9. Оцінка ефективності лікування:<br>показники визначені .....               | 0 1 2 3 4 5  |
| 10. Статистичний аналіз:<br>дані пакета програм, виробник вказані .....      | так           ні   |
| 11. Статистичний аналіз:<br>Методи вказані, гіпотези сформульовані .....     | так           ні   |
| 12. Біоетичні норми дотримані:<br>при викладі результатів .....              | 0 1 2 3 4 5  |
| при проведенні досліджень .....  | 0 1 2 3 4 5  |
| 13. Результати викладені наочно: зображення, графіки, таблиці .....          | 0 1 2 3 4 5  |
| 14. Маскування, імітація описані .....                                       | 0 1 2 3 4 5  |
| 15. Міжнародна анатомічна номенклатура дотримана .....                       | 0 1 2 3 4 5  |
| 16. Результати обговорені в співставленні літератури «і за», «і проти» ..... | 0 1 2 3 4 5  |
| 17. Є посилання на всі значущі публікації по темі .....                      | 0 1 2 3 4 5  |
| 18. Стаття написана грамотно (стилістично) .....                             | 0 1 2 3 4 5  |
| 19. Робота має істотне практичне значення<br>в теперішньому часі .....       | 0 1 2 3 4 5  |
| в майбутньому .....  | 0 1 2 3 4 5  |
| 20. Робота має істотне теоретичне значення .....                             | 0 1 2 3 4 5  |
| 21. Реферат адекватно відображає положення роботи .....                      | 0 1 2 3 4 5  |
| 22. Терміновість публікації: .....   | першочергова      відстрочена  |
| <b>ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА РОБОТИ .....</b>  | <b>0 1 2 3 4 5</b>   |

Особливе зауваження .....