

На правах рукописи

СТРУТЫНСКИЙ Владислав Андреевич

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

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Синицын Валентин Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, доцент **Знаменский Игорь Альбертович**, Научно-клинический центр № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Минобрнауки России, отделение радионуклидных методов диагностики, заведующий отделением;

- доктор медицинских наук, профессор **Станжевский Андрей Алексеевич**, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе.

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Защита состоится «01» декабря 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.rncrr.ru.

Автореферат разослан «___» октября 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Рак легкого является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, 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. 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%, 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.

Поскольку около 70% случаев немелкоклеточным раком легкого диагностируется на поздних неоперабельных III–IV стадиях заболевания, значительному числу этих больных показано только противоопухолевое лекарственное или лучевое лечение. Причем в последнее время широкое применение у части больных немелкоклеточным раком легкого 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).

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, или с современными химиотерапевтическими препаратами. 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).

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. 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, а также с ограничением размеров целевых структур, пригодных для исследования.

В последние годы получил распространение один из наиболее информативных методов лучевой диагностики немелкоклеточным раком легкого 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). 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. 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.

В настоящее время метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко используется для диагностики немелкоклеточным раком легкого, 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.

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 немелкоклеточным раком легкого 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. 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.

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 немелкоклеточным раком легкого, 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене EGFR.

Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого и мутацией в гене EGFR проведено сравнение эффекта комбинированной терапии ингибиторами тирозинкиназы в сочетании с бевацизумабом, химио- или лучевой терапией и таргетной монотерапии ингибиторами тирозинкиназы 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 для анализа ранних изменений метаболических показателей SUVmax и/или SUVmean и оценке результатов противоопухолевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого, 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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-ти месяцев от начала терапии.

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». Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии

Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на Международном научном форуме: «Наука и инновации – современные концепции» (Москва, 2023), Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2023), XV Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2024 (Санкт-Петербург, 2024), Общероссийской научно-практической конференции «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 и терапии ФФМ МНОИ ФГБОУ 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Общая характеристика обследованных. Настоящее ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование выполнено в отделении радионуклидной и лучевой диагностики Института Ядерной Медицины АО «Медицина» в г. Химки. В исследование включены 139 пациентов в возрасте от 32 до 90 лет с верифицированным немелкоклеточным раком легкого, подтвержденным результатами биопсии, в том числе 98 больных с наличием активирующей мутации в гене EGFR.

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

В первую группу включены 32 пациента с немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации в гене EGFR (средний возраст $56,6 \pm 9,3$ лет), которым в качестве монотерапии первой линии был назначен прием гефитиниба (Иресса) или эрлотиниба (Тарцева).

Во вторую группу включены 66 пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR (средний возраст $61,9 \pm 9,5$ лет), которые получали комбинированную терапию:

- ИТК в сочетании с применением бевацизумаба (Авастин) ($n = 24$);
- ИТК + ХТ платиносодержащими препаратами ($n = 19$). ИТК назначались в качестве поддерживающей терапии второй линии, чаще всего при получении результатов молекулярно-генетического исследования уже после начала 1-3 курсов ХТ;
- ИТК в сочетании с торакальной ЛТ в качестве терапии первой линии ($n = 23$).

В контрольную группу включены 41 пациент с немелкоклеточным раком легкого 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 ($n = 11$).

По основным клиническим характеристикам больные различных групп статистически значимо не отличались друг от друга. Исключение составила более высокая частота курения у пациентов группы контроля ($p = 0,011$).

Из общего числа обследованных больных дополнительно была выделена группа длительного наблюдения из 55 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, 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.

Дизайн исследования. В соответствии с целью и задачами исследования у всех 139 пациентах с немелкоклеточным раком легкого анализировались результаты исходного (базисного) ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ, с уточнением стадии заболевания, распространенности опухолевого процесса, поражения регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов.

В среднем через 1,5-2 месяца от начала соответствующей терапии у всех 139 больных рассматривали результаты 1-го 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. 1).

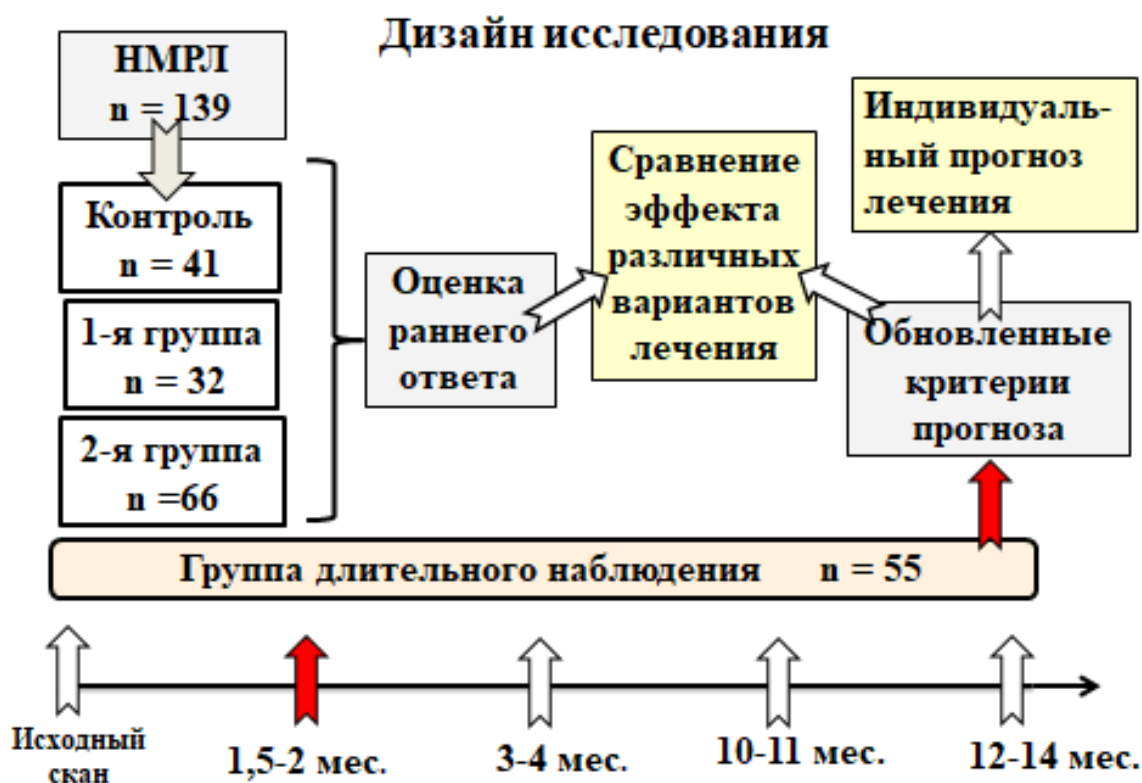


Рис. 1. Дизайн исследования (общая схема). В первую группу включены 32 пациента с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR которым в качестве монотерапии первой линии был назначен прием гефитиниба или эрлотиниба. Во вторую группу включены 66 пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR которые получали комбинированную терапию. В контрольную группу включены 41 пациент с немелкоклеточным раком легкого без мутаций в гене EGFR, у которых применялись различные схемы платиносодержащих химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом. Дополнительно выделена группа длительного наблюдения за 55 больными немелкоклеточным раком легкого. Общая продолжительность наблюдения за этими больными составила от 12 до 14 мес.

Кроме того, анализ результатов повторных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 55 пациентов с немелкоклеточным раком легкого группы длительного (от 12 до 14 мес. лечения) наблюдения позволил разработать новые критерии отдаленного прогноза заболевания, которые были использованы вместе с результатами 1-го контрольного исследования как для индивидуального прогноза заболевания, так и для сравнения эффекта различных вариантов таргетной терапии.

Методы исследования. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после общепринятой подготовки пациента 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.

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 с ^{18}F -ФДГ включал количественную оценку 1–2 целевых таргетных очагов, пораженных регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Определяли анатомические параметры опухолевых очагов (SLD) размером не менее 10 мм по длинной оси и лимфатических узлов размером не менее 10 мм по короткой оси, а также максимальный и средний уровень поглощения опухолью ^{18}F -ФДГ – SUVmax и SUVmean.

Ответ целевых таргетных очагов и регионарных лимфатических узлов на лечение рассчитывали с использованием анатомических критериев RECIST 1.1 и метаболических критериев – аналогов PERCIST 1.0.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 21.0, IBM, США). Значимость межгрупповых различий величин оценивали при помощи точного критерия Фишера, χ^2 -критерия Пирсона с определением ОР и 95% ДИ, а в части случаев – параметрического критерия t Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. 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.

Результаты собственного исследования

По результатам первого контрольного исследования во всех группах обследованных больных частичный ответ опухоли на лечение в показателях 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. ($p < 0,001$). Это подтверждало данные других авторов и свидетельствовало о более высокой чувствительности количественной оценки ответа опухоли на лечение с использованием метаболических критериев [Долгушин М.Б. с соавт., 2018; Гележе П.Б. с соавт., 2019; Pierson C. . et al., 2018; Beer L, et al., 2019; Goldfarb L. et al., 2019].

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

В нашем исследовании прогностическое значение показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ изучено у 55 больных немелкоклеточным раком легкого. Общая продолжительность наблюдения за динамикой данных ПЭТ/КТ составила от 12 до 14 мес. Анализ изменений SUVmax и SUVmean при повторных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 55 больных

немелкоклеточным раком легкого позволил разработать новые критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на противоопухолевое лечение (рис. 2).

Согласно этим критериям, выявление при 1-м 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. При этом, у 73,3% больных частичный ответ на лечение определялся также по анатомическим критериям RECIST 1.1. Медиана ВБП у этих больных составила 11,6 мес. (95% ДИ: 9,2-14,8).

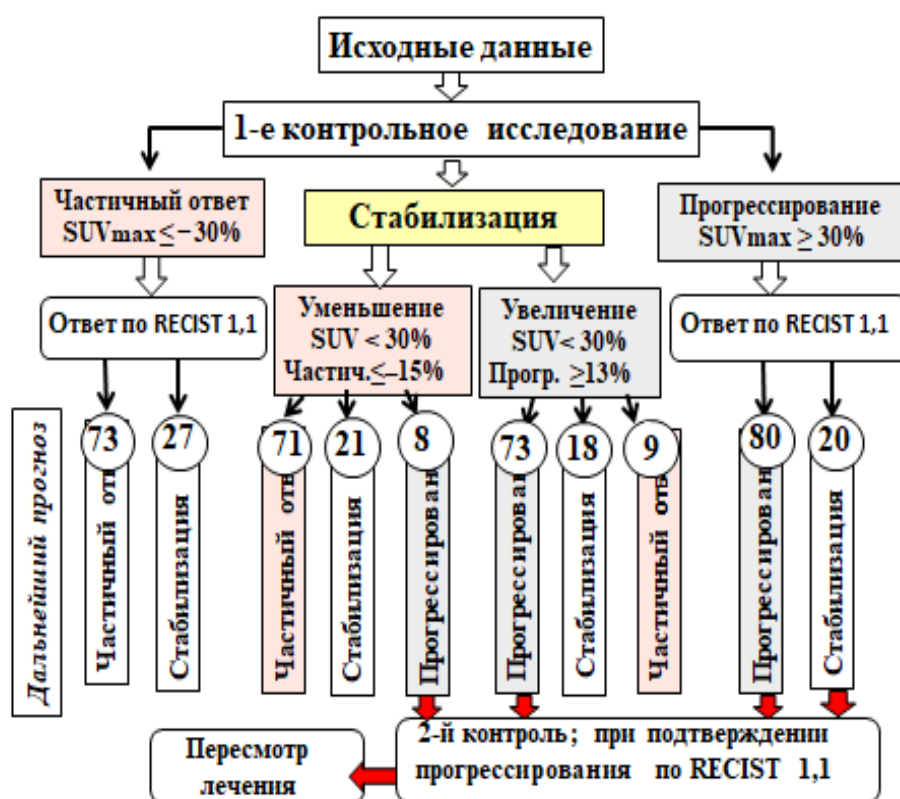


Рис. 2. Критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на противоопухолевое лечение у больных немелкоклеточным раком легкого. Цифрами обозначена прогнозируемая частота различных вариантов ответа опухоли на лечение (%).

В тех случаях, когда при 1-м контрольном исследовании изменение значений SUV соответствовало 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 ВБП у этих пациентов составила всего 4,0 мес. (95% ДИ: 2,3-4,5).

В нашем исследовании мы впервые попытались оценить прогностическое значение ранних изменений SUVmax и SUVmean, выявленных у 35 больных, у которых при 1-м контрольном исследовании, согласно критериям PERCIST 1.0., диагностирована стабилизация заболевания. Такой подход принципиально отличался от общепринятой методики прогнозирования результатов лечения только по изменению показателей SUV, превышающих 30% от базисных значений [Мещерякова Н.А., 2018; Kaira K. et al., 2018; Beer L, et al., 2019; Kim HD et al., 2019; Kwon SJ et al., 2021].

Было показано, что при умеренном (менее 30%) уменьшении по сравнению с исходными данными значений SUVmax шанс частичного ответа опухоли на лечение на протяжении 12 месяцев 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, индекс Youden – 0,432; $p < 0,01$; чувствительность 66,7%, специфичность 83,3%). Медиана ВБП у этих больных составила 10,0 мес. (95% ДИ: 8,3-10,9).

Противоположный эффект наблюдается при небольшом (менее 30%) увеличении метаболической активности опухоли, когда риск дальнейшего прогрессирования заболевания достигает 73%.

При проведении ROC-анализа высокий риск прогрессирования был ассоциирован с оптимальным пороговым значением $\Delta\text{SUVmax} \geq 13\%$ (площадь под кривой AUC – 0,828; индекс Youden – 0,427; $p < 0,05$; чувствительность – 75,0%, специфичность – 66,7%). Медиана ВБП этих больных составила 7,5 мес. (ДИ: 5,6-8,4).

Примером может служить следующее наблюдение (рис. 3).

У больного А., 79 лет с немелкоклеточным раком легкого IIВ стадии (T1 N1 M0) с мутацией в гене EGFR на фоне лечения гефитинибом при 1-м контрольном исследовании диагностирована стабилизация заболевания, однако, увеличение SUVmax опухоли до 21% свидетельствовало о высоком риске (73%) дальнейшего прогрессирования, что подтвердилось уже при 2-м контрольном исследовании, когда SUVmax увеличилось на 55%, а SLD в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, что потребовало коррекции лечения.

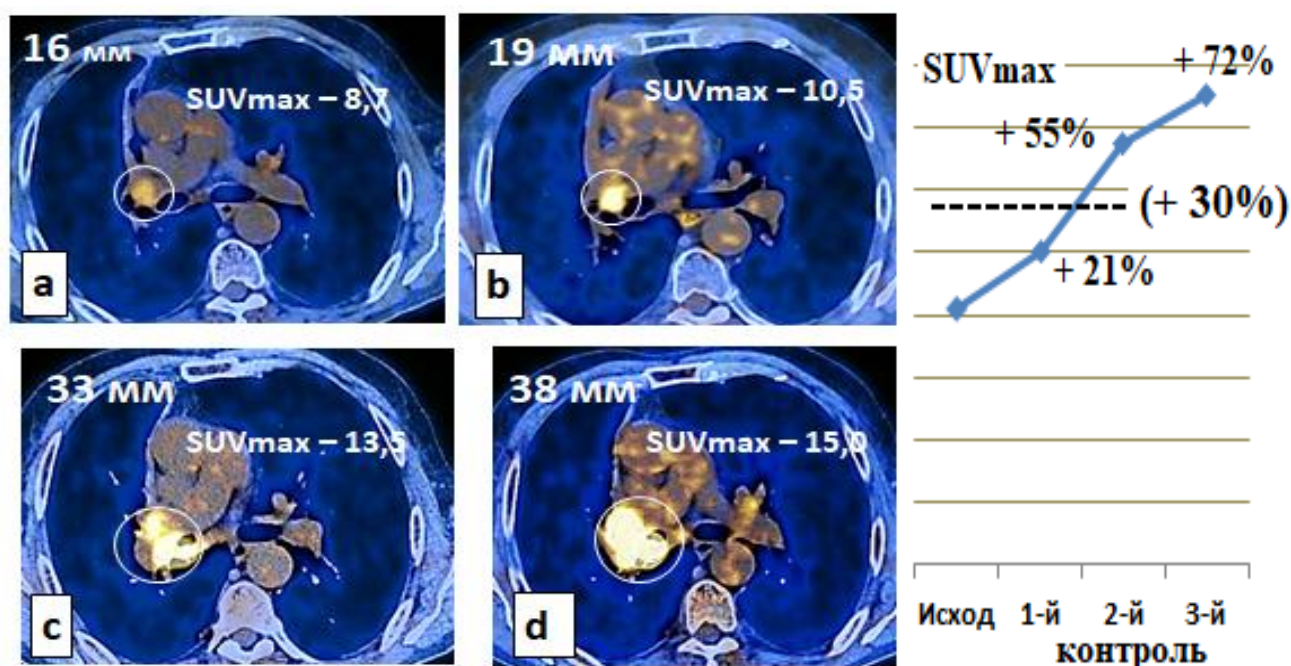


Рис. 3. Динамика SUVmax и SLD у пациента А., 79 лет с центральным раком правого легкого IIВ стадии (T1 N1 M0) с мутацией в гене EGFR.

Использование разработанных нами критериев индивидуального прогноза дальнейшего ответа опухоли на лечение дало возможность на раннем этапе 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.

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

Кроме описанных выше критериев индивидуального прогноза заболевания нами на основании длительного наблюдения за динамикой показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных немелкоклеточным раком легкого были разработаны обновленные критерии прогноза отдаленных результатов лечения регионарных лимфатических узлов. (рис. 4). В нашем исследовании у большинства больных имелось определенное сходство характера ответа на лечение регионарных лимфатических узлов с реакцией целевых очагов на лечение.

Было показано, что любое уменьшение SUVmax как целевых очагов, так и регионарных лимфатических узлов, выявленное при 1-м контрольном исследовании, в 65% случаев ассоциировано с дальнейшим частичным ответом узлов на противоопухолевое лечение. При пороговом значении целевых очагов $\Delta\text{SUVmax} \leq -15\%$

площадь под кривой AUC составила 0,860 ($p = 0,028$; чувствительность - 70%, специфичность - 83,3%).

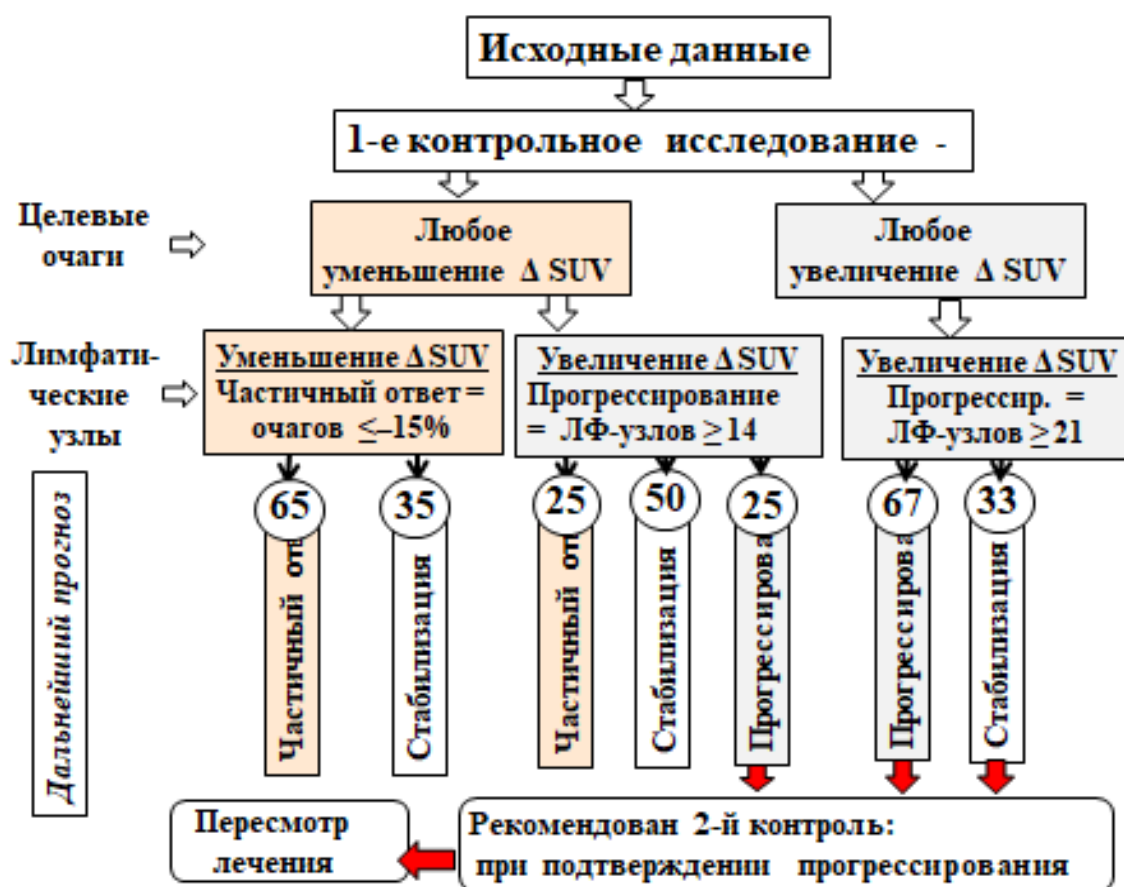


Рис. 4. Критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа пораженных регионарных лимфатических узлов на противоопухолевую терапию у больных немелкоклеточным раком легкого.

Положительный ответ лимфатических узлов на лечение сохранялся также в тех случаях, когда благоприятный ответ целевых очагов на лечение сочетался с умеренным увеличением $\Delta SUV_{\max}$ лимфатических узлов от +8% до +14%. В этих случаях небольшой риск дальнейшего прогрессирования (25%) определялся при значениях $\Delta SUV_{\max} \geq 14\%$ и, как правило, при сочетании с возникновением у больного отдаленных МТС опухоли или новых опухолевых очагов. Наоборот, увеличение $\Delta SUV_{\max} \geq 21\%$ не только регионарных лимфатических узлов, но и целевых очагов, ассоциировано с повышенным риском (67%) дальнейшего прогрессирования поражения 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).

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 ИТК.

Оба варианта разработанных обновленных критериев использовались нами не только для определения индивидуального прогноза отдаленных результатов лечения, но и для сравнительной оценки эффекта различных вариантов таргетной терапии ИТК (рис. 5).

При сравнении результатов лечения больных 1-й группы (монотерапия ИТК) и группы контроля (ХТ) существенных различий динамики анатомических и метаболических показателей ПЭТ/Т ^{18}F -ФДГ, выявленных на ранней стадии лечения, согласно классическим критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0., обнаружено не было ($p = 0,191$ и $p = 0,246$).

Между тем, при использовании разработанных нами прогностических критериев значительно возросший шанс дальнейшего частичного ответа на лечение ИТК (71,9%) существенно превышал ($p = 0,039$) ответ на лечение у пациентов контрольной группы с немелкоклеточным раком легкого без мутаций в гене EGFR, у которых применялись различные схемы платиносодержащих химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом или торакальной ЛТ (48,8%). Аналогичные результаты получены при анализе ответа на лечение регионарных лимфатических узлов у пациентов обеих групп ($p = 0,044$) (табл. 1).

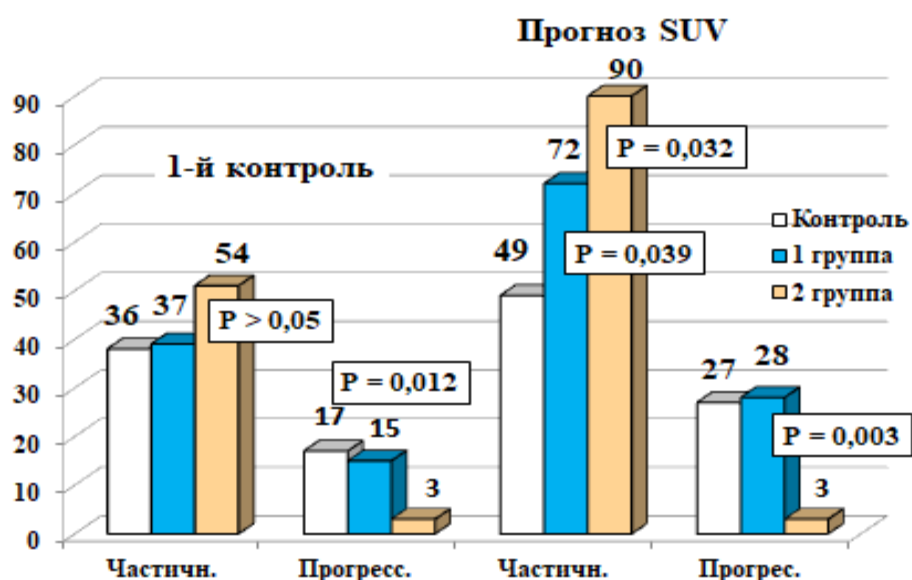


Рис. 5. Частичный ответ на лечение и прогрессирование заболевания по данным 1-го контрольного исследования и прогноза отдаленных результатов таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого.

Таблица 1. Изменения SUVmax, SUVmean и SLD при 1-м контрольном исследовании и результат прогнозирования дальнейшего ответа опухоли на различные варианты противоопухолевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого.

Показатели		Группы			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Контроль (n-41)	Первая (n-32)	Вторая (n-66)			
		1	2	3			
Результаты 1-го контрольного исследования по RECIST 1.1 и PERCIST 1.							
Частичный ответ	SLD	7 (17,1)	9 (28,1)	24 (36,4)	0,278	0,082	0,297
	SUVmax	15 (36,6)	12 (37,5)	36 (54,5)	0,191	0,077	0,134
	SUVmean	16 (39,0)	12 (37,5)	38 (57,6)	0,189	0,075	0,084
Прогрессир.	SLD	8 (19,5)	5 (15,6)	4 (6,1)	0,223	0,035	0,092
	SUVmax	7 (17,1)	5 (15,6)	1 (1,5)	0,246	0,004	0,012
	SUVmean	7 (17,1)	7 (21,8)	2 (3,0)	0,204	0,015	0,004
Прогноз отдаленных результатов лечения по обновленным критериям							
Частичный ответ	SLD	12 (29,3)	10 (31,2)	32 (48,5)	0,134	0,038	0,047
	SUVmax	20 (48,8)	23 (71,9)	60 (90,1)	0,039	0,001	0,032
Прогрессирован	SLD	8 (19,5)	6 (18,7)	2 (3,0)	0,234	0,006	0,012
	SUVmax	11.(26,8)	9 (28,1)	2 (3,0)	0,354	0,003	0,004

Кроме того, в нашем исследовании с помощью оценки результатов ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ впервые были подтверждены преимущества комбинированной терапии (ИТК в сочетании с бевацизумабом, ХТ или ЛТ) у пациентов 2-й группы с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR, которые получали комбинированную терапию.

Правда, по результатам 1-го контрольного исследования частичный ответ целевых очагов на комбинированную таргетную терапию у пациентов 2-й группы с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR, которые получали комбинированную терапию, по классическим метаболическим критериям PERCIST 1.0. (до 54-57%) мало отличался от такового как у больных 1-й

группы с немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации в гене EGFR, которым в качестве монотерапии первой линии был назначен прием гефитиниба или эрлотиниба ($p = 0,134$), так и у пациентов группы контроля с немелкоклеточным раком легкого без мутаций в гене EGFR, у которых применялись различные схемы платиносодержащих химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом или торакальной ЛТ ($p = 0,077$).

Статистически значимое отличие ($p = 0,001$) более высокой частоты выявления частичного ответа на лечение целевых очагов у пациентов 2-й группы с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR, которые получали комбинированную терапию определялось только при использовании разработанных 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 немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR, которые получали комбинированную терапию 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 с немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации в гене EGFR, которым в качестве монотерапии первой линии был назначен прием гефитиниба или эрлотиниба и группы контроля с немелкоклеточным раком легкого без мутаций в гене EGFR, у которых применялись различные схемы платиносодержащих химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом или торакальной ЛТ (71,9% и 48,8%). 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 комбинированной терапии ИТК у пациентов 2-й группы с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующей мутации в гене EGFR, которые получали комбинированную терапию явилась существенно меньшая частота прогрессирования опухоли (3,0%) в сравнении с больными 1-й группы ($p = 0,012$) и группы контроля ($p = 0,004$). Аналогичная тенденция выявлялась при оценке риска прогрессирования опухолевого поражения лимфатических узлов (7,5%), который также достоверно отличался ($p = 0,035$ и $p = 0,021$) от риска прогрессирования у пациентов 1-й группы с немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации в гене EGFR, которым в качестве монотерапии первой линии был назначен прием гефитиниба или эрлотиниба (31,2%) и группы контроля с немелкоклеточным раком легкого без мутаций в гене EGFR, у которых применялись различные схемы платиносодержащих химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом или торакальной ЛТ (29,6%).

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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого, в том числе с активирующей мутацией в гене EGFR, существенно возрастают при использовании более чувствительных показателей метаболической активности опухоли (SUVmax и/или SUVmean), 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 SUVmax $\geq 21\%$ как самих лимфатических узлов, так и целевых очагов (AUC – 0,889; $p = 0,042$), тогда как изменение SUVmax опухоли и лимфатических узлов $\leq -15\%$ соответствует в 65% случаев возникновению частичного ответа на лечение (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 немелкоклеточным раком легкого разработаны обновленные критерии индивидуального прогноза дальнейшего ответа целевых таргетных очагов на лечение и определены пороговые значения изменений SUVmax и/или SUVmean, позволяющие на ранней стадии лечения выделить группу больных с повышенным риском (73-100%) дальнейшего метаболического прогрессирования заболевания (AUC - 0,828 при $\Delta \text{SUVmax} \geq 13\%$; $p < 0,05$) или группу пациентов с высоким шансом (71-93%) частичного ответа на лечение (AUC - 0,841 при $\Delta \text{SUVmax} \leq -15\%$; $p < 0,001$).

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 SUVmax $\geq 21\%$ как самих лимфатических узлов, так и целевых очагов (AUC – 0,889; $p = 0,042$), тогда как изменение SUVmax опухоли и лимфатических узлов $\leq -15\%$ соответствует в 65% случаев возникновению частичного ответа на лечение (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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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 в дальнейшем 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 немелкоклеточным раком легкого 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 контрольном исследовании 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 немелкоклеточным раком легкого 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Струтынский В.А., Сеницын В.Е., Ройтберг Г.Е., Платонова О.Е. Возможности совмещенной ПЭТ / КТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т. 38, № 3. С. 58-65.

2. Ройтберг Г.Е., Сеницын В.Е., Кондратова Н.В., Струтынский В.А., Платонова О.Е., Дорош Ж.В. Возможность прогнозирования отдаленных результатов таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. REJR. 2024. 14(4). С. 69-79.

3. Струтынский В.А., Сеницын В.Е., Платонова О.Е. Возможности позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в сравнительной оценке эффекта различных вариантов таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком лёгкого с наличием мутации в гене EGFR. // Digital Diagnostics. 2024. Т. 5, №3. С. 394-406.

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 – ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза

ХТ – химиотерапия

ЧОО – частота объективного ответа

ROI – область интереса

SLD – сумма наибольших диаметров