

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.А. Мещеряков, Н.Ц. Цымжитова, Д.А. Филоненко, Б.М. Медведева
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, GIST, критерии оценки эффективности

Оценка эффективности гливека при стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта является предметом дискуссии. Стандартные критерии RECIST недооценивают эффективность лечения в отличие от ПЭТ, обладающего высокой чувствительностью. Предложенные модификации критериев оценки эффекта позволяют применять компьютерную томографию.

Мы продемонстрировали разницу между различными критериями оценки на примере клинического случая.

Точная оценка эффективности противоопухолевого лечения необходима для проведения клинических исследований и клинической практики. Так, одним из основных критериев скрининга новых противоопухолевых препаратов в рамках II фазы клинических исследований остается частота достижения объективного эффекта. В клинической практике не менее важную роль играет, например, ранняя оценка противоопухолевого эффекта, точнее, исключение раннего прогрессирования опухоли.

Впервые критерии оценки противоопухолевого эффекта опубликованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1981 году [1]. ВОЗ представила концепцию оценки эффективности лечения на основе суммирования измерений опухолевых очагов в двух проекциях до начала и после лечения.

Со временем критерии оценки эффективности потребовали доработки. Новые критерии RECIST были разработаны международной рабочей группой и опубликованы в 2000 году [2]. Новшествами RECIST стали определение минимального размера измеряемого очага, уточнение количества очагов, необходимых для оценки (максимум 10 очагов, максимум 5 очагов на орган), и измерение опухолевых очагов в одной проекции.

Применение новых технологий (магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) и новых видов терапии (таргетная

терапия) привело к созданию уточненной версии критериев RECIST, опубликованных в 2009 году и повсеместно применяемых в настоящее время [3].

Несмотря на адаптацию, точность новых критериев при некоторых опухолях остается дискуссионной. Одна из таких опухолей – стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST). Крайне высокая эффективность иматиниба при GIST «сделала неточными» даже последние критерии оценки эффекта.

Одновременное применение компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показало преимущества ПЭТ. ПЭТ обладает высокой чувствительностью и позволяет определить эффект уже через 24–48 ч после начала лечения, а также может предсказать длительность эффекта [4]. КТ существенно недооценивала эффективность лечения: у 80% больных с 4-й степенью ПЭТ эффекта по КТ определялась всего лишь стабилизация или даже прогрессирование болезни [5]. Первой реакцией метастазов опухоли может быть массивная гибель опухолевых клеток, видимая на КТ как образование кист или увеличение очагов или даже появление «новых» очагов. При истинном прогрессировании болезни можно наблюдать появление «узла в узле» без увеличения размеров самого метастаза.

ПЭТ мог бы быть идеальным методом оценки эффекта таргетной терапии, если бы не несколько обстоятельств. Например, около 20% опухолевых очагов не накапливают глюкозы, что не позволяет достоверно оценивать эффективность у таких больных. Немаловажно также и то, что ПЭТ по-прежнему дорог и малодоступен.

Адрес для корреспонденции

А.А. Мещеряков

E-mail: a_meshcheryakov@mail.ru

Чтобы найти выход из положения, исследовательская группа онкологического центра MD Anderson постаралась разработать специальные КТ критерии оценки эффективности лечения GIST [5]. ПЭТ эффект самым лучшим образом коррелировал с субъективной оценкой КТ, в которую входило, кроме измерения размеров опухоли, измерение КТ плотности, оценка контрастного усиления и кровоснабжения. Необходимо же было объективизировать эффективность лечения на основании КТ, найти ранние КТ предикторы эффекта, отражающие биологические изменения в опухоли, и в результате сделать КТ оценку такой же чувствительной и прогностически значимой. Оказалось, что наиболее удачным является измерение опухолевой плотности по КТ в HU (единицы Хаунсфилда): 70% больных с ПЭТ эффектом имели эффект по плотности опухоли.

В следующей работе, опубликованной в 2007 году, Choi и соавторы предложили новые КТ критерии ранней оценки эффективности лечения, основанные на опухолевой плотности и размере опухоли [6]. На основании проведенного анализа авторы показали, что 10% уменьшение размеров опухоли или 15% уменьшение средней плотности в HU через 2 мес от начала лечения обладают 97% чувствительностью и 100% специфичностью в сравнении с ПЭТ. Предложенные КТ критерии оценки прогнозировали длительность эффекта: время до прогрессирования в эффективной группе по сравнению с неэффективной статистически значимо отличалось ($p=0,01$). Полученные результаты позволили предложить авторам критерии эффективности лечения: для достижения частичной регрессии было достаточным указанных параметров в отличие от RECIST, где необходимо 30% уменьшение размеров опухоли.

С точки зрения Le Cesne и соавторов, по-прежнему возможно использовать критерии эффективности RECIST, также их модифицировав [7]. Авторы оценивали взаимосвязь уменьшения опухоли в течение первых 6 мес и общую выживаемость. Для отражения небольших изменений размеров стабилизация болезни была разбита на несколько подкатегорий: минимальный ответ (11–30%), незначительное уменьшение (0–10%), незначительное увеличение (0–20%). В процессе работы было показано, что общая выживаемость больных с минимальным ответом не отличается от больных с полной и частичной регрессией при ранней оценке эффекта (в течение первых 6 мес). В дальнейшем возможно выделение всего двух групп: отсутствие прогрессирования и прогрессирование болезни.

В данной статье мы хотели бы показать разницу критериев RECIST, Choi и Le Cesne по оценке ранней эффективности лечения.

Для демонстрации нами взят ординарный клинический случай пациентки Б., история болезни

2010/16622, с характерным уменьшением плотности на фоне терапии иматинибом. В 2006 году, в возрасте 50 лет, по поводу спонтанной перфорации полого органа пациентке выполнена лапаротомия. При ревизии выявлена опухоль тощей кишки с перфорацией. Выполнена резекция тощей кишки. Через 4 года, в 2010 году, при контрольном обследовании (магнитно-резонансная томография) выявлены множественные метастазы в печени. Для уточнения диагноза пациентке была выполнена лапароскопия с биопсией метастаза в печени и по брюшине. Гистологическое заключение: лейомиосаркома.

Гистологические препараты пересмотрены в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, где установлен диагноз GIST тонкой кишки, веретенноклеточный вариант, выраженная экспрессия CD117 +++. Молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию del557-557WK в 11-м экзоне *c-kit*.

С августа 2010 года пациентка получала иматиниб (гливек) 400 мг в сут ежедневно. Эффективность лечения оценивалась по компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием каждые 3 мес (рис. 1–6). При КТ до начала лечения обнаружены множественные очаги в печени и по брюшине. В соответствии с критериями RECIST, предполагающими выбор не более 2 измеряемых очагов каждой локализации поражения, выбраны 2 очага в печени и 1 очаг по брюшине (остальные очаги по брюшине неизмеряемые). Эти же очаги использованы для оценки эффективности по критериям Choi и Le Cesne. Для оценки эффективности по Choi дополнительно проводилось измерение КТ плотности очагов в HU и подсчет их средней плотности. Плотность очагов измерялась в венозной фазе контрастирования. Объективный эффект считался достигнутым при достижении 30% уменьшения суммы наибольших поперечников очагов для RECIST,

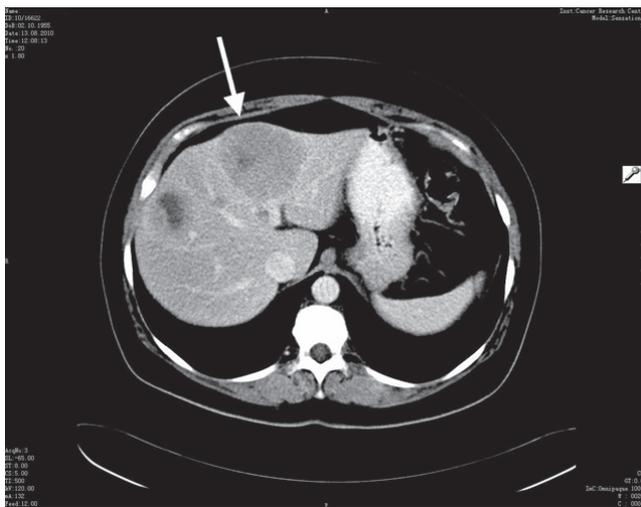


Рис. 1. Множественные метастазы в печени до лечения. Контрольный очаг № 1 обозначен стрелкой

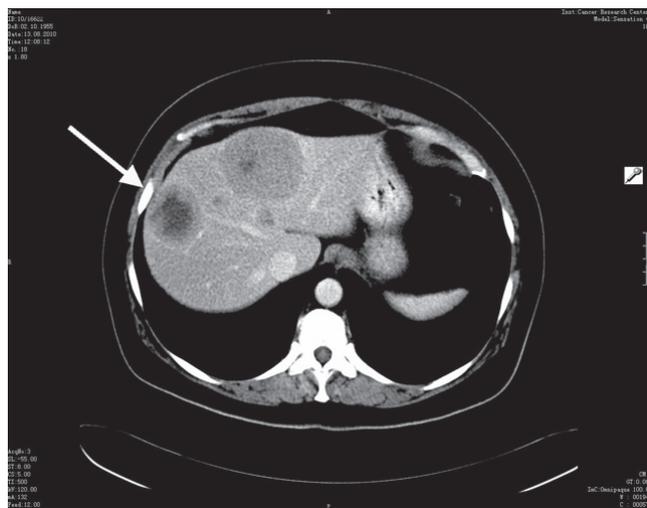


Рис. 2. Множественные метастазы в печени до лечения. Контрольный очаг № 2 на срезе с наибольшими размерами обозначен стрелкой

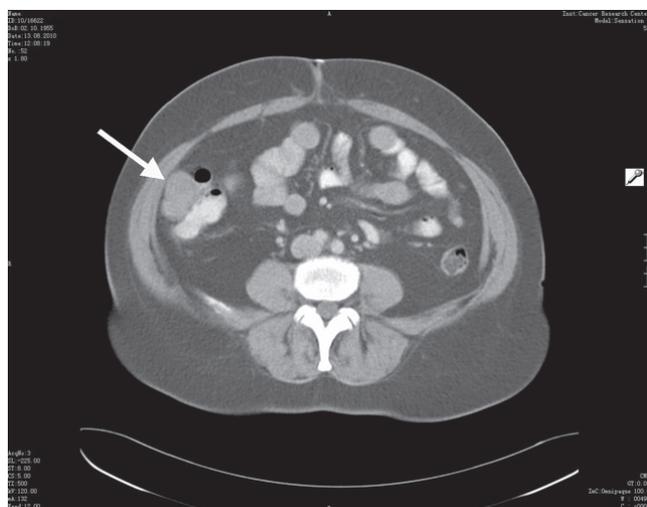


Рис. 3. Метастаз по брюшине до лечения (контрольный очаг № 3) обозначен стрелкой

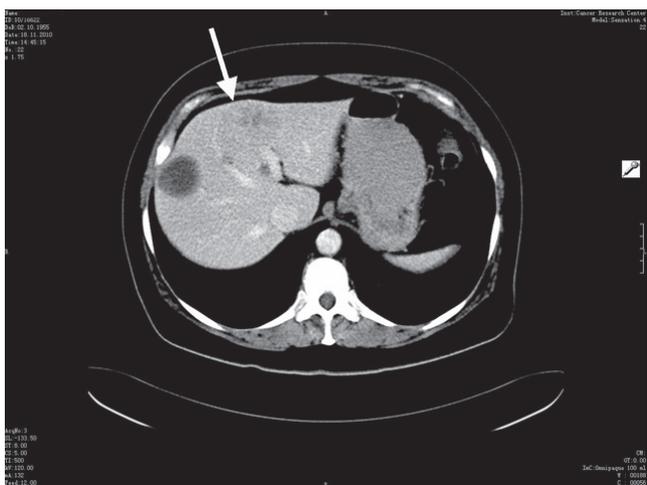


Рис. 4. Контрольный очаг № 1 через 3 мес лечения иматинибом (обозначен стрелкой)

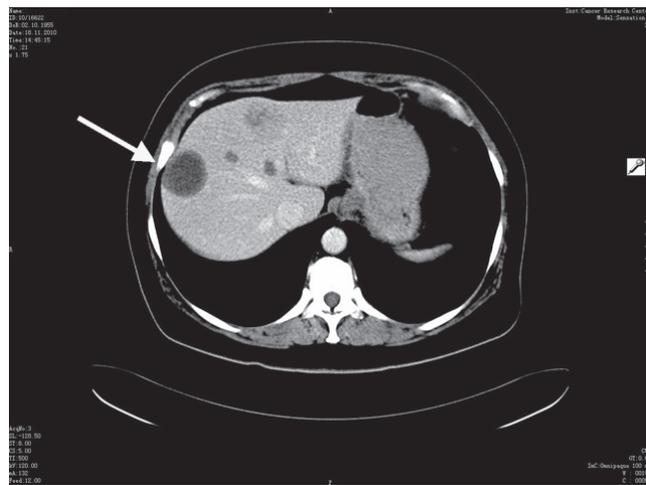


Рис. 5. Контрольный очаг № 2 через 3 мес лечения иматинибом (обозначен стрелкой). Видна типичная кистозная трансформация очага

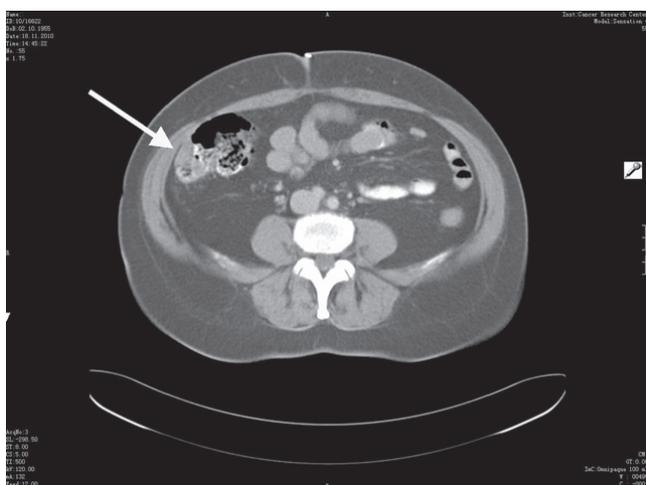


Рис. 6. Контрольный очаг № 3 через 3 мес лечения иматинибом (обозначен стрелкой)

любого из заданных параметров по Choi (10% для суммы максимальных размеров, 15% для средней плотности) и уменьшение суммы максимальных размеров метастазов на 10% по Le Cesne.

Данные эффективности лечения в соответствии с различными критериями оценки показаны в табл. 1–3.

При стандартной оценке по критериям RECIST, принятого в 2009 году, объективный эффект отмечен лишь через 12 мес лечения: сумма наибольших поперечных размеров очагов уменьшилась до 70%, что соответствовало частичной регрессии опухоли. Объективный эффект по критериям Choi зафиксирован уже через 3 мес: сумма наибольших размеров уменьшилась на 27% при достаточных 10%. Средняя плотность очагов через 3 мес также снизилась, но критериям объективного эффекта стала соответствовать через 6 мес – снижение на 21% при необходимых 15%. В целом объективный эффект по

Таблица 1. Эффективность лечения по RECIST

Время исследования	Очаг № 1 (см)	Очаг № 2 (см)	Очаг № 3 (см)	Сумма, см (%)	Эффект
До лечения	7,0	5,2	3,5	15,7 (100)	–
3 мес	5,5	4,0	2,0	11,5 (73)	СБ
6 мес	5,5	4,0	2,0	11,5 (73)	СБ
9 мес	5,5	4,0	2,0	11,5 (73)	СБ
12 мес	5,0	4,0	2,0	11,0 (70)	ЧР
15 мес	5,0	3,5	2,0	10,5 (67)	ЧР

СБ – стабилизация болезни; ЧР – частичная регрессия.

Таблица 2. Эффективность лечения по Choi

Время исследования	Очаг № 1 (см)	Очаг № 2 (см)	Очаг № 3 (см)	Сумма, см (%)	Эффект (см)	Очаг № 1 (НУ)	Очаг № 2 (НУ)	Очаг № 3 (НУ)	Среднее, НУ (%)	Эффект (НУ)	Общий эффект
До лечения	7,0	5,2	3,5	15,7 (100)	–	60	50	65	58 (100)	–	–
3 мес	5,5	4,0	2,0	11,5 (73)	ЧР	73	20	60	51 (87)	СБ	ЧР
6 мес	5,0	4,0	2,0	11,5 (73)	ЧР	70	10	60	46 (79)	ЧР	ЧР

СБ – стабилизация болезни; ЧР – частичная регрессия.

Таблица 3. Эффективность лечения по Le Cesne

Время исследования	Очаг № 1 (см)	Очаг № 2 (см)	Очаг № 3 (см)	Сумма, см (%)	Эффект
До лечения	7,0	5,2	3,5	15,7 (100)	–
3 мес	5,5	4,0	2,0	11,5 (73)	ОЭ
6 мес	5,5	4,0	2,0	11,5 (73)	ОЭ

ОЭ – объективный эффект.

критериям Choi был получен через 3 мес, так как первым наступило уменьшение суммы размеров. Объективный эффект по Le Cesne зафиксирован также через 3 мес: уменьшение суммы наибольших размеров на 10%.

Пациентка получает лечение иматинибом до настоящего времени. Общая длительность лечения уже составила 34 месяца, что соответствует прогнозу, выставленному на основании достигнутого раннего эффекта.

Заключение. ПЭТ является ранним маркером опухолевой эффективности гливека при GIST. В рутинной клинической практике ранняя оценка эффективности может проводиться с помощью модифицированных критериев, предложенных Choi и соавторами. В соответствии с данными критериями эффективность лечения может быть оценена уже через 2 мес. Для достижения частичной регрессии достаточно уменьшения размеров опухоли на 10% или 15% уменьшения КТ плотности, что отражает метаболический эффект по

ПЭТ. Модифицированные Le Cesne и соавторами критерии RECIST также могут использоваться: до 6 мес критерии эффективности лечения совпадают с критериями Choi (оцениваются только размеры), после 6 мес достаточно отсутствия прогрессирования болезни.

С нашей точки зрения, для определения эффективной группы лечения следует сначала оценить изменение размеров опухоли. Если сумма размеров опухоли уменьшилась на 10%, нет необходимости в специальном подсчете КТ плотности опухолевых очагов; если не уменьшилась – необходим подсчет изменения плотности опухолевых узлов. Объективный эффект считается достигнутым или по уменьшению размеров, или по уменьшению плотности, что отмечено первым. Кроме того, дополнительные параметры субъективной оценки, отражающие особенности прогрессирования GIST, должны учитываться при каждой КТ оценке эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981, v. 47, p. 207-214.
2. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, v. 92, p. 205-216.
3. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009, v. 45, p. 228-247.
4. Van den Abbeele A., Badawi R., Clich J. et al. 18F-FDG-PET predicts response to imatinib mesylate (Gleevec) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002, 21a, 403a (abstr. 1610).
5. Choi H., Charnsangavej C., de Castro Faria S. et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am. J. of Roentgenol.* 2004, v. 183, p. 1619-1628.
6. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. et al. Correlation of computer 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, v. 25 (13), p. 1753-1759.
7. Le Cesne A., Van Glabbeke M., Verweij J. et al. Absence of progression as assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.21.3330.

Статья поступила 20.06.2013 г., принята к печати 30.07.2013 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

EFFICACY EVALUATION OF TARGETED THERAPY IN PATIENT WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

Meshcheryakov A.A., Tsymzhitova N.T., Filonenko D.A., Medvedeva B.M.
FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: gastrointestinal stromal tumors, GIST, response evaluation criteria

An evaluation of efficacy of Gleevec in gastrointestinal stromal tumor is under discussion. Standard RECIST criteria underestimate the tumor response in contrast with highly sensitive PET evaluation. Proposed criteria modifications offer CT response evaluation.

We demonstrated a difference between response criteria presenting a clinical case.