

Для цитирования: Чернов В.И., Гончарова Н.М., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Августинович А.В., Гольдберг А.В., Ермоленко Р.В., Попова Н.О., Симолина Е.И., Высоцкая В.В. Применение ПЭТ/КТ в диагностике, стадировании и мониторинге колоректального рака. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 67–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-67-77.

For citation: Chernov V.I., Goncharova N.M., Goldberg V.E., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Avgustinovich A.V., Goldberg A.V., Ermolenko R.V., Popova N.O., Simolina E.I., Vysotskaya V.V. The value of PET/CT in the diagnosis, staging and monitoring of colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 67–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-67-77.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ, СТАДИРОВАНИИ И МОНИТОРИНГЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

**В.И. Чернов, Н.М. Гончарова, В.Е. Гольдберг, Е.А. Дудникова, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, А.В. Августинович, А.В. Гольдберг, Р.В. Ермоленко, Н.О. Попова, Е.И. Симолина, В.В. Высоцкая**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: chernov@tnimc.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – представить современные данные об эффективности применения позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ) для диагностики, оценки распространенности и мониторинга колоректального рака (КРР). **Материал и методы.** Проведён поиск литературных источников, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed и др. по данной проблеме. Было найдено 70 источников, посвященных изучению результатов клинических исследований диагностических возможностей ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). **Результаты.** Представлены данные о возможности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в визуализации первичного опухолевого очага, диагностике лимфогенных и отдаленных метастазов, при оценке эффективности противоопухолевого лечения при КРР. **Заключение.** Данный обзор литературы показал, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ является перспективным методом обследования пациентов с КРР и может быть рекомендован в качестве дополнительного исследования в тех случаях, когда другие методы лучевой диагностики не дают однозначного ответа. Кроме того,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ является наиболее чувствительным методом в выявлении метастазов КРР в печень, дающим возможность оценивать эффективность терапевтических и хирургических вмешательств, а также прогнозировать течение опухолевого процесса на ранних сроках после начала лечения. Актуальной остается разработка новых РФП, которые позволят повысить доступность использования методов ядерной медицины для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения КРР.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, позитронная эмиссионная компьютерная томография,  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза, первичная диагностика, метастазирование в печень, химиотерапия, лучевая терапия.

## THE VALUE OF PET/CT IN THE DIAGNOSIS, STAGING AND MONITORING OF COLORECTAL CANCER

**V.I. Chernov, N.M. Goncharova, V.E. Goldberg, E.A. Dudnikova, R.V. Zelchan, A.A. Medvedeva, I.G. Sinilkin, O.D. Bragina, A.V. Avgustinovich, A.V. Goldberg, R.V. Ermolenko, N.O. Popova, E.I. Simolina, V.V. Vysotskaya**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Science, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru

## Abstract

**The purpose of the study** was to provide up-to-date data on the efficacy of positron emission computed tomography (PET) for the diagnosis, assessment of tumor extension and monitoring of colorectal cancer. **Material and Methods.** The Medline and Pubmed databases were used for searching for publications devoted to clinical trials of diagnostic value of PET with  $^{18}\text{F}$ -Ftordesoxyglucose (PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG). **Results.** Data on the value of PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG in visualization of the primary tumor, detection of lymph node and distant metastases and assessment of the treatment response in patients with colorectal cancer were presented. **Conclusion.** PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG was shown to be a promising imaging method for colorectal cancer. It is the most sensitive method in the detection of liver metastases.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET is particularly superior to CT and MET in the ability to assess tumor response to treatment and predict early tumor response to therapy. The development of new radiopharmaceuticals for the diagnosis, staging, monitoring and prediction of colorectal cancer is of great importance.

**Key words:** colorectal cancer, positron emission computed tomography,  $^{18}\text{F}$ -Ftordesoxyglucose,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose, primary diagnosis, liver metastasis, chemotherapy, radiation therapy.

Колоректальный рак (КРР) является третьим по частоте злокачественным новообразованием у мужчин и женщин. По данным Американской ассоциации клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology), ежегодно в США регистрируется около 149 тыс. новых случаев КРР и около 50 тыс. пациентов в год умирают от этого заболевания, что составляет 10 % новых случаев и 8 % всех случаев смерти от рака [1]. В России ежегодно регистрируется около 50 тыс. новых случаев КРР. За последние 20 лет эта патология в структуре онкологической заболеваемости населения РФ переместилась с 6-го на 3-е место.

На начальных стадиях КРР, как правило, жалобы у пациентов отсутствуют либо имеется скудная специфическая симптоматика (изменение стула, общий дискомфорт в животе, необъяснимая потеря веса, повышенная усталость), в связи с этим трудно переоценить важность широкого внедрения скрининговых программ диагностики этой патологии. Колоноскопия является наиболее информативным методом диагностики КРР, позволяющим непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. В процессе исследования обычно выполняют несколько (3–5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. Чувствительность и специфичность метода возрастают при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии (NBI), хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики) [2].

Ирригоскопия применяется в качестве дополнения к колоноскопии в случаях, когда по анатомическим причинам не удается визуализировать правую половину кишечника либо у больных с множественными аденомами и высоким риском КРР. Дополнительные методики могут улучшить результаты: виртуальная колоноскопия способна более точно определить местоположение опухоли,

что дает важную диагностическую информацию при планировании лапароскопической резекции кишки. Кроме того, данный метод способен выявить вторичные опухоли и аденомы у пациентов со стенозирующими образованиями дистальных отделов толстой кишки, затрудняющими эндоскопическую визуализацию.

МРТ малого таза обычно выполняют перед планированием химиолучевой терапии и перед хирургическим лечением. Это исследование позволяет определить локализацию опухоли, ее протяженность и глубину инвазии, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Кроме того, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выполняется при планировании резекции печени в тех случаях, когда КТ не позволяет определить распространенность метастатического процесса в печени. Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений позволяют повысить информативность проводимого исследования.

В большинстве развитых стран КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при КРР. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса. Трансректальное УЗИ нашло применение при планировании местного иссечения малых раков прямой кишки и оценке вовлечения запирающего аппарата. Метод позволяет с высокой достоверностью определить глубину инвазии опухоли (Т-стадия), особенно при ранних (Т1–2) стадиях заболевания.

В случае высокой вероятности отдаленного метастазирования рекомендуется выполнять лапароскопию с целью выявления диссеминации опухоли по брюшине и остеосцинтиграфию – для визуализации поражения костей скелета. Биопсию метастазов, выявленных по данным КТ или МРТ, обычно выполняют под контролем УЗИ/КТ в тех

случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Таким образом, лучевые методы исследования играют ключевую роль в определении распространенности опухолевого процесса и в динамическом наблюдении за такими пациентами. К основным преимуществам этих методов относятся их доступность для практического здравоохранения и высокое пространственное разрешение. С другой стороны, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о недостаточно высокой специфичности «анатомических» методик [2–4], позволяющих выявить лишь структурные изменения [7, 8].

Разработка и внедрение в клиническую практику методов ядерной медицины (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ)) позволили сделать значительный шаг в решении рассматриваемой проблемы. Радионуклидная визуализация дает возможность регистрировать физиологические и патологические процессы, протекающие в организме [8–13]. Методы обладают высокой чувствительностью в диагностике злокачественных новообразований, однако имеют определенные недостатки. В частности, их изолированное применение затрудняет определение анатомической локализации опухоли. В течение многих лет врачи-диагносты для интерпретации результатов прибегали к простому визуальному сравнению результатов ПЭТ с КТ или МРТ либо использовали методы компьютерного совмещения изображений различных модальностей. Такой подход значительно увеличивает время анализа данных, а точность совмещения носит вероятностный характер [14, 15]. Большинство компьютерных алгоритмов, используемых с этой целью, создавались для конкретных органов или областей тела, что также ограничивает возможности их широкого применения. Аппаратное совмещение позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии используется в клинической практике уже более 20 лет. Метод позволяет за одно обследование одновременно определять и морфологические и функциональные изменения, что дает возможность повысить диагностическую эффективность каждой из указанных модальностей.

Наиболее популярным РФП для визуализации злокачественных новообразований является  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), с ней проводится более 95 % всех ПЭТ-исследований. Накопление этого РФП в клетке прямо пропорционально экспрессии пептидного переносчика глюкозы и хорошо коррелирует с уровнем активности гексокиназы II. Этот фермент реализует обмен гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс аденозинтрифосфата. Фосфорилированный метаболит теряет способность проникать через клеточную мембрану и остается интрацеллюлярно. Таким

образом, указанный РФП, в отличие от глюкозы, проникая внутрь клетки, принимает участие только в начальных этапах гликолиза и не подвергается дальнейшему метаболизму, за счет этого происходит его активное накопление в клетке, так называемый феномен «метаболической ловушки». Высокое соотношение уровня аккумуляции РФП «опухоль/фон» достигается за счет заметно более высокой экспрессии белка-переносчика глюкозы и активности гексокиназы II в малигнизированных клетках. При этом биологическая активность новообразования тесно связана с уровнем метаболического захвата глюкозы.

К преимуществам  $^{18}\text{F}$ -ФДГ относится оптимальный период полураспада  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2} = 110$  мин). С одной стороны, этого времени достаточно для синтеза РФП без существенного снижения радиоактивности, с другой – этот ультракороткоживущий изотоп обеспечивает минимальную лучевую нагрузку на организм пациента, сравнимую с низкодозными рентгеновскими исследованиями. Кроме того, указанное соединение не вызывает аллергических реакций.

Являясь неспецифическим туморотропным РФП,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ активно накапливается в очагах воспаления и инфекции за счет поглощения макрофагами. Таким образом, в ряде случаев дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов может быть затруднена. При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать физиологическую аккумуляцию  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, которая в норме накапливается в коре головного мозга, лимфоидной ткани кольца Вальдейера, миокарде, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Кроме того, умеренная аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ отмечается в паренхиме печени и стенках желудка. Следует помнить о том, что физиологическое фрагментарное накопление РФП в кишечнике может явиться источником ложноположительных результатов при обследовании пациентов с подозрением на КРР.

В клинической практике ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может быть использована для первичной диагностики КРР, стадирования заболевания, динамического наблюдения на этапах лечения, выявления рецидивов и прогрессирования патологического процесса, а также прогноза течения злокачественного новообразования. Кроме того, метод нашел применение для планирования лучевой терапии КРР.

### Первичная диагностика КРР

На данный момент нет единого мнения о целесообразности применения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для первичной диагностики КРР. Дело в том, что диффузное физиологическое накопление этого РФП в желудочно-кишечном тракте наблюдается довольно часто. Кроме того, причиной повышенной аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ могут стать воспалительные процессы, а также прием некоторых лекарственных

ных средств, например метформина, который значительно усиливает поглощение РФП толстой и в меньшей мере тонкой кишкой [16]. Вместе с тем визуализация очаговых образований является показанием для более тщательного обследования, поскольку с большей долей вероятности свидетельствует о наличии онкологического процесса. В 75–88 % случаев фокальные накопления РФП в ободочной кишке связаны со злокачественными или предраковыми образованиями, подтвержденными эндоскопическим исследованием, из которых 28–67 % являются предраковыми процессами, 20–46 % составляют аденокарциномы и 13–30 % – доброкачественные опухоли [17].

### Стадирование КРР

Метастазы в печени встречаются приблизительно у 50–60 % пациентов с КРР, при этом примерно у трети из них они выявляются уже при постановке первичного диагноза [18]. Во многих странах ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ нашла широкое применение для оценки состояния печени и визуализации внепеченочных метастазов у пациентов с первичной колоректальной карциномой. Метод активно используется для определения возможности радикальной хирургической резекции выявленных метастазов. В метаанализе 18 статей, подготовленных на основе обследования 1059 пациентов с КРР, были исследованы диагностические возможности применения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для визуализации метастазов в печени в сравнении с другими модальностями (КТ и МРТ) и влияние  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ на тактику лечения таких больных. В работе использовались статистические методы, основанные на анализе количества пациентов (РВА – patient-based analysis) и пораженных участков печени (ЛВА – lesion-based analysis). Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в выявлении печеночных метастазов по данным РВА оказались равными – 93 %. Для ЛВА эти величины составили 60 и 79 % соответственно. В результате ROC-анализа площадь под кривой для РВА достигала 0,97, в то время как для ЛВА – 0,67. Согласно РВА чувствительность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ уступала МРТ и КТ – 93, 100 и 98 %, а по данным ЛВА – 66, 89 и 79 % соответственно. При этом преимуществом  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ оказалась более высокая по сравнению с МРТ и КТ специфичность как по данным РВА (81, 70 и 70 % соответственно), так и по результатам ЛВА (86, 81 и 67 % соответственно). Следует отметить, что результаты  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ позволили предложить более эффективную тактику лечения у 24 % пациентов. С помощью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ у 32 % указанных пациентов удалось визуализировать внепеченочные метастазы. Средняя частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 3,1 % и 1,3 % соответственно [19].

При исследовании органов брюшной полости и малого таза особую роль играет использование

совмещения ПЭТ и КТ для исключения неспецифического накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в желудке, тонком и толстом кишечнике, а также в мочевыводящих путях. Так, в работе Bar-Shalom et al., выполненной на 204 пациентах, из которых у 34 человек были верифицированы опухоли желудочно-кишечного тракта, показано, что совмещение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ и КТ позволяет улучшить эффективность диагностики примерно у 50 % больных [20]. Значение мультимодальных  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ изображений особенно велико для интерпретации сомнительных очаговых образований с умеренно выраженной гиперметаболической активностью. В этих случаях  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ позволяет достоверно диагностировать доброкачественный процесс у 10 % пациентов и злокачественный в 5 % случаев. В указанном исследовании результаты  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ повлияли на дальнейший диагностический поиск у 14 % больных, а из группы пациентов с желудочно-кишечными опухолями – у 20 %. Так, радионуклидное исследование позволило визуализировать локализации гиперметаболических очагов для биопсии первичной опухоли, метастатических узлов, хирургического лечения новообразования, а также определить показания к проведению химиотерапии. Сходное заключение было сделано исследователями из Вандербильтского университета на основании обследования 173 пациентов, включая 24 больных КРР [21].

Сопоставление результатов ПЭТ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с КРР показало, что мультимодальное исследование позволяет в 2 раза уменьшить частоту выявления сомнительных очаговых образований и с 78 до 89 % увеличить количество больных с корректно установленной стадией заболевания [22]. Selzner et al. [23] проанализированы диагностические возможности КТ, выполненной с контрастным усилением (КУ) и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ у 76 больных, перенесших резекцию печеночных метастазов. Следует отметить, что до хирургического вмешательства оба метода обладали сходной чувствительностью – 95 и 91 % соответственно. После удаления метастазов  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ существенно превосходил КУ КТ в выявлении внутривнутрипеченочных рецидивов по своей специфичности (50 % и 100 %,  $p=0,04$ ). Чувствительность визуализации рецидива первичной опухоли для КУ КТ составила 53 %, в то время как для  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ – 93 % ( $p=0,03$ ). С помощью КУ КТ не удалось обнаружить примерно треть внепеченочных метастазов (чувствительность – 64 %), для ПЭТ/КТ число ложноотрицательных результатов составило 11 % (чувствительность – 89 %) ( $p=0,02$ ). Результаты  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ позволили внести коррективы в тактику лечения у 21 % больных.

Выполненное J.D. Soyka et al. сравнение стандартной  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ и КУ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ показало перспективность использования последней у пациентов с КРР. Дело в том, что контрастное



усиление позволило получить дополнительную информацию у 39 из 54 (72 %) обследованных, при этом у 23 (42 %) пациентов была внесена коррекция в тактику лечения, что было связано с более точной визуализацией локализации печеночных метастазов и определением показаний к их резекции. К преимуществу КУ ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ можно отнести и более высокую точность выявления поражения лимфатических узлов по сравнению со стандартной ПЭТ/КТ (79 и 70 % соответственно,  $p > 0,05$ ) [24, 25].

### **Влияние $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ на тактику диагностики и лечения КРР**

Согласно метаанализу R.H. Huebner et al.,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ оказывало влияние на тактику диагностики и лечения КРР у 29 % (102/349) пациентов [26]. Сходные результаты были обнаружены и в более крупном исследовании S.S. Gambhir et al. (915 больных), в котором показано, что выполнение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет внести такую коррекцию в 32 % случаев [27]. Еще чаще результаты  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ влияли на тактику ведения пациентов в работе J. Meta et al., так, стадия заболевания изменилась у 42 % больных КРР (в 80 % была повышена, в 20 % снижена), кроме того, в 60 % случаев было скорректировано лечение. В целом удалось избежать крупных хирургических вмешательств у 41 % больных, которым резекция метастазов печени была противопоказана [27].

В исследовании T.J. Ruers et al. на основании анализа 51 пациента с КРР, отобранных с помощью традиционных методов диагностики для оперативного лечения печеночных метастазов, было установлено, что выполнение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ влияет на решение о целесообразности хирургического вмешательства в 20 % случаев, как правило, в связи с визуализацией дополнительных внепеченочных очагов [28]. В. Wiering et al. также было доказано преимущество ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ по сравнению с КТ в связи с более высокой специфичностью диагностики печеночных (96 и 84 %) и внепеченочных (91 и 61 % соответственно) метастазов. При этом ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволила скорректировать лечение у 31 % больных [30].

По сравнению с традиционными методами диагностики  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ обладает большей эффективностью в прогнозе КРР. В многоцентровом проспективном исследовании A.M. Scott et al. [31] было проведено сравнение двух групп пациентов с КРР: больные с признаками рецидива первичной опухоли и лица с потенциально резектабельными легочными и печеночными метастазами. Выполнение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ визуализировало дополнительные гиперметаболические очаги (по сравнению со стандартным протоколом обследования) у 48 % пациентов первой группы и у 44 % – второй. Эти находки позволили рекомендовать изменение тактики лечения у 66 % (первая группа) и 49 %

(вторая группа) больных. Рекомендованное с учетом данных ПЭТ лечение было реализовано в 96 % случаев. Наблюдение за пациентами в течение 12 мес выявило прогрессирование заболевания в первой группе: у 61 % больных с наличием дополнительных, по данным ПЭТ, пораженных участков и у 36 % лиц, у которых результаты ПЭТ и стандартного исследования совпадали ( $p=0,04$ ). Для второй группы эти значения соответствовали 66 и 39 % ( $p=0,01$ ).

В работе Strasberg et al. [32] была проанализирована выживаемость пациентов, отобранных на резекцию печеночных метастазов с использованием ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Было установлено, что в этой группе больных общая (77 %) и безрецидивная (40 %) трехлетняя выживаемость оказалась значительно выше, чем у пациентов, отбор на хирургическое лечение которых осуществлялся на основе стандартных исследований. Этой же группой авторов [33] показано, что использование ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при определении показаний к оперативному вмешательству по поводу печеночных метастазов позволяет повысить общую пятилетнюю выживаемость с 30 % (при использовании традиционных методов) до 58 %. Столь значимый результат авторы объясняют высокой диагностической эффективностью ПЭТ, позволяющей выявить скрытую патологию, которая является противопоказанием к проведению операции.

Еще в одном исследовании значения методов ядерной медицины для отбора больных на резекцию метастазов КРР было установлено, что по сравнению со стандартным подходом (I группа) дополнительное применение ПЭТ (II группа) снижало количество лиц с показанием к такому вмешательству с 28 до 19 %. Тем не менее авторы не обнаружили значимых различий между I и II группами по показателям общей (57 и 60 %) и безрецидивной (23 и 31 % соответственно) выживаемости [34].

### **ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке результатов химиотерапии**

Выполнение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ играет важную роль в оценке эффективности химиотерапии у больных диссеминированным КРР. Системная химиотерапия 5-фторурацилом доказала свою эффективность в паллиативном лечении и увеличении продолжительности жизни этих пациентов. В то же время препарат показал свою эффективность лишь у 10–20 % больных [35]. В исследовании Findley et al. [36] показано, что ПЭТ позволяет отличить респондеров от нереспондеров через 4–5 нед после начала лечения 5-фторурацилом с помощью оценки уровня аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. В ряде работ проанализировано диагностическое значение различных методов в выявлении печеночных метастазов у пациентов с неоадьювантной химиотерапией (НАХТ) и без нее [37–40]. Согласно этим данным,

как КТ, так и ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не обладают высокой чувствительностью в визуализации печеночных метастазов при проведении НАХТ (65–92 % и 49–62 % соответственно). При этом КТ имеет преимущество перед ПЭТ в диагностике очагов небольших размеров. Нормализация аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в метастазах под влиянием НАХТ наблюдалась лишь в 15 % случаев и сопровождалась лечебным патоморфозом IV степени [41].

### ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке эффективности радиотерапии КРР

Известно, что радиотерапия в сочетании с химиотерапевтическим лечением увеличивает общую выживаемость больных КРР [42]. По сравнению с КТ ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет с большей точностью планировать лечение, максимально приближая облучаемый объем к конфигурации метаболически активной опухолевой ткани [43]. В работе Patel et al. исследован коэффициент сходства объема облучения опухоли у 6 больных с местнораспространенным КРР, определенного 4 радиотерапевтами по результатам КТ и ПЭТ/КТ. Показано, что ПЭТ/КТ обладает преимуществом перед КТ при планировании лучевой терапии (коэффициент сходства ПЭТ/КТ vs КТ – 0,81 vs 0,77;  $p=0,013$ ) [44]. Более точное планирование облучения позволяет минимизировать облучение интактной ткани, сосредоточивая лучевое воздействие непосредственно на опухоли.

После радиотерапии воспаление и некроз зачастую затрудняют постановку дифференциального диагноза между остаточной опухолью и лучевыми реакциями. Непосредственно после завершения лучевого воздействия очаговая гиперфиксация  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может быть связана с воспалением, однако уже спустя 6 мес такие изменения, как правило, соответствуют рецидиву опухоли. На этих сроках чувствительность и специфичность метода составляют 84 и 88 % [45].

В исследовании Guillem et al. [46] показано, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, выполненная до начала лечения и спустя 4–5 нед после предоперационной химиолучевой терапии, позволяет объективизировать метаболический ответ опухоли. Те же авторы установили, что ПЭТ может быть использована для отдаленного прогноза заболевания у таких пациентов. При наблюдении в течение 42 мес обнаружено, что аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ после радиотерапии снижалась у 69 % пациентов без рецидивов и у 37 % с рецидивами КРР [47].

Реакция опухоли на неoadьювантную лучевую терапию весьма вариабельна: у 15–27 % пациентов имеет место полная регрессия патологического процесса, в 54–75 % случаев отмечается частичный ответ, в то время как у остальных положительного эффекта лечения не наблюдается [48]. При полной регрессии опухоли, независимо от исходной T- и N-стадии, больные имеют благоприятный прогноз

с редкими местными рецидивами и высокой продолжительностью жизни. Отсутствие хирургического вмешательства позволяет снизить частоту осложнений и улучшить качество жизни таких пациентов. В ряде работ показано, что снижение метаболизма глюкозы в ответ на радиотерапию предшествует уменьшению анатомического размера опухоли, поэтому  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ обладает преимуществом перед КТ при оценке результатов лечения. В метаанализе 10 исследований, включающих 302 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, была изучена роль  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ в оценке раннего ответа опухоли на лучевую терапию. ПЭТ, выполненная через 1–2 нед после начала лечения (ранняя  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ), обладает высокой прогностической ценностью для оценки исхода лечения (чувствительность – 79 %, специфичность – 78 %) и предсказания снижения стандартизированного уровня захвата (Standardized Uptake Value, SUV) (чувствительность – 82 %, специфичность – 85 %) у таких больных [49]. Сходные результаты были получены в метаанализе, включающем 34 исследования и 1526 пациентов. Установлено, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ, выполненная на ранних сроках после начала химиолучевой терапии, обладает высокой прогностической точностью для определения исхода лечения (чувствительность – 73 %, специфичность – 77 %). Исследование, выполненное на этих сроках, позволяло с чувствительностью 84 % и специфичностью 81 % проводить рестадирование заболевания. Авторы сравнили прогностическую значимость метода у лиц с полной регрессией опухоли и у пациентов с так называемым большим ответом (major response). В эту группу вошли больные с III и IV степенью лечебного патоморфоза. Выделение указанной группы является вполне оправданным, поскольку редкие опухолевые клетки на фоне фиброзной ткани (III степень лечебного патоморфоза) не могут визуализироваться с помощью ПЭТ. Оказалось, что по показателю чувствительности прогностическая значимость  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ в этих группах достоверно не различалась (74 % – при полной регрессии опухоли и 71 % – при большом ответе). Оптимальным сроком выполнения ранней  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ является 1,5 нед после начала лечения, для окончательной оценки результатов радиотерапии – 6,5 нед [50].

Кроме того, показано, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ обладает высокой значимостью при оценке таргетной терапии, брахитерапии, радиочастотной абляции и артериальной химиоэмболизации у больных с нерезектабельными печеночными метастазами КРР [51]. В то же время метод обладает определенными ограничениями. Например, J.G. Guillem et al. не удалось установить преимуществ при разграничении полного и частичного ответа местнораспространенного КРР на неoadьювантную химиотерапию [52].

### Роль ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в рестадировании КРР

Метод  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ обладает высокой диагностической ценностью при выявлении рецидивов КРР. В метаанализе М. Maas et al. показано, что ПЭТ/КТ и ПЭТ позволяют с большей точностью выявлять местные и отдаленные рецидивы КРР по сравнению с КТ (площадь под кривой – 94, 94 и 83 % соответственно) [53]. В другом метаанализе (11 сообщений, объединяющих 510 пациентов с подозрением на прогрессирование КРР) установлено, что чувствительность и специфичность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике рецидива составляют 90 и 80 %, а ПЭТ – 94 и 77 % соответственно [54]. Сходные результаты получены У. Sanli et al. [55].

Дифференциальная диагностика рецидива с фиброзными и рубцовыми изменениями ткани после хирургического лечения и радиотерапии является сложной клинической задачей. При применении анатомических методов (КТ и МРТ) обычно используют динамическое наблюдение, однако и такой подход не обладает необходимой точностью. В работе Е. Even-Sapir et al. при обследовании 30 пациентов, у которых после хирургической резекции КРР были выявлены очаги поражения в пресакральных и ретросакральных областях с помощью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ с чувствительностью 100 % и специфичностью 96 %, удалось диагностировать местные рецидивы [56]. Метод радионуклидной индикации также с успехом применяется для визуализации рецидивов печеночных метастазов после тех или иных лечебных вмешательств. В этих ситуациях КТ и МРТ оказываются недостаточно информативными, поскольку посттерапевтические изменения печеночной ткани с помощью этих методов сложно отличить от остаточной опухоли или рецидива [57].

### ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке результатов лечения метастазов печени

Наряду с системной химиотерапией и резекцией печени в последние годы для лечения печеночных метастазов все шире используют селективные малоинвазивные вмешательства (крио- и радиочастотная абляция), а также химиоэмболизацию и введение меченных  $^{90}\text{Y}$  микросфер через а. hepatica. Патофизиологической основой такого подхода являются различия в кровоснабжении паренхимы печени, которое на 80 % идет за счет портальной вены и внутрипеченочных метастазов, в которых 80 % кровотока осуществляется из системы печеночной артерии [58, 59].

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает преимуществом перед КУКТ в выявлении оставшейся после хирургического лечения опухоли и может быть использована для определения показаний к тому или иному малоинвазивному вмешательству. Радиочастотная абляция (РЧА) активно применяется при нерезектабельных печеночных метастазах размером менее 5 см.

Традиционные методы лучевой диагностики не позволяют дифференцировать остаточную опухоль от связанных с лечением изменений печеночной ткани. Контрастное усиление и морфологические изменения по периферии вызванного РЧА некроза могут сохраняться в течение 3 мес после процедуры как ответ на вызванную вмешательством гиперемию и последующую регенерацию. В этой ситуации ПЭТ имеет определенные преимущества перед КТ в выявлении рецидива. С другой стороны, неспецифическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в зоне воспаления снижает специфичность диагностики рецидива или остаточной опухоли. Исследование, выполненное на лабораторных животных, позволяет предположить, что ПЭТ, выполненная непосредственно после РЧА до развития воспалительных процессов, даст возможность уверенно диагностировать злокачественную ткань, оставшуюся после лечения. По данным Wong et al. [60], в процессе наблюдения за пациентами после радиоэмболизации  $^{90}\text{Y}$ -микросферами результаты  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ лучше коррелировали с уровнем ракового эмбрионального антигена, чем КТ и МРТ.

Несмотря на высокую эффективность применения ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения КРР, применение этого метода в России ограничено его высокой стоимостью и недостаточным количеством ПЭТ-центров, которые располагаются преимущественно в центральных регионах страны. В связи с этим представляются актуальными научные исследования, направленные на разработку оригинальных РФП для метаболической визуализации КРР с помощью ОФЭКТ. Одним из таких перспективных индикаторов может стать  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ). Препарат был разработан в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете, он не обладает токсичностью, кумулятивностью, аллергизирующими свойствами и характеризуется высокой аккумуляцией в опухолевых клетках *in vivo* и *in vitro* [61–71]. Проведены первые клинические исследования этого РФП, показавшие перспективность его использования для диагностики злокачественных процессов [72]. Вместе с тем необходимо выполнение комплекса работ, направленных на изучение возможности применения этого инновационного отечественного РФП для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения КРР.

### Заключение

Таким образом,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ успешно используется в клинической практике для визуализации региональных и отдаленных метастазов КРР. Метод обладает высокой точностью в диагностике внутри- и внекишечных рецидивов, а также диссеминации опухолевого процесса. Одновременное получение и сравнение анатомических (КТ) и функциональных изменений (ПЭТ) при прове-



дении совмещенного исследования существенно повышают точность метода. Кроме того,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ является наиболее чувствительным методом в выявлении метастазов КРР в печень, что дает возможность оценивать эффективность лечебных вмешательств, а также прогнозировать течение и

развитие опухоли на ранних сроках после начала лечения. Вместе с тем актуальной остается разработка новых РФП, которые позволят повысить доступность использования методов ядерной медицины для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения КРР.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta, Georgia, 2008. 72.
2. Алиев В.А., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Личиницер М.Р., Расулов А.О., Сагайдак И.В., Сидоров Д.В., Ткачев С.И., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком прямой кишки. М., 2014. 15. [Aliiev V.A., Artamonov E.V., Barsukov Yu.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S., Karachun A.M., Lichinitser M.R., Rasulov A.O., Sagaydak I.V., Sidorov D.V., Tkachev S.I., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Shelygin Yu.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with rectal cancer. Moscow, 2014. 15. (in Russian)].
3. Портной Л.М., Вятчанин О.В. Лучевая диагностика опухолей четырех локализаций (легкого, молочной железы, желудка, толстой кишки) с организационно-методических позиций практического здравоохранения Российской Федерации. Вестник рентгенологии и радиологии. 2005; 4: 4–20. [Tailor L.M., Vyatchanin O.V. Radiological diagnostics of tumors of four localizations (lung, breast, stomach, colon) from the organizational and methodological positions of practical health care in the Russian Federation. Journal of radiology and nuclear medicine. 2005; 4: 4–20. (in Russian)].
4. Kluetz P.G., Meltzer C.C., Villemagne V.L., Kinahan P.E., Chander S., Martinelli M.A., Townsend D.W. Combined PET-CT imaging in oncology: Impact on patient management. Clin Positron Imaging. 2000; 3(6): 223–230.
5. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможность МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 74–80. [Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Potential role of magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in patients with rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012; 5: 74–80. (in Russian)].
6. Meta J., Seltzer M., Schiepers C., Silverman D.H., Ariannejad M., Gambhir S.S., Phelps M.E., Valk P., Czernin J. Impact of 18F-FDG PET on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective. J Nucl Med. 2001 Apr; 42(4): 586–90.
7. Ruhlmann J., Oehr P., Biersack H.J. PET in Oncology. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2003. 11.
8. Delbeke D. Oncological application of FDG imaging. J Nucl. Med. 1999; 40(7): 1706–1716.
9. Goldberg H.I., Margulis A.R. Gastrointestinal radiology in the United States: an overview of the past 50 years. Radiology. 2000; 216(1): 1–7. doi: 10.1148/radiology.216.1.r00j1311.
10. Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren R.S., Thoeni R.F. Detection of hepatic metastases from cancer of the gastrointestinal tract by using non invasive imaging methods (US, CT, MRI imaging, PET): a meta-analysis. Ibid. 2002; 224(6): 748–756.
11. Stokkel M.P., Draisma A., Pauwels E.K. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIb: Therapy response monitoring in colorectal and lung tumours, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma and sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2001 May; 127(5): 278–85.
12. Osman M.M., Cohade C., Nakamoto Y., Marshall L.T., Leal J.P., Wahl R.L. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. J Nucl Med. 2003 Feb; 44(2): 240–3.
13. Coleman R.E. Clinical PET in oncology. Clin. Posi. Imaging. 1998; 1(2): 15–30. doi: 10.1016/S1095-0397(97)00004-6.
14. Wahl R.L., Quint L.E., Cieslak R.D., Aisen A.M., Koeppe R.A., Meyer C.R. Anatomometabolic tumor imaging: fusion of FDG PET with CT and MRI to localize foci of increased activity. J Nucl Med. 1993 Jul; 34(7): 1190–7.
15. Kostenikov N.A., Ryzhkova D.V., Stanzhevsky A.A., Tlostanova M.S., Balabanova A., Plotkin M., Sukhov V., Zaplatnikov K. Positron emission tomography. Springer-Verlag Berlin, 2013. doi: 10.1007/978-3-642-21120-1.
16. Gontier E., Fourme E., Wartski M., Blondet C., Bonardel G., Le Stanc E., Mantzarides M., Foehrenbach H., Pecking A.P., Alberini J.L. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with mefloquine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Jan; 35(1): 95–9.
17. Gauthé M., Richard-Molard M., Cacheux W., Michel P., Jouve J.L., Mity E., Alberini J.L., Lièvre A.; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. Dig Liver Dis. 2015 Jun; 47(6): 443–54. doi: 10.1016/j.dld.2015.02.005.
18. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. World J Surg Oncol. 2011 Nov 24; 9: 154. doi: 10.1186/1477-7819-9-154.
19. Maffione A.M., Lopci E., Bluemel C., Giammarile F., Herrmann K., Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Jan; 42(1): 152–63. doi: 10.1007/s00259-014-2930-4.
20. Bar-Shalom R., Yefremov N., Guralnik L., Gaitini D., Frenkel A., Kuten A., Altman H., Keidar Z., Israel O. Clinical performance of PET/CT in the evaluation of cancer: Additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med. 2003 Aug; 44(8): 1200–9.
21. Roman C.D., Martin W.H., Delbeke D. Incremental value of fusion imaging with integrated PET-CT in oncology. Clin Nucl Med 2005; 30: 470–477.
22. Cohade C., Osman M., Leal J., Wahl R.L. Direct comparison of FDG PET and PET-CT imaging in colorectal carcinoma. J Nucl Med. 2003 Nov; 44(11): 1797–803.
23. Selzner M., Hany T.F., Wildbrett P., McCormack L., Kadry Z., Clavien P.A. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? Ann Surg. 2004 Dec; 240(6): 1027–34.
24. Soyka J.D., Veit-Haibach P., Strobel K., Breitenstein S., Tschopp A., Mende K.A., Perez Lago M., Hany T.F. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: Is contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? J Nucl Med. 2008 Mar; 49(3): 354–61. doi: 10.2967/jnumed.107.048249.
25. Tateishi U., Maeda T., Morimoto T., Miyake M., Arai Y., Kim E.E. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34: 1627–1634.
26. Huebner R.H., Park K.C., Shepherd J.E., Schwimmer J., Czernin J., Phelps M.E., Gambhir S.S. A metaanalysis of the literature for whole-body FDG PET detection of colorectal cancer. J Nucl Med. 2000; 41: 1177–1189.
27. Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., Silverman D.H., Coleman R.E., Phelps M.E. A tabulated review of the literature. J Nucl Med. 2001; 42 (suppl): 9S–12S.
28. Meta J., Seltzer M., Schiepers C., Silverman D.H., Ariannejad M., Gambhir S.S., Phelps M.E., Valk P., Czernin J. Impact of 18F-FDG PET on Managing Patients with Colorectal Cancer: The Referring Physician's Perspective. J Nucl Med. 2001 Apr; 42(4): 586–90.
29. Ruers T.J., Langenhoff B.S., Neeleman N., Jager G.J., Strijk S., Wobbes T., Corstens F.H.M., Oyen W.J.G. Value of positron emission tomography with [F-18] fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: A prospective study. J Clin Oncol 2002; 20: 388–395.
30. Wiering B., Krabbe P.F., Jager G.J., Oyen W.J., Ruers T.J. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. Cancer 2005; 15(104): 2658–2670.
31. Scott A.M., Gunawardana D.H., Kelley B., Stuckey J.G., Byrne A.J., Ramshaw J.E., Fulham M.J. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: Results of a multicenter prospective study. J Nucl Med. 2008 Sep; 49(9): 1451–7. doi: 10.2967/jnumed.108.051615.
32. Strasberg S.M., Dehdashti F., Siegel B.A., Drebin J.A., Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: A prospective database study. Ann Surg 2001; 233: 320–321. doi: 10.1097/0000658-200103000-00001.
33. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Dehdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg 2004; 240: 438–447; discussion 447–450. doi: 10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
34. Wiering B., Krabbe P.F., Dekker H.M., Oyen W.J., Ruers T.J. The role of FDG-PET in the selection of patients with colorectal liver



- metastases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 771–779. doi: 10.1245/s10434-006-9013-0.
35. *Venook A.* Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10: 250–261. doi: 10.1634/theoncologist.10-4-250.
36. *Findlay M., Young H., Cunningham D., Iveson A., Cronin B., Hickish T., Pratt B., Husband J., Flower M., Ott R.* Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: Correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 700–8. doi: 10.1200/JCO.1996.14.3.700.
37. *Akhurst T., Kates T.J., Mazumdar M., Yeung H., Riedel E.R., Burt B.M., Blumgart L., Jarnagin W., Larson S.M., Fong Y.* Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1; 23(34): 8713–6. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4222
38. *Takahashi S., Kuroki Y., Nasu K., Nawano S., Konishi M., Nakagohri T., Gotohda N., Saito N., Kinoshita T.* Positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in evaluating colorectal hepatic metastasis down-staged by chemotherapy. *Anticancer Res.* 2006 Nov-Dec; 26(6C): 4705–11.
39. *Carnaghi C., Tronconi M.C., Rimassa L., Tondulli L., Zuradelli M., Rodari M., Doci R., Luttmann F., Torzilli G., Rubello D., Al-Nahhas A., Santoro A., Chiti A.* Utility of 18F-FDG PET and contrast-enhanced CT scan in the assessment of residual liver metastasis from colorectal cancer following adjuvant chemotherapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007; 10(1): 12–5.
40. *Lubezky N., Metser U., Geva R., Nakache R., Shmueli E., Klausner J.M., Even-Sapir E., Figer A., BenHaim M.* The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: Comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg.* 2007 Apr; 11(4): 472–8. doi: 10.1007/s11605-006-0032-8.
41. *Tan M.C., Linehan D.C., Hawkins W.G., Siegel B.A., Strasberg S.M.* Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. *J Gastrointest Surg.* 2007 Sep; 11(9): 1112–9. doi: 10.1007/s11605-007-0218-8.
42. *Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н.* Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 6: 5–12. [*Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N.* Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2012. 6: 5–12. (in Russian)].
43. *Anderson C., Koshy M., Staley C., Esiashvili N., Ghavidel S., Fowler Z., Fox T., Esteves F., Landry J., Godette K.* PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Sep 1; 69(1): 155–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.055.
44. *Patel D.A., Chang S.T., Goodman K.A., Quon A., Thorndyke B., Gambhir S.S., McMillan A., Loo B.W.Jr., Koong A.C.* Impact of integrated PET/CT on variability of target volume delineation in rectal cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2007 Feb; 6(1): 31–6. doi: 10.1177/153303460700600105.
45. *Moore H.G., Akhurst T., Larson S.M., Minsky B.D., Mazumdar M., Guillem J.G.* A case controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 22–28. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00337-5.
46. *Guillem J.G., Puig-La Calle J.Jr., Akhurst T., Tickoo S., Ruo L., Minsky B.D., Gollub M.J., Klimstra D.S., Mazumdar M., Paty P.B., Macapinlac H., Yeung H., Saltz L., Finn R.D., Erdi Y., Humm J., Cohen A.M., Larson S.* Colorectal Cancer 291 Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jan; 43(1): 18–24.
47. *Guillem J.G., Moore H.G., Akhurst T., Klimstra D., Ruo L., Mazumdar M., Minsky B., Saltz L., Wong W., Larson S.* Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: A means for determining long-term outcomes of rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 1–7. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.02.024.
48. *Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., Das P., Rödel C., Kuo L.J., Calvo F.A., Garcia-Aguilar J., Glynne-Jones R., Haustermans K., Mohiuddin M., Pucciarelli S., Small W.Jr., Suárez J., Theodoropoulos G., Biondo S., Beets-Tan R.G., Beets G.L.* Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010 Sep; 11(9): 835–44. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
49. *Maffione A.M., Chondrogiannis S., Capirci C., Galeotti F., Fornasiero A., Crepaldi G., Grassetto G., Rampin L., Marzola M.C., Rubello D.* Early prediction of response by 18F-FDG PET/CT during preoperative therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Oct; 40(10): 1186–94. doi: 10.1016/j.ejso.2014.06.005.
50. *Maffione A.M., Marzola M.C., Capirci C., Colletti P.M., Rubello D.* Value of 18F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol.* 2015 Jun; 204(6): 1261–8. doi: 10.2214/AJR.14.13210.
51. *Fendler W.P., Philippe Tiega D.B., Ilhan H., Paprottka P.M., Heinemann V., Jakobs T.F., Bartenstein P., Hacker M., Haug A.R.* Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2013 Aug; 54(8): 1202–8. doi: 10.2967/jnumed.112.116426.
52. *Guillem J.G., Ruby J.A., Leibold T., Akhurst T.J., Yeung H.W., Gollub M.J., Ginsberg M.S., Shia J., Suriawinata A.A., Riedel E.R., Mazumdar M., Saltz L.B., Minsky B.D., Nash G.M., Paty P.B., Temple L.K., Weiser M.R., Larson S.M.* Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg.* 2013 Aug; 258(2): 289–95. doi: 10.1097/SLA.0b013e318277b625.
53. *Maas M., Rutten I.J., Nelemans P.J., Lambregts D.M., Cappen-dijk V.C., Beets G.L., Beets-Tan R.G.* What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Aug; 38(8): 1560–71. doi: 10.1007/s00259-011-1785-1.
54. *Lu Y.Y., Chen J.H., Chien C.R., Chen W.T.L., Tsai S.C., Lin W.Y., Kao C.H.* Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28: 1039–1047.
55. *Sanli Y., Kuyumcu S., Ozkan Z.G., Kilic L., Balik E., Turkmen C., Has D., Isik G., Asoglu O., Kapran Y., Adalet I.* The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. *Ann Nucl Med.* 2012 Aug; 26(7): 551–8. doi: 10.1007/s12149-012-0609-0.
56. *Even-Sapir E., Parag Y., Lerman H., Gutman M., Levine C., Rabau M., Metser U.* Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology.* 2004; 232: 815–822.
57. *Langenhoff B.S., Oyen W.J., Jager G.J., Strijk S.P., Wobbes T., Corstens F.H., Ruers T.J.* Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 15; 20(22): 4453–8. doi: 10.1200/JCO.2002.12.134.
58. *Афанасьев С.Г., Тузиков С.А.* Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2006; 1: 49–54. [*Afanasyev S.G., Tuzikov S.A.* Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2006; 1: 49–54. (in Russian)].
59. *Lin M., Shon I.H., Wilson R., D'Amours S.K., Schlaphoff G., Lin P.* Treatment response in liver metastases following 90Y SIR-spheres: An evaluation with PET. *Hepatogastroenterology.* 2007 Apr-May; 54(75): 910–2.
60. *Wong C.Y., Salem R., Raman S., Gates V.L., Dworkin H.J.* Evaluating 90Y-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by [18F]FDG PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Jun; 29(6): 815–20. doi: 10.1007/s00259-002-0787-4.
61. *Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзоннов Е.Л.* Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 1(17): 220–231. [*Chernov V.I., Medvedev A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Choynzonov E.L.* Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 1(17): 220–231. (in Russian)].
62. *Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И.* Диагностические радиофармацевтические препараты на основе производных глюкозы в современной онкологической практике. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 2(17): 71–81. [*Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.V., Chernov V.J.* Radiopharmaceuticals based on the glucose derivatives for tumor diagnosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(2): 71–81. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-71-81.
63. *Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В.* Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018; 6(63): 41–50. [*Chernov V.I., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G.,*

Bragina O.D., Popova N.O., Goldberg A.V. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. 2018; 6(63): 41–50. (in Russian)].

64. Stasyuk E.S., Skuridin V.S., Ilina E.A., Rogov A.S., Nesterov E.A., Sadkin V.L., Larionova L.A., Varlamova N.V., Zelchan R.V. Development new radiopharmaceutical based on 5-thio-D-glucose labeled technetium-99m. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 8. VIII International Scientific Conference «Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine», 2016. 012044.

65. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Скуридин В.С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; S2: 45–47. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Skuridin V.S. Experience in developing innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Oncology Research Institute. Siberian Journal of Oncology. 2015; S2: 45–47. (in Russian)].

66. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии. Медицинская визуализация. 2016; 2: 63–66. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D. Development Radiopharmaceuticals for Nuclear Medicine in Oncology. Medical Visualization. 2016; 2: 63–66. (in Russian)].

67. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Стасюк Е.С., Тагирова Е.А., Скуридин В.С. Изучение общей острой токсичности нового радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-1-тио-D-глюкоза в эксперименте. Молекулярная медицина. 2019; 1(17): 58–64. [Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Stasyuk E.S., Tagirova E.A., Skuridin V.S. The study of the acute toxicity of new radiopharmaceuticals <sup>99m</sup>Tc-1-thio-D-glucose in the experiment. Molecular medicine. 2019; 1(17): 58–64. (in Russian)].

68. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Skuridin V. Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. AIP Publishing, 2016; 1760(1).

69. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Bragina O., Chernov V., Stasyuk E., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016; 012054.

70. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И., Стасюк Е.С., Ильина Е.А., Скуридин В.С. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-1-ТИО-6-глюкоза в эксперименте. Молекулярная медицина. 2018; 3(16): 54–57. [Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Chernov V.I., Stasyuk E.S., Ilina E.A., Skuridin V.S. The study of the functional suitability of the tumorotropic radiopharmaceutical <sup>99m</sup>Tc-1-ТИО-6-glucose in the experiment. Molecular medicine. 2018; 3(16): 54–57. (in Russian)].

71. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Bragina O., Stasyuk E., Rogov A., Ilina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 8. VIII International Scientific Conference «Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine». 2016. 012054.

72. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Гольдберг В.Е., Гольдберг А.В., Фролова И.Г. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с <sup>99m</sup>Tc-1-тио-d-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(4): 81–87. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Goldberg A.V., Frolova I.G. The first experience of using <sup>99m</sup>Tc-1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(4): 81–87. (in Russian)]. Doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.

Поступила/Received 12.04.19  
Принята в печать/Accepted 6.06.19

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чернов Владимир Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-код: 6301-3612.

**Гончарова Наталья Михайловна**, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

**Гольдберг Виктор Евгеньевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 7005773126. ORCID: 0000-0003-4753-5283. SPIN-код: 7587-0560.

**Дудникова Екатерина Александровна**, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

**Зельчан Роман Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781. SPIN-код: 2255-5282.

**Медведева Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625. SPIN-код: 9110-1730.

**Синилкин Иван Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474. Researcher ID (WOS): C-92822012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

**Брагина Ольга Владимировна**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: runggis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

**Августинovich Александра Владимировна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: aov862@yandex.ru. SPIN-код: 2952-6119

**Гольдберг Алексей Викторович**, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4415-0138. AuthorID (РИНЦ): 798797.

**Ермоленко Роман Владимирович**, аспирант отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

**Попова Наталья Олеговна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029.

**Симолина Елена Ивановна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-0549.

**Высоцкая Виталина Васильевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6636-7192.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir I. Chernov**, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

**Natalia M. Goncharova**, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Viktor E. Goldberg**, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Ekaterina A. Dudnikova**, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Roman V. Zelchan**, MD, PhD, Radiologist, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

**Anna A. Medvedeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

**Ivan G. Sinilkin**, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-9282-2012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

**Olga D. Bragina**, MD, PhD, Junior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

**Alexandra V. Avgustinovich**, MD, PhD, Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Alexey V. Goldberg**, MD, Junior Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). SPIN-код: 4415-0138. AuthorID (РИНЦ): 798797. E-mail: agoldyyy@gmail.com.

**Roman V. Ermolenko**, MD, Postgraduate, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Natalia O. Popova**, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Elena I. Simolina**, MD, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Vitalina V. Vysotskaya**, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*