

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА**

На правах рукописи

СТРУТЫНСКИЙ ВЛАДИСЛАВ АНДРЕЕВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ
ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИЕЙ С ¹⁸F-ФДГ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ
РАКОМ ЛЕГКОГО С АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ EGFR**

3.1.25. Лучевая диагностика

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.Е. Сеницын**

Москва – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ФДГ И ДРУГИХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТА ХИМИОТЕРАПИИ, ЛУЧЕВОЙ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, В ТОМ ЧИСЛЕ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ EGFR (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 13 |
| 1.1. Общие представления об эффективности таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутациями в гене EGFR..... | 13 |
| 1.2. Оценка эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с НМРЛ с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ и других методов лучевой диагностики | 18 |
| 1.3. Оценка эффективности таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ..... | 31 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 44 |
| 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов..... | 44 |
| 2.2. Методы исследования..... | 48 |
| 2.2.1. Дизайн исследования..... | 48 |
| 2.2.2. Исследование ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ..... | 50 |
| 2.2.3. Методы статистической обработки результатов исследования..... | 53 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДА ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ФДГ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НА РАННЕЙ СТАДИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НМРЛ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ EGFR ДАЛЬНЕЙШЕГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ | 54 |
| 3.1. Прогностические возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ в оценке ответа на противоопухолевое лечение у пациентов с НМРЛ | 54 |
| 3.1.1. Оценка ответа опухоли на лечение при первом контрольном исследовании..... | 54 |
| 3.1.2. Оценка прогностической значимости ранних изменений показателей ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ в определении дальнейшего ответа опухоли на противоопухолевое лечение..... | 57 |
| 3.1.3. Оценка прогностической значимости ранних изменений показателей ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ в определении дальнейшего ответа регионарных лимфатических узлов на противоопухолевое лечение | 76 |

| | |
|--|------------|
| 3.2. Сравнительная оценка возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и обновленных критериев диагностики в прогнозировании на ранней стадии лечения дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на различные варианты таргетной терапии | 94 |
| 3.2.1. Оценка ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на ХТ и ЛТ у пациентов с НМРЛ контрольной группы | 94 |
| 3.2.2. Оценка ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на монотерапию ИТК у пациентов с НМРЛ мутацией в гене EGFR 1-й группы..... | 104 |
| 3.2.3. Оценка ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на комбинированную терапию ИТК в сочетании с бевацизумабом, ХТ или ЛТ у пациентов 2-й группы с НМРЛ и мутацией в гене EGFR..... | 109 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 117 |
| ВЫВОДЫ..... | 129 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 132 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 134 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 135 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Рак легкого является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований [14, 21, 42], причем на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится около 85% всех случаев заболевания. Ежегодно в мире регистрируется более двух миллионов новых случаев рака легкого. В России заболеваемость раком легкого составляет 63,6 на 100 тыс. населения для мужчин и 7,0 на 100 тыс. населения для женщин. По распространенности и смертности рак легкого у мужчин занимает первое место среди других злокачественных опухолей и пятое место у женщин [14, 48]. По данным НМИЦ радиологии Минздрава России за последние 10 лет заболеваемость раком легкого увеличилась в среднем на 6,2%, особенно среди женщин – на 28,9% [48], что может быть обусловлено как ростом количества заболевших, так и улучшением качества диагностики этого заболевания.

Высокая заболеваемость и смертность рака легкого подчеркивает актуальность разработки более информативных методов ранней диагностики и оценки эффекта лечения этого заболевания [21, 42].

Поскольку около 70% случаев НМРЛ диагностируется на поздних неоперабельных III–IV стадиях заболевания [1, 29, 42], значительному числу этих больных показано только противоопухолевое лекарственное или лучевое лечение. Причем в последнее время широкое применение у части больных НМРЛ с наличием активирующих мутаций в гене EGFR получила молекулярно-направленная таргетная терапия, которая позволяет улучшить результаты противоопухолевого лечения у этих больных по сравнению с традиционной химиотерапией (ХТ) [3, 41, 54-56, 95, 154].

Согласно рекомендациям American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2021) у больных с мутациями в гене EGFR в качестве терапии первой или второй линии показано применение как монотерапии ингибиторами

тирозинкиназной активности (ИТК) рецепторов EGFR (гефитиниб, эрлотиниб и др.), так и комбинации этих препаратов с гуманизированным моноклональным антителом бевацизумабом, блокирующим избыточную продукцию эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего процесс неоангиогенеза опухоли [45, 69, 119, 124, 148], или с современными химиотерапевтическими препаратами. [37, 81, 93, 114, 123, 152]. В нескольких сравнительных клинических исследованиях было показано, что комбинированная терапия по сравнению с таргетной монотерапией, как минимум, отличается более высоким показателем выживаемости больных без прогрессирования заболевания (ВБП) [2, 83, 117, 119, 151, 172].

Важнейшей проблемой таргетной терапии является выбор метода ранней диагностики эффекта противоопухолевого лечения. К числу наиболее распространенных в клинической практике неинвазивных методов диагностики и оценки эффекта противоопухолевой терапии, основанных на измерении анатомических параметров опухоли, относятся КТ, МСКТ и МРТ, которые позволяют получить высококачественные изображения, как самой опухоли, так и регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов [28]. Тем не менее, использование этих методов для оценки результатов противоопухолевой терапии имеет ряд существенных недостатков, связанных с относительно медленной реакцией анатомических параметров опухоли на противоопухолевое лечение, невозможностью надежно дифференцировать опухолевую ткань от очагов воспаления или фиброза [57], а также с ограничением размеров целевых структур, пригодных для исследования [29, 50].

В последние годы получил распространение один из наиболее информативных методов лучевой диагностики НМРЛ и оценки ответа опухоли на противоопухолевое лечение – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с радиофармпрепаратом ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) [1, 12,

26, 29-32, 38, 122, 140, 176, 183]. Метод основан на измерении количественных анатомических характеристик опухоли согласно критериям RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors) и оценке метаболической активности солидных опухолей по критериям PERCIST 1.0 (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors), отражающим изменение степени поглощения опухолью ^{18}F -ФДГ на фоне лечения. [12, 29, 57, 82, 144, 173, 176]. Использование последних критериев позволяет существенно повысить информативность ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ в связи с тем, что метаболический ответ опухоли на лечение значительно опережает изменение анатомических параметров, что позволяет прогнозировать результаты лечения даже на начальных стадиях противоопухолевой терапии [24, 29, 64, 82, 106, 110, 113, 122, 128, 144, 178].

В настоящее время метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко используется для диагностики НМРЛ, определения стадии заболевания, диагностики поражения регионарных лимфатических узлов и выявления отдаленных метастазов, а также для более точной оценки эффективности химиотерапии и лучевого лечения этих больных [5, 29-31, 38, 82, 89, 93].

В литературе опубликовано сравнительно небольшое количество работ зарубежных авторов, посвященных изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности таргетной монотерапии ИТК у больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR, в которых также подтверждена высокая информативность критериев PERCIST 1.0 и метаболических показателей SUVmax, SUVmean, SUVpeak для прогнозирования ответа опухоли на лечение [80, 92, 97, 127, 135, 175, 183]. В то же время, ни в одном из этих исследований не изучались возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в сравнительной оценке эффекта различных вариантов таргетной терапии, в том числе комбинированного лечения ИТК в сочетании с бевацизумабом, ХТ или ЛТ.

Между тем, вопрос о прогностическом значении изменений метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и возможности

прогнозировать отдаленные результаты таргетной терапии ИТК на основании данных, полученных на ранних стадиях лечения, нельзя считать окончательно решенным. До сих пор отсутствуют единые представления о пороговом значении изменений SUVmax, которые могут использоваться для достоверного прогноза дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на лечение, а также об оптимальных сроках проведения первого контрольного исследования после начала лечения [183].

На раннем этапе лечения прогностически значимые изменения SUV, соответствующие классическим метаболическим критериям PERCIST 1.0 ($\geq 30\%$ по сравнению с исходными данными) выявляются не более чем у 50-55% больных НМРЛ, что ограничивает возможность прогнозирования с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ дальнейшего ответа опухоли на лечение у значительной части больных.

Наконец, в отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные целенаправленному изучению прогностического значения ранних изменений показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR, получающих лечение ИТК.

Цель исследования

Изучение возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) с использованием критериев RECIST 1.1 и изменений метаболических показателей SUVmax и SUVmean в прогнозировании ответа опухоли на различные варианты таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и мутацией в гене EGFR.

Задачи исследования:

1. Сравнить диагностическое значение анатомических и метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке ответа опухоли на лечение у больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене EGFR и оценить возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании ответа

регионарных лимфатических узлов на противоопухолевую терапию и определить пороговые значения изменений метаболических показателей, позволяющих разработать обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа лимфатических узлов на лечение.

2. Определить на ранней стадии лечения больных НМРЛ прогностическое значение изменений метаболической активности опухоли, выявленных с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, и на этой основе разработать обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение.

3. Сравнить информативность метаболических критериев PERCIST 1.0 и разработанных обновленных критериев диагностики в прогнозировании на ранней стадии противоопухолевого лечения дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на длительную таргетную монотерапию ингибиторами тирозинкиназы у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

4. Сравнить способность метаболических критериев PERCIST 1.0 и разработанных обновленных критериев индивидуального прогноза оценивать ответ опухоли и регионарных лимфатических узлов на комбинированную таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, химио- или лучевой терапией у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR на основе длительного наблюдения за динамикой показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ разработаны более информативные обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на противоопухолевую терапию, базирующиеся на анализе широкого спектра изменений метаболических показателей, включая умеренные отклонения

SUVmax и/или SUVmean, соответствующие классическим критериям стабилизации заболевания, что позволяет на раннем этапе лечения выделить группу больных с повышенным риском дальнейшего прогрессирования заболевания или высоким шансом частичного ответа на лечение на протяжении 12 месяцев терапии.

Впервые с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR проведено сравнение эффекта комбинированной терапии ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, химио- или лучевой терапией и таргетной монотерапией и показаны преимущества разработанных обновленных критериев индивидуального прогноза заболевания перед классическими метаболическими критериями PERCIST 1.0. в оценке результатов такого сравнения.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования получены данные о высокой эффективности использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в анализе ранних изменений метаболических показателей SUVmax и/или SUVmean и оценке результатов противоопухолевой терапии у больных НМРЛ, в том числе у пациентов с активирующей мутацией в гене EGFR.

На основании результатов 12-месячного наблюдения за динамикой показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 55 пациентов с НМРЛ разработаны обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение, основанные на более детальном анализе выявленной при первом контрольном исследовании динамики метаболической активности опухолевых очагов и регионарных лимфатических узлов, в том числе умеренных изменений SUVmax и/или SUVmean, соответствующих классическим критериям стабилизации заболевания, что позволяет на раннем этапе лечения выделить группу больных с повышенным риском

прогрессирования заболевания или с высоким шансом частичного ответа на лечение.

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и анализ обновленных прогностических критериев у больных НМРЛ с активирующей мутацией в гене EGFR, позволили продемонстрировать значительно более высокую эффективность комбинированной таргетной терапии (ИТК в сочетании с приемом бевацизумаба, химиотерапией или лучевым лечением) по сравнению с монотерапией ИТК первого поколения и ХТ в сочетании с приемом бевацизумаба или ЛТ у пациентов контрольной группы.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику может способствовать повышению эффективности наиболее рационального подбора противоопухолевой терапии и оценки результатов лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого и мутацией в гене EGFR возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании на раннем этапе таргетной терапии у 80-85% больных дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на лечение существенно возрастают при использовании разработанных обновленных критериев индивидуального прогноза заболевания, которые, в отличие от классических критериев PERCIST 1.0, основаны на анализе более широкого спектра изменений метаболических показателей, отличаются более высокой прогностической значимостью и ассоциированы с уровнем выживаемости больных без прогрессирования на протяжении 12 месяцев лечения.

2. У больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене EGFR использование на ранней стадии лечения разработанных обновленных критериев индивидуального прогноза заболевания позволило с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ впервые подтвердить более высокую эффективность комбинированной терапии ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с

бевацизумабом, химио- или лучевой терапией, которая в отличие от данных, полученных при использовании метаболических критериев PERCIST 1.0, характеризуется не только значительно более низкой по сравнению с таргетной монотерапией частотой метаболического прогрессирования, но и более высоким шансом частичного ответа на лечение на протяжении 12 месяцев от начала терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой сравнительное ретроспективное открытое исследование, выполненное с использованием клинических, инструментальных и статистических методов. Методология исследования включала анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной тематике исследования, освоение методики КТ, ПЭТ и совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, сравнительный количественный анализ результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 139 пациентов с НМРЛ, в том числе у 98 больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR, и статистическую обработку полученных данных.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором самостоятельно обоснована актуальность темы диссертации, разработаны цель, задачи и дизайн исследования, осуществлен сбор материала, анализ, интерпретация и обобщение полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, написана диссертация и статьи.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы Медицинского научно-образовательного института Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова и отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии Института Ядерной Медицины АО «Медицина» в г. Химки. Основные положения диссертации используются в

учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины МНОИ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2023), Международном научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» (Москва, 2023), XV Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2024 (Санкт-Петербург, 2024), Общероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная онкология: из центра в регионы - IV» (Курск, 2024), XVIII Всероссийском национальном конгрессе «Радиология 2024» (Москва, 2024).

Апробация кандидатской диссертации состоялась 13 декабря 2024 г. .. на заседании кафедры лучевой диагностики ФФМ МНОИ ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова. Работа рекомендована к защите

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 190 источников, из них 61 – отечественных и 129 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ФДГ И ДРУГИХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТА ХИМИОТЕРАПИИ, ЛУЧЕВОЙ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, В ТОМ ЧИСЛЕ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ EGFR (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие представления об эффективности таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутациями в гене EGFR

Рак легкого является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований [1, 14, 21, 42], причем на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится около 85% всех случаев заболевания.

Хотя хирургический метод является основным методом лечения рака легкого [39, 42, 51, 70, 155], значительному числу больных НМРЛ показано химиотерапевтическое, лучевое и/или таргетное лечение, которые используются как перед проведением хирургической операции («неoadьювантная терапия»), так и после нее («адьювантная терапия»).

В последние годы повышение эффективности противоопухолевого лечения больных НМРЛ связывают с внедрением в клиническую практику таргетной терапии [3, 41, 54-56, 95, 154], обеспечивающей целенаправленное лекарственное ингибирование патологического функционирования трансмембранных рецепторов (EGFR, VEGF, ALK, ROS-1, BRAF и других), мутация которых приводит к гиперактивации и запуску нескольких сигнальных путей, «...инициирующих процессы патологической пролиферации, подавления апоптоза, стимуляции ангиогенеза и метастазирования опухолевых клеток» [44].

Драйверные мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor) встречаются у 40-50% больных НМРЛ азиатской и у 10-15% - популяции, преимущественно у некурящих пациентов с аденокарциномой легкого [53, 71, 125].

Мутации в гене EGFR у больных НМРЛ приводят к гиперактивации тирозинкиназного пути опухолевой клетки, способствуя ее усиленной пролиферации, подавлению апоптоза злокачественных клеток и склонности к метастазированию [33, 43, 154], что и явилось основанием для широкого применения у пациентов с НМРЛ с активирующей мутацией в гене EGFR ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, кризотиниба, осимертиниба и других [3, 9, 16, 42, 132, 164, 169, 182].

Наиболее частыми мутациями гена EGFR, чувствительными к терапии ИТК, являются делеции в 19 экзоне и (в меньшей степени) точечные мутации в 21 экзоне (L858R), тогда как мутация в T790M в 20 экзоне гена EGFR может сопровождаться развитием резистентности к лечению препаратами ИТК первого и второго поколения (гефитинибом, эрлотинибом или афатинибом) [43, 109, 134, 153]

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, АОР и РОКО (2022) таргетная терапия ИТК показана всем больным НМРЛ с драйверными мутациями в гене EGFR [16, 32]. Лечение рекомендуется проводить непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования опухолевого процесса и принятия решения о коррекции молекулярно-направленной терапии или назначении комбинации таргетного лечения с лучевой или химиотерапией. Обследование с целью контроля эффективности лечения рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес. или по клиническим показаниям [32].

В нескольких крупных клинических исследованиях (IPASS, NEJ002, WJTOG 3405, EURTAC, OPTIMAL и других) было доказано, что применение монотерапии гефитинибом или эрлотинибом у больных НМРЛ с драйверными мутациями EGFR по сравнению с традиционной ХТ сопровождается более высокой частотой объективного ответа (ЧОО), выживаемостью без прогрессирования (ВБП), более благоприятным

профилем токсичности и лучшими показателями качества жизни [101, 107, 133, 149, 151, 168, 186, 190].

Правда, у половины больных НМРЛ с активирующими мутациями EGFR относительно длительная терапия ИТК первого и второго поколения (8-12 месяцев) может сопровождаться снижением эффективности лечения и возникновением прогрессирования заболевания, что свидетельствует о развитии приобретенной (вторичной) резистентности к лечению ИТК, в большинстве случаев обусловленной возникновением вторичной мутации T790M в 20-м экзоне гена EGFR [43]. По данным многоцентрового клинического исследования FLAURA преодолеть эффект вторичной резистентности к лечению ИТК возможно при назначении ИТК третьего поколения осимертиниба или комбинированной таргетной терапии [33, 76, 77, 146, 165, 166].

Вторым вариантом таргетной терапии у больных НМРЛ является применение **моноклональных антител**, в том числе блокирующих эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial cell growth factor — VEGF) [124], который связываясь с эндотелиальными рецепторами VEGFR, стимулирует рост кровеносных сосудов опухоли и способствует неограниченному росту злокачественных клеток, их пролиферации и ингибированию апоптоза [45, 67, 69, 78, 148].

По данным нескольких крупных клинических исследований включение в состав комплексного химиотерапевтического лечения больных НМРЛ химерных моноклональных антител – бевацизумаба, ранибизумаба, цетуксимаба и других – блокирующих рецепторы VEGF и/или EGFR, сопровождается статистически значимым увеличением ВП, ОБ и ЧОО по сравнению с традиционной ХТ [83, 117, 119, 141, 147, 172]. Применение бевацизумаба в сочетании с ХТ было одобрено FDA для лечения больных ШВ–IV стадий НМРЛ в качестве терапии первой линии.

Еще одним из перспективных направлений таргетной терапии больных НМРЛ является применение так называемых ингибиторов «контрольных точек» иммунного ответа – моноклональных антител, блокирующих рецептор PD-1 опухолевой клетки и его лиганд PD-L1, контролирующих Т-клеточный иммунный ответ. Применение анти-PD-1-антител (ниволумаба и пембролизумаба) сопровождается активацией опухолеспецифических Т-лимфоцитов, что значительно повышает эффективность противоопухолевой терапии по сравнению с традиционной химиотерапией [3]. При этом существенными преимуществами обладает пембролизумаб, применение которого у пациентов с НМРЛ сопровождается снижением риска смерти на 51%, увеличением ВВП в 2 раза по сравнению с классической ХТ [95, 115, 130, 167].

В последние годы обсуждается эффективность применения анти-PD-1-антител (ниволумаба и пембролизумаба) для лечения больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR. В нескольких исследованиях показано, что, несмотря на значительные преимущества в лечении больных НМРЛ перед традиционной ХТ, ответ опухоли на лечение ниволумабом больных с мутацией в гене EGFR оказался даже несколько меньше, чем при применении ТКИ 1-го поколения [3].

Наконец, третьим направлением таргетной терапии, которое все шире применяется в клинической практике для лечения больных НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR, являются различные варианты **комбинированного лечения** с использованием ИТК в сочетании с моноклональными антителами, ХТ или ЛТ.

Наибольший интерес представляет сочетание приема ИТК и бевацизумаба, что дает возможность блокирования сразу двух взаимосвязанных сигнальных путей (EGFR и VEGF), отвечающих за пролиферацию, метастазирование, снижение апоптоза и неоангиогенез опухолевых клеток [36, 138].

В нескольких многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях у больных НМРЛ III-IV стадии с мутацией в гене EGFR сочетание приема эрлотиниба и бевацизумаба сопровождалось достоверным увеличением ВВП по сравнению с результатами монотерапии эрлотинибом [81, 114, 123, 151, 152].

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO, 2021) у больных с мутациями в гене EGFR в качестве терапии первой линии показано применение как монотерапии ингибиторами тирозинкиназной активности рецепторов EGFR (гефитиниб, эрлотиниб и др.), так и комбинации этих препаратов с моноклональным антителом бивацизумабом, блокирующим процесс ангиогенеза опухоли [37, 114].

Эффективность комбинированного лечения гефитинибом или эрлотинибом в сочетании с различными вариантами ХТ у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR также изучена в многоцентровых рандомизированных исследованиях FASTACT-2, NCT01469000, SATURN и других, результаты которых подтвердили значительное увеличение ВВП и ОВ по сравнению с монотерапией ИТК [63, 73, 74, 181, 188]. Показано, что в этих случаях ИТК могут использоваться в качестве поддерживающего лечения НМРЛ с мутацией в гене EGFR после нескольких курсов ХТ первой линии, что приводит к увеличению ВВП [129].

По данным нескольких недавно опубликованных исследований применение у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR гефитиниба или эрлотиниба в сочетании с торакальной лучевой терапией также сопровождается увеличением эффекта противоопухолевой терапии и статистически значимым увеличением ВВП и ОВ по сравнению с изолированной ЛТ, в том числе за счет повышения радиочувствительности опухолей под действием ИТК [87, 98, 118, 119, 178, 189].

Таким образом, в настоящее время общепризнано, что таргетная терапия может с успехом применяться у части больных НМРЛ с наличием

драйверных мутаций в гене EGFR. При этом во многих исследованиях подчеркивается значение комбинированной таргетной терапии, эффективность которой в большинстве случаев оказывается выше, чем таргетной монотерапии.

Между тем, во всех приведенных клинических исследованиях вывод о высокой эффективности таргетной терапии получен на основании результатов длительного наблюдения за соответствующими группами пациентов и сопоставления показателей ВП и ОВ, рассчитанных в целом для каждой группы, без систематического анализа результатов лучевой диагностики с помощью метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения возможностей методов лучевой диагностики в ранней неинвазивной оценке эффекта таргетной терапии, что позволяет прогнозировать ее результаты и, при необходимости, своевременно корректировать методы лечения.

1.2. Оценка эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с НМРЛ с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и других методов лучевой диагностики

К числу важнейших и широко распространенных в клинической практике неинвазивных методов диагностики злокачественных новообразований и оценки эффекта противоопухолевой терапии, основанных преимущественно на измерении анатомических параметров опухоли, относятся КТ, МСКТ, МРТ и некоторые другие. Эти методы позволяют получить высококачественные изображения, как самой опухоли, так и регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, что дает возможность составить представление о локализации и распространенности опухоли, ее стадии, а также о динамике морфологических параметров опухоли в ответ на лечение [28, 60, 61].

Согласно рекомендациям European Society for Medical Oncology (ESMO) и American Society of Clinical Oncology (ASCO), КТ и особенно МСКТ с внутривенным контрастированием относятся к базовым неинвазивным методам предоперационного стадирования НМРЛ и оценки эффективности лечения.

Для объективной оценки ответа опухоли на противоопухолевое лечение с помощью КТ и МСКТ обычно используются количественные критерии RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors), разработанные в 2009 г. и основанные на оценке изменений в процессе лечения размеров таргетных очагов опухоли, а также лимфатических узлов.

Критерии RECIST 1.1 до настоящего времени считаются «золотым» стандартом определения ответа солидных опухолей на терапию и используются не только для оценки результатов КТ, МСКТ и МРТ, но и совмещенной ПЭТ/КТ. Между тем, эти критерии ориентированы только на анатомические параметры опухолевых очагов [32, 58, 66, 176]

В соответствии с критериями RECIST 1.1 при использовании МСКТ измеряют опухолевые очаги, размером не менее 10 мм по длинной оси, и лимфатические узлы размером не менее 15 мм по короткой оси. Определяют наибольший диаметр 5 очагов поражения (до 2 в одном органе или до 5 в различных органах). Сумма наибольших диаметров опухолевых очагов (SLD) до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковым после лечения [50].

На основе критериев RECIST 1.1 была разработана классификация ответа на противоопухолевую терапию:

Частичный ответ (Partial Response – PR) – уменьшение SLD целевых очагов не менее чем на 30%.

Полный ответ (Complete Response – CR) – исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм.

Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD) – увеличение на 20% и более SLD целевых очагов опухоли (> 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов.

Стабилизация заболевания (Stable Disease – SD) – диагностируется при отсутствии всех выше перечисленных признаков.

Описанный метод оценки эффекта противоопухолевой терапии с использованием критериев RECIST 1.1 до настоящего времени широко используется в онкологии. В отечественной и зарубежной литературе опубликовано большое количество работ, описывающих успешное применение этих критериев для оценки эффекта ХТ, лучевого лечения и прогноза ВВП и ОВ [7, 32, 51, 82, 100, 143].

Тем не менее, использование КТ и критериев RECIST 1.1 для оценки ответа на противоопухолевую терапию имеет ряд существенных недостатков. Применение этих методов не позволяет надежно дифференцировать опухолевую ткань от очагов фиброза или некроза [57]. По данным ряда исследований чувствительность КТ, например, в диагностике опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов, что имеет решающее значение для точного определения стадии заболевания, не превышает 59-71%, а специфичность – 62-80% [20, 160, 161]. Во многом это связано со сложностью дифференциации опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов и их реактивной гиперплазией/воспалением, а также с требованиями к минимальному размеру измеряемых целевых структур и другим параметрам анатомических критериев диагностики опухолевого поражения [29, 50]. Трудности возникают, в частности, в диагностике опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов с нормальными размерами [57].

В случае положительного ответа опухоли на противоопухолевую терапию, уменьшение ее размеров часто выявляется лишь на относительно

поздних этапах лечения или не определяется вообще [121]. Наоборот, увеличение размеров целевых очагов на фоне ХТ, ЛТ или иммунотерапии далеко не всегда свидетельствует об истинном прогрессировании заболевания (феномен «псевдопрогрессирования»), что нередко связано с развитием некрозов, лучевого или иммунного воспаления в очаге опухоли, увеличивающих ее объем [7, 89, 121, 175].

Эти данные указывают на то, что при оценке ответа опухоли на лечение необходимо учитывать изменения не только размера, но и структуры опухоли. Известно, что положительный ответ опухоли на ХТ или ЛТ часто сопровождается некрозом участков опухоли и даже формированием полости в очаге поражения, поэтому истинный размер опухоли должен вычисляться при вычете диаметра этих образований [7, 112]. Указанные изменения структуры опухоли на фоне лечения сопровождаются ослаблением сигнала КТ, что может быть косвенно подтверждено при анализе изменений денситометрической плотности опухоли по Хаунсфилду.

В связи с этим интерес представляют ряд методов оценки ответа опухоли на лечение с помощью КТ, основанных на определении изменений денситометрической плотности опухолевой ткани, в частности, критерии Choi [7, 121]. Например, частичный ответ опухоли на лечение согласно этим критериям выражается, прежде всего, в уменьшении плотности опухоли на 15%, преимущественно за счет появления в очаге поражения участков отека ткани и коагуляционного некроза, а также в уменьшении размеров опухоли на 10% [7]. Наоборот, прогрессирование опухолевого поражения диагностируют при увеличении плотности опухоли, ее размеров или при появлении новых очагов.

По данным В.С. Блинова с соавт. (2020) у больных с метастатическим раком почки частота определения прогрессирования заболевания согласно критериям Choi была выше, чем критериев RECIST 1.1., что совпадало с

клиническими данными и продолжительностью времени без прогрессирования заболевания [7].

Wei С. с соавт. (2022) разработали уравнение многомерной логистической регрессии, предназначенной для индивидуального прогнозирования реакции местнораспространенного рака желудка на неoadьювантную ХТ. Прогноз оценивался по изменению размера опухоли, ослаблению сигнала КТ опухоли и регионарных лимфатических узлов. Вероятность правильного прогноза, чувствительность и специфичность такого метода составили 88,7%, 77,4% и 93,9% соответственно. При проведении ROC-анализа полученных результатов площадь под кривой ROC (AUC) для различения ответивших и не ответивших на ХТ составила 0,955 (95% ДИ, 0,911–0,998) [179].

Другим методом оценки ответа опухолей на лечение является магнито-резонансная томография (МРТ), в том числе зарегистрированная в режиме диффузионно-взвешенного изображения всего тела (МРТ ДВИ). Важным преимуществом МРТ является отсутствие лучевой нагрузки на пациента. Метод используется для диагностики, стадирования и оценки ответа НМРЛ на лечение [112]. По информативности МРТ ДВИ не уступает КТ и МСКТ, отличаясь возможностью более детально оценить структуру опухоли, степень ее васкуляризации и диагностировать МТС головного мозга. Ответ опухоли на лечение оценивают по изменению так называемого измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), увеличение которого отражает хороший ответ опухоли на ХЛТ, что ассоциировано с более высоким временем до прогрессирования [22, 102, 112].

Внедрение в онкологическую практику метода ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и другими РФП заставило переоценить диагностическое и прогностическое значение критериев RECIST 1.1, ориентированных только на морфологические параметры опухолевых очагов.

Было показано, что изолированная ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет получить данные о метаболической активности злокачественных новообразований, для которых характерно увеличение уровня поглощения опухолевыми клетками ^{18}F -ФДГ, что сопровождается появлением на томограммах ярких светящихся участков, свидетельствующих о повышении их метаболической активности. Наоборот, положительный ответ опухоли на терапию проявляется в первую очередь существенным снижением уровня поглощения ^{18}F -ФДГ, которое значительно опережает изменение анатомических параметров опухоли, что позволяет прогнозировать результаты лечения даже на начальных стадиях противоопухолевой терапии [10, 29-32, 57, 84, 122, 140, 183].

Иными словами, при НМРЛ оценка метаболической активности опухоли с помощью метода ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обладает существенно более высокой по сравнению с КТ и МСКТ чувствительностью в диагностике опухолевого поражения как солитарных узловых образований, так и регионарных лимфатических узлов, достигающей 90-95% [72]. При этом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в отличие от КТ позволяет выявлять патологические образования размером менее 10 мм. Кроме того, важным преимуществом изолированной ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является возможность визуализировать отдаленные метастазы при проведении исследования в режиме «всего тела».

В то же время существенным недостатком изолированной ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является невозможность определения точной анатомической локализации опухоли.

Эти данные явились основанием для разработки и внедрения метода позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ), сочетающей преимущества КТ/МСКТ и ПЭТ. При этом изображения, полученные с помощью обоих методов, накладываются друг на друга, что позволяет точно определять анатомическую локализацию и распространенность опухолевого поражения

и одновременно получать информацию о метаболической активности опухоли (рис. 1) [122, 176].

В настоящее время метод совмещенной ПЭТ/КТ широко используется для диагностики НМРЛ, определения стадии заболевания, диагностики поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, а также для более точной оценки эффективности противоопухолевого лечения [5, 11, 25, 29, 31, 42].

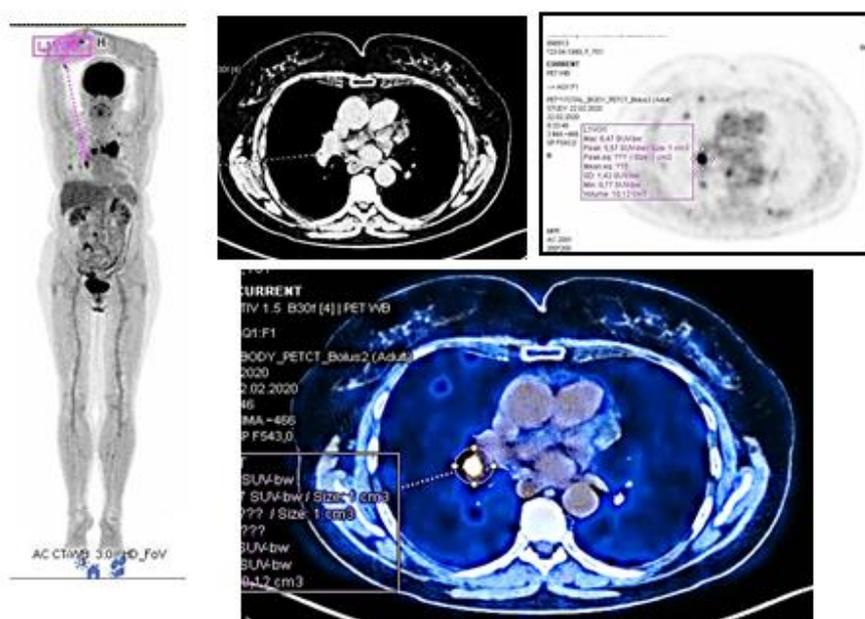


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациента с раком правого легкого. Слева – ПЭТ всего тела. Справа вверху: изолированные КТ и ПЭТ грудной клетки, внизу – совмещенная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2015 г., ПЭТ/КТ должна проводиться всем пациентам, у которых выявляются солитарные солидные или частично солидные некальцинированные узловые образования в легких от 8 мм в диаметре.

В связи с этим были разработаны новые критерии ответа солидных опухолей на терапию – PERCIST 1.0 (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors), которые были представлены в обзоре R.L. Wahl с соавт. в 2009 году [176]. В работе, основанной на результатах более чем 10-

летнего применения ПЭТ/КТ в онкологии, обсуждались возможности и ограничения традиционного метода оценки анатомического ответа опухолей на лечение (RECIST 1.1) в сопоставлении с изменениями их метаболической активности, определяемой с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и новых предложенных авторами критериев диагностики – PERCIST 1.0. На примере около 3000 наблюдений за больными с солидными опухолями было показано, что в основе оценки ответа опухоли на лечение, прежде всего, должны лежать результаты количественных изменений метаболической активности опухоли с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или с другими РФП и критериев PERCIST 1.0, что позволяет более точно прогнозировать результаты лечения на начальных стадиях противоопухолевой терапии [144].

В качестве основного показателя метаболической активности опухоли традиционно используется показатель стандартизированного уровня поглощения РФП (SUVpeak, standardized uptake value), хотя в последние годы рекомендуется использовать другой показатель – нормализованное по массе тела стандартизированное значение поглощения (SULpeak (lean body massnormalized standardized uptake value), измерение которого отличается большей воспроизводимостью и меньшей подверженностью ошибкам по сравнению с SUVpeak.

Пиковое SUV измеряют в области интереса (ROI) диаметром до 12 мм, обычно в наиболее активном очаге опухоли. При этом значения SUV должны быть в 1,5-2,0 раза больше физиологического поглощения непораженной печенью или нисходящей части грудной аорты. Согласно критериям PERCIST 1.0. ответ опухоли на лечение выражается в процентах по сравнению с исходными (базисными) значениями:

Полный метаболический ответ (Complete Response, CR) – полное отсутствие всех метаболически активных образований.

Частичный метаболический ответ (Partial Response, PR) – снижение $\geq 30\%$ (0,8 единицы) SUL наиболее активного образования до и после лечения.

Прогрессирование заболевания (Progressive Disease, PD) увеличение $\geq 30\%$ (0,8 единицы) SUL от исходного уровня или появление новых очагов.

Стабилизация заболевания (Stable Disease, SD) диагностируется при отсутствии всех выше перечисленных признаков.

Согласно метаболическим критериям PERCIST 1.0, SUVpeak является традиционным показателем количественной оценки поглощения опухолью ^{18}F -ФДГ. Он соответствует пику гистограммы распределения всех вокселей, обнаруженных в области интереса, т.е. наиболее часто встречающемуся значению SUV гистограммы [26, 96, 105, 126, 160].

Считается, что в связи с тем, что SUVpeak основан на использовании не одного вокселя в области интереса, он меньше подвержен влиянию шума и других внешних факторов, в том числе дыхательных движений пациента во время регистрации ПЭТ, а также лучшей воспроизводимостью результатов исследования и, соответственно, является более надежным методом определения объема опухоли.

Вместе с тем в клинической практике большое распространение получили и другие показатели метаболической активности опухолей, в том числе SUVmax и SUVmean, которые, по мнению многих исследователей, также могут быть использованы для количественной оценки объема опухоли и результатов противоопухолевого лечения [18, 92, 127, 173, 183]. SUVmax отражает значение одного (максимального) вокселя, а SUVmean – среднее значение SUV всех вокселей внутри измеряемого очага опухоли.

В работе Mercieca S. с соавт. (2018) у больных НМРЛ было проведено сравнение информативности определения объема опухоли легкого на основе SUVmax и SUVpeak при сопоставлении результатов с достоверными данными, полученными после хирургического лечения. Коэффициенты

корреляции между истинным размером опухоли и ее расчетным определением с помощью SUVmax и SUVpeak составили 0,900 и 0,905 соответственно. Авторы делают вывод о том, что оба показателя метаболической активности опухоли могут быть использованы для предварительного определения объемов опухоли у больных НМРЛ. По мнению авторов именно «...комбинация SUVmax, SUVmean и SUVpeak должна стать стандартным подходом в исследованиях ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ» [126].

Следует добавить, что анализ SUVmax, SUVmean и SUVpeak позволяет оценивать изменение еще двух показателей: метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза в очаге поражения (TLG), которые также используются в последнее время для определения объема опухоли и оценки эффекта противоопухолевой терапии [63, 91, 94, 109].

Так, Ma W., Wang M., Li X. с соавт. (2018) в процессе длительного наблюдения за 203 пациентами с НМРЛ продемонстрировали значимую ассоциацию между показателем общей 5-летней выживаемости и исходными значениями SULmean, SULmax, SULpeak, MTV и TLG, зарегистрированными до начала лечения [122]. Прогнозирование с использованием двух последних показателей оказалось наиболее эффективным.

На протяжении последних 15 лет в литературе опубликовано большое количество работ, в которых полностью подтверждены выводы Wahl с соавт. о преимуществах количественного анализа метаболической активности солидных опухолей для оценки эффективности ХТ и лучевой терапии с помощью критериев PERCIST [10, 17, 29-32, 38, 64, 82, 100, 143].

Min SJ с соавт. (2016) представили метаанализ 6 публикаций с 2009 г. по 2016 г., посвященных сравнению диагностических возможностей критериев RECIST 1.1 и PERCIST в оценке эффекта противоопухолевого лечения. Во всех исследованиях была подтверждена более высокая

чувствительность изменений метаболической активности опухоли в ответ на адьювантную химиотерапию у 268 больных НМРЛ [128].

В другом метаанализе 8 публикаций Kim HD с соавт. (2019) оценили возможность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании результатов противоопухолевой терапии. Было показано, что частота выявления положительного или негативного ответа опухолей на лечение существенно выше при использовании метаболических критериев PERCIST по сравнению с оценкой анатомических параметров опухоли с помощью RECIST 1.1. [110].

Kwon SJ с соавт. (2021), обследуя 40 пациентов с НМРЛ, также подтвердили значение предложенных Wahl с соавт. критериев определения с помощью PERCIST 1.0 положительного ответа опухоли на химиолучевое лечение, а также критериев прогрессирования или стабилизации заболевания для оценки эффективности противоопухолевой терапии [113].

Высокая информативность количественной оценки метаболической активности НМРЛ при ПЭТ/КТ с использованием критериев PERCIST 1.0, в том числе при мониторинге ответа опухоли на химиотерапию и лучевую терапию, продемонстрирована в работах [68, 97, 158, 110, 112].

Важной в практическом отношении проблемой является изучение прогностической ценности наиболее ранней (в пределах 2-4 недель от начала терапии) оценки ответа опухоли на лечение, что позволило бы своевременно корректировать дальнейшую тактику лечения.

В этом отношении интересные результаты приведены, например, в работе Н.А. Мещеряковой (2018), посвященной оценке эффективности химиотерапевтического лечения у 63 больных НМРЛ с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [29]. По данным автора после первого курса химиотерапии частичный ответ на лечение по критериям PERCIST 1.0 наблюдался более чем у половины больных (54%), тогда как по критериям RECIST 1.1. эффект практически отсутствовал и выявлялся только после окончания 4-х курсов лечения, причем в большинстве случаев у тех больных, у которых частичный

ответ на лечение определялся согласно метаболическим критериям PERCIST 1.0. уже после первого курса терапии.

Таким образом, была подтверждена существенно более высокая чувствительность и прогностическая ценность метаболических критериев PERCIST 1.0 в ранней диагностике ответа опухоли на лечение.

Правда, до сих пор остается открытым вопрос о пороговом значении изменений метаболической активности, выявленных на самой ранней стадии противоопухолевой терапии, которая может использоваться для достоверного прогноза дальнейшего позитивного ответа опухоли на лечение или риска прогрессирования заболевания [23].

В большинстве исследований, посвященных изучению возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для прогнозирования ответа опухолей на лечение, используются критерии PERCIST 1.0, согласно которым частичный ответ на лечение или прогрессирование заболевания диагностируется только при соответствующих изменениях SUVmax, превышающих 30% от исходного уровня до начала лечения. Тем не менее, приводятся и другие пороговые значения SUVmax.

Так, по данным M.R. Benz и соавт. критерием раннего метаболического ответа опухоли мягких тканей на неoadьювантную терапию является снижение SUVmax не меньше, чем на 35% от исходного уровня. В этих случаях чувствительность прогноза частичного ответа на лечение достигает 100%, а специфичность 67% [65].

По данным Schuetze S.M. с соавт. риск рецидива опухоли существенно уменьшается при раннем снижении SUVmax на фоне лечения более чем на 40% [157]. По мнению V. Evilevitch с соавт. (2018) критерием положительного ответа опухоли на противоопухолевое лечение является уменьшение значений SUVmax на ранней стадии лечения более чем на 60% от базисного уровня [86].

В последнее время предпринимаются попытки оценить прогностическое значение исходных метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, определенных еще до начала лечения.

Jiang, H. с соавт. (2024) при проведении многофакторного анализа результатов ПЭТ/МРТ у 61 пациента с прогрессирующим НМРЛ показал, что независимыми факторами прогноза ВБП и ОБ являются MTV, TLG, кажущийся коэффициент диффузии (ADC) и показатель SUVmax, определяемый до начала лечения. Так, более высокие исходные значения SUVmax ($>5,90$) ассоциировались с низкими показателями ВБП и ОБ, тогда как исходная SUVmax $\leq 5,90$ – с относительно благоприятным прогнозом [102].

Liu J, с соавт. (2021) изучили прогностическое значение первичных (до начала лечения) SUVmax, SUVmean, SUVpeak, MTV и биомаркеров воспаления в сыворотке крови у 23 пациентов с НМРЛ. При проведении многофакторного регрессионного анализа результатов исследования и анализа кривой ROC была выявлена корреляция между значениями SUVmax, SUVmean, MTV и ранним ответом опухоли на лечение, тогда как высокий уровень SUVmax, SUVpeak и биомаркеров воспаления явились независимыми прогностическим факторами ВБП [120].

Сходные результаты были получены в работе Wei Y. с соавт. (2022) у 38 пациентов с НМРЛ, получавших ХЛТ. Анализ ROC-кривой позволил авторам определить пороговые значения SUVmax ($\leq 6,5$), которые с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывают частичный или полный ответ опухоли на химиолучевую терапию [179].

Тем не менее, Pierson C. с соавт. и другие авторы высказывают сомнения в том, что исходные значения SUVmax, выявленные до начала лечения, могут служить надежным прогностическим фактором выживаемости больных с опухолями [144, 163].

В последние годы большие надежды возлагаются на разработку нового направления прогнозирования результатов противоопухолевой терапии, получившего общее название – «Радиомика». Метод основан «...на количественном анализе многочисленных параметров цифровых изображений (биомаркеров), полученных с помощью КТ, МРТ, или ПЭТ/КТ» [27], большинство из которых не выявляются при обычном визуальном анализе изображений («скрытая информация»). Количество таких параметров обычно превышает несколько десятков. Они подвергаются многоступенчатой статистической обработке, математическому преобразованию и созданию математических моделей диагностики, которые по данным Oikonomou A., с соавт.(2018), Kirienko M., с соавт. (2018), Hu. N. с соавт. (2022), Yu, L.. с соавт. (2024) с успехом могут использоваться в прогнозировании ответа опухоли на лечение, выживаемости больных, риске прогрессирования заболевания и даже в определении фенотипа опухоли («виртуальная биопсия»). Полученные результаты могут помочь в выборе оптимального способа противоопухолевого лечения [99, 111, 136, 180, 185].

Тем не менее, в связи со сложностью создания таких моделей, необходимостью анализа большого количества цифровых изображений, отсутствием стандартизации различных протоколов их измерений и разбросом данных, полученных различными авторами, метод радиомики пока не нашел широкого применения в реальной клинической практике.

Таким образом, в многочисленных исследованиях убедительно доказаны преимущества анализа изменений метаболической активности солидных опухолей (в том числе НМРЛ) для оценки эффективности проводимой химио- и лучевой терапии, что может быть использовано для своевременной коррекции этой терапии и «...позволит избежать длительного применения индивидуально неэффективного у данного конкретного пациента метода лечения...» [29].

1.3. Оценка эффективности таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и мутацией в гене EGFR с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Особый интерес представляют работы, посвященные изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR.

Применение ПЭТ/КТ и анализа метаболической активности опухоли для оценки ее ответа на таргетную терапию, имеет особое значение, поскольку механизм действия таргетных препаратов принципиально отличается от действия ХТ и ЛТ [112]. Характерное уменьшение линейных размеров опухоли на фоне лучевого лечения или цитотоксического действия химиопрепаратов связано с разрушением злокачественных клеток опухоли и уменьшением их количества. В отличие от этого таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы или моноклональными антителами воздействует на сигнальные пути, подавляя рост и пролиферацию злокачественных клеток, блокируя процесс ангиогенеза опухоли и препятствуя метастазированию [36, 37, 117, 118, 124, 182].

По данным O'Brien M.E. с соавт. (2012) у 38 пациентов с НМРЛ, лечившихся эрлотинибом, ПЭТ/КТ-признаки частичного ответа или прогрессирования заболевания выявлены уже через 6 недель от начала лечения и сохранялись минимум до 12-й недели. Был сделан вывод о том, что выявление на 6-й неделе от начала лечения ПЭТ/КТ-признаков стабилизации или прогрессирования заболевания может предсказать отсутствие благоприятного ответа на лечение и в будущем [135].

Mileshkin L, Hicks RJ, Hughes BG с соавт. (2011) в проспективном многоцентровом исследовании 74 больных НМРЛ, лечившихся эрлотинибом, показали, что достоверное снижение метаболической активности опухоли (SUVmax) уже через 14 дней от начала лечения ассоциировано с более высоким показателем ОБ [127].

Nachemi M, Couturier O, Vervueren L. с соавт. (2014) показали, что у пациентов с НМРЛ IIIA-IV стадии и мутацией в гене EGFR снижение поглощения ФДГ на 21,6% на 9-й день от начала лечения эрлотинибом ассоциировано с более высоким ВБП (OR = 0,27; 95% ДИ от 0,04 до 0,59; $p < 0,01$) и ОБ (OR = 0,34; 95% ДИ от 0,06 до 0,84; $p = 0,03$). В группе с отсутствием прогрессирования, выделенной на основании указанного критерия SUVmax, площадь под кривой ROC-анализа составила 0,86. Таким образом, динамика метаболической активности опухоли позволила предсказать положительный эффект дальнейшей таргетной терапии [92].

Но К., Fang Y., Chung H. с соавт. (2016) также оценивали эффективность лечения эрлотинибом у больных с аденокарциномой легкого с помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ с использованием критериев PERCIST 1.0., а также с определением TLG. Было показано, что пациенты с положительной динамикой метаболической активности опухоли и показателя TLG уже на 1-2 неделе лечения ИТК имели наиболее высокие показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования заболевания. Таким образом, критерии PERCIST 1.0. могут использоваться для прогнозирования эффекта таргетной терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR [97].

Аналогичные данные получены в работе Dai D. с соавт. [80].

Следует подчеркнуть, что в нескольких приведенных выше публикациях, посвященных оценке информативности изменений метаболических показателей на фоне таргетной терапии ИТК, использовался показатель SUVmax и в отдельных случаях SUVmean, которые также продемонстрировали высокую прогностическую ценность в оценке результатов лечения [18, 91, 92, 127, 173, 183].

Xie X, Chen H, Yang H. С соавт. (2018) представили результаты метаанализа 26 исследований, посвященных изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для прогнозирования эффекта таргетной терапии эрлотинибом, гефитинибом или бевацизумабом у 865 пациентов с

солидными опухолями, в том числе НМРЛ с мутацией в гене EGFR. В группе больных со снижением поглощения ФДГ опухолью наблюдалась значительно более высокая ВБП, ОВ и время до наступления прогрессирования болезни. Делается вывод о том, что результаты оценки метаболической активности опухоли с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на фоне таргетной терапии уже через 1-2 недели от начала терапии могут прогнозировать результаты дальнейшего лечения [183].

Вместе с тем авторы этой работы обращают внимание на то, что до сих пор отсутствуют единые критерии ответа опухоли на таргетную терапию и сроки проведения первого контрольного исследования после начала лечения ингибиторами тирозинкиназы.

Так, в работах, опубликованных до широкого внедрения в клиническую практику метаболических критериев Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и критериев PERCIST 1.0, порог снижения SUVmax, ассоциированный со статистически значимым уменьшением ВБП и ОВ, колебался от 30-36-61% [163, 170, 187] до 20% [127] по сравнению с исходными значениями этого показателя. В более поздних работах пороговые значения SUVmax, отражающие положительный ответ опухоли на лечение составляли 25-30% [65, 91, 104, 135, 150, 174], что в целом соответствовало критериям EORTC и PERCIST 1.0. Причем сроки проведения первого контрольного исследования, которые использовались для раннего прогнозирования ответа НМРЛ на лечение, колебались от 2-х дней до 6 мес. Возможности прогнозирования дальнейшего ответа на лечение с помощью более низких пороговых значений изменений SUVmax вообще не рассматривались.

Таким образом, в настоящее время оценка прогностического значения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в большинстве исследований основана на классических критериях PERCIST, например «частичный ответ на лечение» или «прогрессирование заболевания», которые фиксируются при изменении

уровня поглощения ФДГ более 30% от базисного уровня, определенного до начала лечения. Между тем, более низкие значения изменений метаболической активности расцениваются как признаки стабилизации и практически не учитываются при определении прогностического значения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Тем не менее, более чем у половины больных НМРЛ на самом раннем этапе таргетной терапии динамика метаболической активности опухоли соответствует критериям стабилизации заболевания.

Кроме того, во всех приведенных исследованиях, посвященных изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффекта ингибиторов тирозинкиназы у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR, отсутствуют данные о возможностях метода в сравнительной оценке эффекта монотерапии gefitinибом или erlotinибом и комбинированного лечения ИТК в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией или бевацизумабом. Тем не менее, многочисленные клинические наблюдения (без использования метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) свидетельствуют о существенно более высокой эффективности именно комбинированного лечения ИТК.

Значительный интерес представляет анализ возможностей ПЭТ/КТ в прогнозировании ответа регионарных лимфатических узлов, пораженных опухолевым процессом, на лечение. К сожалению, в доступной медицинской литературе мы не нашли публикаций, посвященных решению этой проблемы у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Правда, в работах последних лет представлены убедительные данные о возможности использования ПЭТ/КТ для ранней оценки эффекта ХТ у пациентов с лимфомами и поражением медиастинальных и других лимфатических узлов [19, 57]. С этой целью в большинстве случаев используется 5-бальная шкала Deauville с определением уровня накопления ФДГ в опухолевом очаге, крови в аорте и паренхиме печени.

Правда, до сих пор количественные изменения метаболической активности лимфоузлов в процессе лечения не стандартизированы и

существенно отличаются у различных авторов [57]. В работе М.М. Ходжибековой (2018) показано, что пороговое значения изменений SUVmax на раннем этапе лечения у больных лимфомами составляет не менее 65% от исходного уровня, что позволяет дифференцировать больных с ПЭТ-негативным и ПЭТ-позитивным ответом на лечение.

Определенный интерес представляет работа Н.А.Огнерубова с соавт. (2019), в которой обсуждается возможность ПЭТ/КТ в определении злокачественности поражения медиастинальных лимфатических узлов у больных НМРЛ до начала лечения [38]. Авторы предложили новый показатель такой оценки – отношение SUVmax лимфатического узла к SUVmax первичной опухоли («SUVmax N/SUVmax T»), который, по мнению авторов, с высокой точностью (площадь под кривой AUC = 0,91) позволяет диагностировать опухолевое поражение лимфоузлов (0,53). На наш взгляд, эти данные косвенно указывают на то, что анализ метаболической активности регионарных лимфатических узлов и ее динамики во время лечения может оказаться более точным, если эту динамику сопоставлять с аналогичными изменениями первичной опухоли.

Значение раннего использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для прогнозирования дальнейшего эффекта противоопухолевой таргетной иммунотерапии было также продемонстрировано в нескольких исследованиях последних лет.

В недавно опубликованном обзоре Unterrainer M. с соавт. (2020) рассматриваются современные концепции оценки ответа на таргетную иммунотерапию у больных злокачественными новообразованиями с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [175]. В работе также подчеркиваются существенные ограничения анатомических критериев RECIST 1.1 для оценки ответа на иммунотерапию у больных с солидными опухолями, особенно в случаях псевдопрогрессирования заболевания, обусловленного, вероятно, ранней иммунной воспалительной реакцией опухоли в ответ на лечение анти-

PD-1 или анти-PDL-1 [89]. В результате на фоне лечения нередко наблюдается первоначальное увеличение размеров опухоли, что в соответствии с критериями RECIST 1.1. расценивается как признак прогрессирования заболевания (PD). Однако при продолжении ранее назначенной иммунотерапии через 8-12 недель лечения размеры опухоли уменьшаются, свидетельствуя о положительном эффекте лечения.

По данным литературы феномен псевдопрогрессирования встречается при меланоме, раке мочевого пузыря, колоректальном раке и раке легкого. Частота его возникновения при НМРЛ колеблется от 1,7% до 5%. Отдельные случаи возникновения феномена псевдопрогрессирования описаны также при лучевой и химиотерапии, что связывают с возможной воспалительной реакцией или лучевым некрозом опухоли [57].

Таким образом, использование критериев RECIST 1.1. для оценки ответа опухоли на иммунотерапию имеет ограниченное значение, прежде всего в связи с возможным развитием феномена псевдопрогрессирования.

Для преодоления этих ограничений RECIST 1.1 были предложены несколько модифицированных морфологических критериев ответа на иммунотерапию – iRECIST и irRECIST. Наиболее приемлемой для оценки эффективности иммунной терапии препаратов считается система критериев iRECIST. В отличие от RECIST 1.1 в системе iRECIST несколько изменены критерии прогрессирования при возникновении на фоне лечения новых опухолевых очагов и введена новая категория «неподтвержденного прогрессирования», которая требует обязательного подтверждения при повторном контрольном ПЭТ/КТ-исследовании через 4 недели [89, 175].

Тем не менее, оценка изменений метаболической активности опухолей на фоне иммунотерапии с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ представляется существенно более информативной.

Kaira K с соавт. (2018) и Spigel DR с соавт (2018) при использовании метаболических показателей SUVmax, SUVmean, TLG и MTV показали, что

у больных НМРЛ, изменение поглощения ^{18}F -ФДГ даже на ранней стадии лечения ниволумабом и атезолизумабом является независимым прогностическим фактором результатов лечения и ВБП, причем независимо от динамики морфологических параметров опухоли.. Мало того, с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ оказалось возможным идентифицировать больных с псевдопрогрессированием заболевания [106, 167].

В исследовании Grizzi и др. (2018) также была подтверждена высокая информативность метаболических показателей для прогнозирования ответа опухоли на лечение. Почти все случаи прогрессирования заболевания после 8 недель иммунотерапии ассоциировались с определенными значениями SUVmax и SUVmean, обнаруженными при базисном ПЭТ/КТ-исследовании [91].

Cho et al. (2017) оценили использование различных критериев оценки ответа на лечение ипилимумабом у пациентов с прогрессирующей меланомой. Сравнивали информативность RECIST 1.1, irRECIST, PERCIST и EORTC. Все пациенты обследовались через 3 недели и 4 месяца от начала лечения [76]. Было показано, что наилучшая комбинация для ранней оценки ответа на лечение включала как изменение суммы диаметров опухолевого поражения с помощью RECIST 1.1, так и изменение SULpeak >15,5% по данным PERCIST. Такое сочетание анатомических и метаболических критериев повышает диагностическую точность оценки ответа на терапию ингибиторами иммунной контрольной точки до 95% при специфичности 93%.

Важным аспектом исследования явилось также введение нового понятия «клиническая польза», которая применялась как к пациентам с полным (CR) или частичным ответом на лечение (PR) в соответствии с морфологическими критериями RECIST 1.1., так и ко всем пациентам со стабилизацией заболевания (SD), но со снижением SULpeak >15,5%, в том

числе до значений, которые не достигали 30%-го снижения SULpeak, соответствующего критериям частичного ответа на лечение по PERCIST.

Таким образом, максимальную информацию для ранней оценки ответа опухоли на лечение позволяет получить только комбинирование критериев RECIST 1.1. и PERCIST 1.0. Причем при стабилизации на фоне лечения анатомических параметров опухоли (SD) по RECIST 1.1. даже умеренное снижение SULpeak может свидетельствовать о положительном эффекте противоопухолевой терапии.

Тем не менее, в другом проспективном исследовании 41 пациента с метастатической меланомой, изменения SUVmax и SUVmean на фоне иммунотерапии плохо коррелировали с клиническим ответом, тогда как количество и размеры новых опухолевых поражений позволяли выделять пациентов с истинным прогрессированием заболевания и, соответственно, определить пациентов, относящихся к категории «клинической пользы». Чувствительность такой методики достигала 94% и специфичность 90% [62].

Между тем, феномен псевдопрогрессирования иногда может быть связан с сохранением некоторое время после окончания химиотерапии умеренно повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в проекции опухолевого образования, которое иногда обозначается как «минимальное остаточное накопление РФП». Такое повышение не является признаком истинного прогрессирования опухоли, а отражает неспецифическую воспалительную реакцию опухолевой ткани на химиотерапевтическое лечение [57]. В этих случаях ранняя оценка ответа опухоли на лечение с использованием метаболических критериев может также оказаться ошибочной.

В работе Lucas Goldfarb с соавт. (2019) приводится описание разработанных авторами новых модифицированных критериев iPERCIST для оценки ответа опухоли на лечение ниволумабом у 28 больных НМРЛ, которые по аналогии с критериями iRECIST используют две новые категории, заменившие категорию PMD: «неподтвержденное (UPMD) и

подтвержденное прогрессирующее метаболическое заболевание (PMD)»». Разграничение этих двух категорий требует обязательного подтверждения результатов первого контрольного исследования при повторном сканировании через 2-3 мес. Авторы свидетельствуют о существенных преимуществах такого подхода в диагностике истинного и ложного прогрессирования у больных НМРЛ, получающих иммунотерапию [89].

Таким образом, все предложенные системы оценки результатов таргетной иммунотерапии с целью подтверждения или исключения феномена псевдопрогрессирования так или иначе рекомендуют использовать данные как анатомических, так и метаболических критериев ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, а также при отсутствии значимого ухудшения общего состояния пациента продолжить ранее назначенную терапию вплоть до повторного инструментального исследования.

В работе Choi M. (2018) не было выявлено статистически значимых отличий показателя ОБ у пациентов с ранним положительным метаболическим ответом на лечение и без такового. В то же время у больных с очень низкими значениями посттерапевтического SUV показатель ОБ значительно превышал таковой у пациентов с сохранением повышенных значений SUV после лечения (42 мес. против 25,2 мес.), и незначительно превышал время до прогрессирования (8,2 мес. против 6,9 мес.) [77]

В России в последние 10-15 лет метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и другими РФП все чаще применяется для более точной диагностики солидных опухолей, в том числе НМРЛ. При этом большинство исследователей подтверждают преимущество совмещенной ПЭТ/КТ с использованием метаболических критериев PERCIST 1.0 по сравнению с КТ, МРТ и анатомическими критериями RECIST 1.1. в диагностике локализации, стадировании опухолей, поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, определении резектабельности опухолей и,

соответственно, показаний к проведению лучевой и химиотерапии [8, 11, 12, 18, 29-31, 35, 52, 57, 60, 61].

К сожалению, в большинстве отечественных публикаций, подробно не рассматривались возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и метаболических показателей в оценке эффективности таргетной терапии с использованием ИТК у больных НМРЛ с различными драйверными мутациями в генах EGFR, ALK, ROS-1 и других. В некоторых работах, посвященных проблемам использования иммунотерапии или применения ИТК у больных с солидными опухолями, оценка эффекта этой терапии осуществлялась, как правило, лишь на основе традиционных морфологических критериев RECIST 1.1, iRECIST или irRECIST [3, 7, 41, 47, 56, 59]

В отечественной литературе мы встретили всего несколько публикаций, в которых рассматриваются возможности совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и метаболических критериев диагностики в оценке ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы больных НМРЛ с различными драйверными мутациями.

Результаты таргетной терапии кризотинибом у больного НМРЛ с транслокацией ROS-1 приведены в работе К.К. Лактинова с соавт. [25]. При комплексном инструментальном обследовании с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больного обнаружен центральный рак левого легкого IV стадии с метастазами в легкие, плевру, подмышечные лимфоузлы и кости. После нескольких курсов химиотерапии отмечено прогрессирование заболевания, больному назначен прием кризотиниба. Через 7 мес. таргетной терапии эффективность лечения оценивалась при повторной ПЭТ/КТ всего тела с использованием качественных (визуальных) и количественных характеристик томограмм. При этом очагов патологического накопления РФП выявлено не было, что свидетельствовало о полном положительном ответе на лечение. Длительность ремиссии заболевания составила 15 мес.

Таким образом, в данной работе подтверждена высокая эффективность совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке результатов таргетной терапии у больных НМРЛ с использованием метаболических критериев диагностики [25].

В работе О.О. Гордеевой с соавт. (2019) описан успешный опыт применения кризотиниба у пациента с метастатическим НМРЛ и транслокацией гена ALK. Оценка эффекта лечения проводилась с использованием критериев RECIST 1.1. и PERCIST. При исходном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ было выявлено повышенное накопление РФП в опухоли нижней доли правого лёгкого, в лимфоузлах средостения. Уже через 3 мес. после начала терапии кризотинибом изменение анатомических и метаболических параметров опухоли соответствовали критериям частичного ответа на лечение. Через 6 и 9 мес. после начала терапии для оценки эффективности лечения проведены еще 2 повторных исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в результате которых подтверждена полная регрессия первичной опухоли и метастазов.

Таким образом, данное исследование также подтвердило прогностическое значение раннего положительного ответа опухоли на лечение ингибитором тирозинкиназы и необходимость комбинированной оценки лечения с использованием критериев RECIST 1.1. и PERCIST 1.0 [13].

Достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования у больных с неоперабельным НМРЛ с мутацией в гене EGFR, лечившихся гефитинибом, отмечено в работе С.А.Проценко и А.В. Рудаковой (2015), в которой для подтверждения эффекта терапии также использовались результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [40]

Примеры положительного ответа на лечение гефитинибом у больного НМРЛ с мутацией в гене EGFR приведены в работе Д.Л.Строяковского (2018). Результаты таргетной терапии также подтверждены при повторных исследованиях ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [46]

Тем не менее, в этой и других подобных публикациях отсутствует систематическое описание динамики метаболических и анатомических показателей опухоли в процессе таргетной терапии ИТК, полученных с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, что не позволяет составить полное представление о возможностях ранней оценки эффекта лечения.

Таким образом, вопрос о прогностическом значении изменений показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на самых ранних этапах таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR нельзя считать окончательно решенным.

До сих пор отсутствуют единые представления о пороговом значении прогностически значимых изменений метаболической активности, выявленных на раннем этапе терапии ИТК.

В большинстве зарубежных исследований вывод о высокой информативности ПЭТ/КТ в оценке ответа на лечение ИТК основан на классических критериях PERCIST 1.0. и не учитывает около 50% умеренных изменений метаболической активности опухоли, которые выявляются на самом раннем этапе лечения и соответствуют критериям стабилизации заболевания, прогностическое значение которых у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR практически не изучено.

Кроме того, отсутствуют работы, в которых изучались бы особенности реакции анатомических и метаболических показателей ПЭТ/КТ на комбинированное лечение ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с ХТ, ЛТ или с приемом бевацизумаба.

Эти данные указывают на необходимость дальнейшего более детального изучения прогностического значения показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке ответа на различные варианты таргетной терапии ИТК у больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.

Настоящее ретроспективное обсервационное одноцентровое исследование выполнено в отделении радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии Института Ядерной Медицины АО «Медицина» в г. Химки.

В исследование включены 139 пациентов в возрасте от 32 до 90 лет с верифицированным НМРЛ, в том числе 98 больных с наличием активирующей мутации в гене EGFR, которым в качестве терапии первой или второй линии было назначено лечение ИТК первого поколения, в том числе в комбинации с приемом бевацизумаба, ХТ или ЛТ.

Критериями включения в исследование явились:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие впервые выявленного верифицированного НМРЛ, подтвержденного результатами биопсии и не подвергавшегося ранее противоопухолевой терапии.
3. В части случаев наличие активирующей мутации в гене EGFR, подтвержденной результатами молекулярно-генетического исследования.

Критериями исключения явились:

1. Наличие в анамнезе других злокачественных новообразований.
2. Острые инфекционные заболевания и обострения хронических воспалительных процессов.
3. Аллергическая реакция на контрастные вещества в анамнезе.
4. Сахарный диабет (суб- и декомпенсированный).
5. Наличие тяжелых заболеваний печени, почек, сердечной недостаточности III-IV ФК.

Все больные разделены на группы в зависимости от наличия активирующей мутации в гене EGFR и характера назначенной противоопухолевой терапии.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR и пациентов контрольной группы по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (число больных, %).

| Признаки | Группы | | | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---------------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Контроль- ная (n-41) | Первая (n-32) | Вторая (n-66) | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | | |
| Средний возраст, лет | 57,2 ±10,2 | 56,6 ±9,3 | 61,9 ±9,5 | 0,384 | 0,291 | 0,312 |
| Мужчины | 19 (46,3) | 20 (62,5) | 37 (56,1) | 0,127 | 0,217 | 0,350 |
| Женщины | 22 (53,7) | 12 (37,5) | 29 (43,9) | 0,127 | 0,217 | 0,350 |
| Центральный рак | 23 (56,1) | 16 (50,0) | 30 (45,5) | 0,388 | 0,191 | 0,417 |
| Периферический рак | 18 (43,9) | 16 (50,0) | 36 (54,5) | 0,388 | 0,191 | 0,417 |
| I–II стадии НМРЛ | 23 (56,1) | 19 (59,4) | 32 (48,5) | 0,483 | 0,285 | 0,470 |
| III–IV стадии НМРЛ | 18 (43,9) | 13 (40,6) | 34 (51,5) | 0,483 | 0,285 | 0,470 |
| Поражение ЛФ | 22 (53,7) | 15 (46,8) | 41 (62,1) | 0,367 | 0,253 | 0,112 |
| Отдаленные МТС | 16 (39,0) | 10 (31,2) | 28 (42,4) | 0,330 | 0,443 | 0,200 |
| Курение | 14 (34,1) | 3 (9,4) | 8 (12,1) | 0,011 | 0,006 | 0,487 |
| Артер. гипертенз. энз. | 8 (19,5) | 5 (15,6) | 12 (18,2) | 0,454 | 0,528 | 0,497 |
| Сахарный диабет (компенсированный) | 5 (12,2) | 3 (9,4) | 8 (12,1) | 0,503 | 0,608 | 0,487 |
| ИБС: стенок. I–II ФК | 7 (17,1) | 5 (15,6) | 7 (10,6) | 0,563 | 0,249 | 0,342 |
| Хронический бронхит | 8 (19,5) | 4 (12,5) | 8 (12,1) | 0,317 | 0,221 | 0,596 |

В первую группу включены 32 пациента с НМРЛ и наличием активирующей мутации в гене EGFR (средний возраст 56,6 ±9,3 лет), которым в качестве монотерапии первой линии был назначен прием gefitinib (Иресса) или erlotinib (Тарцева) перорально в дозе 250 мг и 150 мг в сутки, соответственно.

Во вторую группу включены 66 пациентов с НМРЛ и наличием активирующей мутации в гене EGFR (средний возраст 61,9 ±9,5 лет), которые получали комбинированную терапию:

- гефитиниб или эрлотиниб + моноклональное антитело – бевацизумаб (Авастин) в дозе 7-15 мг/кг в/в каждые 3 недели (n = 24) или...
- гефитиниб или эрлотиниб + ХТ в виде приема платиносодержащих химиопрепаратов (n = 19). ИТК назначались в качестве поддерживающей терапии второй линии, чаще всего при получении результатов молекулярно-генетического исследования уже после начала 1-3 курсов ХТ или ...
- гефитиниб или эрлотиниб в сочетании с торакальной ЛТ в качестве терапии первой линии (n = 23).

В контрольную группу включены 41 пациент с НМРЛ без мутаций в гене EGFR (средний возраст $57,2 \pm 10,2$ лет), у которых применялись различные схемы платиносодержащих химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом (n = 30) или торакальной ЛТ (n = 11).

Клиническая характеристика обследованных больных представлена на рисунке 2. и в таблице 1.

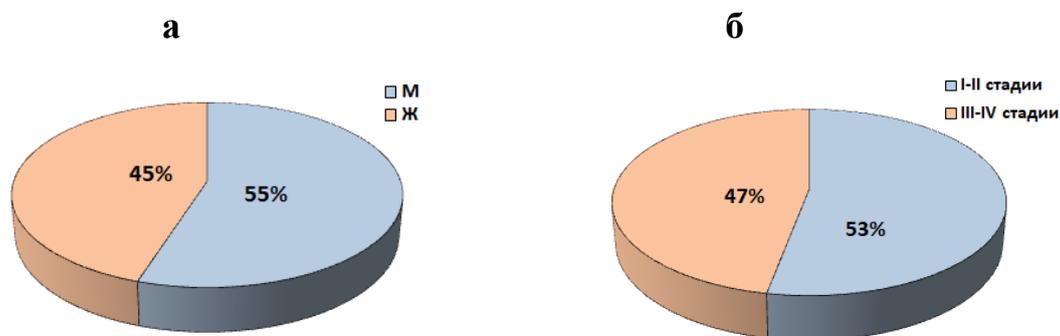


Рис.2. Распределение обследованных больных по полу (а) и стадиям НМРЛ (б).

Из табл. 1 и рис. 2 видно, что по основным клиническим характеристикам, половозрастному составу, наличию сопутствующих заболеваний, частоте выявления различных стадий рака легкого больные различных групп статистически значимо не отличались друг от друга.

Исключение составила более высокая частота курения у пациентов группы контроля ($p = 0,011$).

По результатам пункционной биопсии и гистологического или цитологического исследования аденокарцинома выявлена у 86 пациентов (61,9%), плоскоклеточный рак – у 38 (27,3%) и недифференцированная карцинома – у 15 (10,8%)

При молекулярно-генетическом исследовании у 47 (47,9%) определялись мутации в 19 экзоне, у 41 (41,8%) – в 21 экзоне (L858R) гена EGFR. Мутации T790M в 20 экзоне гена EGFR выявлены у 4-х пациентов (4,1%) и другие мутации – у 6 человек (6,1%).

Из общего числа обследованных больных дополнительно была выделена группа длительного наблюдения из 55 пациентов с НМРЛ, общая продолжительность динамического наблюдения за которыми составила от 12 до 14 мес., что позволило более подробно оценить прогностическое значение показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

В целом клиническая характеристика пациентов этой группы практически не отличалась от таковой общего числа обследованных больных (рис. 3). Средний возраст составил $59,6 \pm 8,4$ лет, мужчин было 31 человек (56,4%), женщин – 24 (43,6%), центральный рак диагностирован у 29 пациентов (52,7%), периферический – у 26 больных (47,3%), НМРЛ I-II стадий – у 30 (54,5%), III-IV стадий – у 25 пациента (45,5%). Опухолевое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 34 пациентов (61,8%), отдаленные метастазы – у 24 больного (43,6%). Частота сопутствующих заболеваний также не отличалась от таковой среди всех обследованных больных.

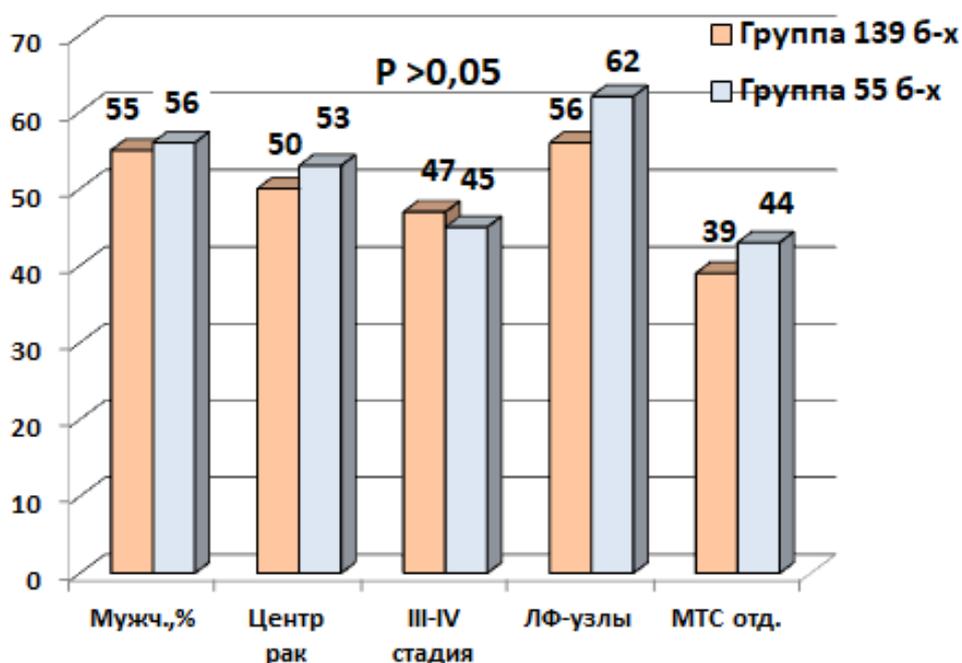


Рис. 3. Клиническая характеристика пациентов дополнительной группы из 55 больных в сравнении с характеристикой 139 обследованных больных (%).

Примечание: ЛФ-узлы – частота выявления опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов; МТС отд. – частота выявления отдаленных метастазов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Дизайн исследования

В соответствии с целью и задачами исследования у всех 139 пациентах с НМРЛ анализировали результаты исходного (базисного) ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ, уточняя стадию заболевания, распространенность опухолевого процесса, поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов.

В среднем через 1,5-2 месяца от начала соответствующей терапии у всех больных анализировали результаты первого контрольного исследования, что при использовании критериев RECIST 1.1 и метаболических критериев (аналогов PERCIST 1.0.) позволило оценить ранний ответ целевых таргетных очагов и пораженных регионарных

лимфатических узлов на различные варианты противоопухолевой терапии (рис. 4).

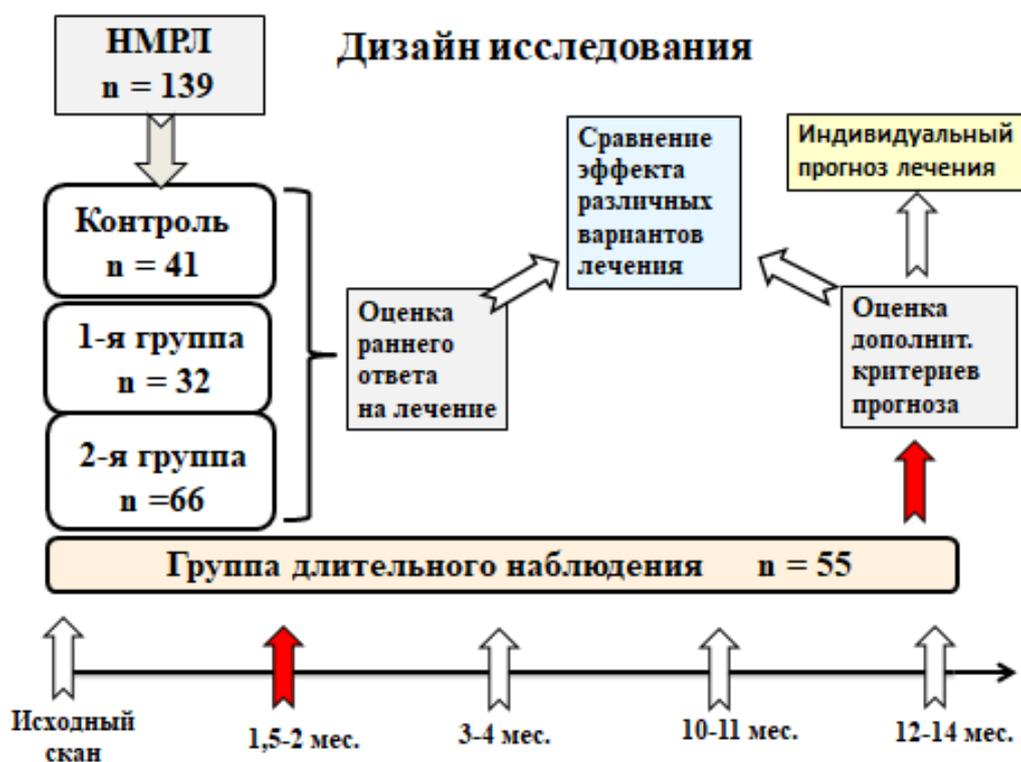


Рис. 4. .Дизайн исследования (общая схема). **В первую группу** включены 32 пациента с НМРЛ и наличием активирующей мутации в гене EGFR которым в качестве монотерапии первой линии был назначен прием gefitinib или erlotinib. **Во вторую группу** включены 66 пациентов с НМРЛ и наличием активирующей мутации в гене EGFR которые получали комбинированную терапию. **В контрольную группу** включены 41 пациент с НМРЛ без мутаций в гене EGFR, у которых применялись различные схемы платиносодержащих химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом. Дополнительно выделена **группа длительного наблюдения** за 55 больными НМРЛ. Общая продолжительность наблюдения за этими больными составила от 12 до 14 мес.

С целью более подробного изучения прогностического значения наиболее ранних изменений анатомических и метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выявленных при первом контрольном исследовании, из общего числа обследованных была дополнительно выделена группа длительного

наблюдения за 55 больными НМРЛ. Общая продолжительность наблюдения за этими больными составила от 12 до 14 мес., в среднем – $12,86 \pm 2,61$ мес. Первое контрольное исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводили через 1,5-2 мес. (в среднем $1,83 \pm 0,62$ мес.) от начала лечения, второе контрольное исследование – через 3-4 мес. ($3,38 \pm 1,1$ мес.), третье исследование – через 10-11 мес. ($10,39 \pm 1,6$ мес.) и четвертое исследование – через 12-14 мес. ($12,86 \pm 2,6$ мес.).

Последовательный анализ результатов этих исследований позволил разработать новые дополнительные критерии отдаленного прогноза заболевания у пациентов с НМРЛ, которые были использованы вместе с результатами первого контрольного исследования как для индивидуального прогноза заболевания, так и для сравнения возможного эффекта различных вариантов противоопухолевого лечения.

2.2.2. Исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ регистрировали в режиме всего тела по стандартной методике на аппаратах Siemens Biograph mct 64 (Германия) и Philips Gemini TF TOF (Нидерланды) и GE Healthcare Discovery PET/CT 710 (США). Радиофармпрепарат ^{18}F -ФДГ с объемной активностью 260-500 МБк вводился внутривенно каждому пациенту. Лучевая нагрузка во время исследования составляла от 45 до 90 мЗв. Напряжение на трубке составляло 100-150 кВ с автоматической модуляцией силы тока от 15 до 30 мА. Толщина среза – 0,5; 1,25 и 1,5 мм. Питч: 0,5-1,5. Время ротации 0,5-0,9 с.

Исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ включало несколько этапов:

Подготовка пациентов. ПЭТ/КТ проводилось натощак после 6-8-часового голодания. Накануне исследования рекомендовалось отказаться от приема углеводов, алкогольных и газированных напитков, а также избегать интенсивных физических нагрузок. До- и после введения РФП больным рекомендовано употреблять чистую негазированную воду.

Введение РФП. Использовали РФП ^{18}F -ФДГ, произведенный в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ и ООО «Медицина и ядерные технологии». Вводимая доза РФП рассчитывалась исходя из массы тела. РФП вводили внутривенно через периферический катетер. После введения РФП пациент находился в «комнате накопления» от 45 до 90 минут в комфортном положении для релаксации и распределения РФП в организме.

Сканирование. ПЭТ-исследование проводили в среднем через 60 минут после введения РФП. Область сканирования – от макушки до ступней. КТ-исследование проведено в нативной фазе и контрастированием в равновесной артериовенозной фазе.

Анализ ПЭТ/КТ-изображений. Обработка результатов ПЭТ/КТ-данных проводилась с применением программного обеспечения Siemens Healthineers Syngo Via и рабочей станции Syngo CT workplace -IES Tower 8E.

Анализ результатов ПЭТ/КТ-исследования, выполненного в режиме «всего тела», включал количественную оценку 1–2 целевых очагов, пораженных регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. По данным совмещенной ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ определяли анатомические параметры опухолевых очагов, а также максимальный и средний уровень поглощения опухолью ^{18}F -ФДГ – SUVmax и SUVmean.

В соответствии с морфологическими критериями RECIST 1.1 при использовании МСКТ и реконструкции срезов толщиной 0,5; 1,25 и 1,5 мм измеряли таргетные опухолевые очаги в аксиальной проекции размером не менее 10 мм по длинной оси и лимфатические узлы размером не менее 10 мм по короткой оси. Определяли наибольший диаметр очагов поражения.

Для количественной оценки метаболической активности опухоли использовали показатели стандартизированного максимального и среднего поглощения РФП (SUVmax и SUVmean), которые рассчитывались автоматически с помощью программы Siemens Healthineers Syngo Via. SUVmax определяли в области интереса (ROI) диаметром до 12 мм, обычно в

одном наиболее активном очаге опухоли (рис. 5). При этом значения SUV_{max} опухоли были в 2,0-2,5 раза больше физиологического поглощения непораженной печенью. С помощью программы Siemens Healthineers Syngo Via при каждом ПЭТ/КТ-исследовании определяли не только максимальное, но и среднее значение поглощения РФП опухолью (SUV_{mean}).

Исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводили у всех больных до начала противоопухолевой терапии, а затем через 1,5-2,0 месяца, а в части случаев и в другие сроки от начала лечения (см. ниже). Результаты контрольного исследования сравнивали с данными исходного сканирования.

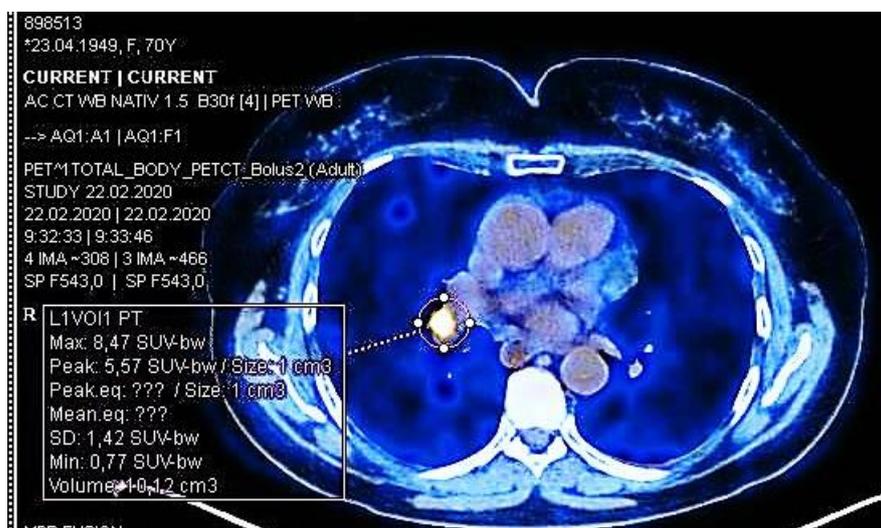


Рис. 5. Пример выделения области интереса (ROI)

Динамику SLD в процессе лечения рассчитывали согласно критериям RECIST 1.1.: полный ответ на лечение (CR) определяли при исчезновении всех очагов опухоли или уменьшении короткой оси прежде увеличенных лимфатических узлов менее 10 мм. Частичный ответ (PR) определяли при уменьшении SLD не менее чем на 30%. Увеличение SLD (> 5 мм) на 20% и более или появление одного или нескольких новых очагов свидетельствовало о прогрессировании заболевания (PD).

Ответ метаболических показателей на лечение оценивали на основании изменений значений SUV_{max} и SUV_{mean} до- и после лечения. Полный

метаболический ответ на лечение определяли при полном отсутствии всех метаболически активных образований. Частичный ответ диагностировали при уменьшении показателей на $\geq 30\%$ (или 0,8 единицы SUV) по сравнению с исходным уровнем. Увеличение поглощения ^{18}F -ФДГ $\geq 30\%$ (или 0,8 единицы SUV) определяли как метаболическое прогрессирование. Другие изменения расценивали как стабилизацию заболевания.

Критерии метаболического ответа на лечение, использованные нами в работе, были аналогичны известным критериям PERCIST 1.0.

2.2.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 21.0, IBM, США). Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Часть результатов представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Значимость межгрупповых различий величин оценивали при помощи точного критерия Фишера, χ^2 -критерия Пирсона с определением ОР и 95% доверительного интервала, а в части случаев – параметрического критерия t Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Пороговым значением статистической значимости считали $p = 0,05$. Для оценки выживаемости без прогрессирования (ВБП) применяли метод Каплана-Мейера. Для определения прогностического значения и пороговых величин изменений метаболических показателей на раннем этапе лечения, позволяющих прогнозировать дальнейший ответ опухоли на лечение, использовали метод ROC-анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДА ПЭТ/КТ С ^{18}F -ФДГ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НА РАННЕЙ СТАДИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НМРЛ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ EGFR ДАЛЬНЕЙШЕГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Прогностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке ответа на противоопухолевое лечение у больных НМРЛ

В данном разделе приведены результаты сравнительного изучения диагностического и прогностического значения изменений анатомических и метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 139 пациентов с верифицированным диагнозом НМРЛ, в том числе у 98 больных с активирующей мутацией в гене EGFR. Оценка ответа на лечение целевых очагов опухоли, а также пораженных регионарных лимфатических узлов при первом контрольном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у всех больных проводилась через 1,5-2 мес. (в среднем $1,83 \pm 0,62$ мес.) от начала лечения, а у 55 больных еще и через 3-4 мес. ($3,38 \pm 1,1$ мес.), 10-11 мес. ($10,39 \pm 1,6$ мес.) и 12-14 мес. ($12,86 \pm 2,6$ мес.) от начала лечения при втором, третьем и четвертом контрольных исследованиях. Это позволило уточнить прогностическое значение наиболее ранних изменений анатомических параметров опухоли (SLD) и показателей метаболической активности (SUVmax и SUVmean).

3.1.1. Оценка ответа опухоли на лечение при первом контрольном исследовании

Результаты этой части исследования представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, в целом у обследованных нами больных, получавших различное противоопухолевое лечение, при первом контрольном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ частичный ответ на лечение по классическим критериям RECIST 1.1 наблюдался у 40 из 139 больных (28,8%), стабилизация опухолевого процесса – у 83 человек (59,0%) и прогрессирование заболевания – у 16 (12,2%).

Таблица 2. Ответ на лечение целевых очагов у больных НМРЛ по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первом контрольном исследовании (число больных,%).

| Ответ на лечение | Критерии оценки | Все пациенты (n-139) |
|------------------------------------|------------------|----------------------|
| Частичный ответ (%) | RECIST 1,1 (SLD) | 40 (28,8) |
| | SUVmax | 63 (45,3)* |
| | SUVmean | 66 (47,5)* |
| Стабилизация заболевания (%) | RECIST 1,1 (SLD) | 83 (59,7) |
| | SUVmax | 63 (45,3)* |
| | SUVmean | 57 (41,0)* |
| Прогрессирование заболевания (%) - | RECIST 1,1 (SLD) | 16 (11,5) |
| | SUVmax | 13 (9,3) |
| | SUVmean | 16 (11,5) |

Примечание: * - статистически значимые отличия от соответствующего результата по критериям RECIST 1,1 ($p < 0,01$).

Однако при анализе динамики показателей метаболической активности целевых очагов (SUVmax и SUVmean) частичный ответ отмечался в 1,5 раза чаще (ОР: 2,24; 95% ДИ: 1,36-3,67; $\chi^2 = 10,31$; $p < 0,001$), а стабилизация патологического процесса реже (ОР: 0,48; 95% ДИ: 0,3-0,78; $\chi^2 = 8,99$; $p < 0,004$), чем при использовании анатомических критериев RECIST 1.1.

Частота прогрессирования заболевания по данным динамики SUVmax и SUVmean практически не отличалась от соответствующей динамики анатомических параметров опухолей по критериям RECIST 1.1. ($p = 0,281$).

Анализ частоты частичного ответа на лечение и стабилизации заболевания у наших больных по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в целом подтверждает данные других авторов [21, 29, 106, 144, 175, 176] о существенно более высокой чувствительности количественной оценки метаболического ответа целевых таргетных очагов на лечение по сравнению с традиционной оценкой динамики размеров опухоли по критериям RECIST 1.1 [29, 176].

Отсутствие существенной разницы в суммарной частоте прогрессирования заболевания по данным анатомических и метаболических критериев диагностики, представленных в табл. 2, вероятнее всего, объясняется увеличением размеров опухоли (SLD) у 8 пациентов с НМРЛ и частично обусловленных возникновением неспецифической реакции ткани опухоли на применение лучевой терапии (3 чел.), бевацизумаба (3 чел.) или цитостатиков (2 чел.), что объясняется в ряде исследований возникновением лучевого пневмонита, иммунного воспаления или развитием некрозов опухоли [7, 57, 89, 121, 175]. В этих 8 случаях значения SUVmax и SUVmean соответствовали по PERCIST 1.0 критериям стабилизации, а у одного больного – даже критериям частичного ответа на лечение.

В отличие от этого у 9 из 17 пациентов (см. табл. 2), у которых наблюдалось увеличение SLD больше 20% от исходного уровня (признак прогрессирования опухоли по критериям RECIST 1.1.), значения SUVmax и SUVmean (более 30%) также соответствовали по PERCIST 1.0 метаболическому прогрессированию заболевания.

В связи с этим было сделано предположение, что истинное анатомическое прогрессирование заболевания всегда сопровождается аналогичными изменениями SUVmax и/или SUVmean, тогда как

изолированное увеличение SLD более 20% по RECIST 1.1, не сопровождающееся аналогичными изменениями метаболических показателей, может свидетельствовать об ошибках измерения размеров опухоли или феномене псевдопрогрессирования, что требует дальнейшего наблюдения за пациентом.

Более подробно значение ранних изменений метаболических показателей для прогноза частичного ответа на лечение и прогрессирования заболевания рассматривается в следующем разделе работы.

3.1.2. Оценка прогностической значимости ранних изменений показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в определении дальнейшего ответа опухоли на противоопухолевое лечение

Прогностическое значение показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ изучено нами у 55 больных НМРЛ с мутацией гена EGFR, клиническая характеристика которых представлена в главе 2. Общая продолжительность наблюдения за 55 больными составила от 12 до 14 мес., в среднем – $12,86 \pm 2,61$ мес. Первое контрольное исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводили через 1,5-2 мес. (в среднем $1,83 \pm 0,62$ мес.) от начала лечения, второе контрольное исследование – через 3-4 мес. ($3,38 \pm 1,1$ мес.), третье исследование – через 10-11 мес. ($10,39 \pm 1,6$ мес.) и четвертое исследование – через 12-14 мес. ($12,86 \pm 2,6$ мес.).

По результатам длительного наблюдения за динамикой повторных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ все больные были разделены на две группы. В первую группу включены 16 пациентов с НМРЛ, у которых на протяжении 12 мес. наблюдения определялись признаки метаболического прогрессирования заболевания. Во вторую группу вошли 39 больных без признаков прогрессирования заболевания. Статистически значимых различий в клинической характеристике пациентов обеих групп выявлено не было, хотя в первой группе наблюдалась тенденция к большей частоте выявления признаков прогрессирования у мужчин ($68,75 \pm 14,3\%$ против $56,75\% \pm 15,0\%$ -

у женщин, $p = 0,683$), у пациентов III-IV стадии НМРЛ ($43,7 \pm 10,3\%$ против $30,0 \pm 8,7\%$ у больных с I-II стадией, $p = 0,516$), больных с центральной локализацией опухолевого очага ($68,7 \pm 16,8\%$ против $53,3 \pm 12,3\%$, $p = 0,527$ - с периферическим раком) и наличием отдаленных МТС ($31,25 \pm 9,8\%$ против $25,6 \pm 6,3\%$ больных без МТС, $p = 0,543$).

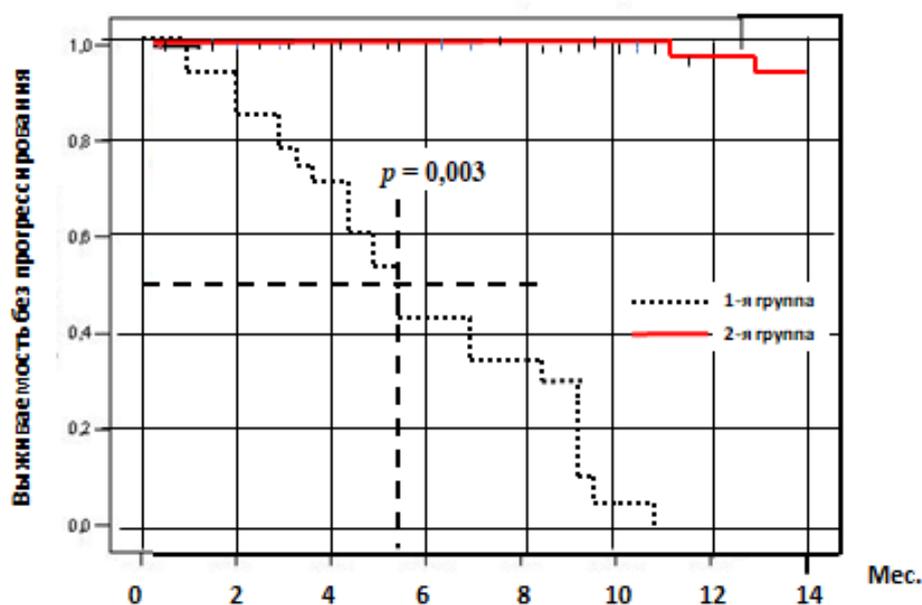


Рис. 6. Кривые Каплана-Мейера, отражающие выживаемость без прогрессирования у пациентов 1-й и 2-й групп.

Выживаемость без прогрессирования (ВПП) в исследуемых группах оценивали с помощью модели пропорционального риска Каплана-Мейера (рис. 6). Медиана ВПП в группе метаболического прогрессирования составила 4,5 мес. (ДИ: 3,4-5,6), а во второй группе – 11,6 мес. (ДИ: 9,2-14,8), $p < 0,001$. Статически значимое отличие ВПП у больных обеих групп выявлялось уже на 6-й мес. наблюдения (ОР: 17,3; 95% ДИ: 1,83-16,3; $\chi^2 - 9,61$; $p = 0,003$). У 3-х пациентов 2-й группы снижение ВПП определялось только на 14-й и 15-й мес. лечения, т.е. по окончании периода 12-месячного наблюдения.

Влияние на ВПП некоторых клинических факторов и динамики основных показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (SLD, SUVmax, SUVmean),

выявляемой при первом контрольном исследовании, определяли с использованием оценки отношения рисков прогрессирования в двух сравниваемых группах (табл. 3).

Таблица 3. Прогностическая значимость некоторых клинических факторов, анатомических и метаболических параметров ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в определении риска дальнейшего прогрессирования у 55 пациентов с НМРЛ

| Параметры | ОР (95% ДИ); χ^2 | <i>P</i> |
|---|--|--------------|
| Пол | 1,7; (0,5 до 5,83) χ^2 - 0,72 | 0,546 |
| Возраст | 2,26; (0,66 до 7,65) χ^2 - 1,74 | 0,212 |
| Частота III-IV стадии НМРЛ | 1,98; (0,59 до 6,63) χ^2 - 1,25 | 0,345 |
| Частота центральной локализации рака легкого | 2,57; (0,75 до 8,78) χ^2 - 2,32 | 0,149 |
| Динамика SLD при 1-м контрольном исследовании ($\geq 20\%$ по RECIST 1.1.) | 2,02; (0,4 до 10,27) χ^2 - 0,74 | 0,402 |
| Динамика SUV _{max} при 1-м контрольном исследовании ($\geq 20\%$ к исходным данным) | 4,28; (1,21 до 15,15) χ^2 - 5,35 | 0,032 |
| Динамика SUV _{mean} при 1-м контрольном исследовании, % | 3,81; (1,04 до 13,8) χ^2 - 4,3 | 0,062 |

Однофакторный анализ показал, что ряд клинических факторов, несмотря на несколько более высокую частоту их выявления у пациентов 1-й группы, а также динамика SLD при первом контрольном исследовании не оказали существенного влияния на ВВП ($p > 0,05$). Значимыми факторами повышенного риска метаболического прогрессирования у больных НМРЛ оказалась динамика SUV_{max} и SUV_{mean}, обнаруженная на самом раннем этапе лечения. Правда, статистическая значимость влияния этих показателей на ВВП ($p = 0,032$ и $0,062$ при χ^2 более 4) определялась только при снижении критериев положительного или негативного ответа на лечение до $\geq 20\%$ от исходных значений, что отличается от классических критериев PERCIST 1.0. ($\geq 30\%$).

Эти данные свидетельствуют о том, что динамика метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, соответствующая по PERCIST 1.0 критериям стабилизации, также оказывает заметное влияние на отдаленный прогноз заболевания, хотя пороговые значения изменений этих показателей, которые можно использовать для оценки отдаленного прогноза заболевания, до сих пор не определены.

Таблица 4. Ответ целевых очагов на лечение у 55 больных НМРЛ по данным первого и второго контрольных исследований (число больных, %).

| Ответ на лечение | Критерии оценки | 1-е контрольное исследование | 2-е контрольное исследование | <i>P</i> |
|------------------------------------|------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| Частичный ответ (%) | RECIST 1,1 (SLD) | – | 9(16,3) | 0,016 |
| | SUVmax | 12 (21,8)* | 22 (40,0)* | 0,042 |
| | SUVmean | 13 (23,6)* | 21 (38,2)* | 0,042 |
| Стабилизация заболевания (%) | RECIST 1,1 (SLD) | 52 (94,5) | 37 (67,3) | 0,002 |
| | SUVmax | 38 (69,1)* | 22 (40,0)* | 0,001 |
| | SUVmean | 37 (67,3)* | 24 (43,6)* | 0,001 |
| Прогрессирование заболевания (%) - | RECIST 1,1 (SLD) | 3 (5,4) | 9 (16,4) | 0,076 |
| | SUVmax | 5 (9,1) | 11 (20,0) | 0,115 |
| | SUVmean | 5 (9,2) | 10 (18,2) | 0,179 |

Примечание: * - статистически достоверные отличия от соответствующего результата по критериям RECIST 1,1 ($p < 0,05$).

Этот вывод подтверждается при сравнении результатов первого и второго контрольных исследований, зарегистрированных у 55 пациентов с НМРЛ (табл. 4). Из таблицы видно, что при втором контрольном исследовании число больных с частичным ответом на лечение по данным SUVmax и SUVmean увеличилось почти в 2 раза по сравнению с первым исследованием ($p = 0,042$). Соответственно значительно уменьшилось число пациентов с признаками стабилизации заболевания ($p = 0,001$) и увеличилось

число больных с прогрессированием опухолевого поражения целевых очагов ($p = 0,115$). Аналогичная динамика частичного ответа на лечение и прогрессирования заболевания выявлена и по анатомическим критериям RECIST 1,1 ($p = 0,016$ и $p = 0,076$, соответственно).

Таким образом, прирост случаев как частичного ответа на лечение, так и прогрессирования заболевания по данным обоих критериев диагностики происходил исключительно за счет пациентов, у которых при первом контрольном исследовании была диагностирована стабилизация заболевания. Поэтому для того, чтобы прогноз дальнейшего ответа на противоопухолевое лечение был более полным, необходимо определить, какие индивидуальные изменения SUVmax, SUVmean и SLD, в том числе соответствующие при первом контрольном исследовании классическим критериям стабилизации заболевания, ассоциированы с возникновением в дальнейшем частичного ответа на лечение, а какие – прогрессирования опухолевого процесса.

С этой целью мы разделили всех 55 больных на две группы в зависимости от результатов первого контрольного исследования и изменений индивидуальных значений анатомических и метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

В первую группу включены 20 пациентов (36,4%), у которых динамика SUVmax и/или SUVmean соответствовала по PERCIST 1.0 классическим критериям частичного ответа на лечение (подгруппа 1а, $n = 15$) или прогрессирования заболевания (подгруппа 1б, $n = 5$).

Во вторую группу включены 35 пациентов (63,6%), у которых динамика SLD и показателей метаболической активности при первом контрольном исследовании в целом соответствовала стабилизации заболевания. При этом значения SUVmax и/или SUVmean у 24 из них (68,6%) были умеренно уменьшены по сравнению с исходными данными, не достигая классических критериев частичного ответа на лечение (подгруппа 2а), тогда как у 11 из 35 пациентов (31,4%) SUVmax и SUVmean были умеренно

увеличены (менее 30%) по сравнению с исходными значениями и не достигали общепринятых критериев прогрессирования (подгруппа 2б).

Таблица 5. Прогноз возможного ответа целевых очагов на лечение по результатам четырех контрольных исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 55 больных НМРЛ, n (%).

| Группы | Подгруппы | Критерии оценки | Результаты четырех контрольных исследований | | |
|--------------|------------------------|------------------|---|--------------------------|------------------------------|
| | | | Частичный Ответ | Стабилизация заболевания | Прогрессирование заболевания |
| Первая, n=20 | Подгруппа 1а n= 15 | RECIST 1,1 (SLD) | 11 (73,3) | 4 (26,7) | – |
| | | SUVmax | 14 (93,3) | 1 (6,7) | – |
| | | SUVmean | 15 (100) | – | – |
| | Подгруппа 1 б n =5 | RECIST 1,1 (SLD) | – | 1 (20,0) | 4 (80,0) |
| | | SUVmax | – | – | 5 (100) |
| | | SUVmean | – | – | 5 (100) |
| Вторая, n=35 | Подгруппа 2а n= 24 | RECIST 1,1 (SLD) | 6 (25,0) | 18 (75,0) | – |
| | | SUVmax | 17 (70,8) | 5 (20,8) | 2 (8,33) |
| | | SUVmean | 14 (58,3) | 7 (29,2) | 3 (12,5) |
| | Подгруппа 2 б n= 11 | RECIST 1,1 (SLD) | – | 6 (54,6) | 5 (45,4) |
| | | SUVmax | 1 (9,1) | 2(18,2) | 8,72,7) |
| | | SUVmean | 1 (9,1) | 3 (27,3) | 7 (63,4) |

В таблице 5 представлено общее число больных в каждой подгруппе, у которых по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ зарегистрирован тот или иной ответ на лечение за все время наблюдения (12 мес.), что в известной степени отражает вероятностный прогноз отдаленных результатов противоопухолевого лечения у пациентов выделенных подгрупп.

Из таблицы видно, что у пациентов **подгруппы 1а** выявление при первом контрольном исследовании признаков частичного ответа на лечение

по классическим метаболическим критериям с вероятностью 93,3-100% ассоциируется с сохранением положительного эффекта ранее назначенной терапии на протяжении не менее 12 месяцев.

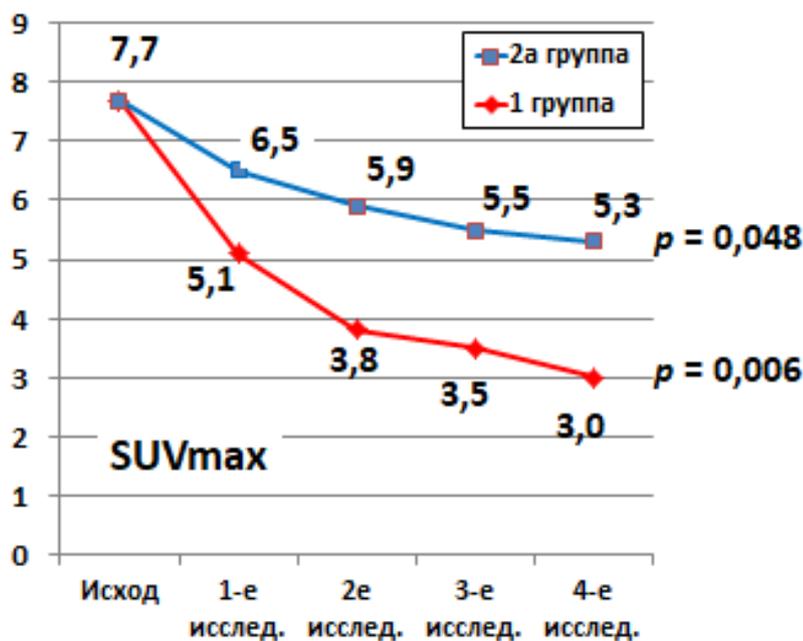


Рис. 7. Динамика средних значений SUVmax у пациентов 1а и 2а подгрупп.

При этом более чем у 2/3 больных (73,3%) частичный ответ на лечение определялся также по анатомическим критериям RECIST 1,1, в большинстве случаев (60,0%) уже при втором контрольном исследовании.

На рис. 7 представлена динамика средних значений SUVmax у пациентов 1а подгруппы на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.). Как видно на рисунке, уже при первом контрольном исследовании у всех больных наблюдалось резкое снижение поглощения ФДГ по сравнению с исходными данными ($p = 0,046$), что соответствовало критериям включения больных в данную подгруппу («частичный ответ на лечение»).

В дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения определялось еще большее и статистически значимое снижение поглощения ФДГ ($p = 0,012$), причем скорость такого снижения была почти такой же, как и при

первом контрольном исследовании. Одновременно (см. рис. 8) наблюдалось уменьшение SLD в среднем с $20,7 \pm 6,3$ мм до $14,5 \pm 5,2$ мм ($p = 0,048$). Признаков прогрессирования заболевания ни у одного больного выявлено не было.

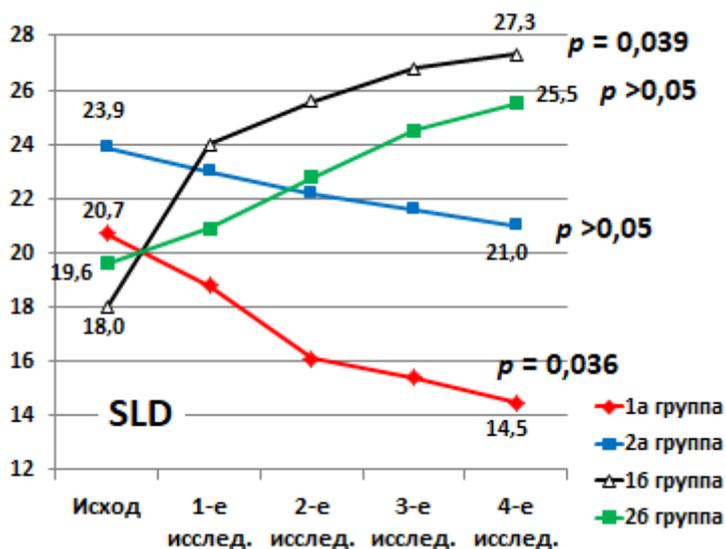


Рис. 8. Динамика наибольших диаметров опухолевых очагов на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.) у 55 пациентов с НМРЛ.

На рис. 9 показана динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентки П., 52 лет с периферическим раком правого легкого IV стадии с метастазами в головной мозг (T1c N1 M1). В связи с неоперабельностью опухоли и наличием мутации в гене EGFR назначен прием гефитиниба и проведена стереотаксическая радиохирurgia метастаз головного мозга. При первом контрольном исследовании через 2,5 мес. от начала лечения размеры опухоли практически не изменились, однако определялось уменьшение SUV_{max} и SUV_{mean} на 30% и 35%, что соответствовало метаболическим критериям частичного ответа на лечение. Через 12 недель приема гефитиниба при втором контрольном исследовании признаки частичного ответа на лечение определялись не только по метаболическим критериям, но и по классическим анатомическим критериям RECIST 1.1 в виде значительного (на 32%) уменьшения SLD. Таким образом, положительные изменения

уровня поглощения ^{18}F -ФДГ существенно предшествовали аналогичным изменениям анатомических параметров опухоли.

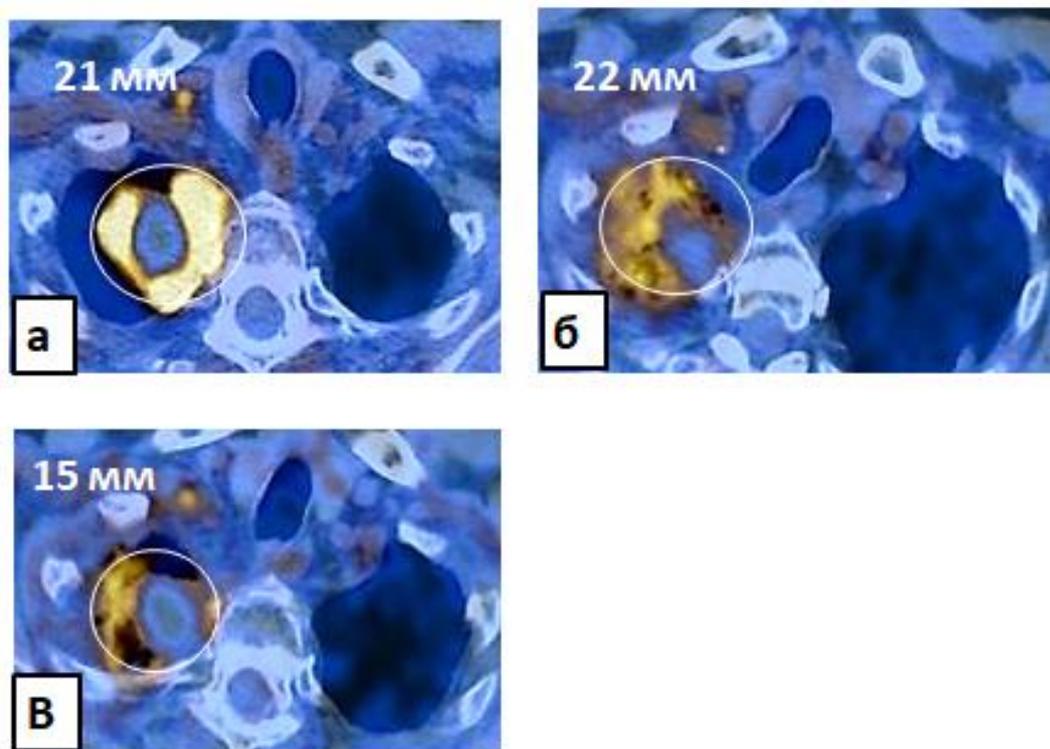


Рис. 9. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациентки П. с НМРЛ IV стадии: а) исходное исследование: SUVmax – 11,8, SUVmean – 10,3; б) 1-е контрольное исследование (2,5 мес. лечения): SUVmax – 8,3, SUVmean – 6,9; в) 2-е контрольное исследование (+12 нед.): SUVmax – 7,7, SUVmean – 5,7. На рисунке обозначена область целевого очага и его максимальный диаметр.

У всех **пациентов 1б подгруппы**, у которых при первом контрольном исследовании наблюдалось значительное увеличение поглощения опухолью ФДГ ($p = 0,047$), соответствующее классическим критериям метаболического прогрессирования заболевания, в дальнейшем в случае продолжения ранее назначенной терапии эти изменения увеличивались еще больше, достигая максимума ко 2-му контрольному исследованию ($p = 0,032$), что хорошо иллюстрирует динамика средних значений SUVmax, показанная на рис. 10.

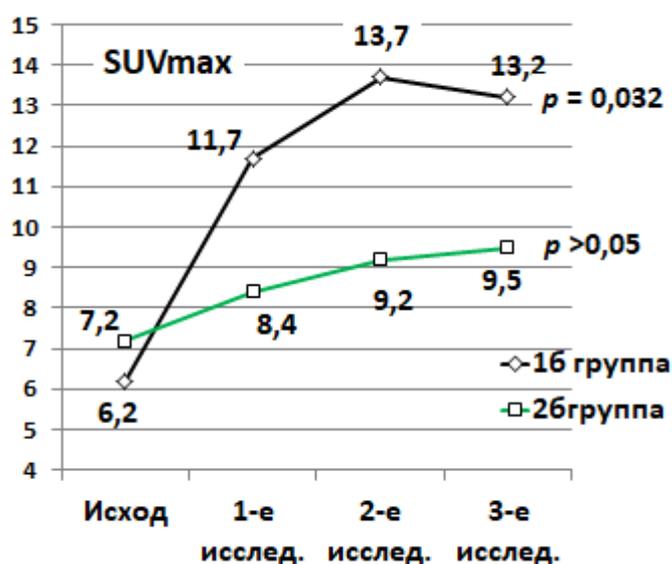


Рис. 10. Динамика средних значений SUVmax у пациентов 1б и 2б подгрупп.

Аналогичной была динамика значений SLD опухолевых очагов (см рис. 8), возраставших с $18,0 \pm 5,1$ мм до $27,3 \pm 6,8$ мм ($p = 0,042$). Причем, у 4-х пациентов (80,0%) признаки прогрессирования заболевания определялись по анатомическим критериям RECIST 1,1, что являлось основанием для коррекции противоопухолевой терапии. Медиана ВВП у пациентов 1б подгруппы составила 4 мес. (ДИ: 2,3-4,5).

На рис. 11. показана динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациента О., 65 лет с центральным раком правого легкого IA стадии (T1b N0 M0). В связи с наличием мутации гена EGFR в качестве терапии первой линии назначен прием эрлотиниба. При первом контрольном исследовании значения SUVmax и SUVmean в 2 раза превышали таковые, выявленные при исходном (базисном) исследовании, что согласно метаболическим критериям свидетельствовало о выраженном прогрессировании опухолевого поражения. Классические признаки прогрессирования согласно общепринятым критериям RECIST 1.1. были выявлены еще через 2 месяца лечения эрлотинибом во время второго контрольного исследования, когда увеличение

SLD превысило 40% от исходного уровня, что послужило основанием для пересмотра лечения.

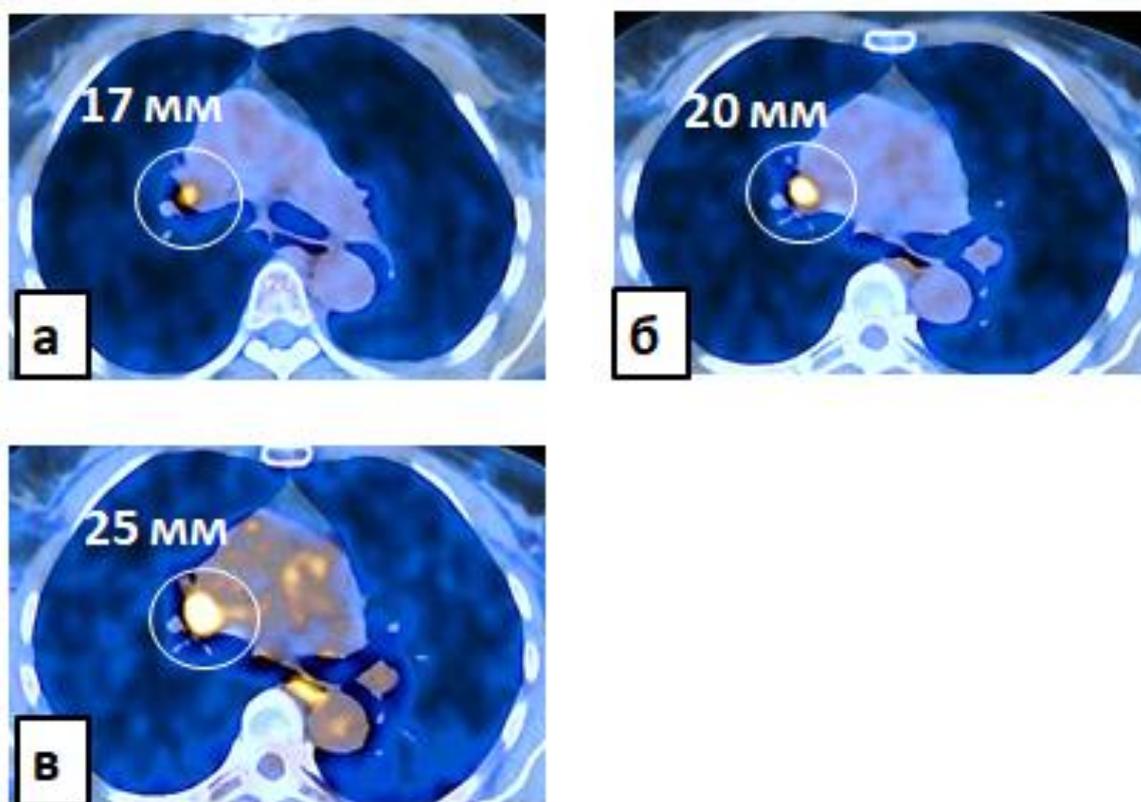


Рис. 11. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациента О. с НМРЛ IA стадии: а) исходное исследование: SUVmax – 10,9, SUVmean – 8,2; б) 1-е контрольное исследование (4 мес. лечения): SUVmax – 21,6, SUVmean – 17,5; в) 2-е контрольное исследование (6 мес.): SUVmax – 23,1, SUVmean – 18,0; Обозначения те же, что и на рис. 9.

Наибольший интерес представляет впервые проведенная нами оценка прогностического значения изменений SUVmax и SUVmean у 35 пациентов второй группы, у которых динамика SLD и показателей метаболической активности при первом контрольном исследовании соответствовала по PERCIST 1.0 критериям стабилизации заболевания. К сожалению, в доступной медицинской литературе мы не встретили подобных публикаций,

У пациентов **подгруппы 2а**, у которых при первом контрольном исследовании по данным обоих критериев диагностики имелось умеренное (менее 30% от исходных значений) снижение SUVmax и SUVmean, при повторных исследованиях начинали выявляться признаки частичного ответа на продолжающееся противоопухолевое лечение (см. табл. 5). К концу наблюдения (12 месяцев лечения) этот эффект наблюдался соответственно у 17 и 14 пациентов подгруппы (70,8% и 58,3%), а по критериям RECIST 1.1. у 6 больных (25,0%), т.е. несколько реже, чем у пациентов 1а подгруппы ($p = 0,006$). При этом по данным SUVmax и SUVmean частичный ответ на лечение более чем в половине случаев выявлялся уже при втором контрольном исследовании (на 3-4 месяце лечения).

На рис. 7 показана динамика средних значений SUVmax и SUVmean у пациентов 2а подгруппы. На рисунке видно, что на протяжении всего периода наблюдения, так же как и у больных 1а подгруппы, происходило снижение уровня поглощения ФДГ ($p = 0,048$), хотя кривая такого снижения была более пологой.

Уменьшение SLD опухолевых очагов также было менее значительным (см. рис. 8), чем у пациентов 1а подгруппы (с $23,9 \pm 9,5$ мм до $21,0 \pm 10,1$ мм; $p = 0,253$).

У 7 пациентов (29,2%) на протяжении всего периода наблюдения по данным SUVmax и/или SUVmean сохранялась стабилизация метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Еще у двух пациентов на 8-й и 10-й мес. лечения обнаружены признаки метаболического прогрессирования заболевания, которые ассоциировались с обнаружением у этих больных при ПЭТ/КТ-сканировании отдаленных МТС брюшной полости. Еще у одного больного признаки прогрессирования заболевания выявлялись через 14 мес. лечения. Медиана ВВП у этих больных составила 10 мес. (95% ДИ: 8,3-10,9).

Таблица 6. Прогностическая ценность умеренного уменьшения SUVmax на раннем этапе лечения у пациентов с НМРЛ подгруппы 2а для определения возможного выявления в дальнейшем частичного ответа на лечение.

| Параметр | Площадь под ROC-кривой (ДИ 95%) | <i>P</i> | Оптимальное пороговое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % | Индекс Youden |
|--------------------------------|---------------------------------|----------|--------------------------------|---------------------|------------------|---------------|
| Умеренное уменьшение SUVmax, % | 0,841 (0,722 - 0,926) | <0,01 | ≤−15% | 66,7 | 83,3 | 0,432 |
| Умеренное уменьшение SUVmean | 0,631 (0,577-0,749) | >0,05 | ≤−14% | 46,7 | 83,3 | 0,302 |

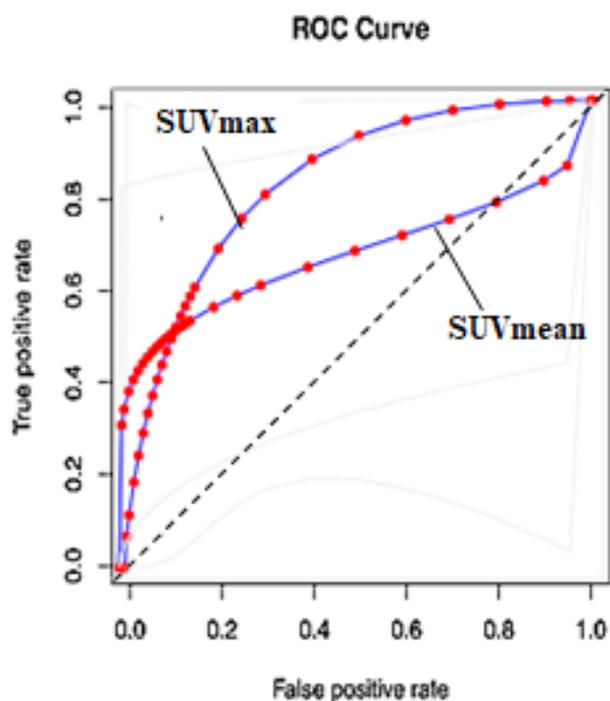


Рис. 12. Площадь под кривой AUC при прогнозировании частичного метаболического ответа на лечение по результатам первого контрольного исследования и изменений SUVmax и SUVmean у пациентов подгруппы 2а.

При прогнозировании по данным первого контрольного исследования частичного метаболического ответа на лечение у 24 пациентов подгруппы 2а площадь под кривой AUC (Area Under Curve) составила 0,841 (95% ДИ: 0,722–0,926, $p = 0,002$) при оптимальном значении SUVmax и/или SUVmean

≤ -15 (табл. 6 и рис. 12). Прогностическое значение изменений SUV_{mean} в определении шанса возникновения в дальнейшем частичного ответа на лечение оказалась низкой: площадь под кривой AUC составила 0,631 (95% ДИ: 0,577-0,749, $p > 0,05$) при оптимальном значении изменений $SUV_{mean} < -14$.

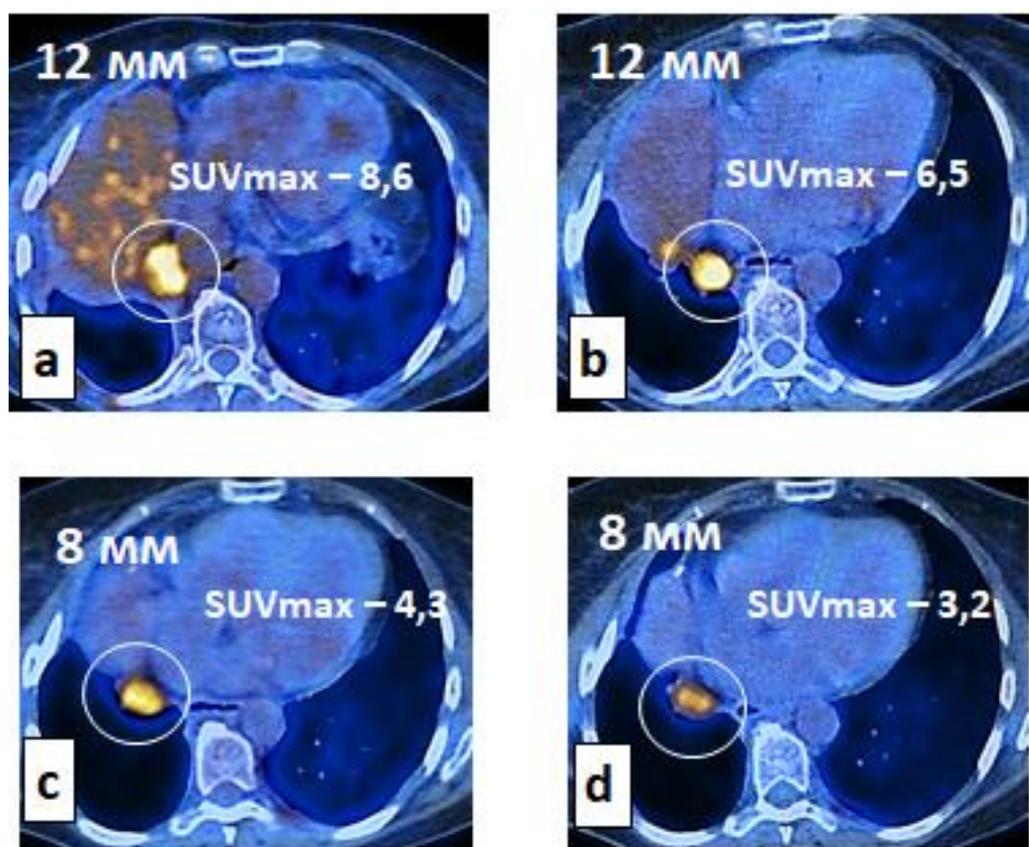


Рис. 13. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациентки 3. с НМРЛ III стадии с мутацией в гене EGFR: а) исходное исследование; б) 1-е контрольное исследование (2 мес. лечения); в) 2-е контрольное исследование (6 мес. лечения); д) 3-е контрольное исследование (10 мес. лечения). На рисунке обозначена область целевого таргетного очага.

На рис. 13 показана динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентки 3., 62 лет с периферическим раком правого легкого III стадии (T3 N1 M0). В связи с наличием мутации в гене EGFR назначен прием

гефинитиба. При первом контрольном исследовании через 2 мес. от начала лечения размеры опухоли не изменились, но определялось умеренное уменьшение SUV_{max} и SUV_{mean} на 24% и 13%, что соответствовало критериям стабилизации заболевания.

Однако уже при втором контрольном исследовании определялось значительное уменьшение SUV_{max} и SUV_{mean} на 33% и 37% и размеров опухоли на 33%, что соответствовало критериям частичного ответа на лечение, как по метаболическим, так и по анатомическим критериям RECIST 1.1.

Таким образом, даже умеренное уменьшение метаболической активности опухоли на ранней стадии лечения было ассоциировано с высоким шансом дальнейшего положительного ответа на лечение.

У пациентов **подгруппы 2б**, у которых при первом контрольном исследовании по критериям PERCIST 1.0. также выявлялась стабилизация заболевания, но степень поглощения опухолью ¹⁸F-ФДГ была умеренно увеличенной (менее 30% по сравнению с исходными данными), продолжение ранее назначенной терапии сопровождалось повышенным риском быстрого метаболического прогрессирования заболевания.

По данным SUV_{max} признаки прогрессирования определялись у 7 из 11 пациентов (63,4%), а по данным SUV_{mean} – у 8 человек (72,7%). Медиана ВВП этих больных составила 7,5 мес. (ДИ: 5,6-9,4).

У 5 пациентов (45,4%) прогрессирование заболевания фиксировалось также по анатомическим критериям RECIST 1.1. Еще у одного пациента на фоне лечения эрлотинибом в сочетании с бевацизумабом по данным SUV_{max} и SUV_{mean} выявлен частичный ответ на лечение

Динамика средних значений SUV_{max} и суммы наибольших диаметров целевых очагов (SLD), показанная на рисунках 10 и 8, принципиально отличалась от таковой у пациентов 2а подгруппы. На протяжении всего

периода наблюдения наблюдалось постепенное увеличение средних значений SUVmax (рис. 10) и SLD (рис. 8).

Для определения порогового значения изменений метаболических показателей, позволяющих с достаточной степенью достоверности прогнозировать прогрессирование заболевания у больных 2б подгруппы был проведен ROC-анализ полученных результатов (табл. 7 и рис. 14). Площадь под кривой AUC при прогнозировании изменений SUVmax, выявленных при первом контрольном исследовании, составила 0,828 (95% ДИ: 0,702-0,926, $p < 0,05$) при оптимальном пороговом значении SUVmax ≥ 13 .

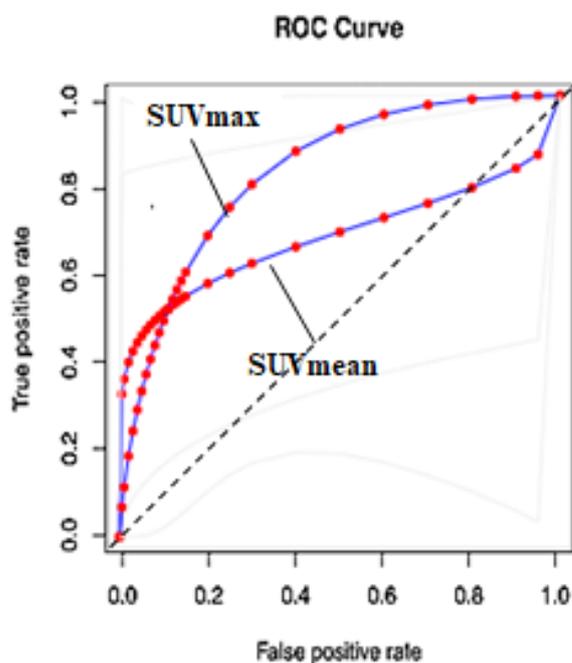


Рис. 14. Сравнительный анализ прогностической ценности изменений SUVmax и SUVmean, выявленных при первом контрольном исследовании, для определения риска метаболического прогрессирования заболевания у пациентов 2б подгруппы.

Прогностическое значение изменений SUVmean оказалось существенно ниже: площадь под кривой AUC составила 0,680 (95% ДИ: 0,558-0,765, $p > 0,05$) при оптимальном значении SUVmean ≥ 14 и

относительно низкой чувствительности. При сравнении ROC кривых SUV_{max} и SUV_{mean} разница AUC достигала 0,148 (95% ДИ: -0,129 - 0,187, $p < 0,05$).

Таблица 7. Прогностическая ценность увеличения SUV_{max} и SUV_{mean} на раннем этапе лечения у пациентов с НМРЛ 2б подгруппы для определения возможного дальнейшего метаболического прогрессирования заболевания.

| Параметр | Площадь под ROC-кривой (ДИ 95%) | <i>P</i> | Оптимальное пороговое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % | Индекс Youden |
|--|---------------------------------|----------|--------------------------------|---------------------|------------------|---------------|
| Увеличение SUV _{max} ,% (<30%) | 0,828 (0,702 - 0,926) | <0,05 | ≥13% | 75,0 | 66,7 | 0,427 |
| Увеличение SUV _{mean} ,% (<30%) | 0,680 (0,558-0,765) | >0,05 | ≥14% | 63,6 | 66,7 | 0,324 |

На рис. 15 представлена динамика SLD и SUV_{max} у пациентки А., 54 лет с центральным раком правого легкого IV стадии (T4N2M0) с МТС в бронхопульмональные, паратрахеальные и параэзофагиальные лимфоузлы. Больной назначена ХТ платиносодержащими препаратами в сочетании с применением бевацизумаба. При первом контрольном исследовании через 2 мес. от начала лечения зафиксирована стабилизация заболевания, однако SUV_{max} и SLD увеличились на 14%, что указывало на сравнительно высокий риск (около 70%) возникновения в дальнейшем прогрессирования заболевания. Действительно, через 5 мес. при втором контрольном исследовании уже определялось значительное увеличение SUV_{max} на 36%, что свидетельствовало о возникновении метаболического прогрессирования, хотя увеличение SLD не превышало 17% от исходного уровня. Наконец,

через 9 мес. лечения при третьем контрольном исследовании увеличение накопления ФДГ опухолью достигло 60%, а размеров целевого очага – 54%, что соответствовало прогрессированию как по метаболическим, так и по анатомическим критериям RECIST 1.1.

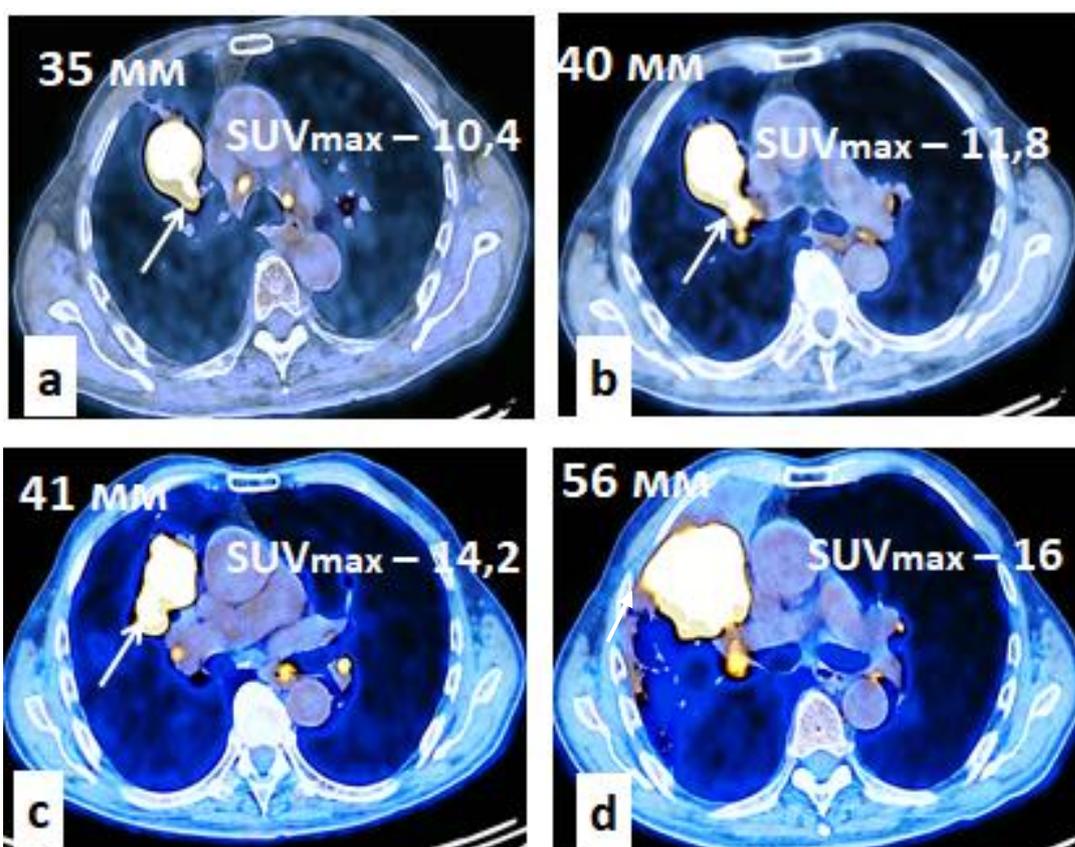


Рис. 15. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациентки А. с центральным НМРЛ IV стадии с МТС в бронхопульмональные, паратрахеальные и параэзофагиальные лимфоузлы: а, b, с, d – базисное, 1-е, 2-е и 3-е контрольные исследования. Стрелкой показан бронхопульмональный лимфоузел.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования для прогнозирования дальнейшего ответа опухоли на лечение более полного анализа изменений метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, зарегистрированных при первом контрольном исследовании, в том числе умеренных изменений этих показателей, которые соответствуют

классическим критериям стабилизации заболевания и обычно не учитываются при определении отдаленного прогноза.

На основании полученных результатов были разработаны обновленные критерии индивидуального прогноза противоопухолевой терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR представленные на рисунке 16.

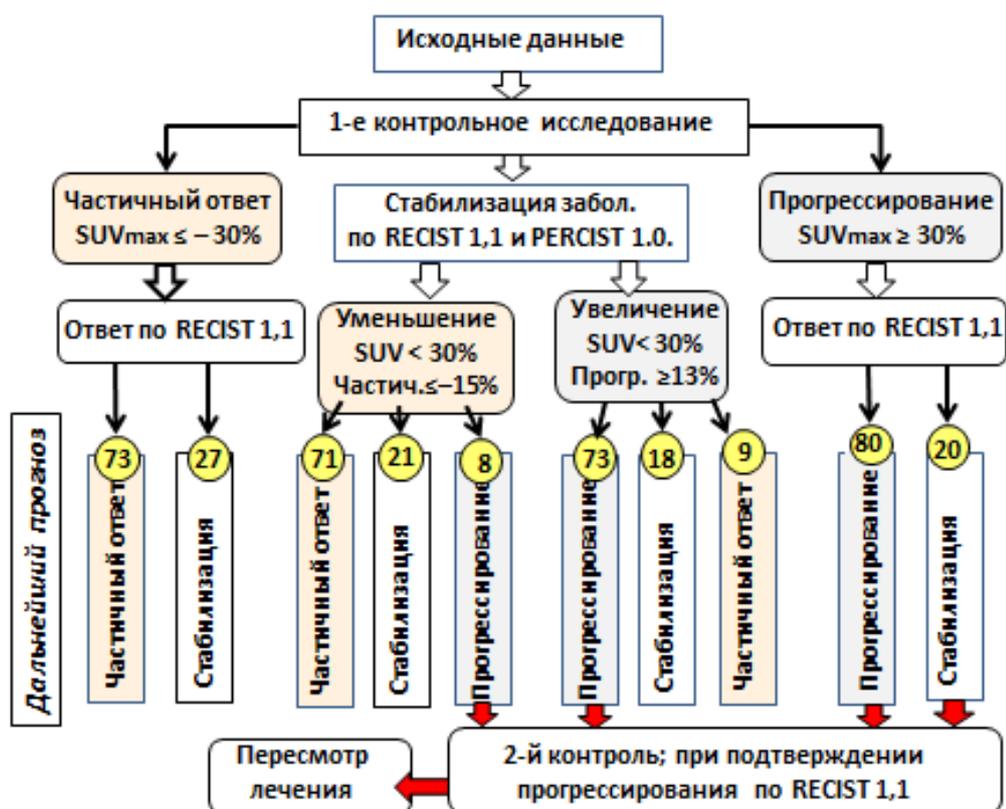


Рис. 16. Критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на противоопухолевое лечение у больных НМРЛ. Цифрами обозначена прогнозируемая частота различных вариантов ответа опухоли на лечение (%).

Использование этих критериев дает возможность на самом раннем этапе противоопухолевой терапии выделить группу больных с повышенным риском прогрессирования заболевания. Прежде всего, это относится к пациентам, у которых при первом контрольном исследовании выявлено значительное увеличение SUV_{max} и/или SUV_{mean} (более 30% по сравнению с базисным исследованием), у которых риск критического увеличения SLD

достигает 80% (подгруппа 1б). Кроме того, в группу повышенного риска прогрессирования должны быть включены пациенты, у которых при первом контрольном исследовании выявлено умеренное повышение метаболической активности целевых очагов (менее 30% от исходного уровня), поскольку в дальнейшем риск прогрессирования у этих больных (подгруппа 2б) также достаточно высок (73%). При этом следует ориентироваться на полученные в процессе исследования пороговые значения изменений SUVmax ($\geq 13\%$), отличающегося более высокой чувствительностью (AUC 0,828; $p = 0,002$), чем SUVmean (AUC 0,680; $p > 0,05$), что позволяет с достаточной степенью достоверности прогнозировать риск прогрессирования заболевания на протяжении не менее 12 мес. лечения.

В этих последних случаях целесообразно обязательное проведение второго контрольного исследования (через 4-6 недель после первого), которое позволит подтвердить или опровергнуть негативный прогноз. При подтверждении анатомического прогрессирования по RECIST 1.1, рекомендуется рассмотреть вопрос о пересмотре назначенной противоопухолевой терапии.

3.1.3. Оценка прогностической значимости ранних изменений показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в определении дальнейшего ответа регионарных лимфатических узлов на противоопухолевое лечение

В табл. 8 представлены результаты анализа динамики размеров и метаболической активности пораженных регионарных лимфатических узлов в ответ на лечение у 82 пациентов с НМРЛ, выявленные при первом контрольном исследовании. Эти результаты сопоставлялись с такой же динамикой опухолевых очагов у тех же 82 пациентов.

Как видно из таблицы, при первом контрольном исследовании частичный ответ регионарных лимфатических узлов на противоопухолевое лечение по изменению значений SUVmax (на 37,8%) наблюдался в 1,9 раза

чаще ($p = 0,004$), чем уменьшение размеров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1. (19,5%). В свою очередь прогрессирование поражения регионарных лимфатических узлов также в 1,5 раза чаще выявлялось при анализе динамики максимального поглощения ФДГ (13,4%), чем при оценке размеров узлов по критериям RECIST 1.1. (8,5%), хотя разница оказалась статистически недостоверной ($p = 0,121$). Наоборот, стабилизация размеров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1 (71,9%) наблюдалась по понятным причинам в 1,5 раза чаще ($p = 0,001$), чем при оценке динамики значений SUVmax (48,8%).

Таблица 8 Ответ на лечение регионарных лимфатических узлов и опухолевых очагов у 82 пациентов с НМРЛ по данным ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ, выявленный при первом контрольном исследовании (число больных, %)

| Ответ на лечение, % | Критерии оценки | Регионарные лимфоузлы (n-82) | Опухолевые очаги (n-82) | <i>P</i> |
|------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------|----------|
| Частичный ответ | RECIST 1,1 | 16 (19,5) | 28 (34,1) | 0,015 |
| | SUVmax | 31 (37,8)* | 38 (46,3) | 0,068 |
| Стабилизация заболевания | RECIST 1,1 | 59 (71,9) | 47 (57,3) | 0,019 |
| | (SUVmax) | 40 (48,8)* | 37 (45,1) | 0,111 |
| Прогрессирование заболевания | RECIST 1,1 | 7 (8,5) | 7 (8,5) | 0,218 |
| | (SUVmax) | 11 (13,4) | 7 (8,5) | 0,121 |

Примечание: * - статистически достоверные отличия от соответствующего результата по критериям RECIST 1,1 ($p < 0,05$).

Эти данные лишней раз свидетельствуют о более высокой чувствительности количественной оценки метаболического ответа регионарных лимфатических узлов на лечение по сравнению с традиционной оценкой анатомических характеристик лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1.

Между тем, обращали на себя внимание некоторые количественные отличия в ответе на лечение регионарных лимфатических узлов и целевых очагов. Так, частичный ответ регионарных лимфатических узлов на лечение оказался значительно меньше, чем ответ опухолевых очагов, причем не только по критериям RECIST 1.1 ($p = 0,015$), но и по данным оценки метаболической активности лимфатических узлов ($p = 0,068$). Отличия были выявлены также при сопоставлении результатов стабилизации лимфатических узлов и целевых очагов ($p = 0,019$), происходивших на фоне противоопухолевой терапии.

Эти данные указывают на необходимость более детального сопоставления характера индивидуального ответа на лечение пораженных регионарных лимфатических узлов и опухолевых очагов.

Было показано, что из 82 пациентов у 66 человек при первом контрольном исследовании была выявлена тенденция к положительному ответу на лечение очагов в виде снижения SUVmax, в том числе не достигающих критериев частичного ответа на лечение. Однако аналогичная тенденция регионарных лимфатических узлов наблюдалась только у 43 пациентов (65,2%), тогда как у остальных 23 больных (34,8%) отмечено увеличение SUVmax, как минимум, свидетельствующее о неблагоприятном ответе на лечение. Наоборот, из 16 пациентов, у которых в ответ на лечение отмечено увеличение SUVmax опухолевых очагов, аналогичная реакция регионарных лимфатических узлов наблюдалась только у 11 больных (68,7%).

Таким образом, несмотря на определенное сходство характера ответа на лечение опухолевых очагов и регионарных лимфатических узлов у большинства больных НМРЛ, выявленные при первом контрольном исследовании, отличия такого ответа требуют оценки их прогностического значения. С этой целью нами дополнительно проведен анализ динамики метаболической активности регионарных лимфатических узлов у 34 из 55

больных НМРЛ, которые наблюдались нами в течение длительного времени (до 12 месяцев от начала лечения).

В зависимости от результатов первого контрольного исследования и изменений SUVmax целевых очагов все больные были разделены на 2 группы (табл. 9). В первую группу включены 25 пациентов, у которых при первом контрольном исследовании значения SUVmax **целевых очагов** были либо умеренно уменьшены (<30%) по сравнению с исходными данными (9 пациентов), либо соответствовали критерию частичного ответа на лечение по PERCIST 1.0. (8 пациентов), что свидетельствовало в целом о благоприятном ответе опухолевых очагов на лечение.

Таблица 9. Ответ на лечение целевых очагов и регионарных лимфатических узлов по результатам четырех контрольных исследований ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

| Группы | Значения SUVmax регионарных лимфатических узлов при 1-м контрольном исследовании | Результаты 4-х контрольных исследований, (n, %) | | |
|-----------------|--|---|--------------------------|------------------|
| | | Частичный Ответ | Стабилизация заболевания | Прогрессирование |
| Первая n= 25 | <i>Подгруппа 1а</i> Уменьшение SUVmax n= 17 | 11 (64,7) | 6 (35,3) | – |
| | <i>Подгруппа 1б</i> Увеличение SUVmax (от +8% до +21%) n= 8 | 2 (25,0) | 4 (50,0) | 2 (25,0) |
| Вторая n= 9 | Увеличение SUVmax | – | 3 (33,3) | 6 (66,7) |

В зависимости от характера динамики SUVmax регионарных лимфатических узлов больные 1-й группы разделены на 2 подгруппы. В **подгруппу 1а** включены 17 пациентов, у которых при первом контрольном

исследовании наблюдалось любое, в том числе умеренное уменьшение по сравнению с исходными данными (от $-6,3\%$ до -21%) значений SUVmax регионарных лимфатических узлов, даже если они и не достигали критериев частичного ответа на лечение и согласно метаболическим критериям PERCIST 1.0 расценивались как признаки стабилизации опухолевого поражения лимфатических узлов.

Наоборот, у 8 больных 1-й группы (**подгруппа 1б**) значения SUVmax регионарных *лимфатических узлов* были умеренно увеличены по сравнению с исходными данными (от $+10\%$ до $+16\%$), но не достигали критериев прогрессирования опухолевого поражения узлов.

Во вторую группу включены 9 больных НМРЛ, у которых первичные значения SUVmax **целевых очагов** были либо умеренно увеличены ($< 30\%$) по сравнению с исходными значениями (6 пациентов), либо соответствовали критериям прогрессирования заболевания (2 пациента). Значения SUVmax регионарных лимфатических узлов при первом контрольном исследовании были также увеличены от $+11\%$ до $+27\%$.

У 11 из 17 пациентов **подгруппы 1а** ($64,7\%$) с относительно благоприятным ответом на лечение опухолевых очагов и регионарных лимфатических узлов, выявленным при первом контрольном исследовании, в дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения не только сохранялся, но и еще больше увеличивался эффект терапии, так что динамика SUVmax лимфатических узлов уже соответствовала критериям частичного ответа на лечение, который у 8 из 11 пациентов выявлялся уже при втором контрольном исследовании, тогда как частичный ответ целевых очагов – при первом исследовании. Это, кстати, свидетельствует о существенном запаздывании положительной реакции регионарных лимфатических узлов на лечение по сравнению с целевыми очагами

У 6 из 17 ($35,3\%$) пациентов в течение всего периода наблюдения определялась стабилизация поражения лимфатических узлов.

На рисунках 17 и 18 показана динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациента В., 62 лет с центральным раком правого легкого I стадии (T2 N0 M0) с мутацией в гене EGFR и поражением регионарных лимфатических узлов. Больному назначена торакальная ЛТ и после 3 курсов лучевого лечения – прием гефитиниба.

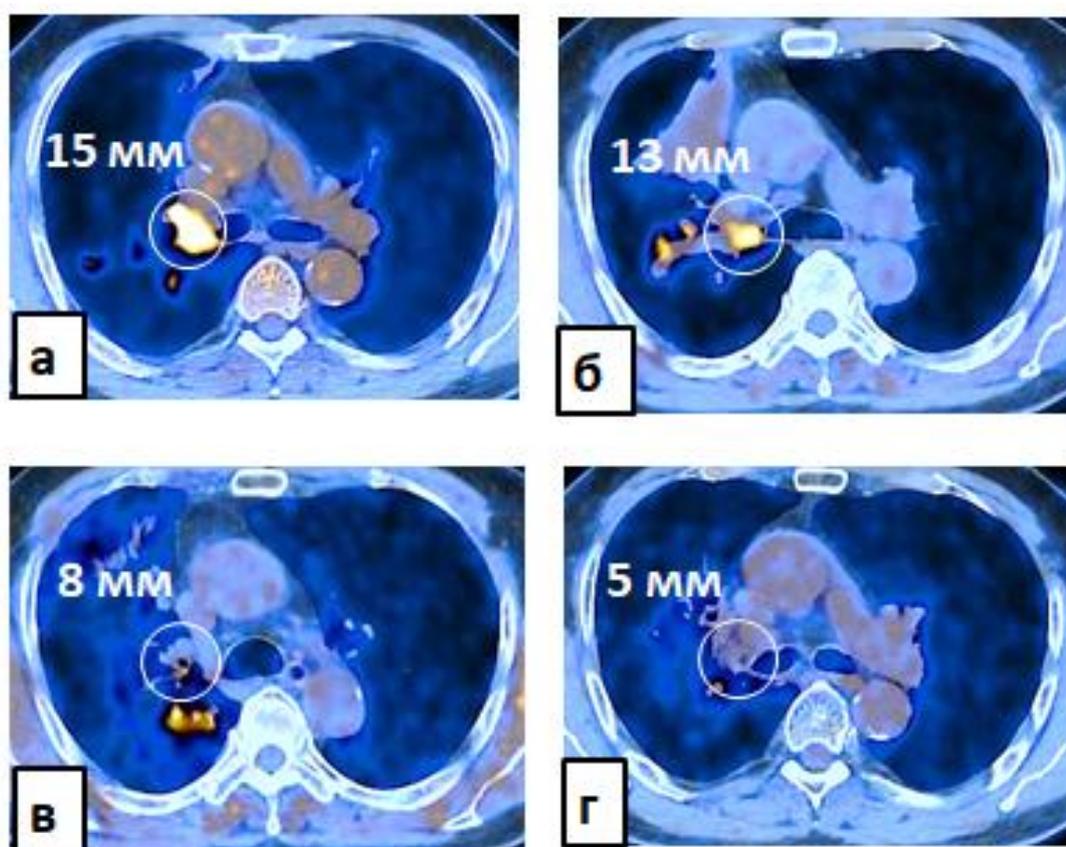


Рис. 17. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациента В., 62 года с центральным раком правого легкого I стадии с мутацией в гене EGFR и поражением регионарных лимфатических узлов. Показаны аксиальные срезы на уровне опухолевого очага. а) исходное исследование: SUVmax – 16,4, SUVmean – 13,4; б) 1-е контрольное исследование: SUVmax – 10,3, SUVmean – 8,4; в) 2-е контрольное исследование: SUVmax – 2,2, SUVmean – 1,7; г) 3-е контрольное исследование: SUVmax – 1,2, SUVmean – 1,0.

Как видно на рис. 17, при первом контрольном исследовании через 2,5 мес. от начала лечения SLD опухоли уменьшилась на 13,3%, а степень

поглощения опухолью ^{18}F -ФДГ – на 37%, что соответствовало критериям метаболического частичного ответа на лечение.

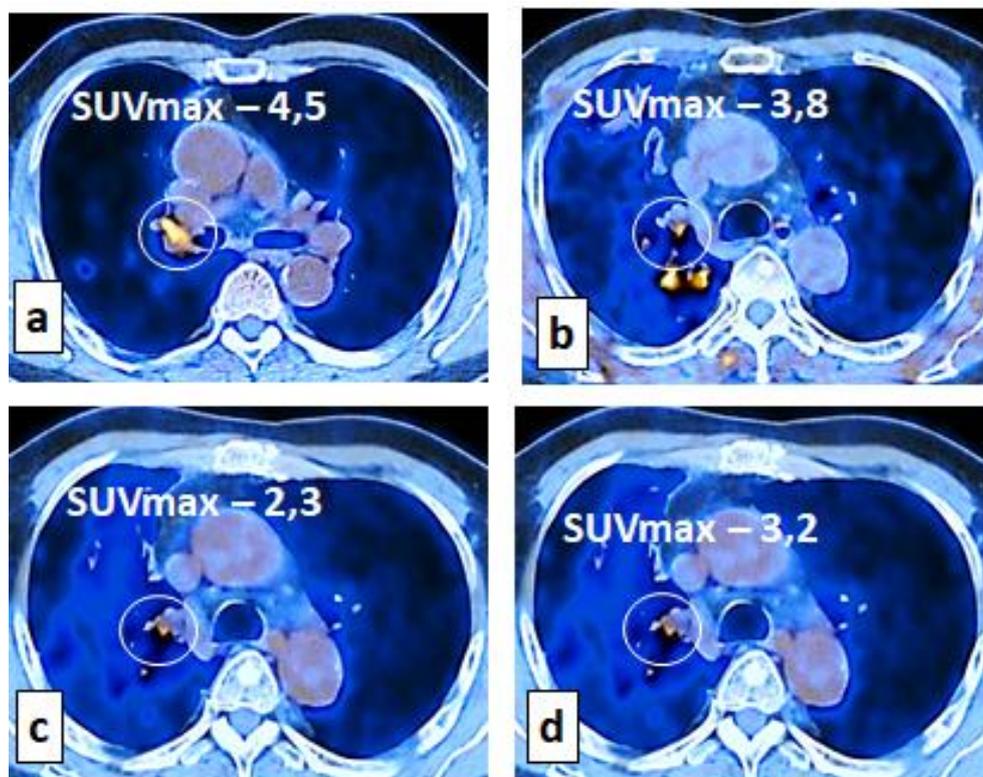


Рис. 18. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ того же пациента В., 62 года с центральным раком правого легкого (см. рис. 3.6) и поражением регионарных лимфатических узлов. Показаны аксиальные срезы на уровне бронхопульмональных лимфатических узлов. а) исходное исследование; б) 1-е контрольное исследование; в) 2-е контрольное исследование; г) 3-е контрольное исследование.

Метаболическая активность лимфатических узлов (рис. 18) при первом контрольном исследовании также уменьшилась на 17,7%, что было характерно для подгруппы 1а.

При втором контрольном исследовании выявлено еще большее уменьшение метаболической активности опухоли (на 86%), а также ее размеров (на 44%) по сравнению с исходными данными, что соответствовало критериям частичного ответа на лечение, как по метаболическим критериям, так и по данным RECIST 1.1. (рис. 17). Метаболическая активность лимфатических узлов также резко снизилась на 46% (рис. 18).

В дальнейшем продолжалась отчетливая положительная динамика, как самой опухоли, так и лимфатических узлов. Через 24 мес. от начала лечения SLD опухоли уменьшилась до 5 мм, значения SUVmax и SUVmean – до 1,2. Значения SUVmax лимфатических узлов не превышали 3,2.

Таким образом, положительный ответ на лечение, как самой опухоли, так и регионарных лимфатических узлов, выявленный при первом контрольном исследовании, ассоциировался с положительным эффектом лечения регионарных лимфатических узлов на протяжении нескольких месяцев наблюдения. Характерно также запаздывание положительной реакции регионарных лимфатических узлов на лечение по сравнению с появлением частичного ответа на лечение целевых очагов опухоли.

Этот вывод косвенно подтверждался при сравнительном анализе прогностической ценности изменений SUVmax опухоли и регионарных лимфатических узлов для определения шанса частичного ответа лимфоузлов на продолжение ранее назначенной терапии (табл. 10 и рис. 19).

Таблица 10. Прогностическая ценность уменьшения SUVmax целевых очагов и регионарных лимфатических узлов для определения частичного ответа лимфатических узлов на лечение у пациентов подгруппы 1a (по результатам 12-месячного наблюдения).

| Параметр | Площадь под ROC-кривой (ДИ 95%) | <i>P</i> | Оптимальное пороговое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % | Индекс Youden |
|--|---------------------------------|----------|--------------------------------|---------------------|------------------|---------------|
| Уменьшение SUVmax целевых очагов, % | 0,860 (0,728 - 0,952) | 0,028 | ≤-15% | 70,0 | 83,3 | 0,423 |
| Уменьшение SUVmax лимфатических узлов, % | 0,671 (0,583-0,744) | 0,132 | ≤-14% | 40,0 | 83,3 | 0,228 |

Как видно из таблицы, прогностическая ценность ранних изменений SUVmax целевых очагов была существенно выше, чем соответствующие

изменения регионарных лимфатических узлов. Площадь под кривой AUC составила 0,860 (95% ДИ: 0,728-0,952, $p = 0,028$) при оптимальном значении $\Delta \text{SUVmax} \leq -21$ и высокой чувствительности и специфичности прогноза (70,0% и 83,3%).

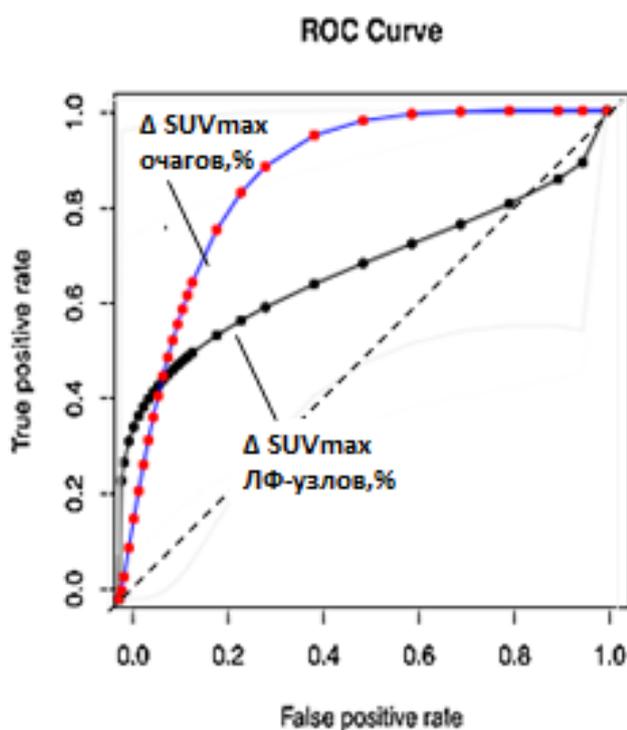


Рис. 19. Площадь под кривой AUC при прогнозировании частичного метаболического ответа регионарных лимфатических узлов на лечение по результатам первого контрольного исследования и изменений SUVmax целевых очагов и лимфатических узлов у пациентов подгруппы 1а.

Прогностическое значение изменений SUVmax регионарных лимфатических узлов оказалась значимо ниже: площадь под кривой AUC составила 0,671 (95% ДИ: 0,583-0,952, $p > 0,05$) при пороговом значении ≤ -18 и очень низкой чувствительности прогноза (40%). При сравнении двух ROC кривых разница AUC составила 0,189 (95% ДИ: -0,138 - -0,256, $p = 0,05$).

Таким образом, для прогнозирования частичного ответа лимфатических узлов на лечение у больных 1а подгруппы следует

ориентироваться, прежде всего, на соответствующие изменения SUVmax целевых очагов, выявленные при первом контрольном исследовании.

У 2-х из 8 пациентов **подгруппы 1б** (25,0%), у которых при первом контрольном исследовании наблюдалось умеренное увеличение поглощения ФДГ регионарными лимфатическими узлами (в отличие от реакции целевых очагов), при втором и третьем контрольном исследовании также наблюдался частичный положительный ответ на лечение, частота возникновения которого статистически значимо отличалась от соответствующего результата у больных подгруппы 1а ($p = 0,028$).

Еще у 4-х пациентов (50%) динамика значений SUVmax соответствовала критериям стабилизации опухолевого поражения узлов и сопровождалась умеренным снижением поглощения ФДГ, что также свидетельствовало об отчетливой тенденции к относительно благоприятной, хотя и запаздывающей по сравнению с опухолевыми очагами реакции лимфатических узлов на продолжающееся лечение.

Только у двух пациентов подгруппы 1б динамика SUVmax соответствовала критериям метаболического прогрессирования заболевания. Кстати, у одного из них при втором контрольном исследовании было обнаружено новое опухолевое образование по брюшине малого таза размером до 15 мм, а у другого – при третьем контрольном исследовании начинали определяться признаки метаболического прогрессирования целевых очагов.

Таким образом, у больных подгруппы 1б даже при сочетании относительно благоприятного ответа на лечение опухолевых очагов с увеличением SUVmax регионарных лимфатических узлов, выявляемых при первом контрольном исследовании, сохраняется шанс дальнейшей положительной реакции лимфатических узлов на лечение.

На рисунках 20 и 21 показана динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациента В., 52 лет с центральным раком левого легкого IIIc стадии (T3 N3

M0) без мутации в гене EGFR (контрольная группа) и поражением бифуркационных лимфатических узлов. Больному назначена ХТ платиносодержащими цитостатиками.

При первом контрольном исследовании наблюдалось существенное уменьшение SUVmax и SUVmean целевых очагов опухоли (на 31-34%), соответствующее частичному ответу на лечение (рис. 20). При этом поглощение ^{18}F -ФДГ лимфатическими узлами увеличилось на + 28% (рис. 21).

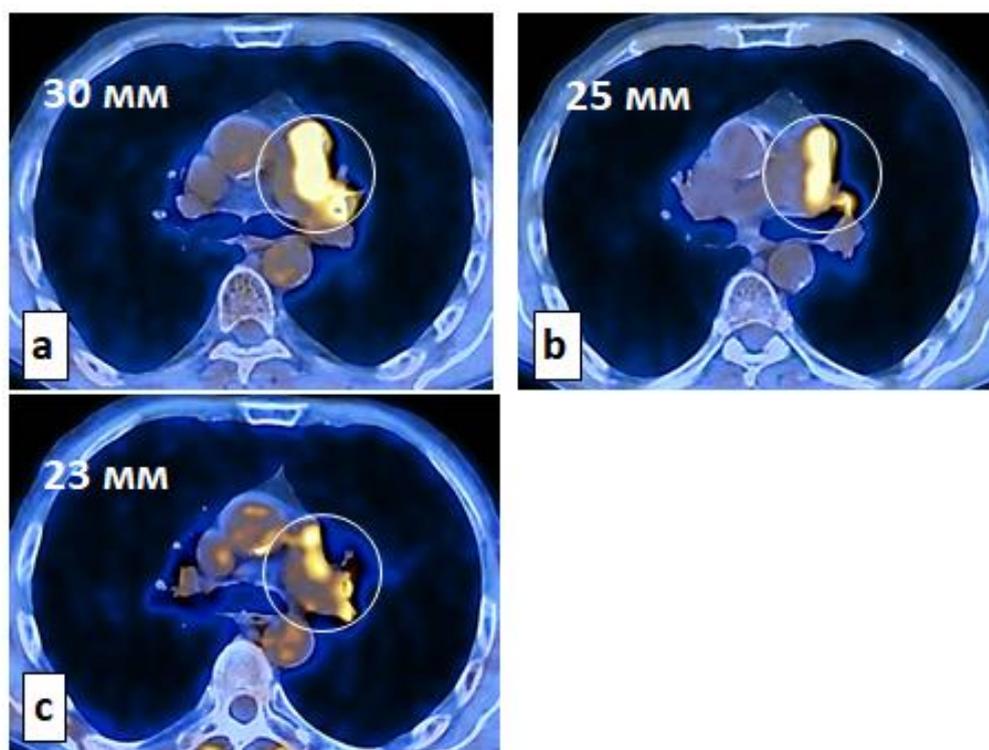


Рис. 20. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациента В., 52 года с центральным раком левого легкого IV стадии с поражением бифуркационных лимфатических узлов. Показаны аксиальные срезы на уровне целевого очага. а) исходное исследование: SUVmax – 15,6, SUVmean – 13,7; б) 1-е контрольное исследование: SUVmax – 10,8, SUVmean – 8,9; в) 2-е контрольное исследование: SUVmax – 8,4, SUVmean – 6,3..

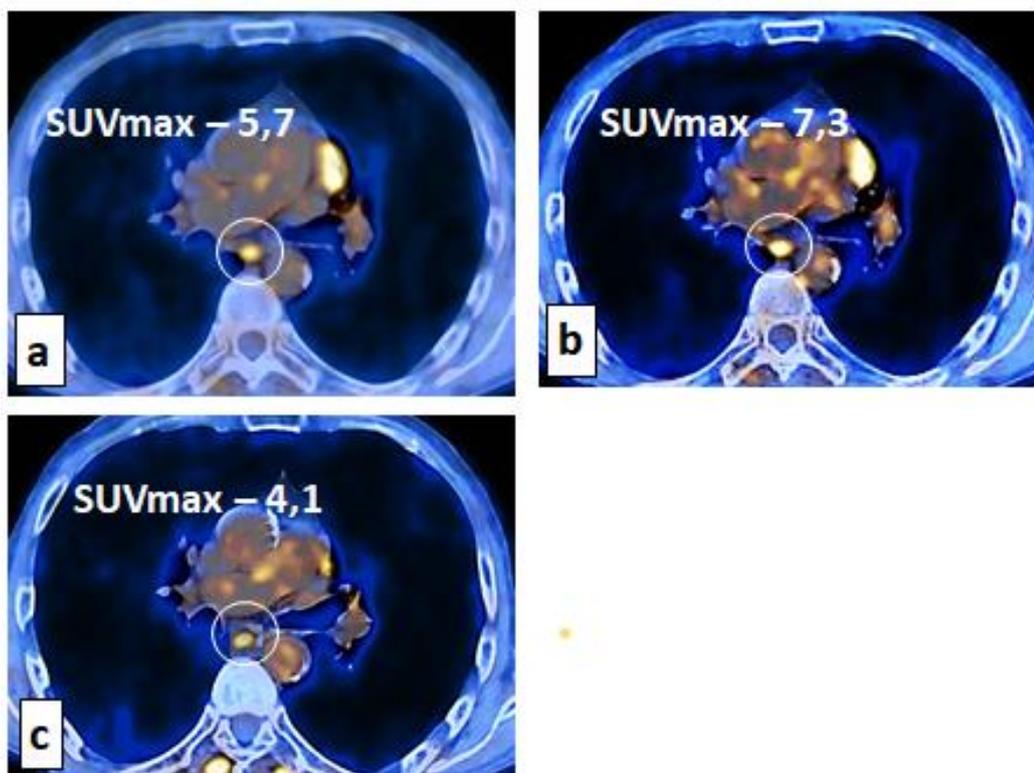


Рис. 21. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ того же пациента В., 52 года с центральным раком левого легкого (см. рис. 3.8) и поражением регионарных лимфатических узлов. Показаны аксиальные срезы на уровне бифуркационных лимфатических узлов. а) исходное исследование; б) 1-е контрольное исследование; в) 2-е контрольное исследование.

Тем не менее, уже при втором контрольном исследовании реакция лимфатических узлов на лечение изменилась: значения SUVmax уменьшились на 43% по сравнению с исходными данными, а опухолевые очаги – на 54%, что также соответствовало критериям частичного ответа на лечение. В дальнейшем положительная реакция лимфатических узлов и опухолевого очага фиксировалась на протяжении 12 мес.

Это наблюдение подтверждает динамику ответа лимфатических узлов на лечение, характерную для подгруппы 1б и лишний раз свидетельствует о запаздывании реакции лимфатических узлов на лечение по сравнению с более ранней реакцией опухолевых очагов.

Прогнозирование риска прогрессирования у небольшой части больных подгруппы 1б оказалось малоинформативным ($p > 0,05$). Площадь под кривой AUC изменений SUVmax лимфатических узлов, соответствующих прогрессированию их опухолевого поражения, составила 0,625 (95% ДИ: 0,532-0,693, $p > 0,05$) при оптимальном значении Δ SUVmax ≥ 14 и низкой чувствительности прогноза (50,0%).

Вероятно, для того, чтобы не пропустить возможное прогрессирование опухолевого поражения лимфатических узлов у части пациентов подгруппы 1б, целесообразно проведение у больных этой подгруппы второго контрольного исследования через 4-6 недель после первого, особенно при выявлении у больных данной подгруппы отдаленных МТС.

Иные результаты были получены у 9 пациентов **2-й группы**, у которых при первом контрольном исследовании отмечалось увеличение SUVmax как целевых очагов, так и регионарных лимфатических узлов. Было показано, что уже при втором контрольном исследовании эта тенденция к увеличению максимального поглощения ФДГ лимфатическими узлами полностью сохранялась, причем у 6 пациентов (66,7%) она соответствовала критериям метаболического прогрессирования заболевания. У остальных 3-х больных на протяжении всего периода наблюдения за динамикой показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ сохранялись признаки стабилизации поражения регионарных лимфатических узлов.

На рис. 22 показана динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациента А., 79 лет с центральным раком правого легкого с ПВ стадии (T1 N1 M0) с мутацией в гене EGFR и поражением бронхопульмональных лимфатических узлов. В связи с наличием мутации в гене EGFR и ряда сопутствующих заболеваний в качестве терапии первой линии назначен гефитиниб.

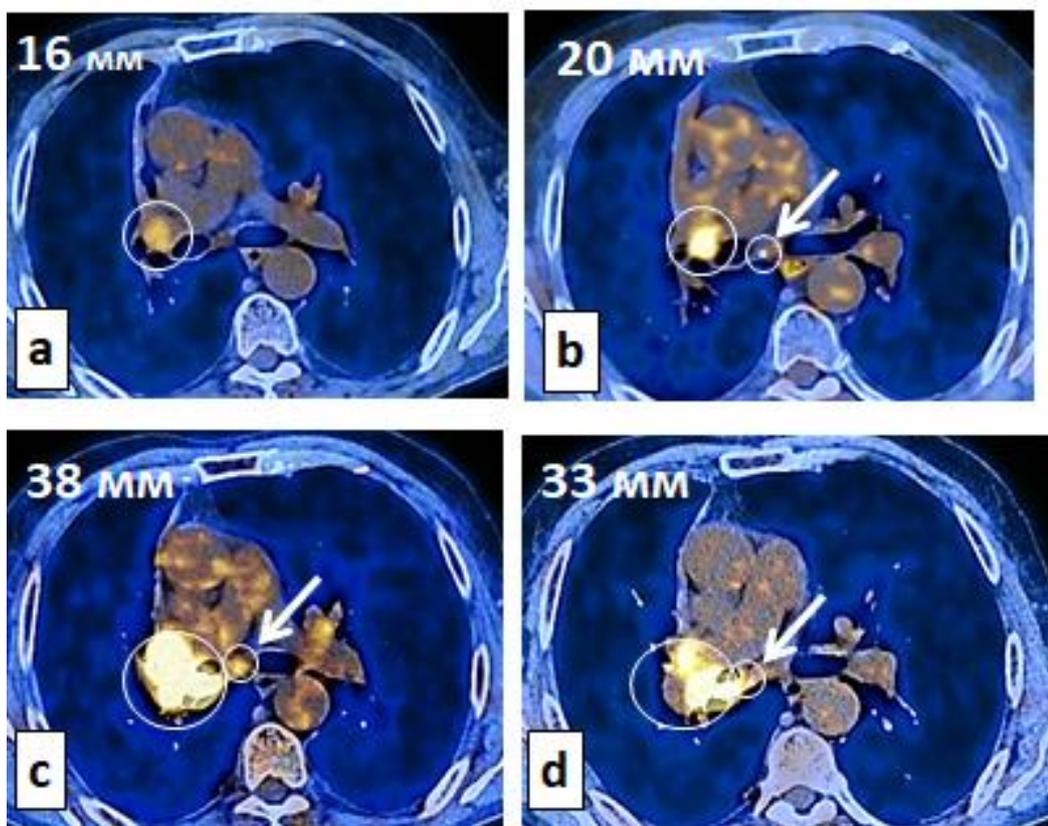


Рис. 22. Динамика показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациента А., 79 лет с центральным раком правого легкого IIВ стадии с мутацией в гене EGFR, с поражением бронхопульмональных и бифуркационных лимфатических узлов. Изображения опухолевого очага обведены кружочком, а проекции лимфатических узлов показаны стрелкой. а) исходное исследование: SUVmax очага – 4,7, поражение лимфатических узлов не выявляется; б) 1-е контрольное исследование: SUVmax очага – 10,7, SUVmax л/узла – 3,3; в) 2-е контрольное исследование: SUVmax очага – 20,7, SUVmax л/узла – 5,7; д) 3-е контрольное исследование: SUVmax очага – 15,7, SUVmax л/узла – 5,6.

Поражение бронхопульмональных узлов выявлено только при 1-м контрольном исследовании. Одновременно наблюдалось значительное увеличение SUVmax опухоли, соответствующее критерию прогрессирования, и умеренное увеличение ее размеров. При 2-м контрольном исследовании отмечено еще большее увеличение метаболической активности опухоли и ее размеров (прогрессирование по критериям RECIST 1.1. и метаболическим критериям), а также активности лимфатических узлов на 70% по сравнению с

первым исследованием, что также соответствовало прогрессированию поражения узлов. Дополнительное назначение больному ХТ позволило несколько стабилизировать состояние больного, но метаболическая активность лимфатических узлов и опухоли оставалась на высоком уровне к 11-му мес. лечения.

Это наблюдение подтверждает высокий риск дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов у пациентов 2-й группы, причем частота прогрессирования метаболической активности узлов у этих больных статистически значимо отличалась от таковой у больных 1-й группы (OR = 23; 95% ДИ: 3,11-170,3, $p = 0,001$).

Таким образом, если при первом контрольном исследовании увеличение SUV_{max} целевых очагов сочетается с аналогичным изменением метаболической активности регионарных лимфатических узлов, риск дальнейшего метаболического прогрессирования поражения лимфатических узлов существенно возрастает, что требует дальнейшего наблюдения.

Таблица 11. Прогностическая ценность увеличения SUV_{max} при первом контрольном исследовании у пациентов с НМРЛ 2 группы для определения возможного дальнейшего метаболического прогрессирования регионарных лимфатических узлов.

| Параметр | Площадь под ROC-кривой (ДИ 95%) | <i>P</i> | Оптимальное пороговое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % | Индекс Youden |
|---|---------------------------------|----------|--------------------------------|---------------------|------------------|---------------|
| Увеличение SUV _{max} целевых очагов, % | 0,836 (0,698 - 0,923) | <0,05 | ≥21 | 66,7 | 100 | 0,567 |
| Увеличение SUV _{max} лимфатических узлов % | 0,889 (0,722-0,945) | <0,05 | ≥21 | 66,7 | 100 | 0,567 |

В целом прогностическая ценность увеличения SUVmax у больных 2-й группы при определении возможного прогрессирования поражения регионарных лимфатических узлов была достаточно высокой (табл. 11 и рис. 23). Площадь под кривой AUC увеличения SUVmax регионарных лимфатических узлов, указывающего на вероятность дальнейшего прогрессирования их опухолевого поражения, составила 0,889 (95% ДИ 0,722-0,945, $p < 0,05$) при оптимальном пороговом значении Δ SUVmax, ≥ 21 , высокой специфичности (100%) и точности прогноза (77,8%).

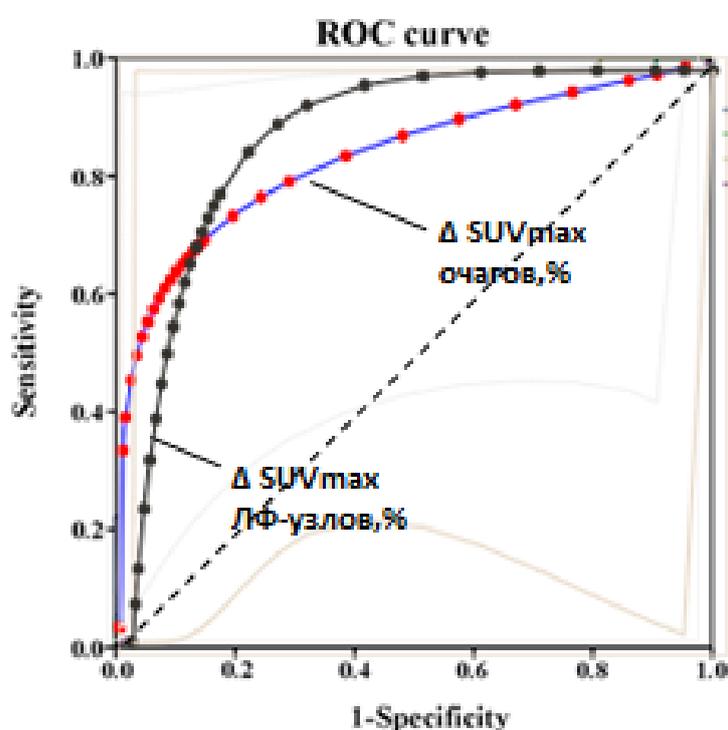


Рис. 23. Прогностическая ценность увеличения SUVmax целевых очагов и регионарных лимфатических узлов для определения прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов у пациентов 2-й группы (по результатам 12-месячного наблюдения).

Аналогичной прогностической ценностью при определении риска прогрессирования поражения лимфатических узлов обладало увеличение SUVmax целевых очагов: площадь под кривой AUC составила 0,836 (95% ДИ: 0,698-0,923, $p < 0,05$) при таком же оптимальном пороговом значении Δ SUVmax (≥ 21), специфичности и диагностической точности. Существенных

различий прогностической значимости изменений SUVmax лимфатических узлов и целевых очагов не было (разница AUC составила 0,053, 95% ДИ: 0,045-0,059, $p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов 2-й группы для прогнозирования возможного прогрессирования поражения лимфатических узлов может быть использован анализ изменений, как лимфатических узлов, так и целевых очагов, превышающих пороговое значение Δ SUVmax.

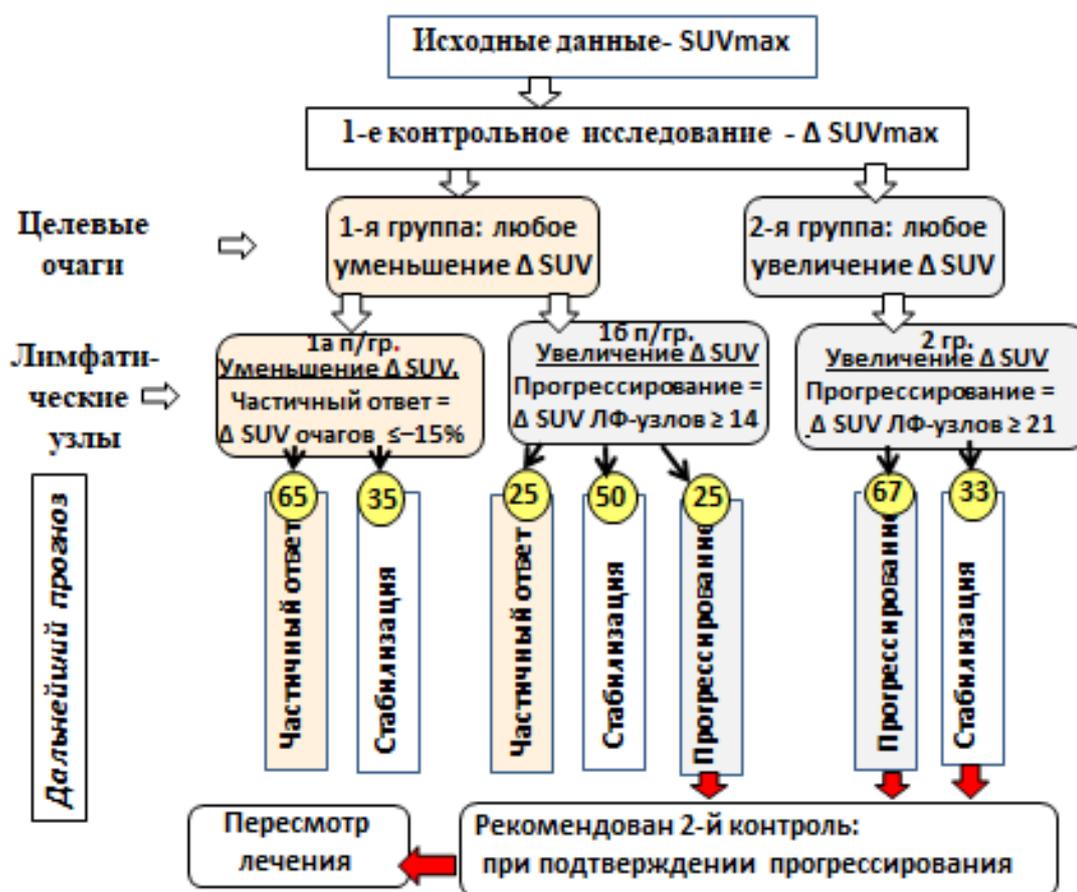


Рис. 24. Критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа пораженных регионарных лимфатических узлов на противоопухолевую терапию у больных НМРЛ. Цифрами обозначена прогнозируемая частота различных вариантов ответа на лечение (в %).

Полученные в данном разделе результаты явились основанием для разработки дополнительных критериев индивидуального прогноза ответа

пораженных лимфатических узлов на противоопухолевое лечение, схематически представленных на рисунке 24.

Как видно на рисунке, снижение при первом контрольном исследовании по сравнению с исходными данными SUV_{max} не только целевых очагов, но и регионарных лимфатических узлов (подгруппа 1а), во всех случаях ассоциировано в дальнейшем с положительным ответом узлов на противоопухолевое лечение (частичный ответ или стабилизация).

Положительный ответ лимфатических узлов на лечение сохраняется также в тех случаях, когда благоприятный ответ целевых очагов на лечение сочетался с умеренным увеличением SUV_{max} лимфатических узлов (подгруппа 1б). В этих случаях риск дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов (25%) определялся при увеличении Δ SUV_{max} узлов $\geq 14\%$ ($p > 0,05$) в сочетании с возникновением у больных отдаленных МТС опухоли или появлением признаков метаболического прогрессирования целевых очагов.

Наоборот, увеличение по сравнению с исходными данными SUV_{max} не только регионарных лимфатических узлов, но и целевых очагов, выявленное при первом контрольном исследовании (2-я группа), ассоциировано с достаточно высоким риском (67%) дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов, для достоверного прогнозирования которого может быть использован анализ изменений лимфатических узлов или целевых очагов, превышающих пороговое значение Δ SUV_{max} ≥ 21 .

При определении повышенного риска прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов у пациентов подгруппы 1б или 2-й группы целесообразно проведение повторного (второго) контрольного исследования (через 4-6 недель после первого), что позволит подтвердить или опровергнуть негативный прогноз и при необходимости рассмотреть вопрос о пересмотре назначенной противоопухолевой терапии.

3.2. Сравнительная оценка возможностей ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и обновленных критериев диагностики в прогнозировании на ранней стадии лечения дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на различные варианты таргетной терапии

В предыдущем разделе работы были подтверждены существенные преимущества использования для оценки с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ эффекта противоопухолевого лечения показателей метаболической активности опухолевых очагов и регионарных лимфатических узлов, прогностическое значение которых значительно выше, чем анатомических параметров опухоли по критериям RECIST 1.1.

Были разработаны обновленные критерии индивидуального прогноза, основанные на анализе более широкого спектра изменений SUVmax и SUVmean, выявляемых на ранней стадии лечения и соответствующих определенным диагностически значимым пороговым значениям этих изменений. Это позволило в каждом конкретном случае заболевания составить представление об индивидуальных шансах дальнейшего частичного ответа на продолжающееся лечение или о риске быстрого прогрессирования заболевания.

В данном разделе работы полученные результаты были использованы для сравнительного изучения возможностей совмещенной ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и обновленных критериев диагностики в прогнозировании на ранней стадии лечения дальнейшего ответа опухоли на различные варианты таргетной терапии.

3.2.1. Оценка ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на ХТ и ЛТ у пациентов с НМРЛ контрольной группы

Группа контроля состояла из 41 пациента с НМРЛ без активирующих мутаций в гене EGFR. Из них 30 больных получали ХТ + бевацизумаб и 11 пациентов – торакальную ЛТ.

Ответ на лечение целевых очагов. Результаты первого контрольного исследования у пациентов контрольной группы представлены в таблице 12. Как видно из таблицы, у больных контрольной группы, получавших ХТ на основе препаратов платины в сочетании с бевацизумабом или торакальную ЛТ, при первом контрольном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ частичный ответ на лечение по классическим критериям RECIST 1.1 наблюдался всего у 7 из 41 больных (17,1%), стабилизация опухолевого процесса у 26 человек (63,4%) и прогрессирование заболевания – у 8 пациентов (19,5%).

Таблица 12 Изменение показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при 1-м контрольном исследовании (по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0), отражающие ответ опухоли на различные варианты противоопухолевой терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR и пациентов контрольной группы.

| Ответ на лечение | Критерии оценки | Группы | | | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|------------------|---------------------|-----------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| | | Контроль (n-41) | Первая (n-32) | Вторая (n-66) | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | | | |
| Частичный ответ | RECIST 1,1 (SLD) | 7 (17,1) | 9 (28,1) | 24 (36,4) | 0,278 | 0,082 | 0,297 |
| | SUV _{max} | 15 (36,6)* | 12 (37,5) | 36 (54,5)* | 0,191 | 0,077 | 0,134 |
| | SUV _{mean} | 16 (39,0)* | 12 (37,5) | 38 (57,6)* | 0,189 | 0,075 | 0,084 |
| Стабилизация | RECIST 1,1 (SLD) | 26 (63,4) | 18 (56,2) | 38 (57,6) | 0,346 | 0,347 | 0,535 |
| | SUV _{max} | 19 (46,3)* | 15 (46,8) | 29 (43,9) | 0,575 | 0,482 | 0,476 |
| | SUV _{mean} | 18 (43,9)* | 13 (40,6) | 26 (39,4) | 0,483 | 0,338 | 0,481 |
| Прогрессирование | RECIST 1,1 (SLD) | 8 (19,5) | 5 (15,6) | 4 (6,1) | 0,223 | 0,035 | 0,092 |
| | SUV _{max} | 7 (17,1) | 5 (15,6) | 1 (1,5) | 0,246 | 0,004 | 0,012 |
| | SUV _{mean} | 7 (17,1) | 7 (21,8) | 2 (3,0) | 0,204 | 0,015 | 0,004 |

Примечание: * - статистически значимые отличия от соответствующего результата по критериям RECIST 1,1 (p <0,05).

При анализе динамики SUV_{max} и SUV_{mean} частичный ответ отмечался в 2 раза чаще (36,6% и 39,0%; $p = 0,028$), а стабилизация патологического процесса – в 1,4 и 1,3 раза реже (46,3% и 43,9%; $p = 0,037$), чем при использовании критериев RECIST 1.1. Частота прогрессирования заболевания (17,1%) практически не отличалась от аналогичного показателя по критериям RECIST 1.1. ($p = 0,215$).

Таблица 13. Сравнение результатов прогнозирования дальнейшего ответа опухоли на различные варианты противоопухолевой терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR и пациентов контрольной группы.

| Показатели прогноза результатов лечения при продолжении прежней терапии (по данным SUV) | | Группы | | | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---|--|--------------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| | | Контрольная (n-41) | Первая (n-32) | Вторая (n-66) | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | | | |
| Прогноз частичного ответа на лечение | Число б-х с возможным частичным ответом, n (%) | 20 (48,8) | 23 (71,9) | 60 (90,1) | 0,039 | 0,001 | 0,032 |
| | Шанс частичного ответа у этих б-х(%) | 88,7±12,5 | 83,0±11,2 | 85,8±11,3 | 0,258 | 0,246 | 0,292 |
| | Шанс частичного ответа в целом по группе | 43,3±10,4 | 59,7±8,3 | 78,0±10,2 | 0,002 | 0,001 | 0,001 |
| Прогноз прогрессирования | Число б-х с возможным прогрессированием, n (%) | 11.(26,8) | 9 (28,1) | 2 (3,0) | 0,354 | 0,003 | 0,004 |
| | Риск прогрессирования у этих больных, (%) | 91,8±11,0 | 90,0±10,2 | 70±8,6 | 0,368 | 0,001 | 0,001 |
| | Риск прогрессирования в целом по группе (%) | 24,6±3,9 | 25,3±7,9 | 2,1±2,1 | 0,302 | 0,001 | 0,001 |

Кроме того, дополнительная оценка прогностического значения результатов ПЭТ/КТ с ФДГ у больных контрольной группы (табл. 13) проводилась на основе ранее полученных нами данных о частоте дальнейшего положительного или негативного эффекта терапии у 55

пациентов с НМРЛ в зависимости от индивидуальных значений анатомических и метаболических параметров опухоли, выявленных при первом контрольном исследовании, которые были объединены в 4 подгруппы (см. табл. 5 – раздел 3.1.2).

У пациентов группы контроля по результатам SUV_{max} первого контрольного исследования 15 из 41 пациентов (36,6%) были отнесены к **подгруппе 1а**, у которых прогноз сохранения в дальнейшем частичного ответа на лечение по SUV_{max} и SUV_{mean} составлял 93,3-100% (в среднем 95%), 8 пациентов (19,5%) отнесены к **подгруппе 1б** (прогноз метаболического прогрессирования 100% и прогрессирования SLD – 80%), 5 больных (12,2%) – к **подгруппе 2а** (прогноз частичного ответа на лечение – 70%) и 3 из 41 пациента (7,3%) – к **подгруппе 2б** (прогноз метаболического прогрессирования – 70%, а прогрессирования по критериям RECIST 1.1 – 45,4%). При этом учитывались оптимальные пороговые значения изменений SUV_{max}, полученные нами в предыдущем разделе работы и позволяющие отнести эти изменения к той или иной подгруппе прогноза.

Таким образом, по результатам первого контрольного исследования с можно прогнозировать в дальнейшем частичный ответ целевых очагов на продолжение ранее назначенной терапии у 20 из 41 пациентов контрольной группы (48,8%), у которых шанс увеличения эффективности противоопухолевой терапии составил в среднем: $[(15 \times 95\%) + (5 \times 70\%)] / 20 = 88,7\%$. а в целом по всей контрольной группе из 41 пациента – **43,3%** (табл. 13).

Вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания выявлена у 11 из 41 пациента (26,8%), причем риск прогрессирования у этих больных составил $[(8 \times 100\%) + (3 \times 70\%)] / 11 = 91,8\%$, а в целом по всей контрольной группе из 41 пациента – **24,6%** (табл. 12). Вероятность прогрессирования по анатомическим критериям RECIST 1.1 у 11 пациентов

контрольной группы составила $[(8 \times 80\%) + (3 \times 45\%)] / 11 = 70,4\%$, а в целом по группе **18,9%**.

Таким образом, у 48,8% больных контрольной группы сохранялся шанс частичного ответа целевых очагов на ХТ или ЛТ на протяжении 12 мес. лечения, хотя риск прогрессирования заболевания также был достаточно высоким (около 27%). Обращает на себя внимание, что согласно предложенным нами обновленным критериям индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение число больных, у которых на протяжении нескольких месяцев наблюдения прогнозировался как частичный ответ на лечение, так и прогрессирование заболевания было существенно больше (на 33-57%), чем при анализе изменений показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, полученных при первом контрольном исследовании с использованием классических критериев PERCIST 1.0. Последние не учитывают важное прогностическое значение умеренных изменений SUVmax и SUVmean, соответствующих критериям стабилизации заболевания.

Определенный интерес представляет сравнение ответа на противоопухолевую терапию у пациентов контрольной группы, получавших ХТ + бевацизумаб или торакальную ЛТ (табл. 14). Как видно из таблицы, статистически значимой разницы в ответе на лечение по метаболическим показателям (SUVmax и SUVmean) выявлено не было. Тем не менее, частота прогрессирования по критериям RECIST 1,1 при первом контрольном исследовании, т.е. увеличение размеров опухоли, была значимо выше у пациентов, получавших торакальную лучевую терапию (ОР 7,5; (1,39-40,3) χ^2 -6,44; $p = 0,022$). Вероятнее всего это объясняется увеличением размеров опухоли, обусловленным воспалительной реакцией ткани на лучевое воздействие (например, лучевой пневмонит), поскольку у 3-х из 5 больных значительное увеличение SLD сопровождалось даже уменьшением уровня накопления РФП или его стабилизацией. Кстати, в предыдущих разделах

работы было показано, что истинное прогрессирование заболевания по морфологическим критериям RECIST 1.1 практически всегда сопровождается значительным увеличением SUVmax и/или SUVmean. Не исключено, что описанные изменения SLD на фоне раннего применения ЛТ по крайней мере в части случаев могут свидетельствовать о возникновении феномена псевдопрогрессирования.

Таблица 14. Сравнительная оценка ответа целевых очагов на химиотерапевтическое лечение в сочетании с бевацизумабом и торакальную лучевую терапию у пациентов с НМРЛ контрольной группы по данным первого контрольного исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

| Ответ на лечение | Критерии оценки | Подгруппы контрольной группы | | ОР (95% ДИ); χ^2 | P ₁₋₂ |
|------------------|------------------|------------------------------|-----------------------|--|------------------|
| | | ХТ + бевацизумаб (n-30) | Торакальная ЛТ (n-11) | | |
| | | 1 | 2 | | |
| Частичный ответ | RECIST 1,1 (SLD) | 4 (13,3) | 3 (27,3) | 0,41; (0,08-2,23) χ^2 - 1,1 | 0,361 |
| | SUVmax | 12 (40,0) | 3 (27,3) | 1,78; (0,39-8,09) χ^2 - 0,56 | 0,716 |
| | SUVmean | 12 (40,0) | 5 (45,4) | 0,8; (0,2-3,2) χ^2 - 0,10 | 1,000 |
| Стабилизация | RECIST 1,1 (SLD) | 23 (76,7) | 3 (27,3) | 0,11; (0,02-0,55) χ^2- 8,46 | 0,008 |
| | SUVmax | 13 (43,3) | 6 (54,5) | 0,64; (0,16-2,56) χ^2 - 0,41 | 0,725 |
| | SUVmean | 12 (40,0) | 5 (45,4) | 0,8; (0,2-3,22) χ^2 - 0,1 | 1,000 |
| Прогрессирование | RECIST 1,1 (SLD) | 3 (10,0) | 5 (45,4) | 7,5; (1,39-40,3) χ^2- 6,44 | 0,022 |
| | SUVmax | 5 (16,7) | 2 (18,2) | 0,90; (0,15-5,5) χ^2 - 0,01 | 1,000 |
| | SUVmean | 6 (20,0) | 1 (9,1) | 2,5; (0,27-23,5) χ^2 - 0,68 | 0,651 |

Существенной разницы в прогнозе 12-месячного ответа на лечение, рассчитанного согласно предложенным нами обновленным критериям

индивидуального прогноза, у пациентов обеих подгрупп также обнаружено не было, хотя имелась недостоверная тенденция ($p = 159$) к небольшому увеличению частоты частичного ответа на лечение у пациентов, получавших ХТ в сочетании с бевацизумабом по сравнению с ЛТ (табл. 15).

Таблица 15. Сравнительная оценка прогностического значения ответа целевых очагов на химиотерапевтическое лечение в сочетании с бевацизумабом и торакальную лучевую терапию у пациентов с НМРЛ контрольной группы.

| Показатели прогноза результатов лечения при продолжении прежней терапии (по данным SUV) | | Подгруппы контрольной группы | | ОР (95% ДИ); χ^2 | P ₁₋₂ |
|---|--|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|------------------|
| | | ХТ + бевацизумаб (n-30) | Торакальная ЛТ (n-11) | | |
| | | 1 | 2 | | |
| Прогноз частичного ответа на лечение | Число б-х с возможным частичным ответом, n (%) | 17 (56,7) | 3 (27,3) | 3,49; (0,8-15,8) χ^2 - 3,49 | 0,159 |
| | Шанс частичного ответа у этих б-х(%) | 87,6±11,5 | 87,8±12,3 | | 0,484 |
| | Шанс частичного ответа в целом по группе | 36,3±9,4 | 55,9±9,4 | | 0,168 |
| Прогноз прогрессирования | Число б-х с возможным прогрессированием, n (%) | 6.(20,0) | 4 (36,4) | 0,44; (0,1-2,0) χ^2 - 1,17 | 0,413 |
| | Риск прогрессирования у этих больных, (%) | 95,08±11,0 | 85,0±10,6 | | 0,356 |
| | Риск прогрессирования в целом по группе (%) | 19,0±5,2 | 30,9±9,4 | | 0,287 |

Ответ на лечение регионарных лимфатических узлов. В таблице 16. представлены результаты анализа динамики морфологических параметров и метаболической активности пораженных регионарных лимфатических узлов в ответ на лечение у 27 больных НМРЛ контрольной группы.

Таблица 16. Ответ на противоопухолевую терапию регионарных лимфатических узлов у пациентов с НМРЛ с наличием активирующих мутаций в гене EGFR и пациентов контрольной группы по данным 1-го контрольного исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

| Ответ на лечение | Критерии оценки | Группы | | | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|------------------|------------------|-----------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| | | Контроль (n-27) | Первая (n-17) | Вторая (n-40) | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | | | |
| Частичный ответ | RECIST 1,1 (SLD) | 2 (7,4) | 3 (17,6) | 11 (27,5) | 0,219 | 0,038 | 0,217 |
| | SUVmax | 4 (14,8)* | 5 (29,4) | 23 (57,5) | 0,213 | 0,001 | 0,137 |
| Стабилизация | RECIST 1,1 (SLD) | 24 (88,9) | 12 (70,6) | 30 (75,0) | 0,102 | 0,136 | 0,237 |
| | SUVmax | 18 (66,7)* | 8 (47,0) | 21 (52,5) | 0,110 | 0,104 | 0,2127 |
| Прогрессирование | RECIST 1,1 (SLD) | 1 (3,7) | 2 (11,7) | 2 (5,0) | 0,277 | 0,439 | 0,342 |
| | SUVmax | 5 (18,5) | 4 (23,5) | 2 (5,0) | 0,271 | 0,108 | 0,049 |

Примечание: * - статистически значимые отличия от соответствующего результата по критериям RECIST 1,1 ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы, при первом контрольном исследовании частичный ответ регионарных лимфатических узлов на противоопухолевое лечение по критериям RECIST 1.1. наблюдался только у 2-х пациентов (7,4%), тогда как по данным SUVmax (14,8%) несколько чаще ($p = 0,430$). Прогрессирование опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов фиксировалось по критериям RECIST 1.1. только у одного пациента (3,7%), а при анализе динамики SUVmax у 5 больных (18,5%).

Для оценки прогностического значения изменений показателей метаболической активности регионарных лимфатических узлов, выявленных

при первом контрольном исследовании с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (табл. 17), мы использовали обновленные критерии диагностики (см. табл. 10 – раздел 3.1.3). Было показано, что у 8 из 27 пациентов (**подгруппа 1а**) дальнейший частичный ответ целевых очагов на лечение с шансом 65% сочетался с уменьшением значений SUV_{max} регионарных лимфатических узлов ниже порогового значения $\leq 15\%$.

Таблица 17. Сравнение результатов прогнозирования дальнейшего ответа регионарных лимфатических узлов на различные варианты противоопухолевой терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR и пациентов контрольной группы.

| Показатели прогноза результатов лечения при продолжении прежней терапии (по данным SUV) | | Группы | | | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---|--|-----------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| | | Контроль (n-27) | Первая (n-17) | Вторая (n-40) | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | | | |
| Прогноз частичного ответа на лечение | Число б-х с возможным частичным ответом, n (%) | 10 (37,0) | 11 (68,7) | 36 (90) | 0,044 | 0,001 | 0,005 |
| | Шанс частичного ответа у этих б-х(%) | 57,0±10,5 | 54,1±7,2 | 57,8±9,2 | 0,356 | 0,278 | 0,303 |
| | Шанс частичного ответа в целом по группе | 21,1±8,4 | 37,2±6,3 | 52,0±8,9 | 0,015 | 0,002 | 0,002 |
| Прогноз прогрессирования | Число б-х с возможным прогрессированием, n (%) | 8 (29,6) | 5 (31,2) | 3 (7,5) | 0,283 | 0,021 | 0,035 |
| | Риск прогрессирования у этих больных, (%) | 51,2±9,2 | 58,6±9,4 | 39,0±6,6 | 0,212 | 0,032 | 0,028 |
| | Риск прогрессирования в целом по группе (%) | 15,2±4,8 | 18,3±5,8 | 2,9±1,4 | 0,356 | 0,001 | 0,001 |

Еще у 2-х из 27 пациентов (**1б подгруппа**), у которых наблюдалось незначительное увеличение SUV_{max} лимфатических узлов, не достигавшее порогового значения прогрессирования заболевания, сочеталось с

выраженным уменьшением этого показателя целевых очагов (≤ -14), шанс частичного ответа на лечение составлял 25%

В целом у 10 больного контрольной группы (37,0) в дальнейшем шанс частичного ответа лимфатических узлов на продолжение ранее назначенного лечения составил: $[(8 \times 65\%) + (2 \times 25\%)] / 10 = 57,0\%$ или в целом по группе из 27 пациентов – 21,1% (табл. 17).

У 5 из 27 пациентов контрольной группы, у которых значения SUVmax как целевых очагов, так и регионарных лимфатических узлов при первом контрольном исследовании оказались увеличены по сравнению с исходными данными выше порогового значения $\geq 21\%$ (**2 группа**) с риском дальнейшего прогрессирования 67%. Еще у 3-х больных **подгруппы 1 б** наблюдалось значительное увеличение SUVmax лимфатических узлов, превышавшее пороговое значение этого показателя $\geq 14\%$, рис прогрессирования заболевания составил 25%.

Таким образом, риск дальнейшего прогрессирования заболевания в целом наблюдался у 8 пациентов группы контроля (29,6%), Риском прогрессирования у этих больных составил $[(5 \times 67) + (3 \times 25)] / 8 = 52,2\%$, а в целом по группе из 27 человек – 15,2%.

Таким образом, у пациентов контрольной группы при первом контрольном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ частичный ответ целевых очагов на лечение по общепринятым классическим метаболическим критериям PERCIST 1.0. наблюдался почти в 40% случаев, а прогрессирование – около 20% больных.

При дополнительном анализе по предложенной нами методике шанс частичного ответа целевых очагов на продолжение ранее назначенной терапии на протяжении 12 мес. лечения (48,8%) наблюдался в 1,3 раза чаще, чем при использовании традиционных метаболических критериев PERCIST 1.0 ($p = 0,185$).

Вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания на протяжении 12 мес. лечения прогнозировалась у 26,8% больных, причем риск прогрессирования у этих больных по метаболическим критериям был очень высоким (более 90%), а в целом по всей группе – около 25%.

Примерно такой же прогноз эффекта продолжения ранее назначенного противоопухолевого лечения относится и к анализу динамики SUVmax регионарных лимфатических узлов, выявляемой при первом контрольном исследовании. В дальнейшем шанс частичного ответа лимфатических узлов на продолжение ранее назначенной противоопухолевой терапии определен у 37,0% больных, тогда как риск прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов наблюдался у 29,6% больных контрольной группы, что заметно выше, чем при анализе по критериям PERCIST 1.0 ($p = 0,045 - 0,161$).

3.2.2. Оценка ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на монотерапию ИТК у пациентов с НМРЛ мутацией в гене EGFR 1-й группы

Первая группа больных НМРЛ включала 32 пациента с наличием активирующих мутаций в гене EGFR. Клиническая характеристика этих больных подробно описана в главе 2.

Ответ на лечение целевых очагов. Как видно из таблицы 12, у больных 1-й группы, получавших в качестве монотерапии ингибиторы тирозинкиназы (гефитиниб или эрлотиниб), частичный ответ на лечение по классическим критериям RECIST 1.1 наблюдался у 9 из 32 больных (28,1%), а стабилизация опухолевого процесса у 18 человек (56,2%). При использовании метаболических критериев частичный ответ на лечение (37,5%) наблюдался несколько чаще, чем при оценке по критериям RECIST 1.1. ($p = 0,154$), но не отличался от аналогичного показателя в группе контроля ($p = 0,191$).

Прогрессирование опухолевого процесса согласно морфологическим критериям RECIST 1.1. было выявлено у 5 пациентов (15,6%), а по данным оценки SUV_{max} и SUV_{mean} – у 7 человек (21,8%), что также практически не отличалось от соответствующих показателей в контрольной группе ($p = 0,204$).

Таким образом, результаты первого контрольного исследования ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у пациентов 1-й группы согласно классическим метаболическим критериям PERCIST 1.0. вполне соответствовали аналогичным результатам у пациентов контрольной группы.

Эти данные несколько отличаются от результатов многочисленных клинических исследований (без использования ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ), в которых было показано, что применение ИТК первого поколения у больных НМРЛ с драйверными мутациями EGFR по сравнению с традиционной ХТ отличается более высокой ВБП и ОВ [3, 107, 133, 149, 151, 168, 186, 190].

Между тем следует учитывать, что эти данные получены только при длительном наблюдении за больными, лечившимися ИТК. В связи с этим особый интерес представляет дополнительный анализ результатов прогнозирования изменений SUV_{max} и SUV_{mean} у больных 1-й группы на основе разработанных нами обновленных критериев индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение (табл. 13).

Из 32 пациентов 1-й группы у 12 человек (37,5%) значения SUV_{max} и/или SUV_{mean} при первом контрольном исследовании соответствовали частичному ответу на лечение (**подгруппа 1а** оценки прогноза), что ассоциировалось с очень высоким шансом дальнейшего сохранения частичного ответа на лечение (в среднем 95%) У 11 из 32 пациентов (34,4%) динамика показателей метаболической активности соответствовала **подгруппе 2а** (шансы частичного ответа на лечение в среднем 70%) при учете порогового значения $\leq -15\%$. Таким образом, у 23 пациентов 1-й группы (71,9%) высокий шанс возникновения в дальнейшем частичного

ответа на лечение у этих больных по данным SUV_{max} составлял: $[(12 \times 95\%) + (11 \times 70\%)] / 23 = 83,0\%$, а в целом по группе – 59,7%.

По критериям RECIST 1.1. шанс частичного ответа на лечение составил $[(12 \times 70\%) + (11 \times 25\%)] / 23 = 48,5\%$ или в целом по группе – **34,8%**

Таким образом, шанс дальнейшего частичного ответа на лечение у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR, получавших ИТК (71,9%), оказался существенно выше (ОР: 2,96; 95% ДИ: 1,1-7,8; $\chi^2 = 4,8$; $p = 0,039$), чем ответ на лечение у пациентов контрольной группы (48,8%). Шанс положительного ответа на лечение в целом по группе (59,7%) также достоверно отличался ($p = 0,002$) от аналогичного результата контрольной группы (43,3%)

Относительно высокий риск дальнейшего прогрессирования заболевания при продолжении прежней терапии сохранялся у 9 из 32 пациентов 1-й группы (**28,1%**). У 6 из них уже при первом контрольном исследовании определялось прогрессирование заболевания по метаболическим критериям (**подгруппа 1б**), у которых риск прогрессирования составил 100%. Еще у 3-х пациентов значения SUV_{max} были умеренно увеличены и превышали пороговое значение показателя ≥ 13 (**подгруппа 2б**). Риск дальнейшего прогрессирования заболевания у этих больных составил 70% по метаболическим критериям и 45,4% по критериям RECIST 1.1. Таким образом, риск дальнейшего прогрессирования у этих больных по данным SUV_{max} и SUV_{mean} составил: $[(6 \times 100\%) + (3 \times 70\%)] / 9 = 90,0\%$, а в целом по группе – **25,3%**. По анатомическим критериям RECIST 1.1. риск прогрессирования достигал $[(6 \times 80\%) + (3 \times 45,4\%)] / 9 = 68,3\%$ или в целом по группе – **19,2%**.

Таким образом, прогноз дальнейшего положительного ответа на ранее назначенную терапию ИТК (в случае ее продолжения) оказался существенно выше, чем у пациентов группы контроля. Тем не менее, риск метаболического прогрессирования заболевания не отличался от соответствующего прогноза пациентов группы контроля ($p = 0,354$).

Ответ на лечение регионарных лимфатических узлов. В таблице 16 представлены результаты анализа динамики показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пораженных регионарных лимфатических узлов в ответ на лечение у 17 больных 1-й группы.

Из таблицы видно, что при первом контрольном исследовании *частичный ответ* регионарных лимфатических узлов на лечение как по критериям RECIST 1.1. (17,6%), так и по классическим метаболическим критериям PERCIST 1.0. (29,4%) несколько превышал ($p = 0,213$) аналогичные показатели у пациентов группы контроля (7,4% и 14,8% соответственно). Частота прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов (23,5%) оказалась такой же, как и в контрольной группе ($p = 0,271$).

С целью оценки прогностического значения изменений SUVmax регионарных лимфатических узлов, выявленных при первом контрольном исследовании, мы провели дополнительный анализ сочетания изменений SUVmax лимфатических узлов и целевых очагов у пациентов 1-й группы (табл. 17).

По результатам этого анализа 8 из 16 пациентов (50,0%) были отнесены к **подгруппе 1а** оценки прогноза регионарных лимфатических узлов при учете порогового значения изменений SUVmax $\leq -15\%$, у которых шанс возникновения в дальнейшем частичного ответа на лечение достигал 65%. У 3 из 16 пациентов (18,7%) определялись признаки, соответствующие **подгруппе 1б** (шанс частичного положительного ответа 25%) с учетом порогового значения SUVmax лимфоузлов и/или целевых очагов ≤ -14 .

Таким образом, шанс возникновения в дальнейшем частичного ответа на лечение определялся у 11 из 16 пациентов (**68,7%**), что было выше, чем у пациентов контрольной группы (ОР: 3,74; 95% ДИ: 1,1-13,9; $\chi^2 = 4,04$; $p = 0,044$). Шанс дальнейшего частичного ответа на лечение составил у этих

больных: $[(8 \times 65\%) + (3 \times 25\%)] / 11 = 54,1\%$, а в целом по группе 16 пациентов – $37,2\%$. ($p = 0,001$)

Риск дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения определялся у 4-х пациентов, которые соответствовали критериям **2-й группы прогноза** ($\Delta \text{SUV} \geq 21$) и у одного больного **1б группы прогноза**, у которых изменения SUV, соответствовали пороговым значениям прогрессирования болезни.

Всего риск дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов у этих больных составлял: $[(5 \times 65) + (1 \times 25)] / 5 = 58,6\%$, а в целом по группе – $18,3\%$, что не отличалось от аналогичных показателей группы контроля ($p = 0,283 - 0,356$). Таким образом, у пациентов 1-й группы при первом контрольном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ частичный ответ целевых очагов на лечение по общепринятым метаболическим критериям PERCIST 1.0 практически не отличался от соответствующего показателя группы контроля ($p = 0,191$), так же как и частичный ответ пораженных регионарных лимфатических узлов ($p = 0,213$). Однако по результатам прогнозирования дальнейшего ответа целевых очагов и регионарных лимфатических узлов на лечение с использованием обновленных критериев индивидуального прогноза шанс частичного ответа при продолжении таргетной монотерапии оказался существенно выше, чем ХТ и ЛТ больных контрольной группы ($p = 0,039$ и $p = 0,044$, соответственно).

Высокий риск дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения как целевых очагов, так и регионарных лимфатических узлов сохранялся у 28% и 31% больных, что также статистически значимо не отличалось от аналогичных результатов у пациентов контрольной группы ($p = 0,354$ и $p = 0,283$).

3.2.3. Оценка ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на комбинированную терапию ИТК в сочетании с бевацизумабом, ХТ или ЛТ у пациентов 2-й группы с НМРЛ и мутацией в гене EGFR.

Вторая группа больных НМРЛ включала 66 больных с наличием активирующей мутации в гене EGFR, которые получали комбинированную таргетную терапию: ингибиторы тирозинкиназы в сочетании с моноклональным антителом бевацизумабом, химиотерапией на основе препаратов платины или торакальную лучевую терапию. Клиническая характеристика больных этой группы также подробно описана в главе 2.

Ответ на лечение целевых очагов. Результаты первого контрольного исследования у пациентов 2-й группы представлены в таблице 12. Как видно из таблицы, частичный ответ целевых очагов на комбинированную таргетную терапию согласно традиционным метаболическим критериям PERCIST 1.0. (54,5%), мало отличался от такового у пациентов как 1-й группы ($p = 0,134$), так и группы контроля ($p = 0,077$).

Главным отличием результатов комбинированной терапии у больных 2-й группы явилась значительно более низкая частота прогрессирования заболевания. Так, по морфологическим критериям RECIST 1.1. прогрессирование опухолевого процесса регистрировалось всего у 4-х больных (6,1%), что статистически значимо отличалось ($p = 0,035$) от аналогичного показателя у пациентов группы контроля (19,5%).

По изменениям метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ классические признаки прогрессирования опухолевого поражения целевых очагов зарегистрированы только у 2-х больных (3,0%), что статистически значимо отличалось от аналогичных показателей как у пациентов 1-й группы (ОР: 0,11; 95% ДИ: 0,02-0,57; $\chi^2 = 9,18$; $p = 0,004$), так и группы контроля (ОР: 0,15; 95% ДИ: 0,03-0,7; $\chi^2 = 6,47$; $p = 0,015$).

Разница в частоте выявления при первом контрольном исследовании анатомических и метаболических признаков прогрессирования целевых

очагов объясняется, вероятно, возможной воспалительной реакцией или лучевым некрозом опухоли, развивающимся на фоне применения цитостатиков или ЛТ [57] и сопровождающимся временным увеличением размеров опухоли, что формально расценивается как признак прогрессирования заболевания.

По результатам прогнозирования дальнейшего ответа опухолевых очагов на лечение (табл. 13) было показано, что при первом контрольном исследовании у 38 из 66 пациентов 2-й группы изменения значений SUVmax и SUVmean соответствовали критериям частичного ответа на лечение (**подгруппа 1а** оценки прогноза). Такие изменения метаболических показателей ассоциированы с очень высоким шансом сохранения в дальнейшем частичного ответа на продолжение ранее назначенной терапии (95%).

У 22 из 66 пациентов 2-й группы (33,3%) значения SUVmax и SUVmean были умеренно уменьшены по сравнению с исходными данными (**подгруппа 2а** оценки прогноза) и соответствовали пороговым значениям этих изменений ($\leq -15\%$), что также указывало на относительно высокий шанс дальнейшего частичного ответа на лечение (70,0%).

Наконец, только у 2-х из 66 пациентов (3,0%) значения SUVmax и SUVmean превышали пороговое значение изменений $SUVmax \geq 13\%$ и соответствовали критериям **подгруппы 2б** оценки прогноза. В этих случаях риск прогрессирования составлял 70% по метаболическим критериям и 45,4% по критериям RECIST 1.1.).

Таким образом, по результатам первого контрольного исследования с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и обновленных критериев диагностики можно прогнозировать дальнейший частичный ответ на лечение при продолжении ранее назначенной терапии у 60 из 66 пациентов 2-й группы (90,1%), у которых шанс дальнейшего увеличения эффективности противоопухолевой терапии составил в среднем: $[(38 \times 95\%) + (22 \times 70\%)] / 60 = 85,8\%$ и в целом

по группе – 78,0%. Характерно, что при использовании обновленных критериев прогнозирования число больных 2-й группы с возможным частичным ответом на лечение (90,1%) достоверно отличалось от аналогичных показателей 1-й группы (OR: 3,91; 95% ДИ: 1,25-12,2; $\chi^2 = 6,0$; $p = 0,032$) и группы контроля (OR: 10,5; 95% ДИ: 3,7-29,6; $\chi^2 = 23,8$; $p = 0,001$), тогда как при сравнении изменений показателей SUV_{max} и SUV_{mean} этих групп согласно классическим критериям PERCIST 1.0., как было показано выше (табл. 12), отличия оказались статистически незначимыми ($p = 0,134$ и $p = 0,077$).

Риск прогрессирования опухоли по изменениям SUV_{max} и SUV_{mean} прогнозировался только у 2-х из 66 пациентов (3,0%), что было существенно меньше, чем у больных 1-й группы (OR: 0,08; 95% ДИ: 0,02-0,4; $\chi^2 = 13,6$; $p = 0,004$) и группы контроля (OR: 0,09; 95% ДИ: 0,02-0,4; $\chi^2 = 13,4$; $p = 0,003$). Риск прогрессирования у этих больных (70%) также оказался значительно меньше, чем у пациентов 1-й группы и группы контроля ($p = 0,001$). В целом по всей группе из 66 человек риск прогрессирования заболевания по метаболическим критериям не превышал 2,1%, что гораздо меньше, чем у больных 1-й группы и группы контроля ($p = 0,001$).

Таким образом, использование на ранней стадии лечения классических критериев диагностики PERCIST 1.0 позволяет определить только более низкую по сравнению с результатами таргетной монотерапии ($p = 0,012$) и лечением пациентов контрольной группы ($p = 0,004$) частоту прогрессирования опухоли (3,0%). Частота частичного ответа на лечение по данным PERCIST 1.0 мало отличается от таковой у пациентов 1-й группы и группы контроля.

Только использование разработанных обновленных критериев диагностики дает возможность не только подтвердить более низкий риск прогрессирования заболевания на протяжении 12 месяцев терапии (OR: 0,09; 95% ДИ: 0,02-0,4; $\chi^2 = 13,4$; $p = 0,003$), но и определить значительно более

высокий шанс (около 90%) дальнейшего частичного ответа опухоли на лечение (ОР: 6,4; 95% ДИ: 2,2-18,2; $\chi^2 = 13,8$; $p = 0,001$).

Ответ на лечение регионарных лимфатических узлов. Результаты анализа динамики размеров и SUVmax пораженных регионарных лимфатических узлов в ответ на лечение у 40 больных 2-й группы представлены в таблице 16.

Как видно из таблицы, частичный ответ регионарных лимфатических узлов на противоопухолевое лечение согласно критериям RECIST 1.1. наблюдался у 11 пациентов (27,5%), тогда как по метаболическим критериям – у 23 человек (57,5%), что превышало соответствующие показатели у больных группы контроля ($p = 0,002$), но не отличалось от аналогичных результатов 1-й группы (0,137).

Имелась также статистически незначимая тенденция к уменьшению частоты прогрессирования опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов по сравнению с аналогичным показателем в 1-й группе и группе контроля ($p = 0,058 - 0,087$).

Статистическая значимость этих различий выявлялась только по результатам прогнозирования дальнейшего ответа регионарных лимфатических узлов на лечение по обновленным критериям диагностики (табл. 17).

У 32 пациентов 2-й группы при первом контрольном исследовании изменение значений SUVmax целевых очагов и регионарных лимфатических узлов соответствовали критериям **подгруппы 1а** с относительно высоким шансом сохранения в дальнейшем частичного ответа узлов на лечение (65%), а еще у 4-х больных – критериям **подгруппы 1б** (шанс положительного эффекта терапии – 25%), у которых изменения SUVmax, выявленные при первом контрольном исследовании, были меньше порогового значения этих изменений $\leq - 14$.

Таким образом, у 36 больных 2-й группы (**90,0%**) сохранялся шанс дальнейшего положительного эффекта терапии, что было несколько выше, чем у пациентов 1-й группы ($p = 0,005$) и группы контроля ($p = 0,001$). Шанс дальнейшего частичного ответа на лечение у этих больных достигал в среднем: $[(32 \times 65\%) + (4 \times 25\%)] / 36 = 57,8\%$, или в целом по группе – **52,0%**, что статистически значимо отличалось от аналогичных результатов у пациентов 1-й основной группы и группы контроля ($p = 0,002$).

Только у 3-х пациентов 2-й группы (7,5%) значения SUVmax регионарных лимфатических узлов превышали пороговое значение $\Delta \text{SUV} \geq 21$ и соответствовали критериям **2-й группы** прогноза, что статистически значимо отличалось от аналогичного показателя у пациентов 1-й группы ($p = 0,035$) и группы контроля ($p = 0,021$). В целом по группе риск возможного прогрессирования составил 2,9%, что было значимо меньше, чем у пациентов 1-й группы и группы контроля ($p = 0,001$).

Таким образом, результаты, отражающие прогностическую ценность изменений SUVmax регионарных лимфатических узлов, выявленных при первом контрольном исследовании у пациентов 2-й группы, свидетельствовали о достоверно более высоких шансах частичного ответа лимфатических узлов на противоопухолевое лечение и очень низком риске прогрессирования поражения.

Таким образом, у пациентов 2-й группы частичный ответ опухолевых очагов на лечение по традиционным метаболическим критериям PERCIST 1.0. мало отличался от такового у больных 1-й группы ($p = 0,084$) и группы контроля ($p = 0,075$).

Статистически значимое отличие ($p = 0,001$) более высокой частоты выявления частичного ответа на лечение целевых очагов у пациентов 2-й группы определялось только при использовании обновленных критериев индивидуального прогноза дальнейшего ответа целевых очагов на лечение, которые в отличие от классических критериев PERCIST 1.0 учитывают более

широкий спектр изменений SUVmax и SUVmean, выявляемых при первом контрольном исследовании (рис. 25).

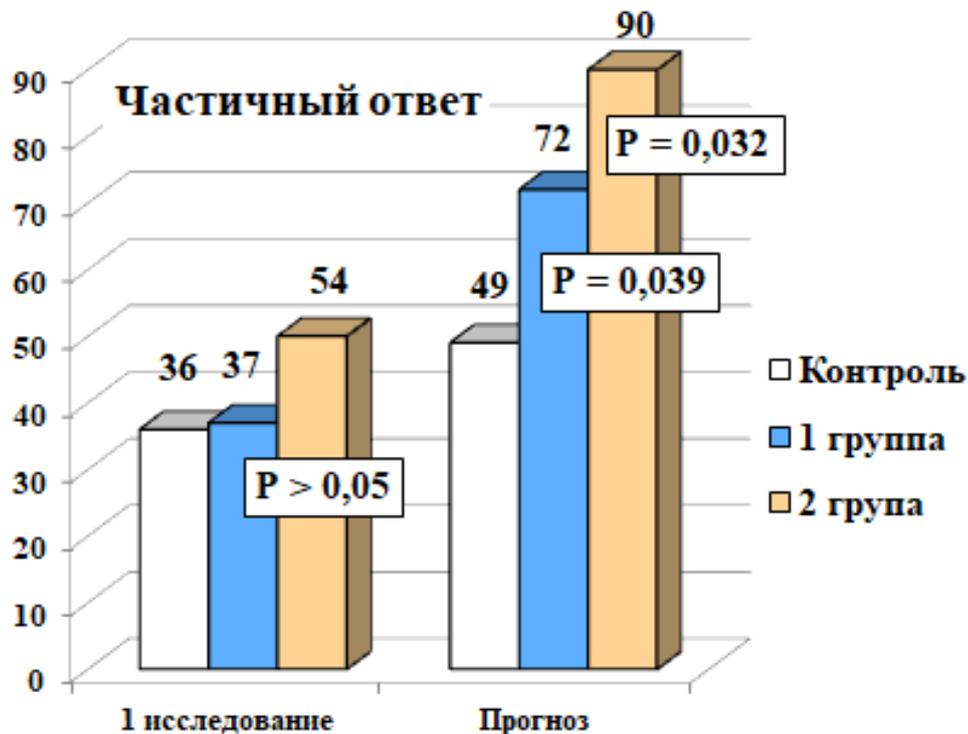


Рис. 25. Частота частичного ответа на лечение, выявленного при 1-м контрольном исследовании, и прогнозируемого на протяжении 12 месяцев лечения согласно дополнительным критериям прогноза (в %).

Согласно этим критериям число больных 2-й группы с прогнозируемым частичным ответом целевых очагов на лечение достигало 90,1%, что достоверно отличалось ($p = 0,001$) от аналогичных показателей у пациентов 1-й группы и группы контроля (71,9% и 48,8%).

Та же тенденция сохранялась и в отношении прогнозируемой частоты дальнейшего частичного ответа на лечение регионарных лимфатических узлов ($p = 0,005$ и $p = 0,001$).

Главным отличием результатов противоопухолевого лечения у пациентов 2-й группы явилась существенно меньшая частота прогрессирования опухоли (3,0%) в сравнении с больными 1-й группы ($p = 0,012$) и группы контроля ($p = 0,004$) (рис. 26). При использовании обновленных критериев индивидуального прогноза риск возможного

метаболического прогрессирования целевых очагов на протяжении 12 мес. лечения еще больше отличался от такового у больных 1-й группы ($p = 0,004$) и группы контроля ($p = 0,003$). Аналогичная тенденция выявлялась при оценке риска прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов (7,5%), который также отличался от риска прогрессирования у пациентов 1-й группы ($p = 0.035$) и группы контроля ($p = 0,021\%$).

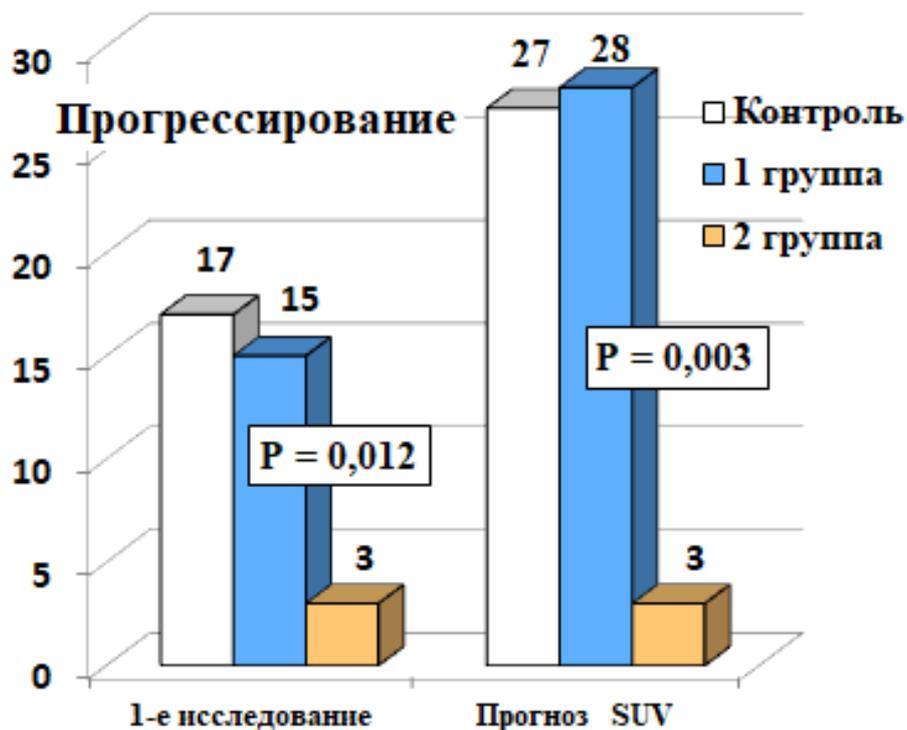


Рис. 26. Частота метаболического прогрессирования опухоли, выявленной при 1-м контрольном исследовании, и прогнозируемого на протяжении 12 месяцев лечения согласно дополнительным критериям прогноза (в %).

Таким образом, как по данным классических метаболических критериев PERCIST 1.0., так и по результатам прогнозирования эффективность комбинированной таргетной терапии, включающей ИТК в сочетании с бевацизумабом, ХТ или ЛТ существенно превышают результаты как таргетной монотерапии, так и лечения пациентов контрольной группы. При этом наиболее полная характеристика положительного эффекта комбинированной таргетной терапии была получена только при использовании обновленных критериев диагностики.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности использования метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и разработанных обновленных критериев оценки изменений показателей SUVmax и SUVmean на раннем этапе противоопухолевой терапии как для индивидуального прогноза отдаленных результатов лечения больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR, так и для сравнения эффективности различных вариантов таргетной терапии, что необходимо для своевременного подбора и коррекции оптимальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей [21, 42]. Высокая заболеваемость и смертность НМРЛ подчеркивает актуальность разработки более информативных методов ранней диагностики и лечения этого заболевания, а также оценки эффекта противоопухолевой терапии.

В последнее время широкое применение у части больных НМРЛ с наличием активирующих мутаций в гене EGFR получила молекулярно-направленная таргетная терапия, позволяющая улучшить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у этих больных по сравнению с химиотерапией или лучевой терапией [2, 3, 25, 41, 44, 95, 101, 129]. Согласно рекомендациям American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2021) у больных с мутациями в гене EGFR в качестве терапии первой или второй линии показано применение как монотерапии ингибиторами тирозинкиназы (гефитиниб, эрлотиниб и другие), так и комбинации этих препаратов с моноклональным антителом бевацизумабом, блокирующим избыточную продукцию эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего процесс неоангиогенеза опухоли [45, 69, 119, 124, 148], или с современными химиотерапевтическими препаратами. [37, 81, 93, 114, 123, 152]. Показано, что лечение таких больных ингибиторами тирозинкиназы отличается высокой выживаемостью без прогрессирования, быстротой наступления объективного эффекта и более благоприятным профилем лечения [3, 101, 107, 149, 151, 168, 190].

Важнейшей проблемой таргетной терапии является выбор метода ранней диагностики эффекта противоопухолевого лечения. Одним из наиболее информативных таких методов является метод совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, сочетающий в себе преимущества КТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Оценка эффекта противоопухолевой терапии основана на измерении количественных анатомических характеристик опухоли согласно критериям

RECIST 1.1 и оценке метаболической активности опухолей по динамике показателей SUVmax, SUVmean, SUVpeak, в том числе по критериям PERCIST 1.0, отражающим изменение степени поглощения опухолью ^{18}F -ФДГ на фоне лечения [10, 29-32, 57, 84, 122, 140, 183].

На протяжении последних 15 лет в литературе опубликовано большое количество работ, посвященных изучению возможностей ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ в оценке эффекта химиотерапии и лучевой терапии у пациентов с НМРЛ. Показано, что изменение метаболической активности опухоли в ответ на лечение значительно опережает динамику анатомических параметров, что позволяет прогнозировать результаты лечения даже на начальных сроках противоопухолевой терапии [29, 110, 113, 122, 128, 144, 158, 173]

Особый интерес представляет сравнительно небольшое количество работ зарубежных авторов, посвященных изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффекта таргетной монотерапии ингибиторами тирозинкиназы больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR, в которых была подтверждена высокая информативность изменений метаболических показателей SUVmax, SUVmean, SUVpeak и других для прогнозирования ответа опухоли на лечение [80, 106, 122, 173, 183]. Тем не менее, ни в одном из этих исследований не изучались возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в сравнительной оценке эффекта различных вариантов таргетной терапии, в том числе комбинированного лечения ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, ХТ или ЛТ. Между тем, вопрос о прогностическом значении изменений метаболических показателей и возможности прогнозировать отдаленные результаты таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы на основании данных, полученных на ранних стадиях лечения, нельзя считать окончательно решенным.

До сих пор отсутствуют единые представления о пороговом значении изменений метаболических показателей, которые могут использоваться для достоверного прогноза дальнейшего ответа опухоли и регионарных

лимфатических узлов на лечение, а также об оптимальных сроках проведения 1-го контрольного исследования после начала противоопухолевой терапии [183].

На раннем этапе лечения прогностически значимые изменения SUV, соответствующие классическим метаболическим критериям PERCIST 1.0 ($\geq 30\%$ по сравнению с исходными данными) выявляются не более чем у 50-55% больных НМРЛ, что ограничивает возможность прогнозирования с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ дальнейшего ответа опухоли на лечение у значительной части больных.

Наконец, в отечественной литературе до сих пор отсутствуют публикации, посвященные целенаправленному изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффекта таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

В связи этим **целью** исследования явилось изучение возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с использованием критериев RECIST 1.1 и изменений метаболических показателей SUVmax и SUVmean в прогнозировании ответа опухоли на различные варианты таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR.

Для достижения поставленной цели сформулирован ряд **задач**:

1) сравнить диагностическое значение анатомических и метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке ответа опухоли на лечение у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR;

2) определить на ранней стадии лечения больных НМРЛ прогностическое значение изменений метаболической активности опухоли, выявленных с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, и на этой основе разработать обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение;

3) оценить возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании ответа регионарных лимфатических узлов на противоопухолевую терапию и определить пороговые значения изменений метаболических показателей, позволяющих разработать обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа лимфатических узлов на лечение;

4) сравнить информативность метаболических критериев PERCIST 1.0 и разработанных обновленных критериев диагностики в прогнозировании на ранней стадии противоопухолевого лечения дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на длительную таргетную монотерапию ингибиторами тирозинкиназы у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR;

5) сравнить способность метаболических критериев PERCIST 1.0 и разработанных обновленных критериев индивидуального прогноза оценивать ответ опухоли и регионарных лимфатических узлов на комбинированную таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, химио- или лучевой терапией у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

Для решения поставленных задач мы провели ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование, в которое включены 139 пациентов с верифицированным НМРЛ, в том числе 98 больных с наличием активирующей мутации в гене EGFR. В 1-ю группу включено 32 пациента с НМРЛ, которым в качестве монотерапии первой линии было назначено лечение ингибиторами тирозинкиназы первого поколения (гефинитиб или элотииниб). Во 2-ю группу включены 66 пациентов с НМРЛ, которые получали комбинированную таргетную терапию (ингибиторы тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, ХТ или торакальной ЛТ). В контрольную группу включены 41 пациент с НМРЛ без мутаций в гене EGFR, лечившиеся ХТ на основе препаратов платины в сочетании с бевацизумабом ($n = 30$) или торакальную ЛТ ($n = 11$). По основным клиническим характеристикам,

половозрастному составу, наличию сопутствующих заболеваний, частоте выявления различных стадий рака легкого больные различных групп статистически значимо не отличались друг от друга.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ регистрировали в режиме всего тела по стандартной методике на аппаратах Siemens Biograph mct 64 (Германия), Philips Gemini TF TOF (Нидерланды) и GE Healthcare Discovery PET/CT 710 (США). Обработка результатов ПЭТ/КТ-данных проводилась с применением программного обеспечения Siemens Healthineers Syngo Via и рабочей станции Syngo CT workplace -IES Tower 8E. Исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ было проведено у всех больных до начала противоопухолевой терапии, а затем через 1,5-2,0 месяца, а в части случаев и в другие сроки от начала лечения. Результаты контрольного исследования сравнивали с данными исходного сканирования.

Динамику суммы наибольших диаметров целевых очагов (SLD) в процессе лечения рассчитывали согласно критериям RECIST 1.1. Ответ метаболических показателей на лечение оценивали на основании изменений значений SUVmax и SUVmean до- и после лечения согласно критериям PERCIST 1.0.

Первый раздел исследования был посвящен сравнительному изучению прогностического значения анатомических и метаболических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке ответа на противоопухолевое лечение у больных НМРЛ.

По результатам 1-го контрольного исследования во всех группах обследованных больных частичный ответ опухоли на лечение показателей метаболической активности опухоли (SUVmax и SUVmean) отмечался в 1,5 раза чаще, а стабилизация патологического процесса реже, чем при использовании анатомических критериев RECIST 1.1. ($p < 0,001$), что свидетельствовало о более высокой чувствительности количественной оценки ответа опухоли на лечение с использованием метаболических критериев [11, 30, 64, 89, 106, 144].

Частота прогрессирования заболевания по данным динамики SUV max и SUV mean практически не отличалась от соответствующей динамики морфологических параметров опухолей по критериям RECIST 1.1. ($p = 0,281$).

В нашем исследовании прогностическое значение показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ изучено нами у 55 больных НМРЛ. Общая продолжительность наблюдения за динамикой ПЭТ/КТ составила от 12 до 14 мес., в среднем – $12,86 \pm 2,61$ мес. В зависимости от выживаемости без прогрессирования (ВБП) эти больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 16 пациентов, у которых медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,5 мес. (95% ДИ: 3,4-5,6 мес.), а во вторую группу – 39 пациентов НМРЛ с медианой выживаемости без прогрессирования 11,6 мес. (95% ДИ 9,2-14,8) ($p = 0,003$).

При однофакторном анализе влияния на выживаемость без прогрессирования ряда клинических и инструментальных факторов наиболее значимым из них оказалась динамика SUVmax и SUVmean, выявленные при первом контрольном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ ($p = 0,032$).

Длительное наблюдение за результатами повторных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 55 больных НМРЛ позволило разработать обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на противоопухолевое лечение. Согласно этим критериям, обнаружение при первом контрольном исследовании признаков частичного ответа опухоли на лечение по метаболическим критериям в 93-100% случаев ассоциировано с сохранением аналогичного эффекта и отсутствием прогрессирования заболевания на протяжении не менее 12 месяцев лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования у этих больных составила 11,6 мес. (ДИ: 9,2-14,8).

В тех случаях, когда при 1-м контрольном исследовании изменение значений SUV соответствует признакам метаболического прогрессирования,

быстрое возникновение классических анатомических признаков прогрессирования по критериям RECIST 1,1. наблюдается в 80% случаев, что, как правило, требует коррекции лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования у этих пациентов составила всего 4,0 мес. (95% ДИ: 2,3-4,5).

В нашей работе мы впервые попытались оценить прогностическое значение ранних изменений индивидуальных значений SUVmax и SUVmean, выявленных у 35 больных, у которых согласно критериям PERCIST 1.0 диагностирована стабилизация заболевания. Такой подход принципиально отличался от общепринятой методики прогнозирования результатов противоопухолевого лечения только по изменению показателей SUV, превышающих 30% от базисных значений. [24, 29, 64, 82, 106, 110, 113, 122, 128, 144, 178].

Было показано, что при умеренном (менее 30%) уменьшении по сравнению с исходными данными значений SUVmax и SUVmean шанс частичного ответа опухоли на лечение достигает 71%, а риск метаболического прогрессирования не превышает 8%. При проведении ROC-анализа высокий шанс дальнейшего частичного ответа на лечение ассоциирован с оптимальным пороговым значением $\Delta\text{SUVmax} \leq -15\%$, Площадь под кривой AUC – 0,841 ($p < 0,01$; чувствительность 66,7%, специфичность 83,3%). Медиана выживаемости без прогрессирования у этих больных составила 10,0 мес. (95% ДИ: 8,3-10,9).

Наоборот, при небольшом (менее 30%) увеличении метаболической активности опухоли риск дальнейшего прогрессирования заболевания достигает 73%. Пороговое значение $\Delta\text{SUVmax} \geq 13\%$ ассоциировано с риском метаболического прогрессирования (AUC – 0,828; $p < 0,05$; чувствительность – 75,0%, специфичность – 66,7%). Медиана выживаемости без прогрессирования этих больных составила 7,5 мес. (ДИ: 5,6-8,4).

Использование разработанных нами обновленных критериев индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение дает возможность на самом раннем этапе противоопухолевой терапии выделить группу больных с повышенным риском прогрессирования заболевания. В этих случаях целесообразно обязательное проведение второго контрольного исследования (через 4-6 недель после первого), которое позволит подтвердить или опровергнуть негативный прогноз и при необходимости рассмотреть вопрос о пересмотре назначенной противоопухолевой терапии.

Кроме того, на основании 12-месячного наблюдения за динамикой показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 34 больных НМРЛ были разработаны также обновленные критерии индивидуального прогноза отдаленных результатов противоопухолевого лечения регионарных лимфатических узлов.

В нашем исследовании у большинства больных имелось определенное сходство характера ответа на лечение регионарных лимфатических узлов с реакцией целевых очагов на лечение, которая во многих случаях существенно опережала изменения метаболической активности лимфатических узлов.

Было показано, что уменьшение SUV_{max} как целевых очагов, так и регионарных лимфатических узлов, выявленное при первом контрольном исследовании, ассоциировано с дальнейшим положительным ответом узлов на противоопухолевое лечение (частичный ответ в 65% случаев или стабилизация в 35%). При пороговом значении целевых очагов $\Delta \text{SUV}_{\text{max}} \leq -21\%$ площадь под кривой AUC составила 0,860 ($p = 0,028$; чувствительность 70%, специфичность 83,3%).

Положительный ответ лимфатических узлов на лечение сохранялся также в тех случаях, когда благоприятный ответ целевых очагов на лечение сочетался с умеренным увеличением $\Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ лимфатических узлов $\geq 14\%$. В этих случаях риск дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов (25%) определялся, как правило, при сочетании с

возникновением у больного отдаленных МТС опухоли или новых опухолевых очагов.

Наоборот, увеличение по сравнению с исходными данными $SUV_{max} \geq 21\%$. не только регионарных лимфатических узлов, но и целевых очагов, ассоциировано с повышенным риском (67%) дальнейшего прогрессирования опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов. При проведении ROC-анализа площадь под кривой AUC составила 0,889 ($p = 0,042$; чувствительность 66,7%, специфичность 100%). В этих случаях также целесообразно проведение повторного контрольного исследования (через 4-6 недель после первого).

Оба варианта разработанных критериев использовались нами не только для определения вероятного индивидуального прогноза отдаленных результатов лечения, но и для сравнительного изучения возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и обновленных критериев диагностики в прогнозировании на ранней стадии лечения дальнейшего ответа опухоли на различные варианты таргетной терапии.

У пациентов контрольной группы при первом контрольном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ частичный ответ целевых очагов на лечение по классическим метаболическим критериям PERCIST 1.0. наблюдался почти в 40% случаев, а прогрессирование – у 20% больных.

При дополнительном анализе результатов первого контрольного исследования с использованием обновленных критериев индивидуального прогноза число больных, у которых на протяжении 12 мес. терапии прогнозировался частичный ответ на лечение, увеличился до 48,8% ($p = 0,371$), а метаболического прогрессирования – до 27% ($p = 0,212$).

Примерно такой же прогноз эффекта продолжения ранее назначенного противоопухолевого лечения относится и к анализу динамики SUV_{max} регионарных лимфатических узлов, выявляемой при первом контрольном исследовании. В дальнейшем шанс частичного ответа лимфатических узлов

на продолжение ранее назначенной противоопухолевой терапии определен у 37% больных, тогда как риск прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов наблюдался более чем у 29% больных контрольной группы.

Статистически значимой разницы в ответе на противоопухолевую терапию у пациентов контрольной группы, получавших ХТ в сочетании с бевацизумабом или торакальную ЛТ не выявлено ($p = 0,651$).

При сравнении результатов лечения больных 1-й группы (монотерапия ингибиторами тирозинкиназы) и группы контроля существенных различий динамики анатомических и метаболических показателей согласно критериям PERCIST 1.0., выявленных на ранней стадии лечения, обнаружено не было. Частичный положительный ответ по метаболическим критериям в обеих группах составил около 37% ($p = 0,191$), а частота прогрессирования 17-22% ($p = 0,204$).

Эти данные несколько отличаются от результатов многочисленных клинических исследований, в которых было показано, что применение ингибиторов тирозинкиназы первого поколения у больных НМРЛ с мутациями в гене EGFR по сравнению с традиционной ХТ отличается более высокой ВБП и ОВ [127, 150, 174, 183].

Между тем следует учитывать, что эти данные получены только при длительном наблюдении за больными, лечившимися ингибиторами тирозинкиназы. В связи с этим особый интерес представлял дополнительный анализ результатов прогнозирования изменений SUVmax и SUVmean у больных 1-й группы на основе разработанных нами обновленных критериев индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение. Было показано, что только по результатам прогнозирования шанс дальнейшего частичного ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы (71,9%) оказался существенно выше ($p = 0,039$), чем ответ на лечение у пациентов контрольной группы (48,8%), хотя риск прогрессирования заболевания не

отличался от соответствующего прогноза пациентов группы контроля ($p = 0,354$). Аналогичные результаты получены при анализе ответа на лечение регионарных лимфатических узлов.

Особое внимание было уделено сравнительному изучению результатов таргетной монотерапии ингибиторами тирозинкиназы и комбинированного лечения больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

В нашем исследовании преимущества комбинированной терапии (ингибиторы тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, ХТ или ЛТ) у пациентов 2-й группы впервые подтверждены с помощью оценки результатов ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ.

По результатам первого контрольного исследования частичный ответ целевых очагов на комбинированную таргетную терапию у пациентов 2-й группы по традиционным метаболическим критериям PERCIST 1.0. (до 57,6%) мало отличался от такового как у больных 1-й группы ($p = 0,134$), так и у пациентов группы контроля ($p = 0,077$).

Статистически значимое отличие ($p = 0,001$) более высокой частоты выявления частичного ответа на лечение целевых очагов у пациентов 2-й группы определялось только при использовании обновленных критериев индивидуального прогноза, которые в отличие от классических критериев PERCIST 1.0 учитывают более широкий спектр изменений SUVmax и SUVmean, выявляемых на ранней стадии лечения. Согласно этим критериям число больных 2-й группы с прогнозируемым частичным ответом целевых очагов на лечение достигало 90,1%, что достоверно отличалось ($p = 0,001$) от аналогичных показателей у пациентов 1-й группы и группы контроля (48,8% и 71,9%). Та же тенденция сохранялась и в отношении прогнозируемой частоты дальнейшего частичного ответа на лечение регионарных лимфатических узлов ($p = 0,004 - 0,002$).

Главным отличием результатов противоопухолевого лечения у пациентов 2-й группы явилась существенно меньшая частота

прогрессирования опухоли (3,0%) в сравнении с больными 1-й группы ($p = 0,004$) и группы контроля ($p = 0,015$). При использовании обновленных критериев индивидуального прогноза риск возможного метаболического прогрессирования целевых очагов на протяжении 12 мес. лечения еще больше отличался от такового у больных 1-й группы ($p = 0,004$) и группы контроля ($p = 0,003$). Аналогичная тенденция выявлялась при оценке возможного риска прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов (7,5%), который также достоверно отличался ($p = 0,035 - 0,050$) от риска прогрессирования у пациентов 1-й группы (31,2%) и группы контроля (29,6%).

Эти данные соответствуют результатам нескольких крупных клинических исследований, проведенных без анализа результатов ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ, в которых более высокие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с монотерапией ингибиторами тирозинкиназы ассоциировались с комбинированным лечением гефитинибом или эрлотинибом в сочетании с бевацизумабом [9, 36, 44, 81, 151], химиотерапией [63, 73, 74, 182] или лучевой терапией [87, 98, 119, 178, 189].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности использования метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и разработанных обновленных критериев оценки изменений показателей SUVmax и SUVmean на раннем этапе противоопухолевой терапии как для индивидуального прогноза отдаленных результатов лечения больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR, так и для сравнения эффективности различных вариантов таргетной терапии, что необходимо для своевременного подбора оптимальной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке ответа опухолевых очагов на лечение больных НМРЛ, в том числе с активирующей мутацией в гене EGFR, существенно возрастают при использовании более чувствительных показателей метаболической активности опухоли (SUV_{max} и/или SUV_{mean}), изменение которых на раннем этапе лечения, согласно критериям PERCIST 1.0, в 73-80% случаев опережает возникновение аналогичных изменений анатомических показателей, определяемых по критериям RECIST 1.1. Длительное наблюдение за динамикой показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволило разработать обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа регионарных лимфатических узлов на противоопухолевую терапию. Повышенный риск прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов на протяжении 12 месяцев от начала терапии (67%) наблюдается при пороговом значении изменений $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 21\%$ как самих лимфатических узлов, так и целевых очагов ($\text{AUC} = 0,889$; $p = 0,042$), тогда как изменение SUV_{max} опухоли и лимфатических узлов $\leq -15\%$ соответствует в 65% случаев возникновению частичного ответа на лечение ($\text{AUC} = 0,860$; $p = 0,028$).

2. На основе годового анализа динамики показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ через каждые 2-3 месяца у больных НМРЛ разработаны обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа целевых таргетных очагов на лечение и определены пороговые значения изменений SUV_{max} и/или SUV_{mean} , позволяющие на ранней стадии лечения выделить группу больных с повышенным риском (73-100%) дальнейшего метаболического прогрессирования заболевания ($\text{AUC} = 0,828$ при $\Delta \text{SUV}_{\text{max}} \geq 13\%$; $p < 0,05$) или группу пациентов с высоким шансом (71-93%) частичного ответа на лечение ($\text{AUC} = 0,841$ при $\Delta \text{SUV}_{\text{max}} \leq -15\%$; $p < 0,001$).

3. Длительное наблюдение за динамикой показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволило разработать обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа регионарных лимфатических узлов на противоопухолевую терапию. Повышенный риск прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов на протяжении 12 месяцев от начала терапии (67%) наблюдается при пороговом значении изменений $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 21\%$ как самих лимфатических узлов, так и целевых очагов ($\text{AUC} = 0,889$; $p = 0,042$), тогда как изменение SUV_{max} опухоли и лимфатических узлов $\leq -15\%$ соответствует в 65% случаев возникновению частичного ответа на лечение ($\text{AUC} = 0,860$; $p = 0,028$).

4. Доказана более высокая информативность обновленных критериев прогнозирования дальнейшего ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на длительную таргетную монотерапию ингибиторами тирозинкиназы у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR. При использовании этих критериев шанс частичного ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на лечение на протяжении 12 месяцев терапии достигает соответственно 71,9% и 68,7%, что существенно выше ($p = 0,039$ и $p = 0,044$), чем у пациентов контрольной группы (48,8% и 37,0%), тогда как при использовании на раннем этапе лечения классических метаболических критериев PERCIST 1.0 частичный ответ на монотерапию ингибиторами тирозинкиназы мало отличается от такового у пациентов контрольной группы ($p = 0,191$ и $p = 0,213$).

5. Сравнение способности метаболических критериев PERCIST 1.0 и разработанных обновленных критериев индивидуального прогноза оценивать ответ опухоли и регионарных лимфатических узлов на комбинированную таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, химио- или лучевой терапией у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR показало, что использование обновленных критериев в отличие от

критериев PERCIST 1.0 дает возможность не только подтвердить более низкий риск прогрессирования заболевания на протяжении 12 месяцев терапии (OR: 0,09; 95% ДИ: 0,02-0,4; $\chi^2 = 13,4$; $p = 0,003$), но и определить значительно более высокий шанс дальнейшего частичного ответа опухоли (90%) на лечение (OR: 6,4; 95% ДИ: 2,2-18,2; $\chi^2 = 13,8$; $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR для оценки индивидуального ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на лечение с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ следует использовать разработанные обновленные критерии диагностики, основанные на анализе более широкого спектра изменений SUVmax и SUVmean, выявляемых при первом контрольном исследовании, что позволяет составить более полное представление о шансах дальнейшего положительного ответа на продолжающееся лечение или о риске прогрессирования заболевания на протяжении 12 месяцев от начала терапии.

2. При использовании обновленных критериев индивидуального прогноза у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR повышенный риск дальнейшего метаболического прогрессирования заболевания (более 70%) определяется при увеличении SUVmax $\geq 13\%$ по сравнению с базисным уровнем этого показателя (чувствительность 75,0%, специфичность 66,7%, диагностическая точность 72,7%). В этих случаях необходимо обязательное проведение второго контрольного исследования через 3-4 недели после первого, поскольку в большинстве случаев достоверные анатомические признаки прогнозируемого прогрессирования по критериям RECIST 1.1, требующие коррекции лечения, выявляются именно в этот период.

3. У больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR при оценке результатов таргетной терапии необходимо использовать обновленные критерии индивидуального прогноза, причем пороговые значения изменений SUVmax на ранней стадии таргетной терапии $\leq -15\%$ по сравнению с базисным уровнем этого показателя, свидетельствуют о высоком (более 70%) шансе частичного ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов на лечение

(чувствительность 70,0%, специфичность 83,3%, диагностическая точность 75,0%).

4. Среди методов лучевой диагностики, используемых у больных НМРЛ для более полной сравнительной оценки эффективности различных вариантов противоопухолевой терапии, основным является исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на ранней стадии противоопухолевой терапии. При этом следует не ограничиваться сопоставлением средних по группам изменений SUVmax и SUVmean, определяемых при 1-м контрольного исследования по классическим критериям PERCIST 1.0, а дополнительно оценивать число больных в группах с положительным или негативным индивидуальным прогнозом заболевания, рассчитанным согласно разработанным нами обновленным критериям дальнейшего ответа опухоли на лечение.

5. При планировании противоопухолевой терапии у пациентов с НМРЛ с активирующей мутацией в гене EGFR следует рассмотреть возможность назначения больным комбинированной таргетной терапии – ингибиторов тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, химио- или лучевой терапией, которые согласно результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и клиническим данным отличаются существенно более высокой эффективностью лечения, чем монотерапия ингибиторами тирозинкиназы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ОВ – общая выживаемость

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФП – радиофармпрепарат

ФДГ – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

ХТ – химиотерапия

ЧОО – частота объективного ответа

ROI – область интереса

PERCIST 1.0 (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) – количественные метаболические критерии

SLD – сумма наибольших диаметров

SUV_{max} – максимальный стандартизированный уровень поглощения

РФП

SUV_{mean} – средний стандартизированный уровень поглощения РФП

PERCIST 1.0 (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) – количественные метаболические критерии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Т.Р., Малихова О.А., Маринов Д.Т. с соавт. Диагностика рака легкого // В кн: Рак легкого под ред. К.К.Лактионова и В.В.Бредера 2020. С. 17-30.
2. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кокушкин К.А. с соавт. Современные таргетные препараты в терапии метастатического рака прямой кишки // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7, № 2. С. 21-29. DOI 10.17116/dokgastro20187221
- 3) Артамонова Е.В. НМРЛ с активирующими мутациями EGFR: место таргетной терапии в эру иммуноонкологии // Медицинский алфавит 2017.Т. 2.- № 25. С. 17-25.
4. Артамонова Е.В. Прорыв в лечении рака легкого связан с успехами онкоиммунологии и таргетной терапии // М.: Газета Российского общества клинической онкологии. 2018. №3. С.3-4.
5. Афонин Г.В., Глухарева А.Е., Смоленов Е.И. с соавт. Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике очагового поражения легкого. // Research'n Practical Medicine Journal. 2022. Т. 9, № 3. С. 80-90 doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-6
6. Банов С. М., Смолин А. В., Насхлеташвили Д. Р., Бекяшев А. Х., Голанов А. В. и др. Таргетная терапия в сочетании с радиохирургией у пациентов с метастазами в головной мозг // Злокачественные опухоли.- 2016. № 4, спецвыпуск 1. С.- 74-80. DOI: 10.18027/2224-5057-2016^1-74-80
7. Блинов В.С. Блинова А.С., Петкау В.В., Демидов С.М. Критерии ответов метастазов рака почки на таргетную и иммунотерапию // Вестник рентгенологии и радиологии | Journal of Radiology and Nuclear Medicine | 2020. Т. 101, № 4. С. 206–213 <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-4-206-213>
8. Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Ткачев С.И. с соавт. Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия больных раком легкого I-

ПА стадии. Предикторы эффективности и токсичности. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. Т. 7, № 3. С.16-23.

9. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Абрамов М.Е. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая. // Медицинский Совет. 2019. Т. 19. С. 38-43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-38-43>

10. Вихрова Н.Б., Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Невзоров Д.И. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом в дифференциальной диагностике очагового поражения легких при раке молочной железы. // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17, № 5. С. 111-118.

11. П.Б., Морозов С.П., Шавладзе Н. Сравнение точности оценки Гележе коррекции поглощения и размеров опухоли при последовательном выполнении ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. // Вестник РНЦРР. 2019. Т. 19, № 4. С.48-56.

12. Гележе П.Б. Комплексная диагностика рака молочной железы методами магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией. 2020 Автореф. дисс канд. 26 с.

13. Гордеева О.О., Мещеряков А.А., Мещерякова Н.А. Таргетная терапия кризотинибом немелкоклеточного рака легкого с транслокацией ALK: полная регрессия опухоли. // Российский онкологический журнал. 2019. Т.24, №1. С.2.

14. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований 2014 г. // Евразийский онкологический журнал. 2016. Т.4, №4. С. 692-879.

15. Долгушин М.Б., Пронин А.И., Вихрова Н.Б. с соавт. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином при глиальных опухолях.// Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; Т.1, №1. С.19-23.

16. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Рубрикатор клинических рекомендаций Ассоциации онкологов России и Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии», утвержден МЗ РФ 2022 г.// <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30>

17. Иващенко И.М. Шнякин П.Г., Катаева А.А. и др. Возможности ПЭТ в диагностике злок. опухолей головного мозга // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 10, №4, С. 72-85..

18. Ильяков В.С., Пронин А.И., Михайлов А.И. и др. Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака. // Онкоурология 2020. Т. 16, № 4. С.160—9.

19. Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В. с соавт. ПЭТ-ответ как предиктор выживаемости у пациентов с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31462>.

20. С.В. Канаев, С.Н. Новиков, Д.С. Бейнусов с соавт. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике метастатического поражения лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого // Вопросы онкологии. 2014;60(4):476-481. УДК 616.329-006.6-615-849

21. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). // М., МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019, 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3

22..Кобякова Е. А., Долгушин М. Б., Давыдов М. М., Назлиев П. Б. Магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений всего тела (МР-ДВИ-ВТ) в диагностике распространенного рака легкого (обзор литературы) // Вопросы онкологии. 2018; 64(6): 722-731.

<https://cyberleninka.ru/article/n/magnitno-rezonansnaya-tomografiya-v-rezhime-diffuzionno-vzveshennyh-izobrazheniy-vsego-tela-mr-dvi-vt-v-diagnostike>

23. Королева Е.С., Пронин А.И., Михайлов А.И. и др. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике сарком мягких тканей. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):63–70. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-63-7

24. Костеников Н.А., Дубровская В.Ф., Кованько Е.Г., Миролубова О.Ю., Илющенко Ю.Р., Станжевский А.А. Возможности визуализации глиобластомы малого размера методом ПЭТ-КТ с 11С-холином (экспериментальное исследование). // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т.;11, № 4. С.30-36.

25. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Адзинба М.С., Мещерякова Н.А. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого при ранжировке ROS-1 // Медицинский совет, 2017. - №6. - С. 51-55.

26. Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И. с соавт. Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в определении статуса мутации гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. // REJR 2020. Т. 10. №1. С.191-205. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-191-205.

27. Литвин А. А., Буркин Д. А., Кропинов А. А. с соавт. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (Обзор) // Современ. технол. мед.. 2021;13(2):97-104. doi: 10.17691/stm2021.13.2.11. Epub 2021 Jan 1.

28. Маткевич Е.И., Сеницын В. Е., Иванов И. В. Направления оптимизации лучевой нагрузки при компьютерной томографии. // Optimization of radiation exposure in computed tomography. /Научно-практическое руководство / Москва: Элист, 2018. - 200 с. ISBN 978-5-87172-091-2.

29. Мещерякова Н.А. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.01.12, 14.01.13) / Мещерякова Надежда Андреевна; Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН]. - Москва, 2018. - 26 с.

30. Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Давыдов М.М.,. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого. // Российский онкологический журнал. 2016. Т.21, № 3. С.160-164.

31. Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Борисова Т.Н. с соавт. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и 18F-фтортимидином в оценке эффективности химиолучевой терапии у больного немелкоклеточным раком легкого (клиническое наблюдение). // Медицинская визуализация. 2017. Т. 6, № 1. С.53-56.

32. Методические рекомендации по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение // Рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы, 2018.

33. Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. с соавт., Механизм работы разных поколений ингибиторов EGFR при злокачественных опухолях легких. Обзор литературы и обобщение данных. // Современная Онкология. 2022. Т. 24, №3. С.340–344. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201813

34. Национальная Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» // Доступно на сайте <http://www.cancergenome.ru/>).

35. Оджарова А.А., Долгушин М.Б. с соавт. ПЭТ в детской онкологии. // В кн: Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016. Т.27, №4. С.10-20.
36. Орлов С.В., Ложкина А.М., Одинцова С.В. с соавт. Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации гена EGFR.// Медицинский Совет. 2019. №. 10, С.64-71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-64-71>
37. Обновление рекомендаций ASCO 2021: таргетная терапия НМРЛ. <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2021/02/25>
38. Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Медиастинальная лимфаденопатия при немелкоклеточном раке легких: прогностическая ценность ПЭТ/КТ. // Медицинский алфавит. 2019. Т.2, №17. С.23-26. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-23-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-23-26)
39. Полоцкий Б.Е., Аллахвердиев А.К. Принципы хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // В кн: Рак легкого. Под ред. К.К.Лактионова и В.В. Бредера // М.: «Гранат», 2020. С. 53-59.
40. Проценко С.А., Рудакова А.В. Терапия гефитинибом пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в гене EGFR. // В кн: 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые Ночи – 2015». Сборник тезисов. М., «МЕДИ Экспо», 2015.- С. 99
41. Рагулин Ю.А., Смоленов Е.И., Усачев В.С. Таргетная терапия местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с EGFR-мутацией // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 2. С. 48-53.
42. Рак легкого. Под ред. К.К.Лактионова и В.В. Бредера // М.: «Гранат», 2020.- 151 с.
43. Сакаева Д.Д., Гордиев М.Г. Основные механизмы резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR // Фарматека, 2017, №8. С. 59-65.
-

44. Сакаева Д.Д., Реутова Е.В.. Таргетная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого // В кн: Рак легкого. Под ред. К.К.Лактионова и В.В.Бредера // М.: «Гранат», 2020. С. 75-88
45. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы). // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. №.5. С.24.
46. Строяковский Д.Л. Модели клинического течения рака легкого. // Доклад науч.-практич. конф. «Рак легкого». г. Москва. 2018. www.oncopathology, 2018.
47. Смолин А.В., Крюков Е.В., Конев А.В. с соавт. Оптимизация лечебной тактики при диссеминированном и местнораспространенном НМРЛ. // Фарматека, 2016. Т.17. С.24-27.
48. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2020. 252 с. ISBN 978-5-85502- 251-5
49. Тер-Ованесов М.Д., Левицкий А.В. Современные подходы к периоперационной терапии с позиций доказательной медицины// В кн: Рак легкого Под ред. К.К.Лактионова и В.В.Бредера // М.: «Гранат», 2020.- стр. 67-73.
50. Тихомирова АВ. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019. Т.9, №1. С.34–40. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40>
51. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. с соавт. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10, № 3. С. 3S2-1. Практические рекомендации RUSSCO.
-

52. Тулин П.Е., Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Медведева Б.М. ПЭТ/КТ в диагностике смешанного гепатохолангиоцеллюлярного рака. Клиническое наблюдение. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019. Т.2, №2. С.92-100. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-2-92-100>

53. Тюляндин С. А., Имянитов Е. Н., Моисеенко В. М. и др. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в Российской Федерации: исследование EPICLIN-Lung. // Современная онкология. 2016. № 4. С. 27–33.

54. Тюляндин С.А. Основные вехи в диагностике и лечении пациентов с НМРЛ EGFRm // Эффективная фармакотерапия. 2018. - № 5. С. 40-41.

55. Тюляндин С.А. Таргетная терапия: Двадцать лет успехов и поражений. // Практическая онкология 2019. Т. 20. №4. С. 274-288

56. Хвастунов Р.А., Скрыпников Г.В., Усачев А.А. Таргетная терапия в онкологии // Лекарственный вестник. 2014. Т. 8, № 4 (56). С. 8. 3-10.

57. Ходжибекова М.М. Значение совмещенной ПЭТ/КТ в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.01.13) / Ходжтбекова Малика Маратовна; ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России] Москва, 2019.- 200 с.

58. Чернова О.Н., Важенин А.В., Фадеева Н.В., Шопова А.В. Критерии RECIST 1.1 в оценке опухолей легких. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2017. Т. 98, №1. С. 36-43. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-1-36-43

59. Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С. с соавт. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021. Т.3, №1. С.74-94. doi: 10.36425/rehab63268

60. Яременко С, Ручьева Н, Синицын В. Оценка возможности применения позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с ¹⁸F-

фтордезоксиглюкозой у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021. Т. 102. №4. С.208–16. DOI:<https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-208-216> 116.

61. Яременко С, Ручьева Н, Синицын В. Оценка возможности применения позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с применением ¹⁸Fфтордезоксиглюкозы у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага в области головы и шеи. // Медицинская визуализация. 2022. Т.26, №1. С.21–6. DOI:<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1087>

62. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J. et al. Absolute number of new lesions on (18)F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:376–83. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3870-6>.

63. Asami K, Ando M, Nishimura T et al. A randomized phase II study of docetaxel or pemetrexed with or without the continuation of gefitinib after disease progression in elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations (JMTO LC12-01). // Thorac Cancer. 2022;13(12):1827-1836. doi: 10.1111/1759-7714.14465.

64. Beer L, Hochmair M, Haugaard, Schwabel B et al. Comparison of RECIST and PERCIST for the Evaluation of Response to PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. // Clin Nucl Med. 2019

65. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S. et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. // Clin Cancer Res 2009;15(8);2856–63. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-2537

66. Bogaerts J. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria // Eur. J. Cancer. 2009;45(2):248–260.

67. Bruno L. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. // Angiogenesis. 2017;20:409–26.

68. Burger IA, Casanova R, Steiger S. 18F-FDG PET/CT of non-small cell lung carcinoma under neoadjuvant chemotherapy: // J Nucl Med. 2016; № 57:849–854.

69. Carmen Stanca Melincovici¹, Adina Bianca Boşca, Sergiu Şuşman, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis // Rom J Morphol Embryol . 2018;59(2):455-467.

70. Casiraghi M, Petrella F, Bardoni C et al. Surgically Treated pT2aN0M0 (Stage IB) Non-Small Cell Lung Cancer: A 20-Year Single-Center Retrospective Study. // Clin Med. 2023;12(5):2081. doi: 10.3390/jcm12052081.PMID: 36902867.

71. Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. // Transl Lung Cancer Res. 2015;4(1):36-54.).

72. Chaitanya R.D. Molecular imaging of pulmonary cancer and inflammation. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009;(6): 464–8.

73. Chen Z., Shen S. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study // Cancer Manag Res. 2019;11:6543-6552. doi: 10.2147/CMAR.S189287.

74. Cheng Y., et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2016;34(27):3258-3266.

75. Chinot, O.L, Wick W, Mason W et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma // N Engl J Med 2014;370(8):709-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1308345

76. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point (18)F-FDG PET/CT imaging

in patients with advanced melanoma. // *J Nucl Med.* 2017;58(9):1421–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.188839>.

77. Cho B.C., Chewaskulyong B., Lee K.H. et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian subset // *J. Thorac. Oncol.* 2018. [Epub ahead of print].

78. Claire V, Bruno L. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. // *Angiogenesis.* 2017;20(4):409–26.

9. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell lung cancer randomized phase III trial RTOG 9410. // *J. Natl. Cancer Inst* 2011; 103: 1452-1460.

80. Dai D, Xu W, Wang Q, Li X, Zhu Y. [Current Status and Progress in Molecular Imaging of Non-small Cell Lung ¹⁸F-Cancer for Molecular Targeted EGFR-TKI Treatment Sensitivity and ¹⁸F-Treatment Tolerance Prediction]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2017 Dec 2020(12):852-856. Chinese. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.12.10. Erratum in: *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2020 Jan 20;23(1):49. PMID: 29277186; PMCID: PMC5973391.

81. Deng W, Wang K, Jiang Y et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2022;12(8):e062036. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062036.

82. Ding Q, Chen X, Yang L et al. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). // *J Thorac Dis.* 2014;6(6):677-83. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.10.

83. Ding T, Li ZT, Zhang X, Shi YT. Comparison of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab in chemotherapeutic regimens for unresectable stage III non-small cell lung cancer.// *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(16):3723-3729. PMID: 28925468.

84. Dosani M, Yang R, McLay M et al. Metabolic tumour volume is prognostic in patients with non-small-cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy. // *Curr Oncol*. 2019;26(1):e57–e63. DOI:10.3747/co.26.4167
85. Ettinger D.S., Wood D.E., Dara L Aisner D.L. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):497-530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.
86. Evilevitch V., Weber W.A., Tap W.D. et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2018;14(3):715–20. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1762.
87. Fu, Z., Yang, X., Wang, W. et al. Radiotherapy combined with gefitinib for patients with locally advanced non-small cell lung cancer who are unfit for surgery or concurrent chemoradiotherapy: a phase II clinical trial // *Radiat Oncol*/2020;15:155. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01596-2>
88. Giordano P., Manzo A., Montanino A. et al. Afatinib: an overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2016;97:143–151. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.016. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26318094.
89. Goldfarb L., Duchemann B., Chouahnia K. et al. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST // *EJNMMI Res* – 2019;9(1):8. doi: 10.1186/s13550-019-0473-1
90. Gouran-Savadkoochi M, Mesci A, Pond GR, et al. Contemporary real-world radiotherapy outcomes of unresected locally advanced non-small cell lung cancer.// *Thorac Dis*. 2023;15(2):423-433. doi: 10.21037/jtd-22-925. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36910062 Free PMC article.
91. Grizzi F, Castello A, Lopci E. Is it time to change our vision of tumor metabolism prior to immunotherapy? // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1072–5. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3988-1>
-

92. Hachemi M, Couturier O, Vervueren L. [¹⁸F]FDG positron emission tomography within two weeks of starting erlotinib therapy can predict response in non-small cell lung cancer patients. // PLoS One. 2016;9(2):e87629.

93. Han J, Song Q, Guo F et al. Evaluation of response to stereotactic body radiation therapy for nonsmall cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors // Nucl Med Commun. . 2022 Jun 1;43(6):717-724. doi: 10.1097/MNM.0000000000001556. Epub 2022 Mar 30.

94. Hatt, M., Tixier, F., et al. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present any future? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2017;44:151–165.

95. Herbst R.S., et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011. Vol.377, №9780, P. 1846-1854.

96. Hirata K., Tamaki N. Quantitative FDG PET Assessment for Oncology Therapy // Cancers (Basel). 2021;13(4):869. doi: 10.3390/cancers13040869.

97. Ho KC, Fang YD, Chung HW, Liu YC. TLG-S criteria are superior to both EORTC and PERCIST for predicting outcomes in patients with metastatic lung adenocarcinoma treated with erlotinib. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Nov;43(12):2155-2165

98. Hu F, Xu J, Zhang B, et al. Efficacy of local consolidative therapy for oligometastatic lung adenocarcinoma patients harboring epidermal growth factor receptor mutations. // Clin Lung Cancer. 2019;20(1):e81-e90.

99. Hu N, Yan G, Wu Y, Wang L, Wang Y, Xiang Y, Lei P and Luo P (2022) Recent and current advances in PET/CT imaging in the field of predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. // Front. Oncol. 12:879341. doi: 10.3389/fonc.2022.879341

100. Hyun SH, Ahn HK, Kim H,: Volume-based assessment by (18)F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:50–58.

101. Ibrahim EM Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of published randomized trials. // *Ann Thorac Med* 2010; 5 (3): 153–60. doi: 10.4103/1817-1737.65047.

102. Jiang, H., Li, Z., Meng, N. et al. Predictive value of metabolic parameters and apparent diffusion coefficient derived from 18F-FDG PET/MR in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Med Imaging* **24**, 290 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12880-024-01445-8>

103. Jo P, Konig A, Schirmer M, et al. Heterogeneity of KRAS Mutation Status in Rectal Cancer. // *PLoS One*. 2016;11(4):e0153278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153278>

104. de Jong EE, van Elmpt W, Leijenaar RT, et al. [18F]FDG PET/CT-based response assessment of stage IV non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with or without nitroglycerin patches. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):8–16. doi: 10.1007/s00259-016-3498-y.

105. Julyan, P.J.; Taylor, J.H.; Hastings, D.L. et al. SUV_{peak} : a new parameter for quantification of uptake in FDG PET// *Nuclear Medicine Communications*: 2004;25(4):407.

106. Kaira K, Higuchi T, Naruse I et al (2018) Metabolic activity by 18 F-FDG-PET/ CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* . 2018;45(1):56-66. doi: 10.1007/s00259-017-3806-1.

107. Kamiyoshihara M, Igai H, Ohsawa F, Numajiri K. et al. Gefitinib Monotherapy Afforded Long-Term Survival of an Octogenarian Patient with a Postoperative Recurrence of a Pulmonary Adenocarcinoma-A Case Report. // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2023;50(2):187-189. PMID: 36807168 Japanese.

108. Käsmann L, Eze C, Taugner J, et al. Concurrent/sequential versus sequential immune checkpoint inhibition in inoperable large stage III non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy: a prospective observational study.// *Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Mar 20. doi: 10.1007/s00432-023-04654-w. Online ahead of print.PMID: 36939927

109. Kawamura T, Kenmotsu H, Omori S, et al. Clinical Factors Predicting Detection of T790M Mutation in Rebiopsy for EGFR-Mutant Non-small-cell Lung Cancer. // *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):e247-e252. doi: 10.1016/j.clcc.2017.07.002. Epub 2017 Aug 10.PMID: 28866043

110. Kim HD et al. Comparison of the morphologic criteria (RECIST) and metabolic criteria (EORTC and PERCIST) in tumor response assessments: a pooled analysis // *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):608-617. doi: 10.3904/kjim.2017.063.

111. Kirienko M., Cozzi L., Antunovic L., Lozza L., Fogliata A., Voulaz E., Rossi A., Chiti A., Sollini M. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(2): 207-217, <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3837-7>.

112. Ko, CC., Yeh, LR., Kuo, YT. et al. Imaging biomarkers for evaluating tumor response: RECIST and beyond. *Biomark Res* 9, 52 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00306-8>

113. Kwon SJ, O JH, Yoo IR. One Versus Up-to-5 Lesion Measurements for Response Assessment by PERCIST in Patients with Lung Cancer.// *Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun; 55(3):123-129.

114. Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K et al. First-line angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone for advanced non-small-cell lung cancer harboring an EGFR mutation. // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(12):33[7]33-3339. doi: 10.1007/s00432-020-03311

115. Langer J. The «Lazarus response» in treatment-naïve poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. // *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27 (no. 9): p. 1350–1354 doi: 10.1200/JCO.2008.20.4859.

116. Lee PH, Chiang CJ, Tseng JS et al. Adjuvant chemotherapy compared with observation in patients with T2aN0 stage IB lung adenocarcinoma. // *Front Oncol.* 2023 Feb 28;13:1096683. doi: 10.3389/fonc.2023.1096683. eCollection 2023.PMID: 36925928 Free PMC article.

117. Li X, Abbas M, Li Y et al. Comparative Effectiveness of Pemetrexed-platinum Doublet Chemotherapy With or Without Bevacizumab as First-line Therapy for Treatment-naive Patients With Advanced Nonsquamous Non-small-cell Lung Cancer in China. // *Clin Ther.* 2019;41(3):518-529. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.02.004. Epub 2019 Mar 4.PMID: 30846285

118. Liu B, Liu H, Ma Y et al. EGFR-mutated stage IV non-small cell lung cancer: What is the role of radiotherapy combined with TKI. // *Cancer Med.* 2021;10(18):6167-6188. doi: 10.1002/cam4.4192. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374490; PMCID: PMC8446557.

119. Liu M, Luo N, Fang Z, Liu Q et al. The efficacy and toxicity of maintenance therapy with bevacizumab plus pemetrexed versus bevacizumab/pemetrexed alone for stage IIIB/IV nonsquamous non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Clin Pharm Ther.* 2022;47(2):157-167. doi: 10.1111/jcpt.13534. Epub 2021 Oct 6.PMID: 34617297 Review.

120. Liu J, Wu L, Liu Z, Seery S, Li J, Gao Z, Yu J, Meng X. ¹⁸F-RGD PET/CT and Systemic Inflammatory Biomarkers Predict Outcomes of Patients With Advanced NSCLC Receiving Combined Antiangiogenic Treatment. // *Front Oncol.* 2021 Jun 4;11:671912. doi: 10.3389/fonc.2021.671912. PMID: 34150635; PMCID: PMC8212050.

121. Lucidarme, O., Wagner, M., Gillard, P. et al. RECIST and Choi criteria in the evaluation of tumor response in patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib, a prospective multicenter study. *Cancer Imaging* 19, 85 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0271-z>
122. Ma W., Wang M., Li X. c coавт. Quantitative 18F-FDG PET analysis in survival rate prediction of patients with non-small-cell lung cancer. // *Oncol Lett* 2018; 16(4):4129-4136. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9166>
123. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. // *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15):9506. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9506.
124. Martinez-Zapata MJ, Salvador I, Martí-Carvajal AJ et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD008721. doi: 10.1002/14651858.CD008721.pub3.PMID: 36939655 Review.
125. Mazza V., Cappuzzo F. Treating EGFR mutation resistance in non-small cell lung cancer – role of osimertinib. // *Appl Clin Genet* 2017; 10:49–56. doi:10.2147/TACG.S103471.
126. Mercieca, S., Belderbos, J., Van Loon, J., Gilhuijs, K., Julyan, P., & Van Herk, M. (2018). Comparison of SUVmax and SUVpeak based segmentation to determine primary lung tumour volume on FDG PET-CT correlated with pathology data. // *Radiotherapy and Oncology*. 2018; 129(2):227-233 <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.028>
127. Mileshkin L, Hicks RJ, Hughes BG. Changes in 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorodeoxythymidine positron emission tomography imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib // *Clin Cancer Res*. 2011 May 15;17(10):3304-15.

128. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. // *Oncotarget*. 2016 May 10;7(19):27848-54.

129. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. / Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. // *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.

130. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. // *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977.

131. Morris SL, Zhu P, Rao M et al. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Combination with Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma. // *World Neurosurg*. 2019;127:e523-e533. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.193. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954746.

132. Nan X, Xie C, Yu X, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. // *Oncotarget*. 2017;8(43):75712–75726. Published 2017 Aug 9. DOI:10.18632/oncotarget.20095

133 Neal JW, Pennell NA, Goodgame BW, Lanuti M, Heist RS, Shaw AT et al. A multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR): Toxicity evaluation. // *J Clin Oncol*. 2010;28(15):70-78.

134. Novello S., Barlesi F., Califano R., et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann Oncol*. 2016;27(5):v1-v27.

135. O'Brien M.E., Myerson J.S., Coward J.I. et al. A phase II study of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT in non-small cell lung cancer patients receiving erlotinib (Tarceva); objective and symptomatic responses at 6 and 12 weeks. // *Eur. J. Cancer*. 2016; 48: 68-74.

136. Oikonomou A., Khalvati F., Tyrrell P.N., Haider M.A., Tarique U., Jimenez-Juan L., Tjong M.C., Poon I., Eilaghi A., Ehrlich L., Cheung P. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Sci Rep* 2018; 8(1): 4003, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22357-y>.

137. Olszyna-Serementa M, Zaborowska-Szmit M, Szmit S, et al. Performance-Status Deterioration during Sequential Chemo-Radiotherapy as a Predictive Factor in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. // *Curr Oncol.* 2023;30(2):2049-2060. doi: 10.3390/curronco 130020159. PMID: 36826120.

138. Palumbo G, Esposito G, Carillio G et al. Angiogenesis and epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer. // *Explor Target Antitumor Ther.* 2020;1(2):117-130. doi: 10.37349/etat.2020.00008. Epub 2020 Apr 28. PMID: 36046069; PMCID: PMC9400697.

139. Park K., Tan E.-H., O’Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577–589.

140. Park S, Ha S, Lee SH, Paeng JC, Keam B, Kim TM, et al. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor.// *PLoSOne.*2018;13(1):e0189766. . DOI:10.1371/journal.pone.0189766a

141. Park K., et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study // *Journal of Clinical Oncology*, published online August 02, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.00662

142. Peters S., et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.*2017;377(9):829–838.

143. Phillips E.H., Iype R., Wirth A. PET-guided treatment for personalised therapy of Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. //Br J. Radiol. 2021. Vol. 94 (1127):20210576. DOI: 10.1259/bjr.20210576.

144. Pierson C, Grinchak T, Sokolovic C, et al. Response criteria in solid tumors (PERCIST/RECIST) and SUVmax in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. //Radiat Oncol. 2018;13(1):34. doi: 10.1186/s13014-018-0980-7.

145. Planchard D., Popat S., Kerr R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann of Oncology 2018;(Suppl. 4):192–234.

146. Ramalingam S. S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B. et al. Osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line therapy in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA.. // European Society for Medical Oncology Conference, Madrid, Spain, September 8–12, 2017.

147. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. // Lancet 2017; 389:255–265.

148. Rocco D, Della Gravara L, Palazzolo G et al. The role of antiangiogenic monoclonal antibodies combined to EGFR-TKIs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR mutations: acquired resistance mechanisms and strategies to overcome them// Cancer Drug Resist. 2022 Nov 2;5(4):1016-1024. doi: 10.20517/cdr.2022.77. eCollection 2022.

149. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as firstline treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase III trial.// Lancet Oncol. 2012; 13(3):239-24. \

150. Rong X, Cai X, Li R, et al. Positron emission tomography-computed tomography on predicting the efficacy of targeted therapy for lung

adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2014;5(4):297–303. doi: 10.1111/1759-7714.12092.

151. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):435-444. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30129-7. Epub 2017 Apr 10.

152. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. // *Lancet Oncol*. 2019;20(5):625-635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975627.

153. Sattler M, Mambetsariev I, Fricke J, Tan T, et al. Closer Look at EGFR Inhibitor Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer through the Lens of Precision Medicine. // *Clin Med*. 2023;12(5):1936. doi: 10.3390/jcm12051936. PMID: 36902723 Review.

154. Sakaeva D.D., Gordiev M.G. Epidermal growth factor receptor as target of molecular-targeted therapy in patients with primary non-small cell lung cancer. // *Malignant Tumours* 2016; 3:C. 54-59.

155. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperativw cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-celllung cancer. // *J.Clin. Oncol*. 2012; 30: 172-178.

156. Schlachtenberger G, Hekmat K, Wahlers T et al. Adjuvant chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: still state of the art or an outdated therapy? // *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(2):204-206. doi: 10.21037/tlcr-22-888. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36895929 Free PMC article. No abstract available.

157. Schuetze S.M., Rubin B.P., Vernon C. et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2015;103(2):339–48. DOI: 10.1002/cncr.20769.

158. Shang J, Ling X, Zhang L. et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1945–1953. doi: 10.1007/s00259-016-3420-7

159. Sher A., Lacoeyille F., Fosse P. et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [(18)F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time // *EJNMMI*. 2016;6(1):21-25. DOI: 10.1186/s13550-016-0177-8.

160. Shim S.S., Kyung S.L. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. // *Radiology*. 2005; 236: 1011–9.

161. Silvestri, G.A. et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // *CHEST Journal*. 2013;143(5):211-250.

162. Solomon B.J. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. // *N. Engl. J. Med*. 2014;371(23):2167–2177.

163. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al. 18F-Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res*. 2008;14(22):7423–7429. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0312.

164. Song Y, Wu YL, Cao LJ, Chen JH et al. Efficacy and Safety of Gefitinib as Third-line Treatment in NSCLC Patients With Activating EGFR Mutations Treated With First-line Gefitinib Followed by Second-line Chemotherapy: A Single-Arm, Prospective, Multicenter Phase II Study (RE-

CHALLENGE, CTONG1304).// *Am J Clin Oncol*. 2019;42(5):432-439. doi: 10.1097/COC.0000000000000538.PMID: 30950859

165. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med*. 2018;378(2):113.

166. Soria J.C. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-smallcell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet*. 2017;389(10072):917–929.

167. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S et al FIR: efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-label study of atezolizumab in PD-L1–selected patients with NSCLC. // *J Thorac Oncol*. 2018;13:1733–1742. [https://doi.org/ 10.1016/j.jtho.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.004)

168. Stinchcombe T.E., Jänne P.A., Wang X. et al. Effect of Erlotinib Plus Bevacizumab vs Erlotinib Alone on Progression-Free Survival in Patients With Advanced EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol*. 2019 Oct 1;5(10):1448-1455. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1847.

169. Stinchcombe TE.J Flashback Foreword: Gefitinib in Non-Small-Cell Lung Cancer: The IDEAL 1 Trial. // *Clin Oncol*. 2023;41(6):1159-1160. doi: 10.1200/JCO.22.02660.PMID: 36791472 .

170. Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, et al. Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;59(2):203–210. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.012.

171.. Takasaki H., Yamamoto W., Ishii Y., Takahashi H., Watanabe R., Harada T., Kawasaki R., Hashimoto C., Motomura S., Tomita N., Ishigatsubo Y., Sakai R. Post-treatment PET-CT Findings may predict the Prognosis of DLBCL with a Bulky Mass.// *Indian J. Hematol Blood Transfus*. 2015. Vol. 31 (3). P. 346-351. DOI: 10.1007/s12288-014-0479-9.

172. Tamiya A, Tamiya M, Inagaki Y, Taniguchi Y, Nakao K, Matsuda Y, Kawamura T, Kunimasa K, Inoue T, Nishino K, Okishio K. Bevacizumab Plus Carboplatin Plus Nab-paclitaxel for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer in a Real-world Setting. // *Anticancer Res.* 2023;43(3):1325-1330. doi: 10.21873/anticancerres.16280. PMID: 36854522.

173. Tibdewal A, Patil M, Misra S et al. Optimal Standardized Uptake Value Threshold for Auto contouring of Gross Tumor Volume using Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Operable Nonsmall-Cell Lung Cancer: Comparison with Pathological Tumor Size// *Indian J Nucl Med.*2021;36(1):7-13. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_134_20. Epub 2021 Mar 4.

174. Tiseo M, Ippolito M, Scarlattei M, et al. Predictive and prognostic value of early response assessment using 18FDG-PET in advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(2):299–307. doi: 10.1007/s00280-013-2356-x.

175. Unterrainer M., Ruzicka .M., Fabritius M.P. et al. PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: current status and future directions // *Eur Radiol Exp.* 2020, 4, 63. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00190-1>

176. Wahl R. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors / R. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon, M. Lodge // *J. Nucl. Med.* 2009;50(Suppl):122S-50S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307. PMID: 19403881.

177. Wang Y, Li Y, Xia L, et al. Continued EGFR-TKI with concurrent radiotherapy to improve time to progression (TTP) in patients with locally progressive non-small cell lung cancer (NSCLC) after front-line EGFR-TKI treatment. // *Clin Transl Oncol.* 2018;20(3):366-373.

178. Wang CC, Lai CH, Chang YP, Chang HC et al. Comparing survival and treatment response of patients with acquired T790M mutation second-line osimertinib versus sequential treatment of chemotherapy followed by osimertinib:

A real-world study.// *Thorac Cancer*. 2021;12(23):3263-3272. doi: 10.1111/1759-7714.14198. Epub 2021 Oct 26.PMID:

179. Wei, Y., Qin, X., Liu, X. et al. Tumor angiogenesis at baseline identified by ¹⁸F-Alfatide II PET/CT may predict survival among patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Transl Med* **20**, 63 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03256-3>

180. Wu W., Parmar C., Grossmann P., Quackenbush J., Lambin P., Bussink J., Mak R., Aerts H.J. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology. *Front Oncol* 2016; 6: 71, <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00071>.

181. Wu Y.L, Lee J.S, Thongprasert S et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non - small - cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double - blind trial. // *Lancet Oncol* 2013; 14 (8): 777–86.

182. Wu Y.-L. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial / Y. L. Wu, Y. Cheng, X. Zhou // *Lancet Oncology*. 2017;18(11):1454–1466.

183. Xie X, Chen H, Yang H, Lin H: Predictive value of positron emission tomography for the prognosis of molecularly targeted therapy in solid tumors.// *Z.Onco Targets Ther*. 2018 Dec 7;11:8885-8899.

184. Xu Z, Teng F, Hao X, Li J, Xing P. Bevacizumab Combined with Continuation of EGFR-TKIs in NSCLC Beyond Gradual Progression. // *Cancer Manag Res*. 2022;14:1891-1902.

185. Yu, L., Zhang, Z., Yi, H. et al. A PET/CT radiomics model for predicting distant metastasis in early-stage non–small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy: a multicentric study. *Radiat Oncol* **19**, 10 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02402-z>.

186. Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. // *Lancet Respir Med*. 2018;6(11):863-873. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30277-7. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30150014 Clinical Trial.

187. Zander T, Scheffler M, Nogova L, et al. Early prediction of nonprogression in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib by using [(18)F]fluorodeoxyglucose and [(18)F]fluorothymidine positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1701–1708. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4939.

188. Zhao Q, Sun K, Lei X, Cai L. A meta-analysis of the therapeutic effect of gefitinib combined with chemotherapy and chemotherapy alone in treating non-small cell lung cancer. // *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21490. doi: 10.1097/MD.00000000000021490. PMID: 32756179; PMCID: PMC7402902.

189. Zheng LP, Wang Y, Xu Z, Yang Q et al. Concurrent EGFR-TKI and thoracic radiotherapy as first line treatment for stage IV non-small-cell lung cancer harboring EGFR active mutations. // *Oncologist*. 2019;24:1031–e612.

190. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. // *Lancet Oncol*. 2018;19(1):139-148. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30729-5. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174310 Clinical Trial.