

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-53-56

Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином в оценке эффективности химиолучевой терапии у больного немелкоклеточным раком легкого (клиническое наблюдение)

Мещерякова Н.А. *, Долгушин М.Б., Борисова Т.Н., Давыдов М.М., Лактионов К.К.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Efficacy of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT for Assessment of Chemoradiotherapy in Patient with Non-Small Cell Lung Cancer (Clinical Observation)

Meshcheryakova N.A. *, Dolgushin M.B., Borisova T.N., Davydov M.M., Laktionov K.K.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Метод позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), на сегодняшний день предоставляет самые большие возможности для визуализации при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ играет существенную роль в стадировании НМРЛ, выборе тактики лечения, планировании лучевой терапии и оценке ее эффективности.

Представлено клиническое наблюдение больного местнораспространенным НМРЛ с оценкой эффективности на разных этапах химиолучевой терапии на основании данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином. По результатам наблюдения можно отметить, что данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином в целом коррелируют между собой, при этом возможность проведения исследования с ^{18}F -фтортимидином сразу после завершения лучевой терапии обеспечивает преимущество данного метода в ранней оценке эффективности лечения. Проведение исследований в совокупности может позволить персонализировать химиолучевую терапию и прогнозировать более точный результат. Данное наблюдение демонстрирует возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином в оценке эффективности лечения НМРЛ на клиническом примере.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -фтортимидин, НМРЛ, химиолучевая терапия.

Ссылка для цитирования: Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Борисова Т.Н., Давыдов М.М., Лактионов К.К. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином в оценке эффективности химиолучевой терапии у больного немелкоклеточным раком легкого (клиническое наблюдение). Медицинская визуализация. 2017; 21 (1): 53–56.
DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-53-56.

PET/CT offers the most advanced possibilities for visualization of non-small cell lung cancer (NSCLC) nowadays. ^{18}F -FDG PET/CT plays a significant role in staging of NSCLC, choosing of treatment strategy, planning of radiation therapy and evaluation of its efficacy.

Clinical observation of the patient with non-small cell lung cancer with response assessments by ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT during the course of chemoradiotherapy is demonstrated. There was a correlation between ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT with advantage of ^{18}F -FLT PET/CT for early response evaluation. The combination of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT will be helpful to personalize chemoradiotherapy and to predict response more accurately. The presented clinical case demonstrated the possibilities of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT for assessment of treatment efficacy in patient with non-small cell lung cancer.



Key words: PET/CT, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT, NSCLC, chemo-irradiation.

Recommended citation: Meshcheryakova N.A., Dolgushin M.B., Borisova T.N., Davydov M.M., Laktionov K.K. Efficacy of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT for Assessment of Chemoradiotherapy in Patient with Non-Small Cell Lung Cancer (Clinical Observation). *Medical visualization*. 2017; 21 (1): 53–56. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-53-56.

Введение

Метод позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), на сегодняшний день предоставляет самые большие возможности для визуализации при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ играет существенную роль в стадировании НМРЛ, выборе тактики лечения, планировании лучевой терапии и оценке ее эффективности [1, 2]. Лучевая терапия является стандартным лечебным подходом у больных с местнораспространенным процессом, однако за последние десятилетия не достигнуто значимого прогресса в лечении, несмотря на совершенствование технических подходов. Ведущей причиной является невозможность подведения биологически эффективной дозы излучения к большому объему поражения из-за угрозы высокой токсичности, а значит, снижение адекватного локального контроля. Одним из современных путей повышения эффективности лечения считается локальное повышение дозы облучения на метаболический объем опухоли, меняющейся в процессе облучения (адаптивная лучевая терапия, ПЭТ-буст) [3]. Хотя ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ используется в рутинной практике для визуализации опухолевого процесса до и после лечения, данный метод не позволяет гарантировать объективный результат исследования непосредственно в процессе проводимой терапии.

Важно отметить, что после проведения лучевой терапии специфичность ^{18}F -ФДГ снижается в связи с наличием радиоиндуцированного воспалительного процесса в опухоли и смежных органах [4–6]. Избежать влияния воспаления на результаты диагностики можно за счет применения трейсеров, непосредственно отображающих клеточную пролиферацию. В частности, включение тимидина в структуру ДНК считается “золотым стандартом” отображения клеточной пролиферации, а в ПЭТ/КТ-диагностике оценить клеточную пролиферацию можно с помощью радиофармпрепарата (РФП), являющегося аналогом тимидина, – 3-дезоксид-3- ^{18}F -фтортимидина (^{18}F -фтортимидина) [7].

В 2014 г. были опубликованы результаты работы S.J. Everitt и соавт., посвященной сравнительной оценке клеточного метаболизма и уровня пролиферации во время химиолучевой терапии по радикальной программе у пациентов с НМРЛ путем проведения серии ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином. В исследование было включено 20 пациентов с I–III стадией заболевания. ПЭТ/КТ проводилась до начала лечения и во время терапии (на 2-й и 4-й неделях). Исследование продемонстрировало, что ^{18}F -фтортимидин является более чувствительным трейсером в оценке раннего ответа на лучевую терапию, чем ^{18}F -ФДГ [8].

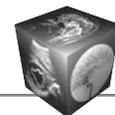
^{18}F -фтортимидин проникает в клетку путем Na^+ -зависимых активных нуклеозидных транспортеров и в меньшей степени – пассивной диффузией [9]. В клетках происходит фосфорилирование ^{18}F -фтортимидина тимидинкиназой [10]. Ввиду отрицательного заряда фосфатной группы фосфорилированный ^{18}F -фтортимидин не может выйти через клеточную мембрану и накапливается внутри клетки. Таким образом, повышение активности тимидинкиназы в клетках приводит к преимущественному накоплению в них ^{18}F -фтортимидина, что характерно для активно пролиферирующих тканей, в том числе злокачественных

Для корреспонденции*: Мещерякова Надежда Андреевна – 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23. Отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. Тел.: +7-925-884-22-23. E-mail: mdnadya@gmail.com

Мещерякова Надежда Андреевна – врач-рентгенолог отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Долгушин Михаил Борисович** – доктор мед. наук, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Борисова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радиологического ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Давыдов Михаил Михайлович** – доктор мед. наук, заведующий торакальным отделением торакоабдоминального отдела ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Лактионов Константин Константинович** – доктор мед. наук, заведующий хирургическим отделением №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва.

Contact*: Nadezhda A. Meshcheryakova – 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23. Department of positron emission tomography of N.N. Blokhin RCRC. Phone: +7-925-884-22-23. E-mail: mdnadya@gmail.com

Nadezhda A. Meshcheryakova – Radiologist of PET/CT department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Mikhail B. Dogushin** – doct. of med. sci., Head of PET/CT Department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Tatiana N. Borisova** – cand. of med. sci., Senior Research Fellow of Radiology Department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Mikhail M. Davydov** – doct. of med. sci., Head of Thoraco-Abdominal Department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Konstantin K. Laktionov** – doct. of med. sci., Head of Surgical Department №13 of N.N. Blokhin RCRC, Moscow.



опухолей. В результате аккумуляция в клетке ^{18}F -фтордимин-фосфатных форм была использована для ПЭТ/КТ-визуализации.

С целью демонстрации возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином в оценке эффективности лечения НМРЛ представим клиническое наблюдение больного местнораспространенным НМРЛ на разных этапах химиолучевой терапии на основании данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином.

Клиническое наблюдение

У пациента К., 64 лет, был выявлен плоскоклеточный рак верхушки правого легкого T3N0M0. В качестве тактики лечения была выбрана химиолучевая терапия в следующем режиме: первый этап – 2 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АУС 5 в первый день каждые 3 нед, второй этап – дистанционная лучевая терапия в режиме гипофракционирования (разовая очаговая доза 2,8 Гр) с эскалацией суммарной дозы на опухоль до 72 Гр, третий этап – консолидирующий курс химиотерапии по указанной схеме.

Для оценки распространенности процесса и эффективности лечения пациенту проводилась серия исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином на аппарате Siemens Biograph mCT. Исследования выполняли натощак (не менее 6 ч голодания), с водной нагрузкой (не менее 0,5 л воды). Дозу вводили в зависимости от массы тела пациента – 5 МБк на 1 кг массы тела при исследовании с ^{18}F -ФДГ и 3 МБк на 1 кг массы тела при исследовании с ^{18}F -фтортимидином. Сканирование проводили через 60 и 40 мин соответственно исследо-

ваниям с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -FLT. Продолжительность каждого ПЭТ-исследования составляла 3 мин на одну “кровать”.

ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -ФДГ выполняли до лечения для оценки распространения заболевания и через 2 мес после окончания лечения.

При первичном исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ были выбраны целевые очаги в соответствии с критериями PERCIST 1.0 [11, 12]. Оценку эффективности лечения проводили на основании критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Первичная опухоль была единственным целевым очагом. Наибольший ее диаметр до лечения составлял 55 мм, пиковое значение SUL (lean body mass-normalized SUV – нормализованного на мышечную массу тела стандартизованного показателя поглощения SUV) – 16,48.

Пиковое значение SUL после окончания лечения составило 3,91 (уменьшение метаболических параметров на 76%), что соответствует частичному метаболическому ответу по критериям PERCIST 1.0 (рис. 1, 2).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтортимидином проводили на двух этапах – до начала и сразу после окончания лучевой терапии. Основной задачей данных исследований была возможность ранней оценки результатов лучевой терапии (сразу после ее окончания), так как исследование с ^{18}F -ФДГ было бы необъективным в эти сроки. Так, до начала лучевой терапии SUV_{max} в опухоли составил 5,25, сразу после окончания лучевой терапии – 1,91, что также свидетельствует о частичной регрессии опухоли (метаболические параметры уменьшились на 74%) (см. рис. 1, 2).

После окончания лечения отмечается уменьшение наибольшего диаметра опухоли до 48 мм (сокращение

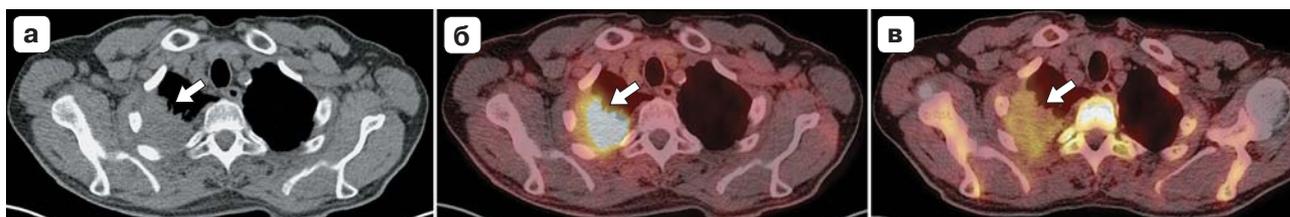


Рис. 1. Опухоль верхушки правого легкого с врастанием в костальную плевру и деструкцией прилежащих ребер (стрелка). а – КТ-изображение без внутривенного контрастного усиления; б – ПЭТ/КТ-изображение с ^{18}F -ФДГ; в – ПЭТ/КТ-изображение с ^{18}F -фтортимидином в аксиальной проекции до лечения.



Рис. 2. Остаточная опухолевая ткань в верхушке правого легкого (стрелка). а – КТ-изображение без внутривенного контрастного усиления; б – ПЭТ/КТ-изображение с ^{18}F -ФДГ; в – ПЭТ/КТ-изображение с ^{18}F -фтортимидином в аксиальной проекции после окончания химиолучевой терапии.



Рис. 3. Остаточная опухолевая ткань в верхушке правого легкого. а – КТ-изображение без внутривенного контрастного усиления; б – ПЭТ/КТ-изображение с ^{18}F -ФДГ; в – ПЭТ/КТ-изображение с ^{18}F -фтортимидином в аксиальной проекции через 6 мес после окончания лечения.

размеров на 13%), что свидетельствует о стабилизации заболевания по критериям RECIST 1.1.

Данному пациенту были выполнены контрольные исследования с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином через 6 мес после окончания лечения – остаточный опухолевый узел сохранился без динамики размеров по КТ, уровень включения обоих РФП остался прежним (рис. 3). Новых очагов выявлено не было. Планируется дальнейшее наблюдение.

Заключение

Достижение стойкого локального контроля после лучевой терапии напрямую связано с повышением эффективности лечения больных местнораспространенной формой НМРЛ. ПЭТ/КТ, выполненная в ранние сроки после лучевой терапии, позволяет оценить ее эффективность и возможность локального подведения дозы к изменившемуся метаболическому объему. По результатам наблюдения можно отметить, что данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фтортимидином в целом коррелируют между собой, хотя и отображают различные биологические процессы. Возможность проведения исследования с ^{18}F -фтортимидином сразу после завершения лучевой терапии обеспечивает преимущество данного метода в ранней оценке эффективности лечения. Проведение исследований в совокупности может позволить персонализировать химиолучевую терапию и прогнозировать более точный результат.

Список литературы / References

1. Lardinois D., Weder W., Hany T.F. et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2500–2507.
2. MacManus M., Nestle U., Rosenzweig K.E. et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006–2007. *Radiother. Oncol.* 2009; 91: 85–94.
3. Van Elmpt W., De Ruyscher D., van der Salm A. et al. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* 2012; 104 (1): 67–71.
4. Mac Manus M., Hicks R.J., Matthews J. et al. 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.
5. Van Baardwijk A., Bosmans G., Dekker A. et al. Time trends in the maximal uptake of FDG on PET scan during thoracic radiotherapy: a prospective study in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Radiother. Oncol.* 2007; 82:145–152.
6. Vera P., Bohn P., Edet-Sanson A. et al. Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with ^{18}F -fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with ^{18}F -fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with ^{18}F -fluoro-miso-nidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): a pilot study. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 109–116.
7. Kenny L.M., Aboagye E.O., Price P.M. Positron emission tomography imaging of cell proliferation in oncology. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2004; 16: 176–185.
8. Everitt S.J., Ball D.L., Hicks R.J. et al. Differential ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT Uptake on Serial PET/CT Imaging Before and During Definitive Chemoradiation for Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Nucl. Med.* 2014; 55: 1069–1074.
9. Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nucl. Med. Commun.* 2009; 30: 908–917.
10. Buck A.K., Herrmann K., Shen C. et al. Molecular imaging of proliferation in vivo: positron emission tomography with [^{18}F] fluorothymidine. *Methods.* 2009; 48: 205–215.
11. Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y. et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (1): 122S–150S.
12. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45 (2): 228–247.

Поступила в редакцию 10.10.2016.
Принята к печати 21.12.2016.

Received on 10.10.2016.
Accepted for publication on 21.12.2016.