

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-58-65>  
УДК 616.24-006.6-085.277.3.03

## Возможности совмещенной ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого

В.А. Струтынский<sup>1</sup>, В.Е. Сеницын<sup>1</sup>, Г.Е. Ройтберг<sup>2</sup>,  
О.Е. Платонова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, 119991, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>3</sup> АО «Медицина», 125047, Российская Федерация, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10

### Аннотация

**Введение.** Ранняя оценка эффекта таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мутацией в гене EGFR имеет значение для своевременной коррекции противоопухолевой терапии.

**Цель:** изучить возможности совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ) с использованием критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0. в сравнительной оценке эффекта различных вариантов таргетной терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR.

**Материал и методы.** В исследование включены 86 пациентов с НМРЛ II–IV стадии, в том числе 56 пациентов с наличием мутации в гене EGFR. Из них 32 пациента получали таргетную монотерапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) – гефитинибом или эрлотинибом и 24 пациента – комбинированную терапию (ИТК + бевацизумаб). Контрольную группу составили 30 пациентов, которые получали платиносодержащие химиотерапевтические препараты в сочетании с бевацизумабом. Эффект противоопухолевой терапии оценивали с помощью метода совмещенной ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ с использованием критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0. Сопоставляли результаты исследования до начала лечения и через 4–6 нед. лечения.

**Результаты.** При повторном исследовании ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ частичный положительный ответ на лечение как опухолевых очагов, так и пораженных регионарных лимфатических узлов по метаболическим критериям PERCIST 1.0. отмечался в 1,3–1,8 раза чаще, чем при использовании анатомических критериев RECIST 1.1 ( $p = 0,049$ ). Частота положительного ответа на лечение у пациентов, получавших таргетную монотерапию, оказалась вполне сопоставимой с таковой у пациентов контрольной группы (43,7 и 40,0% соответственно). По данным повторной ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ и метаболическим критериям PERCIST 1.0, у пациентов, получавших комбинированную таргетную терапию, частичный положительный эффект лечения (58,3%) наблюдался в 1,4 раза чаще, а прогрессирование заболевания в 4 раза реже, чем в подгруппе таргетной монотерапии и в группе контроля ( $p = 0,043$ ).

**Выводы.** Возможности ранней оценки эффекта противоопухолевой терапии с помощью ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ возрастают при использовании метаболических критериев PERCIST 1.0 – более чувствительных, чем анатомические критерии RECIST 1.1. По данным ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, у пациентов с НМРЛ и мутацией в гене EGFR эффект комбинированной терапии ИТК в сочетании с бевацизумабом существенно превышает не только результат таргетной монотерапии, но и эффект химиотерапевтического лечения пациентов контрольной группы.

Ключевые слова:	немелкоклеточный рак легких, позитронно-эмиссионная компьютерная томография с <sup>18</sup> F-фтордезоксиглюкозой, таргетная терапия, бевацизумаб.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	финансовая заинтересованность авторов в представленных материалах или методах отсутствует.

Струтынский Владислав Андреевич, e-mail: Magama91@gmail.com.

<b>Соответствие принципам этики:</b>	исследование проводилось ретроспективно, пациенты направлялись на ПЭТ / КТ по медицинским показаниям согласно текущим клиническим рекомендациям МЗ РФ. По этой причине согласие этического комитета для выполнения данного исследования не требовалось.
<b>Для цитирования:</b>	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. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;39(3):58–65. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-58-65">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-58-65</a> .

## Possibilities of combined PET/CT with 18F-FDG in evaluating the effectiveness of targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer

Vladislav A. Strutynsky<sup>1</sup>, Valentin E. Sinitsyn<sup>1</sup>, Grigory E. Roytberg<sup>2</sup>,  
Oksana E. Platonova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical Research and Education Center of M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, 27, corp. 1, Lomonosovsky pr., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, School of Continuing Medical Education, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>3</sup> Joint-stock company "Medicine", 10, 2nd Tverskaya-Yamskaya Lane, Moscow, 125047, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Early assessment of the effect of targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and a mutation in the EGFR gene is important for the timely correction of antitumor therapy.

**Aim:** To study the possibilities of combined positron emission and computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (PET/CT with 18F-FDG) using the RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria. In a comparative assessment of the effect of various targeted therapy options in patients with NSCLC and a mutation in the EGFR gene.

**Material and Methods.** The study included 86 patients with stage II-IV NSCLC, including 56 patients with a mutation in the EGFR gene. Of these, 32 patients received targeted monotherapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) – gefitinib or erlotinib and 24 patients received combination therapy (TKI + bevacizumab). The control group consisted of 30 patients who received platinum-containing chemotherapy drugs in combination with bevacizumab. The effect of antitumor therapy was evaluated using the combined PET method/CT with 18F-FDG using RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria. The results of the study were compared before the start of treatment and after 4-6 weeks of treatment.

**Results.** In the repeated study of PET/CT with 18F-FDG, a partial positive response to the treatment of both tumor foci and affected regional lymph nodes according to the metabolic criteria PERCIST 1.0. was observed 1.3–1.8 times more often than when using the anatomical criteria RECIST 1.1. ( $p = 0,049$ ). The frequency of a positive response to treatment in patients receiving targeted monotherapy was quite comparable to that in patients in the control group (43.7 and 40.0%, respectively). Based on 18F-FDG repeat PET/CT and PERCIST 1.0 metabolic criteria in patients receiving combined targeted therapy, a partial positive effect of treatment (58.3%) was observed 1.4 times more often, and disease progression was 4 times less common than in the subgroup of targeted monotherapy and in the control group ( $p = 0,043$ ).

**Conclusions.** Possibilities of early assessment of the effect of antitumor therapy using PET/CT with 18F-FDG increase when using the metabolic criteria PERCIST 1.0 – more sensitive than the anatomical criteria RECIST 1.1. According to PET/CT with 18F-FDG in patients with NSCLC and a mutation in the EGFR gene, the effect of combined therapy of TKI in combination with bevacizumab significantly exceeds not only the result of targeted monotherapy, but also the effect of chemotherapeutic treatment of patients in the control group.

<b>Keywords:</b>	non-small cell lung cancer (NSCLC), positron emission computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (PET/CT with 18F-FDG), targeted therapy, bevacizumab.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	there is no financial interest of the authors in the submitted materials or methods.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	The study was conducted retrospectively. Patients were referred for PET-CT for medical reasons, in accordance with the current clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. For this reason, consent from an ethical committee was not required for this study.

**For citation:**

Strutynsky V.A., Sinitsyn V.E., Roytberg G.E., Platonova O.E. Possibilities of combined PET/CT with 18F-FDG in evaluating the effectiveness of targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):58–65. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-58-65>.

## Введение

Рак легкого является одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей [1], причем на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится около 85% всех случаев заболевания. В России заболеваемость раком легкого составляет 63,6 на 100 тыс. населения для мужчин и 7,0 на 100 тыс. населения для женщин, а смертность от рака легкого занимает первое место среди причин смерти от других злокачественных опухолей [1]. Высокая заболеваемость и смертность подчеркивает актуальность разработки более информативных методов ранней диагностики и оценки эффекта лечения этого заболевания.

Поскольку около 70% случаев НМРЛ диагностируется на поздних III–IV стадиях заболевания [2], значительному числу этих больных показано только противоопухолевое лекарственное или лучевое лечение. Причем в последнее время большие надежды возлагаются на применение у части больных НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR молекулярно направленной таргетной терапии, которая позволяет достоверно улучшить частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования заболевания у этих больных по сравнению с химиотерапией (ХТ) [3–6].

Одним из информативных неинвазивных методов диагностики и стадирования НМРЛ и оценки эффекта противоопухолевой терапии является метод совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) [2, 7–11]. Метод основан на измерении количественных морфологических характеристик опухоли согласно критериям RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors) или оценке метаболической активности солидных опухолей по критериям PERCIST 1.0 (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors), отражающим изменение степени поглощения опухолью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на фоне лечения. Использование последних критериев позволяет существенно повысить информативность ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в связи с тем, что метаболический ответ опухоли на лечение значительно опережает изменение морфологических параметров, что позволяет прогнозировать результаты лечения даже на начальных стадиях противоопухолевой терапии [2, 10–14].

В отечественной литературе результаты оценки эффективности лучевой терапии и ХТ больных НМРЛ с использованием ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и метаболических критериев PERCIST 1.0 представлены в сравнительно небольшом количестве публикаций [2, 4, 8–10], и ни в одной из них нет данных об изучении возможностей метода ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для сравнительной оценки эффективности различных вариантов таргетной терапии у больных НМРЛ.

Цель исследования: изучить возможности совмещенной ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с использованием критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0 в сравнительной оценке эффективности различных вариантов таргетной терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR.

## Материал и методы

В исследование включены 86 пациентов с верифицированным НМРЛ, преимущественно аденокарциномой. Все больные были разделены на две группы (табл. 1). В основную группу вошли 56 пациентов с НМРЛ и наличием активирующей мутации в гене EGFR (средний возраст –  $60,9 \pm 11,4$  лет). Всем больным в качестве терапии первой линии было назначено лечение ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первого поколения. Причем 32 пациента (1-я подгруппа) получали монотерапию гефитинибом или эрлотинибом (перорально в дозе 250 мг и 150 мг в сут соответственно), а 24 пациента (2-я подгруппа) – комбинированную терапию: гефитиниб или эрлотиниб + бевацизумаб (15 мг/кг в/в каждые 3 нед.).

В контрольную группу вошли 30 больных НМРЛ без активирующих мутаций в гене EGFR (средний возраст –  $57,2 \pm 2,9$  лет), у которых в качестве терапии первой линии применялась ХТ на основе препаратов платины (карбоплатин, пеметрексед, паклитаксел) в сочетании с бевацизумабом (28 больных) или с пембролизумабом (2 пациента).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных больных немелкоклеточным раком легкого ( $M \pm m$ )

**Table 1.** Clinical characteristics of the examined patients with non-small cell lung cancer ( $M \pm m$ )

Признаки Signs	Группы больных Patient groups		p
	Основная Main n = 56	Контрольная Control n = 30	
Возраст, лет Age, years	60,9 $\pm$ 11,4	57,2 $\pm$ 10,2	0,467
Мужчины Men	21 (37,5)	14 (46,7)	0,409
Женщины Women	35 (62,5)	16 (53,3)	0,088
I–II стадии НМРЛ Stages I–II NSCLC	23 (41,1)	19 (63,3)	0,081
III–IV стадии НМРЛ Stages III–IV NSCLC	33 (58,9)	11 (36,7)	0,081
Курение Smoking	3 (9,4)	10 (33,3)	0,005
Гипертоническая болезнь 2-й стадии Hypertension stage 2	7 (12,5)	6 (20,0)	0,354
Сахарный диабет Diabetes mellitus	6 (10,7)	4 (13,3)	0,718
ИБС: стенокардия I–II ФК CHD: angina pectoris I–II FC	8 (14,3)	5 (16,7)	0,768
Хронический бронхит Chronic bronchitis	7 (12,5)	6 (20,0)	0,354

Примечание: НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Note: NSCLC – non-small cell lung cancer, CHD – coronary heart disease, FC – functional class according to the classification of the New York Heart Association (NYHA).

Как видно из таблицы 1, существенных отличий половозрастного состава больных обеих групп, а также частоты выявления III–IV стадии рака легкого и некоторых сопутствующих заболеваний отмечено не было. В основной группе больных число курильщиков было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ( $p = 0,005$ ). Признаки сердечной недостаточности III–IV ФК, тяжелых заболеваний печени, почек отсутствовали у пациентов обеих групп.

У всех больных ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ регистрировали до начала противоопухолевой терапии, а затем через 4–6 нед. лечения. У 12 больных основной группы второе контрольное исследование было проведено через 10–12 нед. от начала лечения.

В работе использовалась стандартная методика совмещенной ПЭТ / КТ всего тела с <sup>18</sup>F-ФДГ на аппаратах Siemens Biograph mct 64 (Германия) и Philips Gemini TF TOF (Нидерланды). Каждому пациенту внутривенно вводился радиофармпрепарат <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза с объемной активностью в среднем 300–400 МБк. Лучевая нагрузка во время исследования составляла от 30 до 70 мЗв.

Анализ результатов исследования включал количественную оценку 1–2 таргетных очагов, пораженных регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. По данным совмещенной ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ определяли анатомические параметры опухолевых очагов, а также максимальный и средний уровень поглощения опухолью <sup>18</sup>F-ФДГ – SUVmax и SUVmean (standardized uptake value) [2, 7].

При каждом контрольном исследовании эти параметры сравнивали с таковыми, полученными при исходном ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ-исследовании. Ответ таргетных очагов и регионарных лимфатических узлов на лечение рассчитывали согласно критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0 с определением частичного положительного ответа, стабилизации или прогрессирования заболевания [4, 8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 21.0 (IBM, США). Возраст пациентов, нормально распределенный в группах, представлен средним

значением и стандартным отклонением,  $M \pm SD$ . Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Категориальные показатели представлены абсолютными ( $n$ ) и относительными (в %) частотами встречаемости. Средний возраст пациентов в группах сравнивался по критерию Стьюдента. Для попарного сравнения категориальных показателей в двух независимых группах использовали  $\chi^2$  – критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Полученные при проверке гипотез уровни статистической значимости сравнивали с пороговым значением  $p = 0,05$ .

## Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшой срок наблюдения за пациентами с НМРЛ, что пока не дает возможности сравнить результаты ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ с классическими показателями эффективности противоопухолевой терапии (выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость).

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, при повторном ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ исследовании через 4–6 нед. от начала лечения ИТК по классическим критериям RECIST 1.1 частичный ответ на лечение наблюдался у 21 из 56 больных основной группы (37,5%), стабилизация опухолевого процесса – у 27 человек (48,2%), прогрессирование заболевания – у 8 (14,3%). Однако при анализе динамики метаболической активности таргетных очагов (SUVmax и SUVmean) по критериям PERCIST 1.0 частичный ответ отмечался в 1,3 раза чаще (50,0%), чем при использовании критериев RECIST 1.1 ( $p = 0,060$ ). Частота прогрессирования заболевания по данным обоих критериев была практически одинаковой ( $p = 0,159$ ).

Аналогичные результаты были получены при анализе результатов лечения у пациентов контрольной группы. При использовании критериев PERCIST 1.0 частичный ответ на лечение (40,0 и 43,3%) наблюдался в 1,8 раза чаще ( $p = 0,049$ ), чем при оценке по критериям RECIST 1.1.

**Таблица 2.** Ответ на таргетную терапию опухолевых очагов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующих мутаций в гене EGFR, по данным ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ (число больных, %)

**Table 2.** Response to targeted therapy of tumor foci in patients with non-small cell lung cancer and the presence of activating mutations in the EGFR gene according to PET/CT <sup>18</sup>F-FDG (number of patients, %)

Ответ на лечение Response to treatment	Критерии оценки Evaluation criteria	Группы Groups				$p_{2-3}$
		Контрольная Control $n = 30$	1-я п/группа 1 <sup>st</sup> subset $n = 32$	2-я п/группа 2 <sup>nd</sup> subset $n = 24$	Всего Total $n = 56$	
Частичный ответ, % Partial response, %	RECIST 1.1	7 (23,3)	11 (34,4)	10 (41,7)	21 (37,5)	0,187
	PERCIST 1.0	SUVmax	13 (43,3)*	14 (54,2)	28 (50,0)	0,159
		SUVmean	12 (40,0)	13 (58,3)	25 (50,0)	0,092
Стабилизация, % Stabilization, %	RECIST 1.1	20 (66,7)	15 (46,9)	12 (50,0)	27 (48,2)	0,207
	PERCIST 1.0	SUVmax	11 (36,7)	11 (45,8)	22 (41,1)	0,199
		SUVmean	12 (40,0)	9 (37,5)	21 (35,7)	1,00
Прогрессирование, % Progression, %	RECIST 1.1	3 (10,0)	6 (18,7)	2 (8,3)	8 (14,3)	0,176
	PERCIST 1.0	SUVmax	6 (20,0)	5 (15,6)	11 (19,6)	0,051
		SUVmean	6 (20,0)	7 (21,8)	13 (23,2)	0,043

Примечание: \* – статистически значимые отличия от соответствующего результата по критериям RECIST 1.1 ( $p < 0,017$ ).

Note: \* – statistically significant differences from the corresponding result according to the RECIST 1.1 criteria ( $p < 0.017$ ).



Полученные результаты косвенно подтверждают данные других авторов [2, 8, 13, 15, 16] о существенно более высокой чувствительности количественной оценки метаболического ответа целевых очагов на лечение с использованием критериев PERCIST 1.0 по сравнению с традиционной оценкой динамики морфологических характеристик опухоли по критериям RECIST 1.1.

Еще большее диагностическое значение использование критериев PERCIST 1.0 имеет для количественной оценки метаболического ответа на лечение пораженных регионарных лимфатических узлов, в том числе в связи с их относительно небольшими размерами, что во многих случаях не позволяет достоверно оценить динамику морфологических параметров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1.

В таблице 3 представлены результаты анализа динамики размеров и метаболической активности пораженных регионарных лимфатических узлов больных НМРЛ в ответ на лечение. Как видно из таблицы 3, частичный положительный ответ на лечение пациентов основной

группы с использованием ИТК по критериям PERCIST 1.0 (42,4%) наблюдался в 2 раза чаще ( $p = 0,039$ ), чем уменьшение размеров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1 (21,2%).

Такая же ситуация выявлялась у пациентов контрольной группы. Частота снижения максимальной метаболической активности (SUVmax) регионарных лимфатических узлов, соответствующая, согласно критериям PERCIST 1.0, частичному ответу на лечение (17,6%), в 3,0 раза превышала положительную динамику анатомических параметров лимфатических узлов по критериям RECIST 1.1 (5,9%), хотя разница оказалась статистически незначимой ( $p = 0,232$ ).

Таким образом, по данным ПЭТ / КТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ характер ответа опухоли на лечение ассоциирован прежде всего с изменением уровня поглощения  $^{18}\text{F}$  ФДГ [2]. По мнению некоторых исследователей, именно такая оценка изменений метаболической активности опухоли позволяет прогнозировать результаты дальнейшего лечения больных НМРЛ [2, 9, 11, 12, 14].

**Таблица 3.** Ответ на таргетную терапию регионарных лимфатических узлов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием активирующих мутаций в гене EGFR, по данным ПЭТ / КТ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (число больных, %)

**Table 3.** Response to targeted therapy of regional lymph nodes in patients with NSCLC and the presence of activating mutations in the EGFR gene according to PET/CT  $^{18}\text{F}$ -FDG (number of patients, %)

Ответ на лечение Response to treatment	Критерии оценки Evaluation criteria	Группы Groups				$p_{2-3}$
		Контрольная Control $n = 17$	Основная Main			
			1-я п/группа 1 <sup>st</sup> subset $n = 17$	2-я п/группа 2 <sup>nd</sup> subset $n = 16$	Всего Total $n = 33$	
1	2	3	4			
Частичный ответ, % Partial response, %	RECIST 1.1	1 (5,9)	3 (17,6)	4 (25,0)	7 (21,2)	0,289
	PERCIST 1.0 (SUVmax)	3 (17,6)	6 (35,3)	8 (50,0)*	14 (42,4)*	0,194
Стабилизация, % Stabilization (%)	RECIST 1.1	16 (94,1)	11 (64,7)	12 (75,0)	23 (69,7)	0,243
	PERCIST 1.0 (SUVmax)	11 (64,7)	8 (47,1)	8 (50,0)	16 (48,5)	0,268
Прогрессирование, % Progression, %	RECIST 1.1	0	3 (17,6)	0	3 (9,1)	0,124
	PERCIST 1.0 (SUVmax)	3 (17,6)	3 (17,6)	0	3 (9,1)	0,124

Note: NSCLC – non-small cell lung cancer.

В нашем исследовании это было подтверждено при повторном исследовании 9 больных основной группы, у которых при первом контрольном исследовании по данным RECIST 1.1 определялась стабилизация заболевания, но у 6 из них значения SUVmax и SUVmean соответствовали критериям частичного ответа на лечение. У 4 из этих 6 пациентов (66,7%) при втором контрольном исследовании через 10–12 нед. от начала лечения признаки частичного ответа на лечение определялись уже не только по критериям PERCIST 1.0, но и по анатомическим критериям RECIST 1.1.

На рисунке 1 показана динамика показателей ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентки П., 52 лет, с периферическим раком правого легкого IV стадии (T1c N1 M1). В связи с неоперабельностью опухоли и наличием мутации гена EGFR назначен прием gefitinib, проведена стереотаксическая радиохirurgия метастаз головного мозга. При

первом контрольном исследовании через 4 нед. от начала лечения размеры опухоли практически не изменились, однако определялось уменьшение SUVmax и SUVmean на 30 и 35%, что соответствовало метаболическим критериям частичного ответа на лечение. Через 10 нед. приема gefitinib при втором контрольном исследовании признаки частичного ответа на лечение определялись не только по критериям PERCIST 1.0, но и по классическим анатомическим критериям RECIST 1.1 в виде значительного (на 32%) уменьшения размеров опухоли. Таким образом, положительные изменения уровня поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ существенно предшествовали аналогичным изменениям анатомических параметров опухоли.

Значительный интерес представляет сопоставление эффекта различных вариантов таргетной терапии у пациентов основной группы с соответствующими результатами у больных контрольной группы.

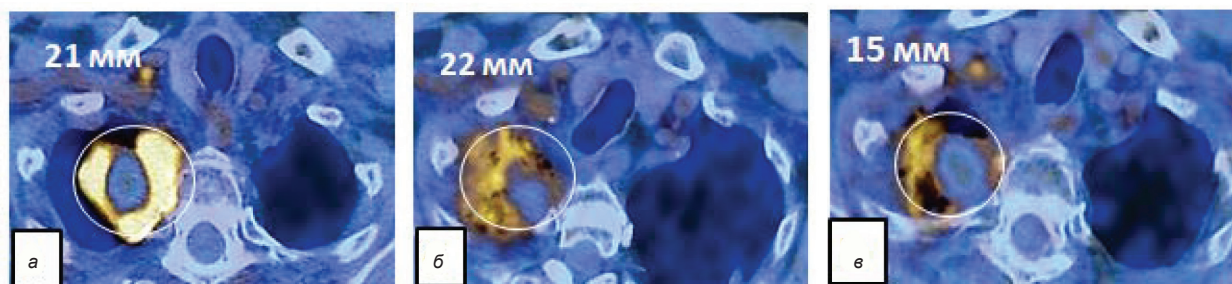


Рис. 1. Динамика показателей ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ пациентки П. с немелкоклеточным раком легкого IV стадии: а) исходное исследование: SUVmax – 11,8, SUVmean – 10,3; б) 1-е контрольное исследование (4 нед. лечения): SUVmax – 8,3, SUVmean – 6,9; в) 2-е контрольное исследование (10 нед.): SUVmax – 7,7, SUVmean – 5,7. На рисунке обозначена область таргетного очага и его максимальный диаметр  
Fig. 1. Dynamics of PET/CT with 18F-FDG in patient P. with stage IV NSCLC: a) initial study: SUVmax – 11.8, SUVmean – 10.3; b) 1st control study (4 weeks of treatment): SUVmax – 8.3, SUVmean – 6.9; c) 2nd control study (10 weeks): SUVmax – 7.7, SUVmean – 5.7. The figure shows the area of the target focus and its maximum diameter  
Note: NSCLC – non-small cell lung cancer.

У пациентов 1-й подгруппы основной группы, по данным ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, частота частичного положительного эффекта таргетной монотерапии (43,7%) и прогрессирования заболевания (15,6–21,8%) практически не отличалась от аналогичных показателей в группе контроля ( $p = 0,980$ ) и соответствовала результатам нескольких зарубежных исследований, посвященных изучению возможностей ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в оценке эффективности монотерапии ИТК у больных НМРЛ [5, 11, 12].

Эффективность комбинации эрлотиниба и бевацизумаба у пациентов с НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR изучалась в нескольких сравнительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых было продемонстрировано преимущество комбинированного лечения перед монотерапией эрлотинибом, что сопровождалось более высоким показателем выживаемости без прогрессирования заболевания, хотя достоверных различий по показателю общей выживаемости получено не было [4, 6, 17, 18, 20]. Тем не менее, ни в одной из этих публикаций не приводятся результаты контрольных ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ.

В нашем исследовании преимущества комбинированной терапии (гефитиниб или эрлотиниб + бевацизумаб) у пациентов 2-й подгруппы основной группы впервые подтверждены с помощью оценки результатов ПЭТ / КТ <sup>18</sup>F-ФДГ с использованием критериев PERCIST 1.0 Частичный положительный ответ на лечение (58,3%) наблюдался у этих больных в 1,4 раза чаще, чем у пациентов 1-й подгруппы, получавших монотерапию ИТК (40,6%), а также у больных контрольной группы (40,0%), хотя разли-

чия были статистически незначимыми ( $p = 0,092$ ) в связи с относительно небольшим количеством пациентов в сравниваемых группах. В то же время частота прогрессирования заболевания при комбинированном лечении (4,2%) оказалась в 4 раза меньше, чем у пациентов 1-й подгруппы ( $p = 0,043$ ). В обеих подгруппах таргетной терапии частичный положительный ответ на лечение, рассчитанный по критериям PERCIST 1.0, несколько превышал таковой при оценке изменений морфологических характеристик опухоли по критериям RECIST 1.1.

## Выводы

Для более точной оценки ответа опухоли на лечение с помощью совмещенной ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ следует использовать анализ метаболической активности как таргетных очагов, так и пораженных регионарных лимфатических узлов по критериям PERCIST 1.0, информативность которых превышает результаты применения анатомических критериев RECIST 1.1.

У больных НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR эффективность монотерапии ИТК по данным ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ мало отличается от результатов лечения больных контрольной группы бевацизумабом в сочетании с платиносодержащими цитостатиками.

Впервые по данным ПЭТ / КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и анализа динамики метаболической активности опухоли показано, что эффект комбинированной терапии ИТК в сочетании с бевацизумабом превышает эффект монотерапии гефитинибом или эрлотинибом, а также эффект лечения пациентов контрольной группы химиопрепаратами в сочетании с бевацизумабом.

## Литература / References

- Каприна А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020:252.  
[Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O.; ed. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:252. (In Russ.)].
- Мещерякова Н.А. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в диагностике и оценке эф-

фективности лечения немелкоклеточного рака легкого: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.01.12, 14.01.13). ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.; 2017:26.

[Meshcheryakova N.A. Positron emission tomography combined with computed tomography, in diagnosis and evaluation of effectiveness of treatment of non-small cell lung cancer: Autoabstract thesis for candidate of medical sciences (14.01.12, 14.01.13). National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2017:26. (In Russ.)].

- Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кокушкин К.А., Давыдовская М.В. Современные таргетные препараты в терапии метастатического

- рака прямой кишки. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):21–29.
- [Andreev D.A., Zav'yalov A.A., Kokushkin K.A., Davydovskaya M.V. The application of the modern targeted medications for the treatment of metastatic rectal cancer. *Evidence-based Gastroenterology*. 2018;7(2):21–29. (In Russ.).] DOI: 10.17116/dokgastro20187221.
4. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Абрамов М.Е. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский Совет*. 2019;(19):38–43. [Borisova E.I., Gutorov S.L., Abramov M.E. Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):38–43. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-19-38-43.
  5. Dai D., Xu W., Wang Q., Li X., Zhu Y. [Current Status and Progress in Molecular Imaging of Non-small Cell Lung Cancer for Molecular Targeted EGFR-TKI Treatment Sensitivity and Treatment Tolerance Prediction]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2017;20(12):852–856. (In Chinese). DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.12.10.
  6. Deng W., Wang K., Jiang Y., Li D., Bao C., Luo J. 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.
  7. Афонин Г.В., Глухарева А.Е., Смоленов Е.И., Колобаев И.В., Бекетов Е.Е., Петров Л.О. и др. Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике очагового поражения легкого. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2022;9(3):80–90. [Afonin G.V., Glukhareva A.E., Smolenov E.I., Kolobaev I.V., Beke-tov E.E., Petrov L.O. et al. The application of PET/CT with 18F-FDG in the differential diagnosis of lung solitary lesions. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(3):80–90. (In Russ.).] DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-6.
  8. Гележе П.Б., Морозов С.П., Шавладзе Н. Сравнение точности оценки коррекции поглощения и размеров опухоли при последовательном выполнении 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ молочных желез. *Вестник Российского Научного Центра рентгенодиагностики Минздрава России*. (Вестник РНЦРП). 2019;19(4):48–56. [Gelezhe P.B., Morozov S.P., Shavlazde N. Comparison of the accuracy of evaluating the attenuation correction and tumor size during sequential performance of breast 18F-FDG PET CT and PET/MRI. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radioradiology of the Ministry of Health of Russia*. (Bulletin RNCCR). 2019;19(4):48–56. (In Russ.).]
  9. Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Антонеvская Т.Л., Хаммадеева Г.Ф., Кулиев М.Т. и др. Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в определении статуса мутации гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. *Russian electronic journal of radiology*. 2020;10(1):191–205. [Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Antonevskaya T.L., Khamadeeva G.F., Kuliev M.T. et al. Prognostic value of PET/CT with 18F-FDG for EGFR gene mutations status evaluation in patients with non-small cell lung cancer. *REJR*. 2020;10(1):191–205. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-191-205.
  10. Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Борисова Т.Н., Давыдов М.М., Лактионов К.К. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и 18F-фтортимидином в оценке эффективности химиолучевой терапии у больного немелкоклеточным раком легкого (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация*. 2017;21(1):53–56. [Meshcheryakova N.A., Dolgushin M.B., Borisova T.N., Davydov M.M., Laktionov K.K. Efficacy of 18F-FDG and 18F-FLT PET/CT for assessment of chemoradiotherapy in patient with non-small cell lung cancer (clinical observation). *Medical visualization*. 2017;21(1):53–56. (In Russ.).] DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-53-56.
  11. Ma W., Wang M., Li X., Huang H., Zhu Y., Song X. et al. Quantitative 18F-FDG PET analysis in survival rate prediction of patients with non-small-cell lung cancer. *Oncol. Lett*. 2018;16(4):4129–4136. DOI: 10.3892/ol.2018.9166.
  12. Dosani M., Yang R., McLay M., Wilson D., Liu M., Yong-Hing C.J. 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.
  13. Kwon S.J., O J.H., Yoo I.R. One Versus Up-to-5 Lesion Measurements for Response Assessment by PERCIST in Patients with Lung Cancer. *Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021;55(3):123–129. DOI: 10.1007/s13139-021-00697-4.
  14. Park S., Ha S., Lee S.H., Paeng J.C., Keam B., Kim T.M. et al. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoS One*. 2018;13(1):e0189766. DOI: 10.1371/journal.pone.0189766.
  15. Ho K.C., Fang Y.D., Chung H.W., Liu Y.C., Chang J.W., Hou M.M. et al. 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;43(12):2155–2165. DOI: 10.1007/s00259-016-3433-2.
  16. Mercieca S., Belderbos J., van Loon J., Gilhuijs K., Julian P., van Herk M. Comparison of SUVmax and SUVpeak based segmentation to determine primary lung tumour volume on FDG PET-CT correlated with pathology data. *Radiother. Oncol*. 2018;129(2):227–233. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.06.028.
  17. Орлов С.В., Ложкина А.М., Одинцова С.В., Свириденко М.А., Черемных А.О., Уртеннова М.А. и др. Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации гена EGFR. *Медицинский Совет*. 2019;(10):64–71. [Orlov S.V., Lozhkina A.M., Odintsova S.V., Sviridenko M.A., Cheremnykh A.O., Urtenova M.A. et al. Erlotinib in combined therapy of common lung adenocarcinoma in the presence of EGFR gene mutation. *Medical Council*. 2019;(10):64–71. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-64-71.
  18. Rosell R., Dafni U., Felip E., Curioni-Fontecedro A., Gautschi O., Peters S. 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.
  19. Stinchcombe T.E., Jänne P.A., Wang X., Bertino E.M., Weiss J., Bazhenova L. 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;5(10):1448–1455. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1847.
  20. Сакаева Д.Д., Реутова Е.В. Таргетная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого. В кн: Лактионов К.К., Бредер В.В. (ред.). Рак легкого. М.: Гранат; 2020:75–88. [Sakaeva D.D., Reutova E.V. Targeted therapy of metastatic non-small cell lung cancer. In book: Laktionov K.K., Breder V.V.; ed. Lung cancer. M.: Granate; 2020:75–88. (In Russ.).]

## Информация о вкладе авторов

Струтинский В.А. – концепция исследования, разработка протокола, сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

Синицын В.Е. – концепция исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Ройтберг Г.Е. – анализ и интерпретация результатов исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Платонова О.Е. – сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

## Information on author contributions

Strutynskiy V.A. – research concept, protocol development, data collection, research results analysis and interpretation, writing an article.

Sinityn V.E. – research concept, research results analysis and interpretation, writing an article, approval of the final version of the article.

Roytberg G.E. – research results analysis and interpretation, approval of the final version of the article.

Platonova O.E. – data collection, research results analysis and interpretation, writing an article.

## Сведения об авторах

**Струтынский Владислав Андреевич**, аспирант кафедры лучевой диагностики, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; врач-рентгенолог, радиолог, Институт ядерной медицины, Химки. ORCID 0009-0006-4424-2599.

E-mail: [Magama91@gmail.com](mailto:Magama91@gmail.com).

**Синицын Валентин Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор, президент Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР), заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; заведующий отделом лучевой диагностики, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-5649-2193.

E-mail: [vsini@mail.ru](mailto:vsini@mail.ru).

**Ройтберг Григорий Ефимович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН РФ, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0514-9114.

E-mail: [contact@medicina.com](mailto:contact@medicina.com).

**Платонова Оксана Евгеньевна**, канд. мед. наук, главный врач диагностического отделения клиники АО «Медицина». ORCID 0000-0003-0093-7285.

E-mail: [platonova@medicina.ru](mailto:platonova@medicina.ru).

 **Струтынский Владислав Андреевич**, e-mail: [Magama91@gmail.com](mailto:Magama91@gmail.com).

## Information about the authors

**Vladislav A. Strutynsky**, Graduate Student, Department of Radiation Diagnostics, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0009-0006-4424-2599.

E-mail: [Magama91@gmail.com](mailto:Magama91@gmail.com).

**Valentin E. Sinitsyn**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Radiation Diagnostics, Moscow Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; President of the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RORR). ORCID 0000-0002-5649-2193.

E-mail: [vsini@mail.ru](mailto:vsini@mail.ru).

**Grigory E. Roytberg**, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Therapy, General Medical Practice and Nuclear Medicine, FDPO, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0003-0514-9114.

E-mail: [jdorosh@medicina.ru](mailto:jdorosh@medicina.ru).

**Oksana E. Platonova**, Cand. Sci. (Med.), Ph.D., Chief Physician of the Diagnostic Department of the Clinic of JSC "Medicina". ORCID 0000-0003-0093-7285.

E-mail: [platonova@medicina.ru](mailto:platonova@medicina.ru).

 **Vladislav A. Strutynsky**, e-mail: [Magama91@gmail.com](mailto:Magama91@gmail.com).

Received July 8, 2023

Поступила 08.07.2023