

ЛЕКЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 618.1-006.04-08-036.8-07

И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова, Н. А. Рубцова, Е. Ю. Московская, К. Б. Пузаков

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИТЕРИЕВ RECIST, GCIG

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена (дир. — акад. РАМН В. И. Чиссов) Минздравсоцразвития России

В представленной публикации обсуждаются унифицированные критерии оценки ответа опухолей репродуктивной системы на лечение (критерии RECIST), на основании которых определяются параметры полного, частичного ответа, стабилизации и прогрессирования. Приведена классификация GCIG-критериев повышения уровня маркера CA125 для больных раком яичников после окончания первичной терапии, по которым можно устанавливать дату прогрессии болезни у пациенток, имеющих изолированный рост уровня маркера в процессе мониторинга без выявления опухолевых очагов.

Ключевые слова: критерии RECIST, GCIG-критерии, CA125

CURRENT APPROACHES TO EVALUATING THE EFFICIENCY OF TREATMENT FOR REPRODUCTIVE TRACT TUMORS BY RECIST OR GCIG CRITERIAI. A. Korneyeva¹, E. G. Novikova¹, N. A. Rubtsova², E. Yu. Moskovskaya¹, K. B. Puzakov²¹Department of Gynecology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute²Department of Radiodiagnosis, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

The present communication discusses unified criteria for assessing the response evaluation criteria in solid tumors (RESIST) that are used to determine complete and partial responses, stabilization, and progression. It gives a classification of gynecological cancer intergroup (GCIG) criteria for elevated CA125 levels in patients with ovarian cancer after termination of primary therapy, which can determine the time of disease progression in patients having isolated growth of the marker during monitoring, without revealing tumor foci.

Key words: RESIST criteria, GCIG criteria, CA125 factors

Противоопухолевое лечение включает в себя лучевую терапию, химиотерапию, оперативное вмешательство как самостоятельные методы, так и их комбинации в различной последовательности. Для оценки эффективности проводимой терапии, а также объективного сравнения полученных результатов в различных клиниках необходима единая терминология.

В конце 70-х годов Международным противораковым союзом (International Union Against Cancer) и ВОЗ (World Health Organization) были введены, а с 1994 г. после многочисленных переработок приняты и используются онкологами всего мира специальные критерии для унифицирования оценки ответа на лечение и определения прогрессии солидных опухолей. Впоследствии они получили название критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [6]. Данная система периодически пересматривается и обновляется специалистами из RECIST на основании данных, получаемых в результате многоцентровых рандомизированных исследований. Оригинальные критерии RECIST 1.0 были опубликованы в феврале 2000 г. В январе 2009 г. произведен пересмотр критериев RECIST, которые получили название RECIST 1.1. В настоящее время большинство клиник использует данные критерии в локальных и кооперированных исследованиях, а также в рутинной практике (полная информация по критериям RECIST представлена на сайте www.recist.com). Таким образом, с помощью этих критериев определяются параметры полного, частичного ответов, стабилизации и прогрессирования болезни.

Для корреспонденции: Корнеева Ирина Александровна — канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологии; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3; e-mail: andavakor@mail.ru.

Оценка объема опухоли

Основу классификации составляет определение размера опухоли с помощью методов лучевой диагностики (рентгенографии, компьютерной томографии — КТ, магнитно-резонансной томографии — МРТ, ультразвукового исследования — УЗИ) и эндоскопических методов.

В Европе, США и Японии для измерения объема опухоли используются только КТ и МРТ, при необходимости — позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ)-КТ. В России ведущие онкологические клиники используют весь спектр диагностической аппаратуры, но в силу экономических причин не все медицинские учреждения имеют возможность рутинного применения таких высокотехнологичных методов лучевой диагностики, как КТ и МРТ. В связи с этим в целях унификации и возможности проведения сравнительного анализа данных, полученных в локальных клинических исследованиях, представляется возможным использование УЗИ для диагностики и мониторинга. Однако общепринятые стандарты требуют внедрения единых критериев для используемого метода оценки, что позволит объективизировать и сравнивать полученные результаты. С этой целью представляется целесообразным пропагандировать и активно использовать критерии RECIST в повседневной практике.

Опухолевые очаги

В соответствии с критериями RECIST опухолевые очаги подразделяются на два типа:

1. *Измеряемые* — объемные образования, выявляемые и составляющие по наибольшему диаметру при шаговом КТ ≥ 20 мм, а при СКТ ≥ 10 мм.

2. *Неизмеряемые* — объемные образования, выявляемые и составляющие по наибольшему диаметру при шаговом КТ < 20 мм, а при СКТ < 10 мм. К неизмеряемым очагам относятся: плеврит, асцит, перикардит, кисты, лимфангит, опухолевое поражение костей.

Первичное измерение опухолевых очагов обязательно проводится не более чем за 1—4 нед до начала лечения.

Для объективизации полученных результатов необходимо, чтобы для оценки эффекта использовался один и тот же метод лучевой диагностики как до, так и после проведения лечения. Результаты, полученные при инструментальной диагностике, всегда приоритетнее данных физикального осмотра.

Физикальный осмотр. Опухолевые очаги, обнаруживаемые при физикальном осмотре, относятся к измеряемым только в случае их поверхностного расположения (пальпируемые лимфатические узлы, опухолевые образования кожи). Такие очаги фиксируются с помощью цветной фотографии с обязательным масштабированием (рядом с очагом укладывается линейка).

Рентгенография. Опухолевые очаги, которые обнаруживаются при рентгенографии органов грудной клетки, могут считаться измеряемыми только в том случае, если они выявляются на фоне легочной паренхимы. Однако, несмотря на информативность этого метода, предпочтительнее для диагностики опухолевых поражений грудной клетки выполнение КТ.

КТ и МРТ. Золотым стандартом онкологической диагностики являются КТ и МРТ. Шаговое КТ и МРТ должны выполняться при толщине среза 10 мм и более. Спиральная КТ выполняется при толщине среза 5 мм. Эти рекомендации относятся к опухолям грудной клетки, брюшной полости и малого таза, тогда как для других локализаций, в частности опухолей головы и шеи, требуются специальные протоколы исследования.

ПЭТ. При создании критериев RECIST 1.0 рекомендаций относительно ПЭТ не было. В RECIST 1.1 рассматривается несколько вариантов градации ответа опухоли на лечение. Если до лечения по результатам ПЭТ не выявлялось опухолевых очагов, а при повторном исследовании констатировано появление новой опухоли, то ответ расценивается как прогрессирование заболевания. Если до лечения ПЭТ не выполнялась, а в настоящий момент визуализируется новый очаг, констатируется прогрессирование заболевания (необходимо выполнение уточняющей КТ, при этом датой прогрессии считается дата выполнения ПЭТ).

УЗИ. Ультрасонография в серой шкале и с использованием доплеровского сканирования в настоящее время является одним из самых распространенных методов лучевой диагностики. Эхография не может использоваться при оценке опухолевых очагов, когда выполняются международные многоцентровые рандомизированные исследования, однако при проведении локальных протоколов, а также для объединения результатов наблюдений из разных клиник и унификации критериев оценки возможно его применение. УЗИ является “операторзависимым” методом (субъективным), что не всегда позволяет провести измерение опухолевого очага в одних и тех же проекциях перед началом лечения, в мониторинге или при контрольном исследовании.

Ультрасонография обладает рядом преимуществ: простотой, объективностью, быстрой исследования, безвредностью для пациентки и врача, атравматичностью, возможностью многократного применения не только в госпитальных, но и в амбулаторных условиях. Сонография позволяет вычислить объем опухолевых очагов с жидкостным содержанием (асцит, плеврит).

Лапароскопическое исследование. Ценность этого метода обусловлена возможностью визуальной оценки состояния органов брюшной полости и малого таза. С помощью оптической системы можно точно определить наличие опухолевого очага, уточнить его локализацию, связь с другими органами. Лапароскопия незаменима в оценке распространенности опухолевого процесса и морфологической верификации (перед началом лечения), для которой могут быть осуществлены забор перитонеальной жидкости, получение смывов с поверхности брюшины, мазков с капсулы опухоли и биоптатов с подозрительных участков брюшины. Использование этого метода исключительно для объективной оценки ответа опухоли на терапию не получило широкого распространения. Это связано с определенными техническими сложностями, инвазивностью, невозможностью частого повторения в сравнении с методами лучевой диагностики и относительными противопоказаниями к его выполнению — наличием в анамнезе чревосечений (спасечный процесс ограничивает возможности проведения полноценной ревизии внутренних органов).

Опухолевые маркеры. Для оценки ответа опухоли на лечение и констатации прогрессирования заболевания опухолевые маркеры не могут использоваться как единственный метод диагностики при всех опухолевых заболеваниях, за исключением рака яичников.

Для определения ответа опухоли на воздействие цитостатического агента в 1996 г. Rustin на основании анализа большинства исследований предложил алгоритм, получивший название “критерии Rustin”, согласно которому уменьшение уровня СА125 после двух курсов полихимиотерапии (ПХТ) на 25% и после трех курсов на 50% свидетельствует о высокой эффективности неоадьювантной ПХТ [7].

В настоящее время наиболее дискутируемой среди онкогинекологов является проблема маркерного рецидива [1]. В частности, нерешенным остается вопрос, какой уровень маркера СА125 после окончания первичного лечения считать базовым. С середины 90-х годов прошлого века опубликовано достаточное количество работ, посвященных изучению дискриминационного уровня маркера СА125, от которого целесообразно начинать отчет развития рецидива [2, 3].

Аналогичные дискуссии коснулись и критериев повышения уровня маркера, по которым можно устанавливать дату прогрессии болезни у пациенток, имеющих изолированный рост уровня маркера в процессе мониторинга без выявления опухолевых очагов [4].

Система RECIST оказалась не вполне приемлемой при асимптомном течении рака яичников, единственным проявлением которого является рост уровня СА125. В связи с этим Международная гинекологическая группа (Gynecologic Cancer Inter-

Таблица 1

Критерии GCIG и RECIST в определении даты прогрессии у больных раком яичников после окончания первичной терапии

Критерии	Пациентки категории А с повышенным уровнем СА125 перед лечением и нормализованным после лечения	Пациентки категории В с повышенным уровнем СА125 перед лечением и выше нормального после лечения	Пациентки категории С с нормальным уровнем СА125 перед лечением	Дата прогрессии
GCIG (СА125)	СА125 более двух нормальных значений (30 Е/мл)	СА125 более двух предыдущих значений, подтвержденные двумя исследованиями	СА125 более двух нормальных значений (30 Е/мл)	Для групп А и С дата первого повышения СА125 \geq двух нормальных значений (30 Е/мл) Для группы В дата первого повышения СА125 \geq двух предыдущих значений
RECIST (изменяемое оцениваемое заболевание)		Появление новых очагов (изменяемых и неизменяемых) или увеличение суммы наибольшего размера очагов на 20%		Дата подтверждения увеличения тела имеющихся или появления новых очагов

group) — GCIG, в которую входят специалисты Европы, Англии, Америки, Австралии, Юго-Восточной Азии, выработала критерии определения маркерных рецидивов на основании измерения уровня CA125 (табл. 1) [4, 5].

Цитологическое и гистологическое исследования

Как правило, методы цитологической и гистологической верификации используются перед началом первичного или противорецидивного лечения. В отдельных случаях для международных протоколов требуется подтверждение полной патоморфологической регрессии процесса, для чего выполняется оперативное вмешательство типа «second-look» с мультифокальной биопсией, при которой подтверждается отсутствие опухолевого процесса.

Оценка опухолевого ответа на терапию

“Точка отсчета”. Непосредственная эффективность лечения оценивается по динамике размера и количества опухолевых очагов, поэтому крайне важны корректность диагностических мероприятий и правильность стадирования опухолевого процесса при первичном его выявлении. Для участия в международных исследованиях принята оценка не более 5 очагов на 1 орган (по системе RECIST 1.0 до 2008 г. было принято 2 очага) и не более 10 очагов в целом. В качестве исключения неизмеряемые очаги с жидкостным содержимым могут быть оценены при УЗИ.

Критерии ответа. Критерием ответа опухоли считается процент увеличения/уменьшения суммы двух наибольших диаметров для каждого очага.

Ответ опухоли = % уменьшения/увеличения Σ двух наибольших Δ каждого очага

Классификация ответа опухоли по системе RECIST 1.1

1. *Полный ответ* — исчезновение всех опухолевых очагов.
2. *Частичный ответ* — уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%.
3. *Стабилизация заболевания* — уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%. (Для RECIST 1.0 от 25 до 50%).
4. *Прогрессирование заболевания* — увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появления новых опухолевых очагов.

Лучший полный ответ — лучший ответ, зарегистрированный с начала обращения пациентки до прогрессирования/рецидивирования заболевания.

Общий ответ солидных опухолей на лечение выставляется на основании совокупности данных об измеряемых, неизмеряемых очагах и появления или отсутствия новых опухолевых очагов (табл. 2).

Время продолжительности общего ответа — от даты документальной регистрации заболевания до его прогрессирования.

Безрецидивный интервал (время до прогрессирования) — с момента окончания лечения до даты документальной регистрации прогрессирования заболевания.

Подтверждение общего ответа. По рекомендациям GCIG контроль после окончания лечения осуществляется через 4 нед от последнего курса химиотерапии.

Мониторинг ответа опухоли на лечение. По рекомендациям GCIG мониторинг осуществляется каждые 3—4 мес в течение 3 лет (36 мес), каждые 6 мес в 4-й и 5-й годы (37—60 мес), затем 1 раз в год в последующие годы.

По рекомендациям ВОЗ контроль после окончания лечения осуществляется 1 раз в 3 мес (12 нед). При участии в международных исследованиях необходимо проводить переоценку ответа каждые 6—8 нед в соответствии с рамками научных протоколов.

Сообщение результатов

Перед началом и после окончания первичного или противорецидивного лечения необходимо выполнение всех вышеперечисленных методов диагностики злокачественных опухолей яичников, которые должны быть использованы в комплексе, последовательность их применения зависит от информативности предыдущего метода.

После окончания определенного этапа лечения, на протяжении всех периодов терапии, должна проводиться промежуточная оценка эффективности ответа опухоли в соответствии с критериями RECIST и GCIG (каждые 2 курса ПХТ) для своевременного определения ответа на воздействие того или иного метода лечения или прогрессирования опухолевого процесса, выработки адекватной тактики и персонализации терапии.

Выполнив полноценный анализ результатов всех клинических, лабораторных и инструментальных исследований, каждый клинический случай должен быть отнесен в одну из категорий: 1) полный ответ, 2) частичный ответ, 3) стабилизация заболевания, 4) прогрессирование заболевания, 5) ранняя смерть от злокачественного заболевания, 6) ранняя смерть от токсических эффектов, 7) ранняя смерть по другим причинам, 8) неизвестно (недостаточно данных).

У пациенток, отнесенных к категории 4—8, ответ опухоли на лечение рассматривается как прогрессирование заболевания. Категории 5—8 были внесены при обновлении критериев RECIST в 2008 г.

На основании имеющихся данных и результатов диагностики клиницист должен составить индивидуальный план лечебных мероприятий, адекватный конкретному процессу и общему состоянию пациентки.

Существенным элементом в оптимизации программ лечения больных со злокачественными опухолями является активный мониторинг после первичного или противорецидивного лечения. Доклиническая диагностика и своевременное лечение рецидивов улучшают показатели последующей терапии и увеличивают общую продолжительность жизни пациенток.

Рекомендации для лучевых методов визуализации

Приведенные ниже рекомендации следует применять в протоколах клинических исследований, но они могут отличаться от используемых в клинической практике. Использование стандартизованных протоколов позволяет сравнивать между собой данные различных исследований в рамках одного метода визуализации независимо от того, где и когда было выполнено то или иное исследование.

Рентгенография органов грудной клетки. Изображение должно быть выполнено в момент полного вдоха в переднезадней (прямой) проекции, при этом расстояние до трубки должно быть одинаково во всех исследованиях. Однако у пациенток при распространенных стадиях заболевания сложно выполнить данные требования, о чем следует указать в протоколе исследования. Поражения, ограниченные грудной стенкой, нельзя измерять при рентгенологическом исследовании, так как даже небольшое изменение позиции больной может привести к изменению плоскости, в которой визуализируется опухоль, что приведет к изменению измеряемых размеров и будет являться артефактом исследования. Такие поражения следует изучать с помощью КТ или МРТ, так же как и поражения, граничащие или вовлекающие средостение.

Таблица 2

Оценка общего ответа солидных опухолей на лечение (RECIST)

Измеряемые очаги	Неизмеряемые очаги	Новые очаги	Общий ответ
CR	CR	Нет	CR
CR	Incomplete response/SD	Нет	PR
PR	Non-PD	Нет	PR
SD	Non-PD	Нет	SD
PD	Any	Да или нет	PD
Any	PD	Да или нет	PD
Any	Any	Да	PD

Примечание. CR (complete response) — полный ответ опухоли; PR (partial response) — частичный ответ; SD (stabilization disease) — стабилизация; PD (progression disease) — прогрессирование заболевания; Any — любой; Incomplete response — неполный ответ.