

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.006.04-073.75

Гележе П.В.^{1,2}, Морозов С.П.^{1,2}, Мандельблат Ю.Э.², Либсон Е.И.²

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, ²Европейский медицинский центр, 129090, г. Москва

Оценка ответа опухоли на терапию является одной из важных задач лучевой диагностики в онкологии. До момента широкого внедрения в начале 80-х годов XX века в клиническую практику томографических методов исследования не существовало точных способов дооперационной оценки размеров опухоли. Первыми стали критерии оценки ответа опухоли на терапию WHO, разработанные Всемирной организацией здравоохранения в 1979 г. Выявление недостатков критериев WHO, ограничивающих их применение в онкологической практике, привело к созданию более точных систем RECIST 1.0 и 1.1. С появлением новых схем химиотерапии изменились подходы к анализу ответа опухолей, благодаря чему был разработан ряд специфических критериев, предназначенных для определенных гистологических типов злокачественных новообразований. С развитием ПЭТ/КТ большее внимание стало уделяться возможности количественной оценки метаболического статуса опухоли в процессе лечения, что было реализовано в системе критериев PERCIST 1.0. Широкое использование PERCIST 1.0 позволяет с новой стороны оценить процессы опухолевого ответа и как следствие результаты противоопухолевой терапии в целом.

Ключевые слова: онкология; лучевая диагностика; ПЭТ/КТ; критерии ответа; RECIST; PERCIST.

CURRENT CRITERIA OF RADIAL DIAGNOSTICS TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF SPECIFIC CANCER TREATMENT

Gelezhe P.V.^{1,2}, Morozov S.P.^{1,2}, Mandelblat Y.E.², Libson E.I.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; ²Europe Medical Center, 129090, Moscow, Russian Federation

Evaluation of tumor treatment response plays an important role in oncology. There were no precise methods for pre-operative assessment of tumor size until the wide introduction of CT and MRI. WHO criteria were introduced in 1979 were the first, but they had considerable limitations. It was the reason for creation of the relevant RECIST 1.0 and 1.1. With invention of new chemotherapy protocols approaches to treatment response assessment were changed. Therefore, new criteria of response to therapy for some specific histological types of malignant tumors were developed. During the last few years, a necessity for developing specific treatment response criteria using PET/CT emerged; PERCIST 1.0 criteria are a useful tool for evaluation of tumor response by PET/CT. Wide usage of PERCIST 1.0 allows improved assessment of therapy response in general.

Key words: oncology; radiology; PET/CT; treatment response criteria; RECIST; PERCIST.

Одной из самых важных целей лучевой визуализации в онкологии является оценка ответа опухоли на терапию. В связи с совершенствованием подходов к планированию химиотерапии и появлением новых цитостатических препаратов в последние годы возникла потребность в создании точных критериев ответа опухоли на терапию. Распределение пациентов по типу ответа крайне важно для оценки результатов лечения и вероятной продолжительности жизни [1, 2].

Первыми разработанными критериями ответа опухоли на химиотерапию стали WHO и RECIST. Их методология была основана только на измерении анатомических размеров образований без учета прочих (метаболических, клинических, лабораторных) параметров, что могло привести к ряду ошибок в

оценке терапии таких заболеваний, как гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), лимфопролиферативные заболевания. Для преодоления имеющихся ограничений были разработаны модифицированные критерии, наиболее показательным примером которых является mRECIST (для ГЦК).

С чего все началось: критерии WHO, RECIST 1.0

До широкого распространения КТ в клинической практике в начале 80-х годов не существовало иных способов оценки размеров опухоли, кроме традиционной рентгенографии и пальпации. В 1979 г. ВОЗ были разработаны первые критерии ответа опухоли, основанные на расчете суммы наибольших размеров (sum of the products of diameters; SPD) по данным КТ. Предполагалось, что исследователь после измерения наибольшего продольного размера целевого (или таргетного) очага произведет оценку наибольшего поперечного (перпендикулярного к продольному) размера. Их сумма и является искомой SPD. Впервые в критериях WHO были введены понятия:

Для корреспонденции: Гележе Павел Борисович — клинический ординатор каф. лучевой диагностики и терапии¹, стажер врача-рентгенолога²; e-mail.ru: gelezhe.pavel@gmail.com.

Таблица 1

Сравнительная характеристика критериев WHO и RECIST 1.1

Тип ответа	WHO*	RECIST 1.1
Полный ответ	Нет выявленных патологических образований в течение 4 нед	Отсутствие всех целевых образований или лимфатических узлов < 10 мм по короткой оси
Частичный ответ	≥ 50% суммы наибольших размеров очага (по прошествии 4 нед);	> 30% снижение SPD** целевых образований
Прогрессирование заболевания	≥ 25% увеличение суммы наибольших размеров очага или появление новых образований	> 20% увеличение SPD целевых образований с абсолютным увеличением ≥ 5 мм; появление новых образований
Стабилизация заболевания	Ничего из перечисленного	Ничего из перечисленного

Примечание.* — расчет суммы наибольших размеров очага (sum of the products of diameters; SPD); ** — sum of the longest diameters.

- полный ответ (complete response, CR — опухоль не определяется по прошествии по крайней мере 4 нед);
- частичный ответ (particular response, PR; ≥ 50% снижение SPD от базового (срок более 4 нед);
- прогрессирование заболевания (progression disease, PD; ≥ 25% увеличение размеров одного образования или более);
- стабилизация заболевания (stable disease, SD; любое состояние, не соответствующее критериям выше).

К недостаткам критериев WHO (1979) следует отнести отсутствие ограничения максимального количества целевых (таргетных) очагов, а также их минимальных размеров. Кроме того, даже незначительные колебания размеров измеряемой опухоли могли привести к значимому изменению SPD и вследствие этого к большему числу пациентов с PD. В частности, увеличение каждого измерения только на 11% может привести к 25% увеличению SPD [8]. Эти предпосылки привели к созданию в 2000 г. более совершенных критериев ответа солидных опухолей на терапию — RECIST (в последующем — RECIST 1.0).

Использование RECIST в первую очередь подразумевало, что динамический контроль заболевания производится при помощи приобретающих все большее распространение КТ или МРТ. По сравнению с критериями WHO было введено ограничение на количество оцениваемых очагов (общее число до 10, не более 5 в одном органе). Также были оговорены и минимальные размеры целевого образования — не менее 10 мм при использовании современной на тот момент КТ с толщиной среза 5 мм или менее. Образования, соответствующие этим условиям, являются «измеряемыми» («measurable»). Дополнительно введены понятия «целевых» («target») и «нецелевых» («nontarget») образований. Целевое образование должно обязательно являться измеряемым, нецелевое — нет.

Ключевым отличием схемы критериев RECIST

является оценка измеряемого очага только по одному, наибольшему, размеру. Эта модификация приводит к относительно более позднему по сравнению с WHO выявлению прогрессирования, что подтверждается данными P. Therasse и соавт. [4]. Помимо этого, наблюдались сложности оценки при появлении обширной зоны некроза или кистозной трансформации опухоли (например, в случае с ГИСО).

Более подробно различия в количественных показателях WHO и RECIST приведены в табл. 1.

Большинством авторов была признана успешность RECIST 2000 г., однако с учетом их некоторых ограничений потребовалась модификация, реализованная в RECIST 1.1 (2007).

Ключевые особенности RECIST 1.1

В результате пересмотра традиционных критериев RECIST 1.0 в 2009 г. была опубликована новая модификация (RECIST 1.1), учитывающая особенности новейших технологий лучевой визуализации, таких как мультidetекторная КТ. В отличие от RECIST 1.0 параметры новых критериев были созданы на основании выборки большей репрезентативности (более 6500 пациентов) [6]. Для сравнения — для RECIST 1.0 выборка составила 569 пациентов [7].

Основным нововведением RECIST 1.1 стала четкая система оценки лимфатических узлов, которые теперь тоже могли оцениваться в качестве таргетных очагов. Для того чтобы считаться измеряемым, образование должно составлять по меньшей мере 10 мм по наибольшему диаметру (не менее 15 мм для лимфатических узлов). Образования менее 10 мм по наибольшему диаметру, а также лимфатические узлы менее 15 мм по короткой оси не могут считаться измеряемыми.

Введение в RECIST 1.1 нижней границы размеров измененных лимфатических узлов (15 мм по короткой оси) крайне важно в плане оценки ответа на терапию. Лимфатические узлы с размерами менее 10 мм по короткой оси считаются нормальными; в случае, если узел уменьшается практически полностью и не может быть измерен с достаточной точностью, его диаметр по короткой оси принимается за 5 мм; в случае полного отсутствия узла его размер принимается за 0. Ключевым отличием RECIST 1.1 от RECIST 1.0 является то, что лимфатический узел может уменьшиться до размеров, отличных от 0, и при этом результаты исследования могут быть квалифицированы как полный ответ. Таким образом, RECIST 1.1, особенно в случае заболеваний, в которых увеличенные лимфатические узлы составляют основную опухолевую массу, являются менее строгими в отношении классификации ответа на терапию. По данным R. Wahl и соавт. [8], около 23% всех случаев заболеваний с преимущественным поражением лимфатических узлов могут быть переквалифицированы с «частичного ответа» до «полного ответа» только за счет использования RECIST 1.1 вместо RECIST 1.0.

Кроме того, по сравнению с оригинальными RECIST, в которых допускалась оценка до 10 «целевых» очагов, в модифицированной версии их количество было сокращено до 5 (не более 2 в одном органе). При использовании RECIST 1.1 в крупных рандомизированных исследованиях разрешается оценивать не более 3 «целевых» образований. Благодаря этому можно сократить на 50% количество измерений опухолей по сравнению с RECIST 1.0 [8].

Согласно RECIST 1.1, рекомендуется выполнение контрольных исследований с максимально близкими параметрами сбора данных. Толщина среза на КТ должна составлять 5 мм или менее, область исследования должна быть непрерывной и включать в себя все области возможного метастатического распространения. Крайне важно стремиться использовать сходные объем и скорость введения контрастного препарата. Согласно нашим данным, у 31 онкологического пациента с различной локализацией первичной опухоли наибольшее число вторичных очагов в печени и патологических лимфатических узлов было выявлено в венозной фазе. Следовательно, для большинства солидных опухолей достаточно использовать одну венозную фазу контрастирования при КТ, тогда как для некоторых гиперваскулярных образований (ГЦК, нейроэндокринные опухоли, почечно-клеточный рак) необходимо исследование с мультифазным контрастированием.

Ограничения критериев RECIST и возможности для их преодоления

С момента введения в клиническую практику RECIST 1.1 прошло около 4 лет, и за это время стали ясны важные ограничения этих критериев при ряде заболеваний. В частности, при ГИСО новые возможности таргетной терапии иматинибом позволяют достигать продолжительного периода «стабильного заболевания» без значительной динамики размеров очагов [9], что потребовало иных подходов к анализу результатов терапии.

В разработанных специально для оценки ГИСО критериях Н. Choi [10] основной акцент приходится на качественные характеристики узла (например, его васкуляризацию). Были пересмотрены и количественные параметры; 10% уменьшение размера или 15% снижение плотности очага является критерием «частичного ответа».

Таким образом, оценка уровня ответа опухоли в критериях Н. Choi зависит не только от размеров очагов. Это особенно важно при ГИСО, так как зачастую возможно выявить прогрессирование заболевания при сохранении и даже уменьшении анатомических размеров очагов.

Аналогично может быть недостаточной оценка, основанная исключительно на размерах очага, в случае таргетной терапии ГЦК (исследование SHARP). У 602 пациентов с гепатомой только у 2% основной группы и 1% контрольной наблюдался «частичный ответ» по RECIST, что свидетельствовало о полной неэффективности терапии. В то же время контрольными точками исследования были выживаемость и продолжительность жизни без прогрессирования по причине высокой смертности от гепатомы. По итогам SHARP оказалось, что продолжительность жизни в группе пациентов, леченных сорафенибом, превышает контрольную на 3 мес, что было ассоциировано со стабилизацией заболевания [11].

Основываясь на результатах SHARP и некоторых других исследований [12, 13], в 2000 г. группой экспертов под эгидой EASL (European Association for the Study of the Liver) [14] была разработана модификация RECIST для гепатоцеллюлярного рака — сокращенно mRECIST. Согласно этим критериям, жизнеспособная опухоль определяется по объему контрастирования в артериальной фазе при КТ или МРТ; снижение площади контрастирования вплоть до пол-

ного исчезновения означает полный ответ опухоли на терапию. Для оценки гепатомы по mRECIST обязательно выполнение отсроченной равновесной фазы контрастирования, если это не продиктовано клинической ситуацией. Если очаг в печени является «измеряемым» по критериям RECIST 1.1, может быть измерен повторно, контрастируется в артериальной фазе, он автоматически переходит в разряд «целевых» по mRECIST. Инфильтративный тип ГЦК нельзя отнести к «целевым» очагам по причине невозможности точной оценки анатомических размеров. Появление нового очага размерами не менее 10 мм с типичными для гепатомы признаками накопления контрастного препарата должно расцениваться как прогрессирование заболевания.

Следует подчеркнуть, что выше говорилось прежде всего о критериях оценки ответа солидных опухолей на терапию. Таким образом, целая группа лимфопролиферативных заболеваний является неохваченной по причине наличия специфических особенностей.

Ограничения традиционных анатомических критериев в отношении оценки ответа на терапию лимфом

Лимфомы требуют иного подхода к оценке ответа на терапию в отличие от солидных опухолей. Довольно часто после окончания курса лечения ходжкинской и неходжкинской лимфомы на месте очаговых образований остаются остаточные массы, никак не влияющие на прогноз выживаемости [15]. Основной причиной появления остаточных масс является фиброз и некроз опухолевых очагов. Таким образом, оценка анатомических размеров не всегда точно отражает статус заболевания.

Впервые разработанные Cheson в 1997 г. (пересмотр — 2007 г.) критерии ответа лимфом на терапию впервые объединили в себе два подхода: оценку анатомических размеров опухоли и метаболизма. Одним из ключевых отличий Cheson 2007 от версии 1997 г. стала рекомендация к использованию ПЭТ/КТ вместо сцинтиграфии с радиофармацевтическими препаратами (РФП) на основе галлия, а также дополнительная оценка данных иммуногистохимии и флоуцитометрии.

Для лучшей воспроизводимости результатов контрольных исследований используется расчет суммы двух взаимно перпендикулярных измерений (sum of products dimensions — SPD) не более чем для 6 очаговых образований (включая лимфатические узлы). Для достижения статуса «частичный ответ» требуется снижение SPD более чем на 50% (табл. 2).

Вклад ПЭТ/КТ в оценку опухолевых масс в критериях Cheson 2007 является исключительно качественным. Так, например, невозможно достижение статуса опухоли «полный ответ» без отрицательных результатов ПЭТ/КТ. Является существенным минусом отсутствие четкой количественной оценки уровня поглощения радиофармпрепарата (чаще всего ^{18}F -ФДГ). В связи с тем что развитие опухолевых очагов является непрерывным процессом, сравниваемым некоторыми авторами с «водопадом», границы между типами ответа опухоли (частичный ответ, стабилизация заболевания) являются во многом искусственными.

Несмотря на имеющиеся попытки графического отображения ответа опухоли [16], с увеличением

Основные положения критериев Cheson 2007

Определение «измеряемого» образования	Метод измерения	Использование данных ПЭТ/КТ	Как выбрать «целевое» образование	Новые очаги
Может быть точно измерено в двух взаимно перпендикулярных измерениях; лимфатические узлы: >15 мм по наибольшему продольному размеру (НПР) вне зависимости от размера по короткой оси, или >10 мм по короткой оси; экстранодальные образования: ≥10 мм по НПР; очаги в печени и/или селезенке: должны быть ≥ 10 мм в двух взаимно перпендикулярных измерениях	Наибольший поперечный диаметр	Рекомендовано выполнение ПЭТ, совмещенного с КТ; контрольное ПЭТ/КТ должно быть выполнено не ранее, чем через 6—8 нед после окончания химиотерапии; 8—12 нед после лучевой терапии	Не более 6 образований; следует выбирать наибольшие; очаги должны находиться по возможности в различных областях тела; обязательно включение медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлов	Любое образование, составляющее более 15 мм по любой из осей; появление выпота; появление новых образований автоматически означает прогрессирование заболевания

роли и объемов применения радионуклидных методов диагностики в клинической практике (прежде всего ПЭТ/КТ) возникла потребность в создании надежного инструмента количественной оценки метаболической активности опухоли.

Рекомендации по расчету метаболического ответа опухоли на терапию существовали и раньше — к их числу следует отнести критерии Hicks [17, 18], описанные выше Cheson 2007 для лимфопролиферативных заболеваний, а также ПЭТ-критерии EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), на которых стоит остановиться более подробно.

Несмотря на то что критерии ПЭТ EORTC были разработаны в 1999 г., они заложили основу для развития более продвинутых Cheson, Hicks и PERCIST. Рабочей группой EORTC впервые было признано, что изменение метаболической активности очага опухолевой ткани может быть более существенным показателем ответа на терапию, чем изменение его анатомических размеров. Также авторами были разработаны некоторые ключевые позиции оценки результатов ПЭТ/КТ, реализованных позднее в PERCIST. К ним следует отнести необходимость стремиться к идентичным условиям (модель томографа, временной интервал между введением РФП и исследованием, количество трейсера, уровень глюкозы в крови пациента и т. д.) при выполнении контрольных ПЭТ/КТ, потребность в одновременной оценке анатомических размеров и метаболической активности опухоли. Рабочая группа EORTC пришла к заключению о необходимости продолжения работы в направлении развития протоколов оценки результатов контрольных ПЭТ/КТ с учетом имеющихся недостатков существующих критериев [19].

PERCIST 1.0 — основные положения и перспективы

Опираясь на данные EORTC, а также результаты метаанализа литературы, касающиеся проблемы использования ПЭТ/КТ за прошедшие 10 лет, R. Wahl и соавт. [8] были разработаны ПЭТ/КТ-критерии ответа солидных опухолей на терапию, сокращенно PERCIST — Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors.

Основной предпосылкой к их созданию стали накопившиеся с момента широкого внедрения в онкологическую практику метода ПЭТ/КТ научные сведения о вариантах метаболического ответа ряда

солидных опухолей. Ключевым тезисом, послужившим толчком к созданию PERCIST, является факт того, что с появлением возможностей для цитостатической терапии положительный ответ опухоли на терапию проявляется в первую очередь существенным снижением уровня поглощения 18-ФДГ и только потом — уменьшением анатомических размеров образования. Таким образом, метаболический ответ опухоли является более важным в прогностическом плане по сравнению с динамикой морфологических параметров [1].

Расчет метаболизма опухолевого очага может быть осуществлен при помощи двух подходов — количественного и качественного. Количественный подход является более предпочтительным по причине высокой вариабельности результатов между врачами, использующими только качественную оценку активности очага («есть активность/нет активности»). Количественная оценка активности опухолевых образований требует идентичности параметров получения первичного и контрольных ПЭТ/КТ, что достигается стандартной подготовкой пациента и тщательным соблюдением протоколов исследований. В частности, PERCIST рекомендуется выполнение контрольного ПЭТ/КТ не ранее чем через 10 дней после окончания последнего курса химиотерапии; более продолжительный интервал — 8—12 нед — должен быть соблюден с момента окончания лучевой терапии.

Оценка ПЭТ/КТ при помощи PERCIST состоит из трех этапов: поиска измеряемых целевых очагов, нормализации уровня поглощения РФП и собственно оценки ответа на терапию. По данным M. Juweid и соавт. [20], к положительным результатам ПЭТ следует относить локальный или диффузный участок повышенного накопления 18-ФДГ в месте, которое не является участком повышенного физиологического поглощения. Следует отметить, что не существует абсолютных норм накопления РФП в отдельных органах и тканях.

К измеряемым целевым образованиям относится пиковое SUL — lean body mass-normalized standardized uptake value; стандартизованная единица поглощения в пересчете на мышечную массу тела). Использование SUL вместо ставшего традиционным SUV (standardized uptake value) оправдано меньшей зависимостью от массы тела пациента.

SUL измеряется в области интереса (ROI) диаме-

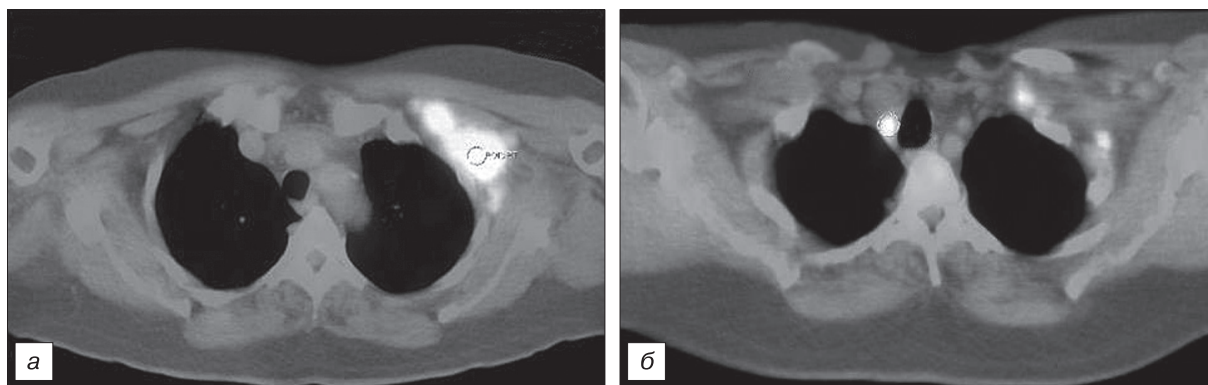


Рис. 1. Определение целевого образования при помощи PERCIST 1.0. Число и размер целевых образований.

На аксиальном ПЭТ/КТ-изображении 38-летней женщины (неходжкинская лимфома в анамнезе) определяются множественные очаговые образования в подмышечной области, а также единичный узел в правой паратрахеальной области. Согласно PERCIST 1.0, пиковое SUL определяется не более чем для 5 образований с наиболее интенсивным поглощением ФДП. Измерение пикового SUL осуществляется в ROI максимальным диаметром до 12 мм. Характерно, что ROI должна включать пиксель с пиковым значением SUL, однако пиксель не обязательно должен располагаться в центре ROI.

а — пиковое SUL составляет 5,31; б — пиковое SUL составляет 2,50.

тром до 12 мм. Пиковое SUL определяется не более чем для 5 очагов в организме (не более 2 в одном органе) с визуально наибольшим уровнем поглощения ФДГ (рис. 1 и 2). Несмотря на эту рекомендацию, решающим в оценке ответа организма на терапию является измерение SUL в единственном, наиболее активном очаге.

Вторым этапом является нормализация выбранного SUL. Пиковое SUL очага должно быть больше $[(1,5 \times \text{SUL печени}) + 2 \text{ SD}]$; при этом сферическая ROI в печени локализована в правой доле и составляет ≥ 30 мм. В случае, если ткань печени изменена, в качестве контрольного значения используется $2,0 \times \text{SUL}$, измеренного в ROI диаметром 1 мм в нисходящей части грудной аорты (рис. 3).

В PERCIST оценка ответа опухоли выражается в процентном изменении пикового SUL для наиболее активного образования; при этом локализация целевого очага при контрольных исследованиях может не совпадать. Полный метаболический ответ считается достигнутым при полном отсутствии всех метаболически активных образований. Частичный мета-

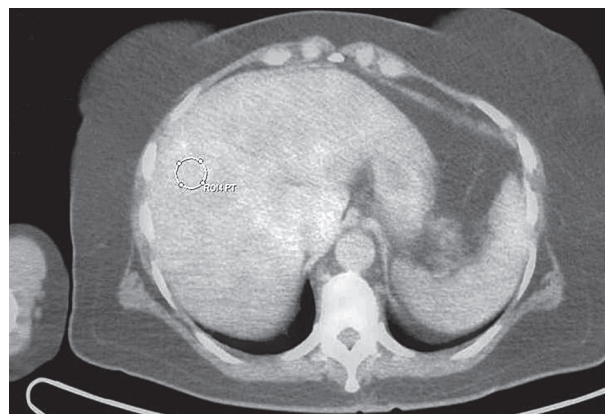


Рис. 2. Пример расчета фонового поглощения 18-ФДГ печени для нормализации значений SUL.

А ROI (ROI 1) диаметром 30 мм расположен в неизменной правой доле печени; демонстрируются средние значения SUL, стандартное отклонение (CO). Фоновое поглощение печени рассчитывается следующим образом: $(1,5 \times \text{среднее значение SUL печени}) + (2 \times \text{CO среднего значения SUL печени})$. На данном примере $(1,5 \times 0,96) + (2 \times 0,07) = 1,58$. Таким образом, оба образования являются измеримыми.

Таблица 3

Сравнительная характеристика критериев Cheson 2007 и PERCIST 1.0

	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания
Cheson 2007	Все ранее выявленные ПЭТ-позитивные увеличенные лимфатические узлы регрессировали до нормального размера (≤ 15 мм по наибольшему диаметру, стали ПЭТ-негативными; нет пальпируемой гепатоспленомегалии; отрицательная повторная биопсия костного мозга	$\geq 50\%$ снижение размеров целевых образований, не выявлено роста нецелевых образований или появления новых; в случае использования ПЭТ остается по крайней мере один ПЭТ-позитивный очаг; в случае полной положительной динамики образований, но с сохранением клинических проявлений или положительного результата биопсии костного мозга ответ квалифицируется как частичный	Ничего из перечисленного	$\geq 50\%$ увеличение от нижней точки SPD целевых лимфатических узлов или иных образований (узлы селезенки или печени); появление новых патологических лимфатических узлов или экстраподальных очагов > 15 мм по любой оси; появление нового активного очага на ПЭТ является прогрессированием только в случае совпадения с данными КТ (или иной модальности)
PERCIST 1.0	Отсутствие всех метаболически активных образований	$> 30\%$ (0,8 единицы) снижение пикового SUL между наиболее активными образованиями до и после лечения	Ничего из перечисленного	$> 30\%$ (0,8 единицы) увеличение пикового SUL или появление новых очагов

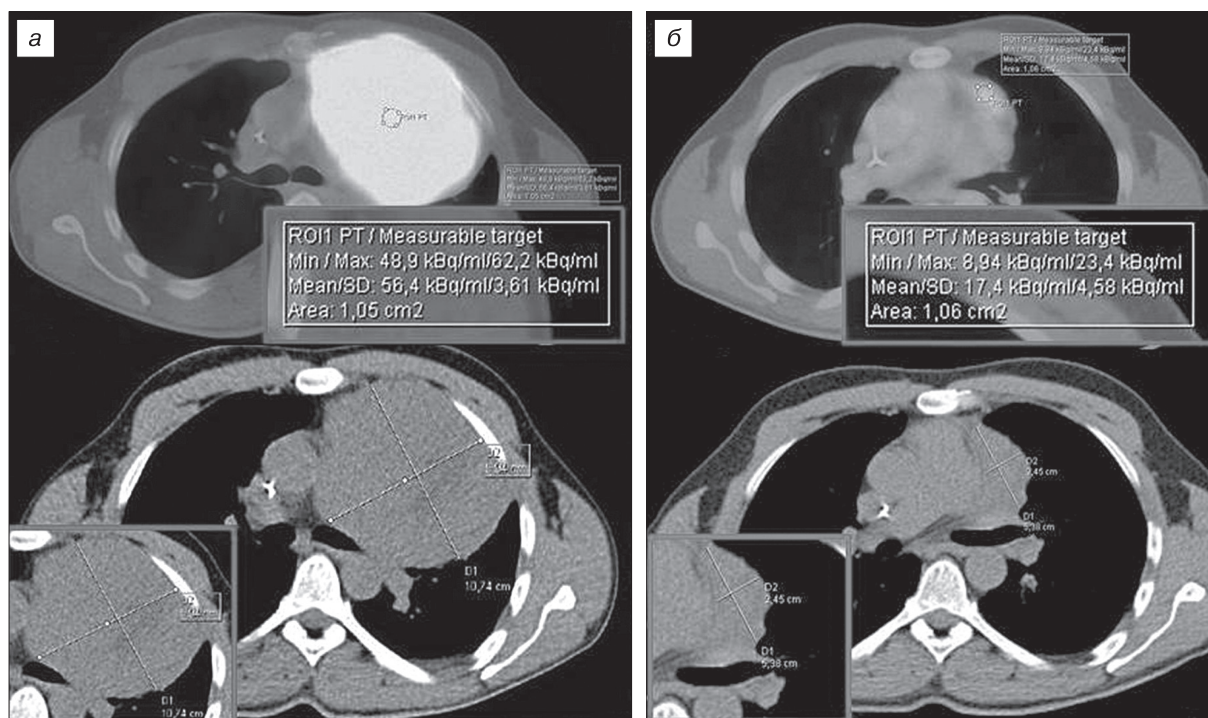


Рис. 3. ПЭТ/КТ у пациента с В-клеточной лимфомой до (а) и после (б) лечения.

Следует обратить внимание на тотальное снижение пикового SUL (10,13 ► 2,21; 79%); (167,4 мм ► 68,3 мм; 53% снижение суммы поперечных размеров) целевого образования. Таким образом, по PERCIST 1.0 – частичный метаболический ответ; по Cheson 2007 – также частичный ответ.

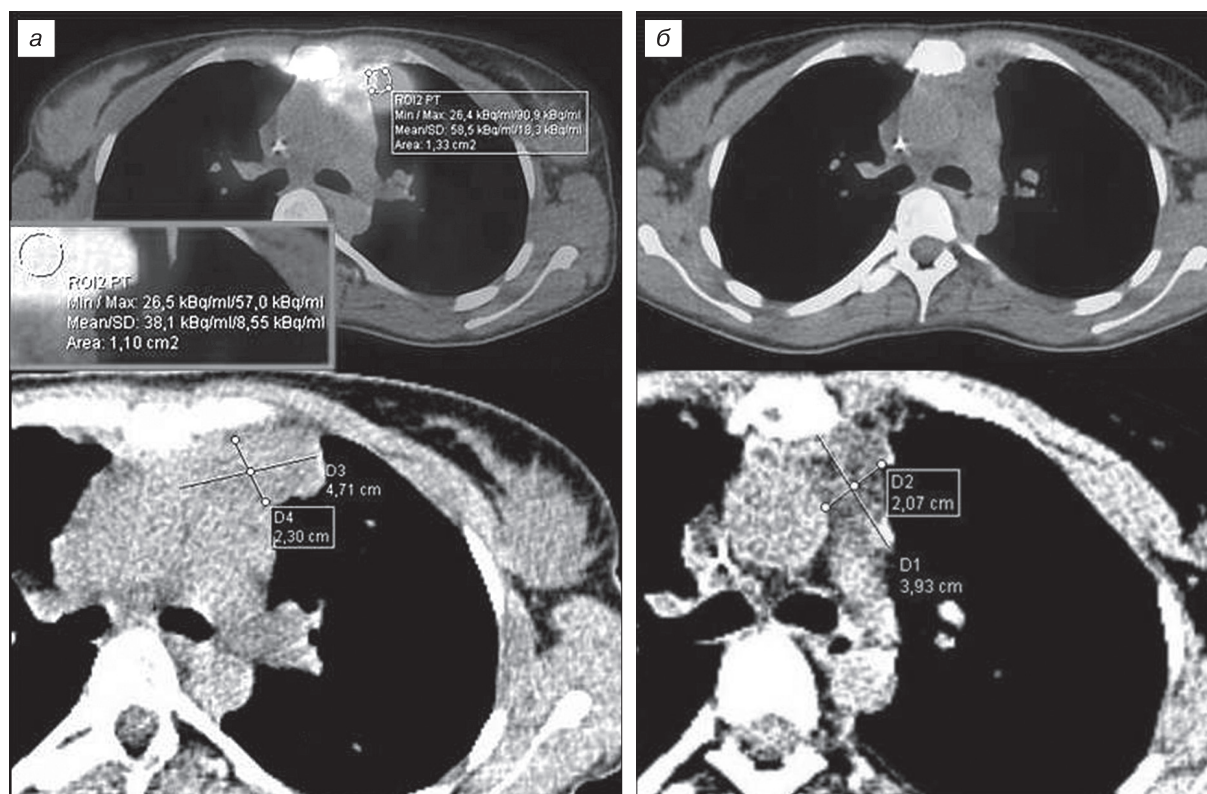


Рис. 4. Лимфома Ходжкина до (а) и после (б) лечения (ПЭТ/КТ).

Следует обратить внимание на тотальное снижение пикового SUL (29,78 ► менее чем фоновая активность печени, практически 100%) и только частичное (90,1 мм ► 60 мм; 14,3%) снижение суммы поперечных размеров образования. На основе этих измерений ответ опухоли на терапию может быть классифицирован как стабилизация заболевания по Cheson 2007, но как полный метаболический ответ по PERCIST 1.0.

болический ответ определяется как 30% снижение (или 0,8 единицы SUL) активности между наиболее активным очагом до и после лечения. С другой стороны, 30% увеличение (или 0,8 единицы SUL) свидетельствует о метаболическом прогрессировании заболевания (табл. 3).

Количественная оценка уровня поглощения ФДГ является ключевым преимуществом PERCIST 1.0, которое может потенциально уменьшить число ложноположительных результатов ПЭТ/КТ у пациентов с солидными опухолями, а также лимфопролиферативными заболеваниями. Собственные данные показывают, что использование PERCIST приводит к увеличению частоты выявления полного и частичного метаболического ответа (см. рис. 3, 4).

Перспективы будущих исследований

Несомненно, что основной целью рабочих групп, занятых разработкой критериев ответа опухолей на терапию, станет их адаптация под новые таргетные схемы лечения. С появлением цитостатических и биологических препаратов варианты ответа опухолевого очага стали более разнообразны и перестали укладываться в традиционные анатомические критерии типа WHO, RECIST 1.0. В результате стали разрабатываться специфические критерии для разных типов опухолей, такие как mRECIST, Choi и т. д.; выбор критериев ответа должен зависеть от типа опухоли.

Отсутствие точного универсального инструмента для оценки степени ответа опухоли на терапию приводит к сложностям в широкой клинической практике, которые заключаются в нарушении преемственности в ведении пациента онкологами, неоднозначности вариантов стратегии дальнейшей терапии.

С развитием радионуклидной диагностики, ПЭТ/КТ в частности, большее внимание онкологов стало уделяться возможностям оценки метаболического статуса опухоли при помощи различных РФП (не ограничиваясь только 18-ФДГ). Появление PERCIST 1.0 — стандартизированной методики количественной оценки уровня поглощения РФП — даст возможность на более глубоком уровне взглянуть на процессы ответа опухолевого процесса, позволит избежать лишних контрольных КТ-исследований, уменьшить число пациентов с ложноположительными заключениями о «стабилизации заболевания», «частичном ответе». Следует понимать, что широкое применение PERCIST 1.0 ограничено числом пациентов, которым показано проведение ПЭТ-диагностики, а также отсутствием адаптированного коммерческого программного обеспечения. Вместе с тем данные критерии уже входят в рутинную практику ряда медицинских учреждений, широко используются в научных исследованиях, что дает возможность надеяться на положительные перспективы в клинической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширяев С.В., Долгушин Б.И., Хмелев А.В. Перспективы клинического применения позитронной эмиссионной томографии в онкологии. *Медицинская физика*. 2005; 2: 77—83.
2. Долгушин Б. И., Тюрин И. Е., Лукьянченко А. Б., Медведева Б. М., Дронова Е. Л., Шима Вольфган, Рингл Гельмут. Стан-

дарты проведения КТ и МРТ исследований в онкологии с использованием внутривенного контрастного усиления. *Лучевая диагностика и терапия*. 2010; 4: 88—100.

3. WHO Handbook for Reporting results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
4. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 205—16.
5. Verweij J., Therasse P., Eisenhauer. Ed. Cancer clinical trial outcomes: any progress in tumour-size assessment? *Eur. J. Cancer*. 2009; 45: 225—7.
6. Bogaerts J., Ford R., Sargent D. et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45(2): 248—60.
7. James K., Eisenhauer E., Christian M. et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional vs bidimensional measurement. *J. Natl Cancer Inst.* 1999; 91(6): 523—8.
8. Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (5, Suppl.).
9. Benjamin R.S., Choi H., Macapinlac H.A. et al. We should de-sting using RECIST, at least in GIST. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1760—4.
10. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1753—9.
11. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 378—90.
12. Vossen J.A., Buijs M., Kamel I.R. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 9(3): 125—32.
13. Llovet J.M., Di Bisceglie A.M., Bruix J. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl Cancer Inst.* 2008; 100(10): 698—711.
14. Forner A., Ayuso C., Varela M. et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009; 115: 616—23.
15. Jochelson M., Mauch P., Balikian J., Rosenthal D., Canellos G. The significance of the residual mediastinal mass in the treated Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 637—40.
16. Israel O., Mor M., Epelbaum R. et al. Clinical pretreatment risk factors and Ga-67 scintigraphy early during treatment for prediction of outcome of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2002; 94: 873—8.
17. MacManus M.P., Hicks R.J., Matthews J.P., Wirth A., Rischin D., Ball D.L. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer*. 2005; 49: 95—108.
18. Duong C.P., Hicks R.J., Weih L. et al. FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2006; 33: 770—8.
19. Young H., Baum R., Cremerius U. et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer*. 1999; 35: 1773—82.
20. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S., Mottaghy F.M., Dietlein M., Guermazi A. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 571—8.

REFERENCES

- Shiryaev S.V., Dolgushin B.I., Khmelev A.V. Perspectives of clinical application PET/CT in oncology. *Meditcinskaya fizika*. 2005; 2: 77–83. (in Russian)
- Dolgushin B. I., Tyurin I. E., Luk'yanchenko A. B., Medvedeva B. M., Dronova E. L., Shima Vol'fgan, Ringl Gel'mut. Guidelines of CT and MRI in oncology using intravenous contrast enhancement. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2010; 4: 88–100. (in Russian)
- WHO Handbook for Reporting results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
- Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 205–16.
- Verweij J., Therasse P., Eisenhauer E. Cancer clinical trial outcomes: any progress in tumour-size assessment? *Eur. J. Cancer*. 2009; 45: 225–7.
- Bogaerts J., Ford R., Sargent D. et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45(2): 248–60.
- James K., Eisenhauer E., Christian M. et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional vs bidimensional measurement. *J. Natl Cancer Inst*. 1999; 91(6): 523–8.
- Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med*. 2009; 50 (5, Suppl.).
- Benjamin R.S., Choi H., Macapinlac H.A. et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 1760–4.
- Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 1753–9.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 378–90.
- Vossen J.A., Buijs M., Kamel I.R. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech. Vasc. Interv. Radiol*. 2006; 9(3): 125–32.
- Llovet J.M., Di Bisceglie A.M., Bruix J. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl Cancer Inst*. 2008; 100(10): 698–711.
- Forner A., Ayuso C., Varella M. et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009; 115: 616–23.
- Jochelson M., Mauch P., Balikian J., Rosenthal D., Canellos G. The significance of the residual mediastinal mass in the treated Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol*. 1985; 3: 637–40.
- Israel O., Mor M., Epelbaum R. et al. Clinical pretreatment risk factors and Ga-67 scintigraphy early during treatment for prediction of outcome of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2002; 94: 873–8.
- MacManus M.P., Hicks R.J., Matthews J.P., Wirth A., Rischin D., Ball D.L. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer*. 2005; 49: 95–108.
- Duong C.P., Hicks R.J., Weih L. et al. FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag*. 2006; 33: 770–8.
- Young H., Baum R., Cremerius U. et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer*. 1999; 35: 1773–82.
- Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S., Mottaghy F.M., Dietlein M., Guermazi A. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 571–8.

Поступила 24.03.14
Received 24.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.38-006.325-092:612.6.05]:577.21.08

Шахпазян Н.К., Абдуллаев А.Г., Полоцкий Б. Е., Мехеда Л.В., Давыдов М.И.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСЕВДОМИКСОМЫ БРЮШИНЫ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

В статье проведен анализ современных молекулярно-генетических особенностей псевдомиксомы брюшины с целью поиска возможного источника и причины развития болезни, определения основных факторов опухолевого роста, а также выявления путей улучшения современных методов лечения.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины; гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия; иммуногистохимическое исследование.

MOLECULAR GENETIC FEATURES OF PERITONEAL PSEUDOMYXOMA

Shahpazyan N.K., Abdullayev A.G., Polotskiy B. E., Mekheda L.V., Davydov M. I.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

The article analyzes the modern molecular genetic features pseudomyxoma of the peritoneum in order to find a possible source and causes of disease, identify the factors of tumor growth, as well as identification of ways to improve current treatments.

Key words: pseudomyxoma of the peritoneum; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; immunohistochemical study.