

18F-ПЕТ/КТ в моніторингу терапевтичної пухлинної відповіді при застосуванні імунотерапії

П.О. Король^{1,2}, М.М. Ткаченко¹
О.В. Щербіна¹

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця¹, м. Київ
Київська міська клінічна лікарня
№ 12², м. Київ
Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика³, м. Київ

Імунологічні контрольні точки та інгібітори

Поряд із застосуванням хірургічної, променевої, хіміотерапії та молекулярно цільованої терапії набуває актуальності імунотерапія, як важливий прогрес у лікуванні раку. Імунотерапія радикально відрізняється від терапевтичних заходів, що направлені на реактивацію імунної системи з метою розпізнавання та лікування злоякісних клітин [33]. Ця стратегія ґрунтується на доказах того, що розвиток раку забезпечується шляхом регуляції та експлуатації ізольованих фізіологічних шляхів [42].

В онкологічній практиці широко вивчаються шляхи використання імуномодуючих моноклональних антитіл, які безпосередньо посилюють функцію компонентів протипухлинної імунної відповіді – Т-клітин, або блоку імунологічних контрольних точок, які інакше обмежують ефективний протипухлинний імунітет. Основним імунотерапевтичним підходом, що застосовується у клінічній практиці, є блокування імунних контрольних точок. Загалом, два найбільш ефективних сектори імунотерапії, що виділені окремо або в комбінації, спрямовані на цитотоксичний зв'язаний з асоційованим Т-лімфоцитом протеїн 4 (CTLA-4) або програмувальний клітинний білок 1 (PD1) або PD1/програмувальний білок ліганду 1 (PD1 / PD-L1), що є регенеративними регуляторами Т-клітинного імунітету. CTLA-4 нашаровується на поверхню регуляторних Т-клітин і взаємодіє з рецепторами В7, що виявлені на клітинах, які представляють антиген, та призводить до зниження регуляції будь-якої додаткової активації Т-клітин та розширення імунної відповіді [31]. Тому CTLA-4 індукується в Т-клітині під час початкової реакції з антигеном та регулює амплітуду ранніх стадій активації Т-клітин [35].

PD1 – добре вивчена імунна контрольна молекула, яка є трансмембранним глікопротеїном, ін-

дукованим на різних імунних клітинах [5]. PD-L1 і PD-L2, ліганди для PD1 мають чіткі закономірності відображення і можуть бути індуковані або конститутивно представлені на масиві клітин, в тому числі і пухлинних. PD-L1 виражений на лейкоцитах, негематопоетичних клітинах, його можна індукувати на паренхіматозних клітинах за допомогою запальних цитокінів (IFN- γ) або пухлиногенних сигнальних шляхів. У звичайних налаштуваннях PD-L1 індукується на низьких рівнях. Однак багато видів злоякісних пухлин показують підвищений рівень експресії молекули. PD-L2 в першу чергу відображується на дендритних клітинах і моноцитах, але може бути індукований в широкому спектрі інших імунних та неімунних клітин, залежно від місцевого мікросередовища. При залученні одного з його лігандів, PD1 інгібує кінази, які беруть участь у активації Т-клітин. Оскільки зв'язування PD1/PD-L1 інгібує позитивну сигналізацію, опосередковану рецепторами Т, основна роль шляху PD1 – відсутність в початковій клітині Т-активації, а скоріше, регулювання цитотоксичних реакцій у тканинах ефекторними Т-клітинами, що визначають присутність антигену у периферичних тканинах [35]. PD1 має вищу зв'язувальну спорідненість до PD-L2, ніж для PD-L1, і ця різниця може бути відповідальною за диференціальні внески цих лігандів, що спрямовані на імунні реакції [6]. Ця біологічна дисрегуляція експресії CTLA-4 та PD1/PD-L1 відіграє ключову роль у відсутності імунітету пухлини і стає підставою для застосування ефективних терапевтичних заходів. Блокада CTLA-4 дозволяє активізувати і розповсюджувати більше клонів Т-клітин і зменшувати Тreg-опосередковану імуносупресію. PD1/PD-L1 шляхом блокування відновлюють активність протипухлинних Т-клітин.

Показано, що інгібітор CTLA-4 (іпілімумаб) підвищує виживаність у пацієнтів із меланомами.

Інгібітори PD1/PD-L1 (першими перевіреними агентами були пембролизумаб і ніволумаб) підвищують рівень виживання серед пацієнтів з різними типами пухлин, включаючи меланому, пухлини легень, голови і шиї, раку сечового міхура. Як правило, ці препарати вводять внутрішньовенно через кожні 2-3 тижні, і, як доведено, вони зумовлюють тривалу повну терапевтичну відповідь у змінній, але невеликій частці пацієнтів. Хворі з пухлинами або імунними клітинами, що експресують PD-L1, мають значно кращий прогноз після лікування PD1/PD-L1 інгібіторами, хоча PD1-негативні пацієнти також продемонстрували ефективну терапевтичну відповідь. Інші комбіновані стратегії досліджуються разом із проведенням стандартної хіміотерапії та лікування антиангіогенними препаратами. Терапевтичні комбінації також можуть включати інші імунотерапевтичні агенти, такі як інгібітори LAG3 та агоністи OX40. В локальних додаткових налаштуваннях застосовують лікування в комбінації PD1/PD-L1. Показано, що інгібітори PD-L1 є доцільними у пацієнтів з різними типами пухлин. Оскільки випромінювання викликає вивільнення неоантигенів, ефективним є застосування радіонуклідної терапії та імунних інгібіторів [47].

Імунні побічні ефекти

Після реактивації імунної системи імунотерапія призводить до виникнення нових профілів токсичності, викликаних імунними побічними ефектами (іРАЕ). іРАЕ можуть виникати в режимі реального часу та охоплювати багато органів та систем, чим відрізняються від побічних ефектів, що виникають від цитотоксичних препаратів [45]. Існує велика кількість іРАЕ, що уражає ендокринну та шлунково-кишкову систему, викликає виникнення пневмонітів, артритів і міалгій. Схема іРАЕ відрізняється завдяки класу інверторів контрольної точки імунної відповіді і може бути керованою за рахунок різних закономірностей активації імунних клітин, що можуть індукуватись з різними класами імунної терапії [45]. Швидка ідентифікація цих іРАЕ та ініціювання системної імуносупресії, наприклад, з кортикоїдами [23, 25], є прогностично ефективним чинником в контексті ефективності результатів імунотерапії.

Псевдопрогресія і гіперпрогресія

Слід зазначити, що незважаючи на те, що терапевтична відповідь на хіміотерапію зазвичай виникає рано, вона може бути затриманою. Також відповідь може передувати очевидному прогресуванню захворювання, що ретроспективно вважається псевдопрогресією. Ці моделі терапевтичної

відповіді зазвичай були зареєстровані у хворих на меланому, які отримували анти-СЛТА4 агенти, причому приблизно у 15 % пацієнтів спостерігалась псевдопрогресія [20]. Помилкова псевдопрогресія значно рідше реєструвалась у всіх інших типах пухлин (менше 3 %), особливо з використанням анти-PD1/PD-L1 агентів. Хворим, клінічний стан яких не поліпшується і спостерігається прогресування захворювання, слід припинити імунотерапію. Ризик продовження лікування за межі прогресування захворювання полягає в тому, що воно може перешкоджати початку нової терапевтичної лінії, коли прогресія підтверджується через клінічне погіршення. В літературі повідомляється про випадки гіперпрогресії, яке визначається як прискорення кінетики зростання пухлини [21, 22]. Деякі позитивні клінічні проби III фази виявляли гіршу загальну виживаність у пацієнтів, які отримували інгібітори імунної контрольної точки, ніж у контрольних пацієнтів протягом перших кількох місяців, що є підтвердженням явища гіперпрогресії [12, 34]. Ретроспективні дослідження показали, що у значній кількості пацієнтів після проведення імунотерапії збільшувався обсяг пухлини у порівнянні із попереднім лікуванням. Хоча ці дослідження не мали контрольної групи спостереження, вони вказували на те, що імунотерапія може бути шкідливою для деяких хворих на рак [21, 22, 40]. Разом з пошуком надійних біомаркерів гіперпрогресії, важливо пам'ятати про необхідність своєчасного переривання імунотерапії на ранніх етапах лікування у випадках підозри на гіперпрогресію. На рис. 1 та рис. 2 показані випадки гіперпрогресії та псевдопрогресії, що були виявлені за допомогою 18F-фтордизоксиглюкоза позитронно-емісійної томографії (18F-ФДГ-ПЕТ).

Поточні методи оцінки відповіді на КТ (іrRECIST та іRECIST)

Модифікація існуючих термінологічних визначень терапевтичної відповіді на основі морфологічних методів візуалізації із застосуванням критеріїв оцінки відповіді пухлин (RECIST) в значній мірі була зумовлена спостереженням псевдопрогресії в підгрупі пацієнтів, які отримували іпілумаб. Наразі є дві різні модифікації, відомі як іrRECIST і іRECIST [28]. По суті, іRECIST є новою категорією непідтвердженої прогресії, яка має бути прогресуючою для подальшої успішної сцинтиграфічної верифікації. Процедура оцінки терапевтичної відповіді може включати в себе ідентифікацію нових ушкоджень, які необхідно класифікувати без застосування принципів RECIST, але які не входять до

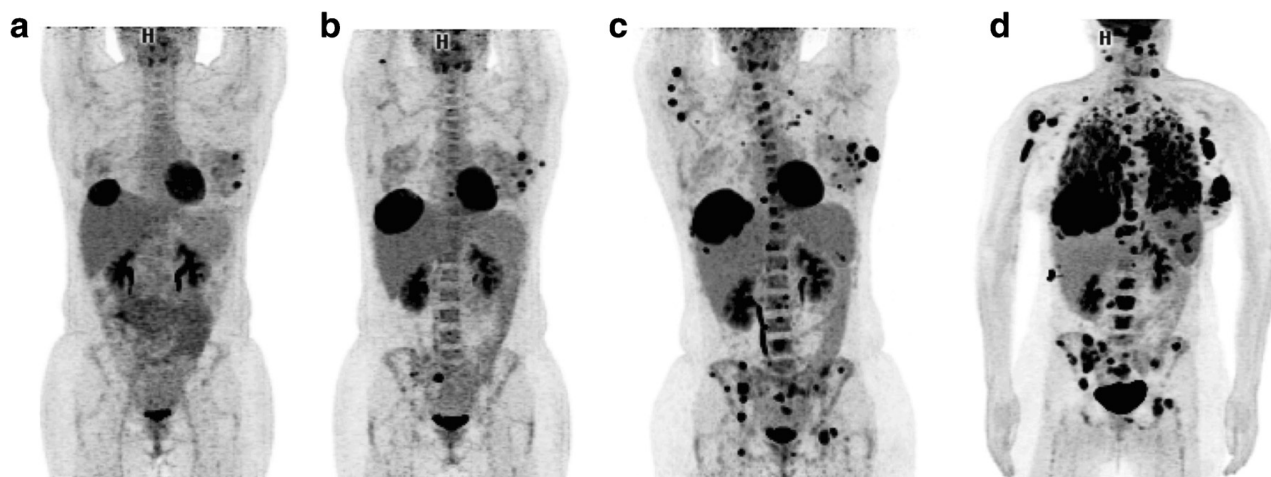


Рис.1. ^{18}F -ФДГ-ПЕТ у пацієнта на меланому, що лікувався Ніволумабом з метастазами в молочну залозу та печінку. метастази, які лікувалися ниволумабом; а) Базове сканування. б) Раннє сканування після двох циклів Ніволумабу візуалізує прогресування пухлинного процесу в молочній залозі і печінці, а також виявлення метастазів в кістках. в) Сканування після шести циклів Ніволумабу підтверджує висновки про прогресування патологічного процесу. д) Гіперпрогресія під час імунотерапії.

переліку таргетних уражень, верифікованих під час базової оцінки. Згідно даного критерію, у випадках, якщо пацієнт є клінічно стабільним, імунотерапію слід продовжувати.

Еволюція метаболічного та комбінованого критеріїв імунотерапевтичної відповіді

Перші ПЕТ-критерії метаболічної відповіді при імунотерапії солідних пухлин було запропоновано Європейською організацією з досліджен-

ня та лікування раку (EORTC) в 1999 році [30]. Виходячи з цих критеріїв, повною метаболічною відповіддю (ПМВ) є стан при якому вогнище пухлинного ураження не візуалізуються на тлі сусідньої фонові активності [1, 2]. Прогресивне метаболічне ураження (ПМУ) визначається за умов коли величина максимального стандартизованого накопичення ($\text{VCH}_{\text{макс}}$) збільшується більш ніж на 25 % ($\text{VCH}_{\text{макс}} \geq 25\%$) від початково-

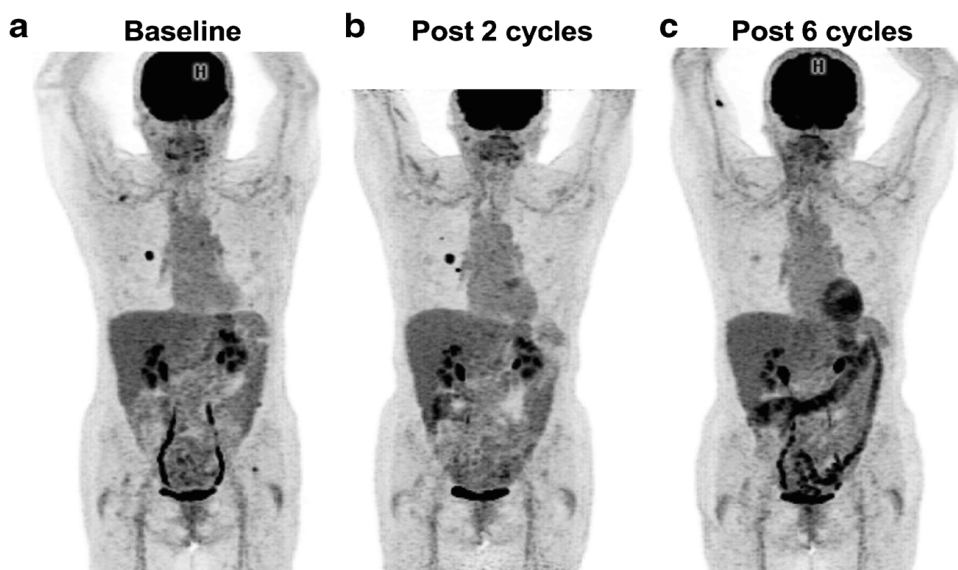


Рис. 2. ^{18}F -ФДГ-ПЕТ у пацієнта із меланомою, що лікувався Ніволумабом з метастазами у легені. а) Базові сканування. б) Раннє сканування після двох циклів Ніволумабу візуалізує два нових вогнища гіперфіксації РФП у легенях. в) Сканування після шести циклів Ніволумабу показує повну метаболічну реакцію. Прогресію, що спостерігалась після двох циклів Ніволумабу, визначено як псевдопрогресію.

го значення або при виявленні нових метастатичних вогнищ ураження. Критерії EORTC не вказують на кількість пошкоджень, що підлягають вимірюванню, або мінімальні параметри $VCH_{\text{макс}}$ пухлинного вогнища, а, скоріше, відносяться до фонові активності для визначення ПМВ. Часткова метаболічна відповідь (ЧМВ) визначається як зменшення $VCH_{\text{макс}}$ нижче 25 % після одного або кількох циклів хіміотерапії. Стабільне метаболічне ураження вважається терапевтичною відповіддю, яку не можна класифікувати в жодній із інших категорій. Критерії EORTC були першими, які застосовувались як для оцінки визначення терапевтичної відповіді солідних пухлин, так і для імунотерапевтичної відповіді [38].

У 2009 році, через 10 років після введення перших критеріїв терапевтичної відповіді за допомогою ПЕТ-візуалізації, було запропоновано критерії відповіді ПЕТ для солідних пухлин (PERCIST) [17]. Вони досить схожі на критерії EORTC, а отже, і параметри оцінки терапевтичної відповіді за даними PERCIST виявились подібними з параметрами, що було визначено за допомогою критеріїв EORTC. Основними нововведеннями PERCIST стало застосування VCH , що розраховано по м'язовій масі тіла ($VCH(m)$), для оцінки та ідентифікації $VCH(m)$ мінімальної пухлини. За допомогою даних критеріїв вперше було запроваджено концепцію піку $VCH(m)$ у зоні найвищого поглинання РФП в пухлині, яка може вимірюватись в сферичній ділянці діаметром 1,2 см (1 см³ обсягу) [17].

Групою авторів в метааналізі було детально проаналізовано застосування PERCIST критеріїв при імунотерапевтичній відповіді [32]. У спробі знайти ідеальну відповідність між морфологічними та метаболічними реакціями інші науковці [37] оцінювали різні параметри (наприклад, RECIST 1.1, irRC, PERCIST та EORTC) у невеликій когорті з 20 пацієнтів із розвиненою меланомою, що отримували Іпіліумаб (n = 17) або Ніволумаб (n = 3). Цей дисбаланс у застосуванні агентів тривалої терапії певним чином обмежує глікологічність цих критеріїв, оскільки автори виявили псевдопрогресію, що була визначена при застосуванні Іпіліумабу або анти-PD1/PD-L1 агентів. Когорту було проспективно досліджено через 18-21 днів та 4 місяці після початку лікування з метою визначення найкращої комбінації для оцінки імунотерапевтичної відповіді. Поєднання морфологічних та метаболічних критеріїв призвело до оптимізації показників діагностичної інформативності, а саме, точності – 95%, чутли-

вості – 100 %, специфічності – 93 % [37]. Один з найцікавіших аспектів цього дослідження полягав у впровадженні показника клінічної користі (КК) для визначення імунотерапевтичної відповіді. Зокрема ця класифікація застосовувалась до пацієнтів з повною відповіддю (ПВ) або частковою відповіддю (ЧВ), відповідно до морфологічних критеріїв, а також для всіх пацієнтів із стабілізацією захворювання (СЗ) із зниженням $VCH(m)$ більше ніж на 15,5% [3, 43].

PERCIMT (критерії імунотерапевтичної відповіді за допомогою ПЕТ-оцінки) класифікують релевантність абсолютної кількості нових уражень за допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ-візуалізації та його прогностичну роль у моніторинзі метаболічних змін, що відбуваються після призначення курсу терапії Іпіліумабом. Зокрема, автори розподілили пацієнтів відповідно до КК від лікування (ПВ/ЧВ та СЗ) або відсутності КК від лікування, тобто прогресування хвороби: візуалізація чотирьох або більше нових вогнищ ураження розміром менше ніж 1 см в функціональному діаметрі; визначення трьох або більше нових осередків ураження розміром більше ніж 1 см у функціональному діаметрі; дві нові ділянки ураження розміром більше ніж 1,5 см у функціональному діаметрі.

У всіх випадках за функціональний діаметр приймався діаметр ураження, що вимірювався в сантиметрах на основі оцінки ПЕТ/КТ візуалізації. У когорті з 20 пацієнтів із розвиненою меланомою, які отримували Іпіліумаб або Ніволумаб [37] та мали терапевтичну відповідь, цей критерій оцінювався за допомогою ПЕТ/КТ-візуалізації на ранньому (21-18 днів) та пізньому (4 місяці) етапах після початку терапії. Ранню оцінку проводили за критеріями PERCIST та EORTC. За результатами аналізу виявлено показники субоптимальної точності – 70 % і 65 %, відповідно на ранньому та пізньому етапах.

Застосування 18F-ФДГ- ПЕТ для оцінки терапевтичної відповіді на імунотерапію.

З огляду на основний вплив, який має імунотерапія при лікуванні метастатичної меланоми, науковцями було зроблено перший звіт стосовно оцінки метаболічних реакцій після двох циклів Іпіліумабу у 22 пацієнтів з меланомою [38]. У цьому метааналізі було використано критерії EORTC для оцінки терапевтичної відповіді та показано, що за допомогою ранньої ПЕТ-візуалізації (після двох циклів імунотерапії) отримано пізню імунотерапевтичну відповідь у пацієнтів з ПМВ та ПМУ. Автори спо-

стерігали появу нових осередків уражень, що умовно визначали як прогресування захворювання. Згодом іншою групою дослідників [39] виявлено роль залишкової метаболічної активності за допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ у пацієнтів з метастатичною меланомою, що мала тривалу реакцію на імунотерапію анти-PD1-агентами (наприклад, Пембролізумабом і Ніволумабом) (рис. 3). Для оцінки імунотерапевтичної відповіді за допомогою ПЕТ-візуалізації, визначення критеріїв метаболізму не застосовувалось, а було використано візуальну оцінку та якісний аналіз даних шляхом порівняння тканинних фонових параметрів. У цілому, було проаналізовано 27 пацієнтів, з яких у 15 (56 %) хворих діагностовано позитивний результат при застосуванні 18F-ФДГ-ПЕТ візуалізації. В той же час, за даними біопсії, меланому було верифіковано у восьми пацієнтів (62 %). У 12 хворих при застосуванні 18F-ФДГ-ПЕТ спостерігався негативний результат, у 6 – залишкові явища за даними КТ, у 5 пацієнтів було припинено лікування, але жоден з цих пацієнтів не мав рецидиву протягом 6-10 місяців спостереження. Таким чином, у 43 % пацієнтів із залишковими явищами, визначеними за допомогою КТ-критеріїв (ЧВ або С3), спостерігали негативні результати 18F-ФДГ-ПЕТ візуалізації.

Іноді, метаболічно активні ураження у пацієнтів з показником КК при імунотерапії в дов-

гостроковій перспективі можуть мати позитивні результати при 18F-ФДГ-ПЕТ, які можна вважати наслідком імунної клітинної інфільтрації. В більш пізніх дослідженнях, в тому числі у 20 пацієнтів із розвинутою меланомою, які отримували Іпілімуаб, або Ніволумаб [37], було проаналізовано імунотерапевтичну відповідь на ранньому (через 21-18 днів) та пізньому (4 місяці) етапі після початку лікування. Різні морфологічні (RECIST, irRC) та метаболічні критерії (PERCIST та EORTC) було прямо порівняно з метою визначення найкращої комбінації для оцінки реакції на імунотерапію інгібіторами контрольних точок. Ще одне недавнє перспективне дослідження проведено 41 пацієнтам з метастатичною меланомою, що лікувалися Іпілімуабом [3], шляхом 18F-ФДГ-ПЕТ аналізу одразу після закінчення терапії та через 3 місяці після прийому препарату.

Розрахункові показники VCH_{\max} та $VCH_{\text{середн}}$ протягом курсу імунотерапії не корелювали з клінічною відповіддю (t-тест, $p = 0,06$ і $0,05$, відповідно), тоді як кількість нових ушкоджень дозволило визначити прогресування пухлинного процесу, покращення ідентифікації пацієнтів та результатів аналізу КК (тест Вілкоксона, $p < 0,0001$). Більше того, було визначено оптимальні відрізки точок від загальної кількості нових уражень на основі їх функціонального діаметру (вимірюваного діаметра на спланованих зобра-

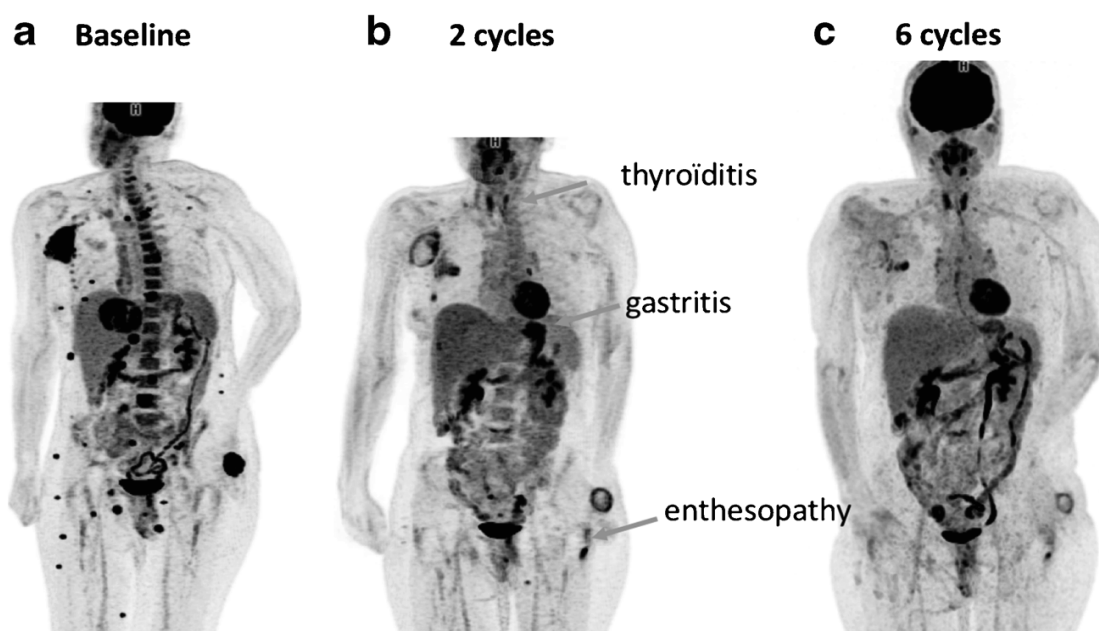


Рис. 3. 18F-ФДГ-ПЕТ пацієнта на меланому з множинними метастазами (в лімфатичні вузли, кістки скелету, м'які тканини, печінку) при базовому скануванні (а), після двох (б) та шести циклів (с) лікування Ніволумабом.

женнях ПЕТ/КТ). Об'єднавши всі доступні дані, авторами було запропоновано PERCIMT критерії. Група вчених з Гейдельберга в тій же когорті хворих досліджувала застосовність PERCIMT при проміжній оцінці після двох циклів імунотерапії та порівнювала результати з тими, що отримано за допомогою критеріїв EORTC [43]. PERCIMT показав значно вищі показники чутливості, ніж критерії EORTC у прогнозуванні КК (93,6 % проти 64,5 %, відповідно; $p = 0,004$), але при аналізі результатів не спостерігалось покращення показників специфічності (70,0 % проти 90,0 %, $p = 0,5$). Перевага нових запропонованих критеріїв терапевтичної відповіді, таким чином, є сумнівною через обмежену кількість пацієнтів, за рахунок яких розроблено PERCIMT ($n = 41$). За допомогою критеріїв EORTC краще ідентифікувати пацієнтів, які не реагують на лікування Іпіліумабом, ніж за критеріями PERCIMT, хоча різниця в специфічності не є вірогідною [11, 13, 19, 32].

У нещодавньому дослідженні проаналізовано імунотерапевтичну відповідь у 24 пацієнтів на недрібноклітинний рак легень (НДРЛ) [32], які отримували Ніволумаб. Спостереження здійснювали за допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ візуалізації в базовому режимі та через 1 місяць після початку лікування. Імунотерапевтичну відповідь визначали шляхом застосування морфологічних RECIST критеріїв, а також розрахунку параметру $VCH_{\text{макс}}$, об'єму метаболізму пухлини (ОМП) та загального гліколізу (ЗГ). Значення ПЕТ-візуалізації у прогнозуванні ЧВ та прогресування хвороби було значно вищим, ніж КТ дослідження.

У дослідженні, присвяченому застосуванню Аденозоліумабу анти-PD-L1, при лікуванні НДРЛ було оцінено потенціал 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ для оцінки імунотерапевтичної відповіді. За допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ було проаналізовано 103 пацієнти, одразу після терапії та через 6 тижнів після лікування. Враховуючи критерії EORTC, у пацієнтів було досягнуто більш високу об'єктивну частоту терапевтичної відповіді шляхом КТ дослідження, ніж при метаболічній ПЕТ-візуалізації (17/23, 73,9 % проти 5/80, 6,3 %). Псевдопрогресію було виявлено лише у двох пацієнтів [41].

Ще один важливий аспект, який слід врахувати, особливо під час аналізу результатів, полягає в тому, що 18F-ФДГ-ПЕТ може надавати корисну інформацію щодо тематичного стану мікросередовища пухлини. У пацієнтів з

НДРЛ шляхом застосування ПЕТ виявлено статистично значущий зв'язок між параметрами метаболізму пухлини та експресією PD1/PD-L1, разом із наявністю інфільтративних лімфоцитів CD8 ++ у пухлинних зразках [8, 41].

Наявність імунного інфільтрату є ефективним предиктором реакції на імунотерапію. Ряд наукових досліджень показали, що пацієнти мають значно вищу експресію CD8 + TIL, а також PD1 і PD-L1 клітин перед лікуванням, ніж хворі з прогресуванням пухлинного процесу [27, 36]. Іншими авторами [29] було встановлено, що у пацієнтів з КК та більшою тривалістю безрецидивної виживаності після лікування Ніволумабом, спостерігали експресію комплексу CD8 + лімфоцити з низькою експресією PD1, тоді як співвідношення PD1-CD8 було прогностичним фактором одномірного та багатовимірного аналізу. Показано [19], що у майже всіх пацієнтів, у яких спотережено швидке прогресування захворювання після 8 тижнів імунотерапії шляхом ПЕТ-візуалізації, параметри $VCH_{\text{макс}}$ були нижчими за 17,1, $VCH_{\text{середн.}}$ нижчими за 8,3.

Очевидно, що низька специфічність та, навпаки, висока чутливість цих параметрів пояснюється тим, що реакція на імунотерапію залежить від багатьох чинників. Зображення та метаболічні дані проаналізовано візуально, а також за допомогою певних алгоритмів [15]. Як наслідок, метаболічна характеристика пухлини та її середовища на початковому етапі може бути частиною широкого діапазону прогностичних факторів реакції на імунотерапію [7].

18F-ФДГ-ПЕТ-візуалізація разом з конвексною контрасною КТ повинна здійснюватись перед початком імунотерапії. Метаболічна інформація, отримана в цей час, дозволяє проводити адекватну та належну оцінку ступеня захворюваності на початковому етапі. Сканування слід повторювати при перивному аналізі імунотерапевтичної відповіді, яка при більшості типів раку ініціюється приблизно через 8 або 9 тижнів після початку імунотерапії, тобто після двох-трьох циклів лікування. Наступне проведення 18F-ФДГ-ПЕТ рекомендовано наприкінці здійснення імунотерапії – перед припиненням лікування.

Оцінка імунотерапевтичної відповіді

Оцінка імунотерапевтичної відповіді може бути досить складною, оскільки під час лікування можуть виникати запальні реакції та явища, що пов'язані з високим споживанням глюкози [7]. Це може бути зумовлено псевдопро-

гресією і іАЕ та призводити до неправильного тлумачення зображень 18F-ФДГ-ПЕТ. Однак 18F-ФДГ-ПЕТ-візуалізація може показати динамічну адаптацію імунної відповіді до інгібіторів контрольних точок [26, 48]. Слід зазначити, дослідження у режимі «всього тіла» дозволяє точно локалізувати ірАЕ, що іноді може стати причиною виникнення коліту, пневмоніту, панкреатиту тощо.

Виникнення ірАЕ, а також можливість їх виявлення шляхом ПЕТ-візуалізації, може бути додатковим фактором прогнозування відповіді на імунотерапію, враховуючи докази того, що ірАЕ пов'язані з ефективністю інгібіторів PD1 у пацієнтів з меланомою або НДРЛ [4, 16].

Тим не менш, клініцисти повинні забезпечувати своєчасний клінічний моніторинг, оскільки в окремих випадках може виникати необхідність у медичному втручанні з метою запобігання серйозних ускладнень [2, 44]. Перші негативні ознаки, які можуть виникати при здійсненні імунотерапії та повинні підлягати клінічному моніторингу, це збільшення селезінки та підвищене поглинання РФП в ній, що призводить до інверсії печінково-селезіночного індексу поглинання РФП. Також може спостерігатись затримка РФП в дренажному басейні первинної пухлини. Оскільки кожен орган може бути залученим до імунної інфільтрації, важливо використовувати дані базового сканування не лише для порівняння патологічних змін в контексті поглинання та розподілу РФП, але також для аналізу інтенсивності поглинання РФП, що вважається імунною ознакою деяких процесів, які не діагностуються при базовому дослідженні (наприклад, поглинання в тонкому кишківнику через вживання метформіну тощо).

Залежно від пікових значень параметру VCN критерії відповіді EORTC або PERCIST можна застосовувати для аналізу змін поглинання ФДГ в пухлинних вогнищах. Однак, оскільки моделі реакції на імунотерапію відрізняються від тих, що застосовуються при традиційній хіміотерапії та інших молекулярно-цілеспрямованих методах лікування, першочергову увагу при ПЕТ-моніторингу терапевтичної оцінки слід приділяти пацієнтам, у яких підозрюється прогресування хвороби, особливо протягом перших кількох циклів лікування. Слід звернути увагу на можливість виникнення псевдопрогресії. Пацієнтам з очевидним прогресуванням захворювання слід повідомляти про кількість і локалізацію нових уражень, за винятком пато-

логічних вогнищ, що були викликані імунним інфільтратом. Нещодавнє дослідження показало, що виникнення чотирьох або більше нових ушкоджень розміром меншим ніж 1 см або трьох нових уражень розміром більшим ніж 1 см у функціональному діаметрі, швидше за все, зумовлене прогресуванням пухлинного процесу, а не псевдопрогресією [3].

На додаток до застосування звичайних показників VCN, доречно було б враховувати також показник обсягу метаболічно активної пухлини (ОМАП) до і після лікування, за виключенням поглинання в органах, що уражені імунним інфільтратом. Дійсно, ОМАП можна розглядати як ПЕТ-складову iRECIST, де використовується сума всіх ушкоджень [14]. За нещодавніми даними аналізу параметрів ПЕТ-візуалізації [46] в області канцерології отримано оптимістичні результати щодо прогнозу імунотерапевтичної відповіді на лікування та показники виживаності пацієнтів. На додаток до їхнього потенційного прогностичного значення, параметри неоднорідності 18F-ФДГ-ПЕТ можуть бути ефективно застосовані в диференціальній діагностиці псевдопрогресії та реальної прогресії на тій підставі, що псевдопрогресивні ураження, що зумовлені імунним інфільтратом можуть мати різні схеми неоднорідності [14]. Згідно ініціативам в медичній онкологічній спільноті, для отримання ретроспективних даних з метою вивчення нових концепцій, таких як гіперпрогресія [21, 22, 40], об'єднання даних з різних медичних центрів дозволить зробити значний крок вперед в контексті ідентифікації псевдопрогресії шляхом використання всього спектру кількісних параметрів ПЕТ-візуалізації [10, 18, 24, 44].

Література

1. Король П.А. Роль остеосцинтиграфии в дифференциальной диагностике воспалительных процессов коленных суставов / П.А. Король, М.Н. Ткаченко // *Фундаментальные и прикладные науки сегодня*. – 2014. – Т. 1. – С. 53-55.
2. Ткаченко М.М. Основные остеосцинтиграфические параметры операбельности при эндопротезировании тазобедренных суставов / М.М. Ткаченко, П. О. Король // *Травма*. – 2015. – Т. 16, вип. 3. – С. 53-55.
3. Absolute number of new lesions on (18) F-FDG PET/CT is more predictive of clinical

response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab / H. Anwar, C. Sachpekidis, J. Winkler [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 376-83.

4. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer / K. Haratani, H. Hayashi, Y. Chiba [et al.] // *JAMA Oncol*. – 2018. – Vol. 4. – P. 374-378.

5. Bardhan K. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation / K. Bardhan, T. Anagnostou, V. A. Boussiotis // *Front Immunol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 550.

6. Buchbinder E.I. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition / E. I. Buchbinder, A. Desai // *Am J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 39. – P. 98-106.

7. Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors / S. Rossi, L. Toschi, A. Castello [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 2310-2325.

8. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery / E. Lopci, L. Toschi, F. Grizzi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 1954-1956.

9. Cousin S. Molecular pathways: immune checkpoint antibodies and their toxicities / S. Cousin, A. Italiano // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22. – P. 4550-4555.

10. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies / N. Aide, C. Lasnon, P. Veit-Haibach [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 7-31.

11. Eshghi N. Dynamic adaptation of tumor immune response with nivolumab demonstrated by 18F-FDG PET/CT / N. Eshghi, T. F. Lundeen, P. H. Kuo // *Clin Nucl Med*. – 2018. – Vol. 43. – P. 114-116.

12. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab / F. S. Hodi, W. J. Hwu, R. J. Kefford [et al.] // *Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 1510-1517.

13. FDG-PET in the evaluation of response to nivolumab in recurrent non-small-cell lung cancer / M. Higuchi, Y. Owada, T. Inoue [et al.] // *World J Surg Oncol*. – 2016. – Vol. 14. – P. 238.

14. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy / N. Aide1, R. J. Hicks, C. Le

Tourneau, S. Lheureux [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2019. – Vol. 46. – P. 238-250.

15. Fractal and multifractal analysis of PET/CT images of metastatic melanoma before and after treatment with ipilimumab / C. M. Breki, A. Dimitrakopoulou-Strauss, J. Hassel [et al.] // *EJNMMI Res*. – 2016. – Vol. 6. – P. 61.

16. Friedman C.F. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review / C. F. Friedman, T. A. Proverbs-Singh, M. A. Postow // *JAMA Oncol*. – 2016. – Vol. 2. – P. 1346-1353.

17. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors / R. L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon [et al.] // *J Nucl Med*. – 2009. – Vol. 50(Suppl 1). – P. 122-150.

18. (18)F-FDG PET/CT heterogeneity quantification through textural features in the era of harmonisation programs: a focus on lung cancer / C. Lasnon, M. Majdoub, B. Lavigne [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 2324-2335.

19. Grizzi F. Is it time to change our vision of tumor metabolism prior to immunotherapy? / F. Grizzi, A. Castello, E. Lopci // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 1072-1075.

20. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria / J. D. Wolchok, A. Hoos, S. O'Day [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2009. – Vol. 15. – P. 7412-7420.

21. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma / E. Saada-Bouزيد, C. Defaucheux, A. Karabajakian [et al.] // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28. – P. 1605-1611.

22. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 / S. Champiat, L. Dercle, S. Ammari [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1920-1928.

23. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management / M. H. Geukes Foppen, E. A. Rozeman, S. van Wilpe [et al.] // *ESMO Open*. – 2018. – Vol. 3. – P. 278.

24. Impact of the EARL harmonization program on automatic delineation of metabolic active tumour volumes (MATVs) / C. Lasnon, B. Enilorac, H. Popotte [et al.] // *EJNMMI Res*. – 2017. – Vol. 7. – P. 30.

25. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience / T. Fujii, R. R.

- Colen, M. A. Bilen [et al.] // *Invest New Drugs*. – 2018. – Vol. 36. – P. 638-646.
26. Increased FDG avidity in lymphoid tissue associated with response to combined immune checkpoint blockade / K. K. Tsai, M. H. Pampaloni, C. Hope [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2016. – Vol. 4. – P. 58.
27. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer / Z. D. Horne, R. Jack, Z. T. Gray [et al.] // *J Surg Res*. – 2011. – Vol. 171. – P. 1-5.
28. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics / L. Seymour, J. Bogaerts, A. Perrone [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2017. – Vol. 18. – P. 143-152.
29. Low PD-1 expression in cytotoxic CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes confers an immune-privileged tissue microenvironment in NSCLC with a prognostic and predictive value / G. Mazzaschi, D. Madeddu, A. Falco [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2018. – Vol. 24. – P. 407-419.
30. 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 // H. Young, R. Baum, U. Cremerius [et al.] // *Eur J Cancer*. – 1999. – Vol. 35. – P. 1773-1782.
31. Mellman I. Cancer immunotherapy comes of age / I. Mellman, G. Coukos, G. Dranoff // *Nature*. – 2011. – Vol. 480. – P. 480-489.
32. Metabolic activity by (18)F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC / K. Kaira, T. Higuchi, I. Naruse [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 56-66.
33. Molecularly targeted therapies in cancer: a guide for the nuclear medicine physician / S. Lheureux, C. Denoyelle, P. S. Ohashi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 41-54.
34. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck / R. L. Ferris, G. Jr. Blumenschein, J. Fayette [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 1856-1867.
35. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D. M. Pardoll // *Nat Rev Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 252-264.
36. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance / P. C. Tumeh, C. L. Harview, J. H. Yearley [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 515. – P. 568-571.
37. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma / S. Y. Cho, E. J. Lipson, H. J. Im [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 1421-1428.
38. Predictive value of early 18F-FDG PET/CT studies for treatment response evaluation to ipilimumab in metastatic melanoma: preliminary results of an ongoing study / C. Sachpekidis, L. Larribere, L. Pan [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P. 386-96.
39. Residual FDG-PET metabolic activity in metastatic melanoma patients with prolonged response to anti-PD-1 therapy / B. Y. Kong, A. M. Menzies, C. A. Saunders [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2016. – Vol. 29. – P. 572-577.
40. Sharon E. Can an immune checkpoint inhibitor (sometimes) make things worse? / E. Sharon // *Clin Cancer Res*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1879-1881.
41. Takada K. Metabolic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography / K. Takada, G. Toyokawa, T. Okamoto // *Cancer Med*. – 2017. – Vol. 6. – P. 2552-2561.
42. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities / B. Merelli, D. Massi, L. Cattaneo [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2014. – Vol. 89. – P. 140-165.
43. The role of interim (18)F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma / C. Sachpekidis, H. Anwar, J. Winkler [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P. 386-396.
44. Tkachenko M. The role of three/phase bone scintigraphy in arthroplasty of hip and knee joints of clean/up workers of Chernobyl accident / M. Tkachenko, P. Korol // *Problems of radiation medicine and radiobiology*. – 2017. – Vol. 22. – P. 476-483.
45. Tumour and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review / L. Khoja, D. Day, T. Wei-Wu Chen [et al.] // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28. – P. 2377-385.
46. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis / S. Chicklore, V. Goh, M. Siddique [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2013. – Vol. 40. – P. 133-40.

47. Vanpouille-Box C. Toward precision radiotherapy for use with immune checkpoint blockers / C. Vanpouille-Box, S. C. Formenti, S. Demaria // Clin Cancer Res. – 2018. – Vol. 24. – P. 259-65.

48. Wachsmann J.W. Immune-mediated disease in ipilimumab immunotherapy of melanoma with FDG PET-CT / J. W. Wachsmann, R. Ganti, F. Peng // Acad Radiol. – 2017. – Vol. 24. – P. 111-115.

18F-ПЕТ/КТ В МОНИТОРИНГУ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ПУХЛИННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОТЕРАПІЇ

*П.О. Король, М.М. Ткаченко,
О.В. Щербіна*

В огляді розглянуто питання сучасних напрямків застосування 18F-ПЕТ/КТ візуалізації в моніторингу терапевтичної пухлинної відповіді при застосуванні імунотерапії. Показано, що завдяки застосуванню кількісних параметрів ПЕТ-візуалізації, в області онкології отримано оптимістичні результати щодо прогнозу імунотерапевтичної відповіді на лікування та показники виживання пацієнтів. Параметри неоднорідності 18F-ФДГ-ПЕТ можуть бути ефективно застосовані в диференціальній діагностиці псевдопрогресії та реальної прогресії на тій підставі, що псевдопрогресивні ураження, які зумовлені імунним інфільтратом можуть мати різні схеми неоднорідності. З метою вивчення нових концепцій, таких як гіперпрогресія, об'єднання даних з різних медичних центрів дозволить зробити значний крок вперед в контексті ідентифікації псевдопрогресії, шляхом використання всього спектру кількісних параметрів ПЕТ-візуалізації.

Ключові слова: позитронно-емісійна томографія, імунотерапія, терапевтична пухлинна відповідь.

18F-PET/CT IN MONITORING THERAPEUTIC TUMOR RESPONSE AT IMMUNOTHERAPY

P.A. Korol, M.N. Tkachenko, O.V. Shcherbina

В обзоре рассмотрены вопросы современных направлений применения 18F-ПЭТ / КТ визуализации в мониторинге терапевтического опу-

холевого ответа при применении иммунотерапии. Показано, что благодаря применению количественных параметров ПЭТ-визуализации, в области онкологии получены оптимистичные результаты по прогнозу иммунотерапевтического ответа на лечение и показатели выживаемости пациентов. Параметры неоднородности 18F-ФДГ-ПЭТ могут быть эффективно применены в дифференциальной диагностике псевдопрогрессии и реальной прогрессии на том основании, что псевдопрогрессивные поражения, обусловленные иммунным инфильтратом могут иметь различные схемы неоднородности. С целью изучения новых концепций, таких как гиперпрогрессия, объединение данных из различных медицинских центров позволит сделать значительный шаг вперед в контексте идентификации псевдопрогрессии, путем использования всего спектра количественных параметров ПЭТ-визуализации.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, иммунотерапия, терапевтический опухолевый ответ.

18F-PET/CT IN MONITORING THE THERAPEUTIC TUMOR RESPONSE AT IMMUNOTHERAPY

*P.A. Korol, M.N. Tkachenko,
O.V. Shcherbina*

The review addresses the current trends in the use of 18F-PET / CT imaging in monitoring a therapeutic tumor response when using immunotherapy. It has been shown that, thanks to the use of quantitative parameters of PET imaging, in the field of cancer medicine, optimistic results have been obtained on the prediction of the immunotherapeutic response to treatment and patient survival rates. The 18F-FDG-PET heterogeneity parameters can be effectively applied in the differential diagnosis of pseudoprogression and real progression on the basis that pseudoprogresive lesions caused by immune infiltration can have different heterogeneity patterns. In order to study new concepts, such as hyperprogression, combining data from various medical centers will make a significant step forward in the context of identifying pseudoprogression by using the entire spectrum of PET imaging quantitative parameters.

Key words: positron emission tomography, immunotherapy, therapeutic tumor response.