

Н.А. Мещерякова, М.М. Давыдов, М.Б. Долгушин, Т.Н. Борисова, М.С. Ардзинба, П.В. Кочергин
ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ФДГ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С III–IV СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

Реферат

Цель: Оптимизация оценки эффективности лекарственного лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Материал и методы: В проспективное исследование включено 33 пациента с диссеминированным НМРЛ и с местнораспространенным процессом, которым невозможно было провести химиолучевое лечение. Всем больным выполнена ПЭТ/КТ на этапе стадирования, после первого курса химиотерапии (ХТ) и после завершения 4 курсов ХТ.

Результаты: Оценивались результаты лечения критериям по двух типов. У пациентов с прогрессированием заболевания по критерию RECIST 1.1 выявлено метаболическое прогрессирование (3 пациента – 9,1 %). В группе пациентов со стабилизацией заболевания (14 человек – 42,4 %) представлены три типа метаболического ответа: у 3 (9,1 %) пациентов – метаболическое прогрессирование, у 2 (6,1 %) пациентов – метаболическая стабилизация, у 9 (27,2 %) – частичный метаболический ответ. Группа пациентов с частичным ответом по анатомическим характеристикам (16 пациентов – 48,5 %) представлена двумя вариантами метаболического ответа: у 14 (42,4 %) отмечается частичный метаболический ответ, у двух (6,1 %) – полный метаболический ответ. Следует указать, что практически у всех пациентов с частичным ответом и прогрессированием заболевания (15 пациентов из 19 – 78,9 %) результат лечения после 4 курсов химиотерапии по критериям RECIST 1.1 соответствовал таковому по критериям PERCIST 1.0 после первого курса химиотерапии.

Заключение: Критерии PERCIST 1.0, основанные на данных ПЭТ, уже после первого курса химиотерапии позволяют прогнозировать результат лечения.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, немелкоклеточный рак легкого, оценка эффективности химиотерапии, PERCIST 1.0., RECIST 1.1

Введение

В большинстве развитых стран рак легкого является самой распространенной формой опухоли у мужчин и основной причиной смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Основными методами лечения больных неоперабельными формами немелкоклеточного рака легкого являются химиотерапия и лучевая терапия. В связи с этим наиболее важной задачей лучевой диагностики является точность и своевременность в оценке эффективности проводимой терапии для принятия решения о продолжении лечения, его изменения или прекращения.

Основным методом оценки эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является анатомический анализ опухолевых очагов по данным компьютерной томографии (КТ). Критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии оценки ответа при солидных опухолях), созданные в 2000 г. и пересмотренные в 2009 г. (версия 1.1), являются «золотым стандартом» оценки эффективности лечения методом КТ [2]. С распространением метода позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), появилась возможность изучать динамику изменений стандартизованного уровня захвата радиофармпрепарата (SUV – standardized uptake value), отображающего биологическую активность опухолевой ткани. В 2009 г. R.Wahl предложил ввести критерии PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) как новый метод оценки эффективности лечения путем анализа метаболических изменений опухолевой ткани [3].

Цель исследования – оптимизация оценки эффективности лекарственного лечения больных немелкоклеточным раком легкого за счет внедрения комплексной методики с использованием критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 33 больных, страдающих НМРЛ с III–IV стадией болезни: пациенты с распространенностью $T_{1a-4}N_{x-3}M_{0-1b}$ и один пациент, у которого через два года после радикального хирургического лечения было выявлено прогрессирование. Все пациенты мужского пола, средний возраст составил 60,8 лет. Пациенты получали лекарственное лечение – четыре курса химиотерапии (ХТ) в режиме паклитаксел (175 мг/м²) и карбоплатин (AUC 5).

Всем пациентам выполнялась ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) на аппарате Siemens Biograph mCT. Исследования выполнялись натощак (не менее 6 ч голодания), с водной нагрузкой (не менее 0,5 л воды). Активность вводилась в зависимости от массы тела пациента – 5 МБк на 1 кг массы тела. Сканирование проводилось через 60 мин после введения РФП. Продолжительность каждого ПЭТ-исследования с ¹⁸F-ФДГ составляла 3 мин на одну «кровать», всего в среднем – 24–30 мин. ПЭТ/КТ-исследование выполнялось на трех этапах: до лечения для первичного стадирования и выбора целевых очагов, после первого курса химиотерапии для ранней оценки эффективности лечения и по окончании лечения, т.е. после четырех курсов химиотерапии. Полученные диагностические данные были проанализированы двумя специалистами независимо друг от друга.

Таргетные очаги были выбраны в соответствии со стандартами используемых для оценки эффективности лечения критериев [3, 4]. Количественная оценка эффективности лечения проводилась на основании критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0 (табл. 1 и 2). Сравнительный анализ оценки эффективности лечения проводился по критериям двух типов. Для оценки ответа на лечение по критериям RECIST 1.1 измерялись наибольшие поперечные размеры таргетных очагов (наименьшие – при оценке лимфатических уз-

лов) в аксиальной проекции. Для оценки ответа на лечение по критериям PERCIST 1.0 использовалось наибольшее («пиковое») значение нормализованного на мышечную массу тела стандартизованного показателя поглощения SUV (standardized uptake value) – SUL (lean body mass-normalized SUV) peak. Измерения SUL проводились в области интереса (ROI-region of interest) диаметром 12 мм, которые затем сравнивались с референсным значением уровня поглощения препарата в печени.

Таблица 1

Количественный анализ таргетных очагов по критериям RECIST 1.1

Ответ на терапию	Критерии ответа
Полный ответ (CR – Complete Response)	Исчезновение всех таргетных очагов или лимфатических узлов более 10 мм в наименьшем измерении
Частичный ответ (PR – Partial Response)	Уменьшение на 30 % и более суммы наибольших диаметров таргетных очагов
Прогрессирование заболевания (PD – Progressive Disease)	Увеличение на 20 % и более суммы наибольших диаметров таргетных очагов (в сравнении с наименьшей) с абсолютным увеличением на 5 мм и более; появление новых очагов
Стабилизация заболевания (SD – Stable Disease)	Ничего из перечисленного

Таблица 2

Количественный анализ таргетных очагов по критериям PERCIST 1.0

Ответ на терапию	Критерии ответа
Полный метаболический ответ (CMR – Complete Metabolic Response)	Исчезновение всех метаболически активных образований
Частичный метаболический ответ (PMR – Partial Metabolic Response)	Уменьшение на 30 % (0,8 единиц) и более «пикового» значения SUL между наиболее активным очагом до и после лечения
Метаболическое прогрессирование заболевания (PMD – Progressive Metabolic Disease)	Увеличение на 30 % (0,8 единиц) и более «пикового» значения SUL или появление новых очагов
Метаболическая стабилизация заболевания (SMD – Stable Metabolic Disease)	Ничего из перечисленного

Результаты

После первого курса химиотерапии были достигнуты следующие результаты по критериям RECIST 1.1: у 32 (97 %) пациентов – стабилизация опухолевого процесса, у одного (3 %) – частичный ответ. У одного (3 %) пациента с частичным ответом по критериям RECIST 1.1 после первого курса химиотерапии был также достигнут частичный метаболический ответ по критериям PERCIST 1.0. Группа пациентов (97 %) со стабилизацией заболевания по критериям RECIST 1.1 разделилась на следующие подгруппы в соответствии с метаболическим ответом по данным ПЭТ: у 15 (45,5 %) пациентов достигнута метаболическая стабилизация, у 15 (45,5 %) – частичный метаболический ответ, у двух (6 %) – метаболическое прогрессирование в виде появления новых метаболически активных очагов в костях. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительные данные оценки эффективности химиотерапии после первого курса лечения (n = 33)

Параметры	RECIST 1.1 n (%)	PERCIST 1.0 n (%)
Частичный ответ	1 (3 %)	16 (48,5 %)
Стабилизация	32 (97 %)	15 (45,5 %)
Прогрессирование	–	2 (6 %)

После четырех курсов химиотерапии результаты лечения были оценены повторно по данным ПЭТ/КТ. По критериям RECIST 1.1 результаты лечения были представлены следующим образом: стабилизация заболевания сохранилась у 14 (42,4 %) пациентов, частичный ответ – у 16 (48,5 %) пациентов, у 3 (9,1 %) отмечено прогрессирование заболевания. Стоит обратить внимание, что практически у всех пациентов с частичным ответом и прогрессированием заболевания (15 пациентов из 19 – 78,9 %) результат лечения после 4 курсов химиотерапии по критериям RECIST 1.1 соответствовал таковому по критериям PERCIST 1.0 после первого курса химиотерапии.

По критериям PERCIST 1.0 после окончания лечения отмечаются следующие результаты: полный метаболический ответ достигнут у двух пациентов (6,1 %), частичный метаболический ответ – у 23 (69,7 %), метаболическая стабилизация – у 2 (6,1 %) пациентов, метаболическое прогрессирование – у 6 (18,1 %) пациентов.

Оценивая результаты лечения по критериям двух типов, у пациентов с прогрессированием заболевания по критериям RECIST 1.1 было выявлено метаболическое прогрессирование (3 пациента – 9,1 %). В группе пациентов со стабилизацией заболевания (14 человек – 42,4 %) представлены три типа метаболического ответа: у 3 (9,1 %) пациентов – метаболическое прогрессирование, у 2 (6,1 %) пациентов – метаболическая стабилизация, у 9 (27,2 %) – частичный метаболический ответ. Группа пациентов с частичным ответом по анатомическим характеристикам (16 пациентов – 48,5 %) представлена двумя вариантами метаболического ответа: у 14 (42,4 %) отмечается частичный метаболический ответ, у двух (6,1 %) – полный метаболический ответ. Сравнительные данные о результатах лечения представлены в табл. 4.

Таблица 4

Сравнительные данные в оценке результатов лекарственного лечения больных НМРЛ по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0 (n = 33)

RECIST 1.1							
Частичный ответ		Стабилизация		Прогрессирование			
n (абс.)	n (отн.)	n (абс.)	n (отн.)	n (абс.)	n (отн.)		
16	48,5 %	14	42,4 %	3	9,1 %		
PERCIST 1.0							
Полный ответ		Частичный метаболический ответ		Метаболическая стабилизация		Метаболическое прогрессирование	
n (абс.)	n (отн.)	n (абс.)	n (отн.)	n (абс.)	n (отн.)	n (абс.)	n (отн.)
2	6,1 %	23	69,7 %	2	6,1 %	6	18,1 %

В качестве иллюстрации представляем клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент С. 54 лет. Диагноз: плоскоклеточный рак нижней доли левого легкого. По данным ПЭТ/КТ-исследования от 12.03.15 констатировано наличие опухоли в корне левого легкого с обтурацией просвета нижнедолевого бронха, промежуточного бронха, с вовлечением нижнедолевой артерии и нижней легочной вены слева (до 59 мм в наибольшем измерении). Выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов средостения с обеих сторон (до 28 мм в наименьшем измерении) и надключичных областей (не более 13 мм в наименьшем измерении). Установлена стадия: T₄N₃M₀ (ШВ). Пациенту проведено 4 курса химиотерапии по схеме карбоплатин (AUC 5)+паклитаксел (175 мг/м²). Таргетными очагами были выбраны первичная опухоль в корне левого легкого (рис. 1) и конгломерат паратрахеальных лимфатических узлов справа (рис. 2).

Сумма диаметров таргетных очагов до лечения составила 87 мм, после первого курса химиотерапии –

81 мм, после окончания лечения – 74 мм. Наиболее «активным» очагом являлась первичная опухоль: значение SUL до лечения составило 8,25, после первого курса ХТ – 4,44, после окончания лечения – 3,93.

При процентном расчете отмечается уменьшение суммы диаметров после первого курса химиотерапии на 7 %, после окончания лечения – на 15 %, т.е. стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1.

Метаболическая активность опухоли уменьшилась на 47 % после первого курса химиотерапии и на 53 % после окончания лечения. Достигнут частичный метаболический ответ. Оценка эффективности лечения представлена в табл. 5.

На табл. 5 наглядно показано различие в изменениях размеров опухоли и выраженности ее метаболической активности. С сохранением практически неизменных наибольших диаметров таргетных очагов в процессе терапии отмечается достижение частичного метаболического ответа с уменьшением метаболической активности опухоли более чем на 50 % по сравнению с исходной.



Рис. 1. Пациент С., таргетный очаг №1, совмещенные ПЭТ/КТ-изображения с ¹⁸F-ФДГ в аксиальной проекции. (а) до лечения: на фоне ателектазированной ткани нижней доли в корне левого легкого определяется массивное объемное образование до 59 мм в наибольшем измерении с патологической метаболической активностью РФП. (б) После первого курса химиотерапии отмечается уменьшение размеров опухолевого узла до 54 мм в наибольшем измерении, со снижением метаболической активности в нем. (в) После 4 курсов химиотерапии опухолевый узел сократился до 47 мм, метаболическая активность также уменьшилась

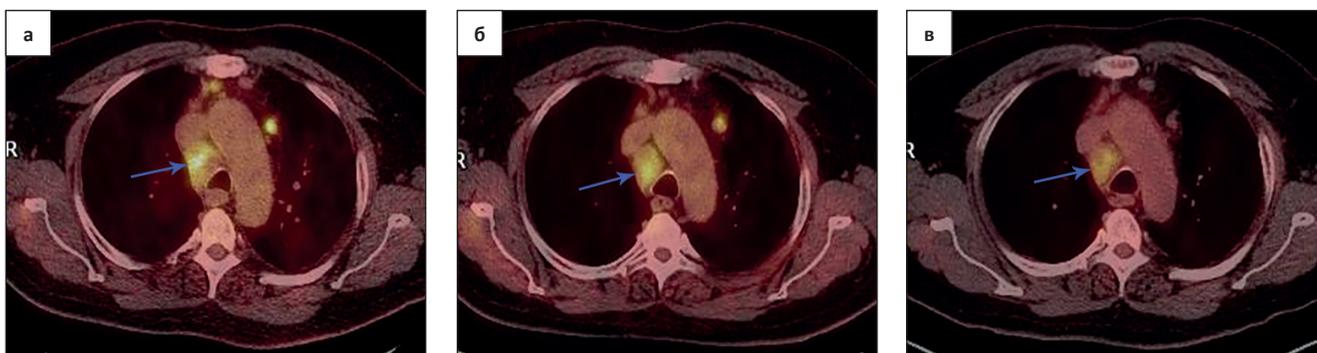


Рис. 2. Пациент С., таргетный очаг № 2, совмещенные ПЭТ/КТ-изображения с ¹⁸F-ФДГ в аксиальной проекции. (а) До начала лечения паратрахеально справа определяется конгломерат лимфатических узлов до 28 мм в наименьшем измерении. (б) После первого курса химиотерапии и после окончания 4 курсов химиотерапии (в) конгломерат сохраняется без существенной динамики размеров – до 27 мм в наименьшем измерении, при этом отмечается снижение в нем метаболической активности

Таблица 5

Оценка эффективности лечения НМРЛ у пациента С. 54 лет

Дата	SDL Сумма диаметров очагов	RECIST 1.1	Ответ	SULpeak Уровень включения РФП	PERCIST 1.0	Ответ
12.03.15	87 мм	100 %	-	8,25	100 %	
31.03.15	81 мм	-7 % (97 %)	Стабилизация заболевания	4,44	- 47 % (53 %)	Частичный метаболич. ответ
15.06.15	74 мм	-15 % (85 %)	Стабилизация заболевания	3,93	- 53 % (47 %)	Частичный метаболич. ответ

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод: критерии PERCIST 1.0, основанные на данных ПЭТ, уже после первого курса химиотерапии позволяют прогнозировать результат лечения.

Критерий RECIST по-прежнему остается «золотым стандартом» оценки эффективности лечения, однако сочетание данных одновременного использования критериев RECIST и PERCIST позволяет клиницисту получить больше информации и в более ранние сроки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 127. P. 2893–2917.
2. Tirkes T., Hollar M.A., Tann A. et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria // *RadioGraphics*. 2013. Vol. 33. P. 1323–1341.
3. Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y. et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors // *J. Nucl. Med.* 2009. Vol. 50. Suppl 1. P. 122S–50S.
4. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer*. 2009. Vol. 45 (2). P. 228–247.
5. World Health Organization. WHO Handbook For Reporting Results of Cancer Treatment. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
6. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. Vol. 92. № 3. P. 205–216.
7. Lee D.H., Kim S.K., Lee H.Y. et al. Early prediction of response to first-line therapy using integrated ¹⁸F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2009. Vol. 4. P. 816–821.
8. Skoura E., Datseris I.E., Platis I. et al. Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer*. 2012. Vol. 13. P. 181–187.

Chemotherapy Efficacy Assessment by ¹⁸F-FDG PET/CT in III–IV Stages of Non-Small Cell Lung Cancer

N.A. Meshcheryakova, M.M. Davydov, M.B. Dolgushin, T.N. Borisova, M.S. Ardzinba, P.V. Kochergin

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

Abstract

Purpose: Optimization of treatment efficacy assessment in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients by RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria.

Material and methods: 33 patients were included in prospective study. PET/CT was performed before treatment, after first cycle of chemotherapy and at the end of treatment.

Results: The progression of disease by metabolic and anatomic criteria was confirmed in 3 patients (9.1 %). In group with stable disease by RECIST 1.1 criteria (42.4 %) three types of metabolic response were performed: metabolic progression (9.1 %), stable metabolic disease (6.1 %), partial metabolic response (27.2 %). Group of patients with partial response by RECIST 1.1 criteria (48.5 %) was performed in two types of metabolic response: partial metabolic response (42.4 %) and complete metabolic response (6.1 %). Almost in all cases with partial response and disease progression (78.9 %) anatomic results after the 4 cycles of chemotherapy corresponded to the first assessment (after the first cycle) by PERCIST 1.0 criteria.

Conclusion: Assessment of metabolic response offers early efficacy prognosis.

Key words: PET/CT, non-small cell lung cancer, treatment efficacy assessment, PERCIST 1.0., RECIST 1.1