

ГБУЗ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ И
ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ»

ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ЛУЧЕВОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ



IRECIST: КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТОВ ОПУХОЛЕЙ НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Москва
2021



РАДИОЛОГИЯ МОСКВЫ
ДИАГНОСТИКА БУДУЩЕГО

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

УТВЕРЖДЕНО

Главный внештатный специалист
Департамента здравоохранения
города Москвы по лучевой и
инструментальной диагностике

_____ С.П. Морозов

« » _____ 2021 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 18

«08» _____ 2021 г.

**iRECIST: КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТОВ ОПУХОЛЕЙ
НА ИММУНОТЕРАПИЮ**

Методические рекомендации № 37

УДК 616-006
ББК 53.6
Д 66

Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»

Основана в 2017 году

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители:

Доможирова А. С. – д.м.н., главный научный сотрудник ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Трофименко И. А. – к.м.н., заведующая учебным центром ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Гележе П. Б. – научный сотрудник отдела научных медицинских исследований ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Липкина Е. А. – переводчик отдела координации научной деятельности ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Мокиенко О. А. – к.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Морозов С. П. – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике ДЗМ и Минздрава России по ЦФО РФ, директор ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Д 66 iRECIST: критерии оценки ответов опухолей на иммунотерапию: методические рекомендации / сост. А. С. Доможирова, И. А. Трофименко, П. Б. Гележе [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 82. – М: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2021. – 28 с.

Рецензенты:

Нуднов Николай Васильевич – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России по научной работе

Валкин Дмитрий Львович – к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»

Методические рекомендации представляют собою практическое руководство для единообразной оценки ответов опухолевых заболеваний (злокачественных новообразований) на проводимую иммунную терапию – как в рамках научных изысканий, так и в клинической повседневной практике. Предназначены для использования в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь онкологическим пациентам, в отделениях лучевой диагностики медицинских организаций, независимо от уровня и ведомства медицинских организаций, а также могут быть использованы в научном и образовательном процессе.

Данные методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Разработка и реализация концепций скрининга и лучевой диагностики онкологических, сердечно-сосудистых и иных заболеваний»

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2021
© ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2021
© Коллектив авторов, 2021

ISSN 2618-7124

СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки.....	4
Обозначения и определения.....	7
Введение.....	8
iRECIST: руководство по критериям ответов при иммунотерапии.....	9
Требования к параметрам сбора данных и выбору очагов.....	9
Понятие измеряемых образований.....	9
Понятие неизменяемых образований.....	10
Целевые очаги.....	10
Оценка динамики очагов в каждой временной точке.....	11
Правила оценки целевых образований.....	11
Слияние или разделение очагов.....	12
Критерии оценки ответа опухоли iRECIST.....	12
Оценка результатов лечения по критериям iRECIST в сравнении с RECIST 1.1.....	14
Оценка целевых, нецелевых и новых очагов.....	14
Временная точка и лучший общий ответ.....	19
Частота повторной оценки опухоли.....	21
Рекомендации по продолжению лечения после iUPD.....	22
Заключение.....	24
Список использованных источников.....	25

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Для продуктивной работы с настоящими методическими рекомендациями необходимо учитывать следующие нормативно-правовые акты и методические документы*:

1. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

3. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона „Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации“ и Федеральный закон „Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации“ по вопросам клинических рекомендаций».

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 12.04.2018 №447 «Об утверждении Правил взаимодействия иных информационных систем, предназначенных для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, касающейся деятельности медицинских организаций и предоставляемых ими услуг, с информационными системами в сфере здравоохранения и медицинскими организациями».

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.05.2018 № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения».

6. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.10.2018 № 1288 «Об организации проектной деятельности в Правительстве Российской Федерации».

7. Постановление Правительства Москвы от 27.12.2018 № 1703-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2001 № 360 «Об утверждении перечня лучевых методов исследования».

* При пользовании настоящими методическими рекомендациями целесообразно проверить действие вышеприведенных документов.

Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящими методическими рекомендациями следует руководствоваться заменяющим (измененным) документом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в ред. от 02.12.2013).

10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении порядка медицинской помощи детям по профилю „Онкология“» (в редакциях).

11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1177н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства» (в ред. от 10.08.2015 и 17.07.2019).

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (в ред. от 16.04.2019 и 05.03.2020).

13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.05.2018 № 201н «Об утверждении показателей, характеризующих общие критерии оценки качества условий оказания услуг медицинскими организациями, в отношении которых проводится независимая оценка».

15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.03.2019 №158н «О внесении изменений в Правила проведения патологоанатомических исследований, утвержденные приказом Министерства здравоохранения от 24.03.2016 № 179н».

16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.06.2019 № 381н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

17. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 15.03.2018 № 183 «Об утверждении регламента организации оказания медицинской помощи по профилям „Рентгенология“ и „Радиология“ с применением телемедицинских технологий».

18. Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей медицинских информационных систем медицинских организаций (МИС МО) (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 01.02.2016 г.).

19. Методические рекомендации ГБУЗ НПЦМР ДЗМ от 2014 г. № 27 «Архивация медицинских диагностических изображений».

20. Методические рекомендации ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ» от 25.08.2016 №21 «Шаблоны протоколов описания исследований по специальности „Рентгенология“. Магнитно-резонансная томография».

21. Методические рекомендации ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ» от 29.09.2017 № 39а «Рекомендации по проведению и описанию исследований ПЭТ/КТ с 18F фтордезоксиглюкозой, проводимых за счет средств МГФОМС в рамках территориальной программы города Москвы».

22. Методические рекомендации ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ» от 15.05.2018 №45 «Регламент работы отделений (кабинетов) КТ и МРТ».

23. Методические рекомендации ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ» от 13.07.2018 №59 «Информативность методов лучевой диагностики при различных патологических состояниях организма. Раздел 2. Диагностика патологических состояний и заболеваний желудочно-кишечного тракта».

24. Методические рекомендации ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ» от 13.07.2018 № 60 «Информативность методов лучевой диагностики при различных патологических состояниях организма. Раздел 3. Диагностика патологических состояний и заболеваний опорно-двигательного аппарата».

25. Методические рекомендации ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ» от 16.06.2018 № 67 «Телемедицинские технологии (телерадиология) в службе лучевой диагностики».

26. Методические рекомендации ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ» от 16.06.2018 № 69 «Информативность методов лучевой диагностики при различных патологических состояниях организма. Раздел 9. Диагностика патологических состояний мочевого пузыря».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящих методических рекомендациях применяются следующие термины с соответствующими определениями:

iRECIST – классификация оценок ответов патологического процесса на иммунотерапию; критерии iRECIST основаны на оценке RECIST 1.1, но имеют префикс «i», что означает «иммунный»;

iCR – полный ответ;

iPR – частичный ответ;

iUPD – неподтвержденное прогрессирование заболевания;

iCPD – подтвержденное прогрессирование заболевания;

iSD – стабилизация заболевания;

iBOR – лучший ответ во временной точке, зафиксированный с начала исследуемого лечения до окончания терапии;

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

Надир – временная точка с наименьшей суммой размеров очагов;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

УЗИ – ультразвуковое исследование.

ВВЕДЕНИЕ

Данные методические рекомендации представляют собой перевод англоязычной версии Руководства iRECIST по оценке критериев ответов при исследованиях с использованием иммунотерапии, которое было опубликовано на сайте журнала The Lancet в 2017 году, дополненные собственными материалами. Онлайн версия Руководства претерпела коррекцию и в обновленном варианте была опубликована 30 апреля 2019 года.

В настоящее время онкологические заболевания в силу высокой социальной значимости выступают в качестве приоритетного направления развития российской системы здравоохранения. В Российской Федерации растет и существенно финансируется оснащение высокотехнологичных медицинских онкологических центров медицинским оборудованием, реализуется проект по организации референс-центров патоморфологических и молекулярно-генетических исследований, а также референс-центров лучевой диагностики. Наряду с этим совершенствуются и организационные подходы к деятельности онкологических служб регионов: внедряются единые российские клинические рекомендации в онкологическую практику, выстраивается информационная коммуникация между разными уровнями оказания специализированной помощи больным с опухолевыми заболеваниями.

Вместе с тем подходы к лечению опухолей сегодня достигли своего глобального предела и, несмотря на возможность длительного контроля за онкологическим заболеванием, они не всегда гарантируют полное излечение пациента и его полноценное возвращение к нормальной жизнедеятельности. Поэтому поиск новых решений чрезвычайно актуален. С учетом появившихся знаний о молекулярно-генетических особенностях новообразований ученые смогли продуцировать новые действенные лекарственные препараты. И данное направление будет и далее развиваться, так как именно иммунные процессы лежат в основе развития опухолей.

Единообразные подходы к оценке ответов опухолевых образований на иммунную терапию позволят повысить достоверность анализа получаемых результатов исследований при лечении пациентов и дадут возможность конструктивно двигаться вперед.

Поскольку основными методами контроля состояния патологического очага остаются методы лучевой диагностики, то знание критериев iRECIST будет чрезвычайно полезно как для онкологов-практиков, так и для лучевых диагностов.

iRECIST: РУКОВОДСТВО ПО КРИТЕРИЯМ ОТВЕТОВ ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ

Требования к параметрам сбора данных и выбору очагов

КТ:

1. Толщина среза ≤ 5 мм.
2. Использование внутривенного контрастного усиления (трехфазное для печени).
3. Поле обзора должно включать кожу.

МРТ:

1. Рекомендуется выполнение аксиальных T1ВИ и T2ВИ, аксиальных T1ВИ после введения контрастного препарата.
2. Толщина среза ≤ 5 мм.
3. Выполнение контрольных исследований на одинаковых аппаратах. ПЭТ/КТ:

КТ-часть ПЭТ/КТ обычно имеет низкое качество и не должна использоваться для оценки динамики очагов по сравнению с КТ диагностического качества. В случае, если КТ-часть имеет высокое качество, выполнена с внутривенным контрастным усилением, то допускается сравнение с осторожностью.

Использование рентгенографии грудной клетки, УЗИ не рекомендуется по причине слабой воспроизводимости методов.

Понятие измеряемых образований

1. Объемное образование ≥ 10 мм наибольшим диаметром на аксиальной реконструкции КТ или МРТ с толщиной среза ≤ 5 мм (рис. 1).
2. Лимфатические узлы ≥ 15 мм по короткой оси на КТ или МРТ.

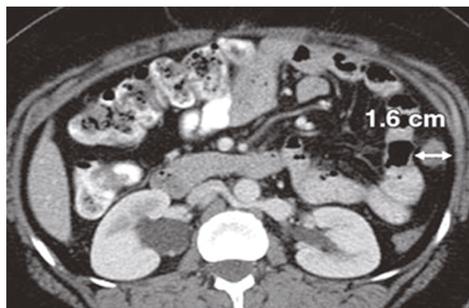


Рисунок 1 – Очаг по брюшине 1,6 см

Понятие неизмеряемых образований

К неизмеряемым следует относить все прочие проявления онкологического процесса, размеры которых невозможно точно измерить:

1. Очаги < 10 мм.
2. Лимфатические узлы 10–14 мм по короткой оси.
3. Лептоменингеальные метастазы.
4. Асцит, плевральный перикардальный выпот.
5. Лимфогенный канцероматоз.
6. Органомегалия.
7. Особые типы объемных образований.
8. Костные очаги.



Рисунок 2 – Примеры неизмеряемых очагов (костные структуры, легкое)

Остеосцинтиграфия, ПЭТ/КТ могут быть использованы для оценки появления/исчезновения очагов, но не для оценки размеров; измеряемым является только мягкотканый компонент остеолитического очага; остеобластические очаги являются неизмеряемыми образованиями.

Не рекомендуется использование кистозных очагов в качестве измеряемых объемных образований.

Из общего количества измеряемых очагов отбираются целевые очаги, по которым в дальнейшем количественно оценивается динамика заболевания. Прочие (нецелевые очаги) оцениваются качественно.

Целевые очаги

Не более 5-и очагов в организме, не более 2-х в одном органе (парные органы считаются одним органом). Один из примеров выбора целевого очага приведен ниже, на рисунке 3.

Рекомендуется измерение наибольших очагов, оценка размеров которых наиболее воспроизводима. Учитывается наибольший диаметр опухолевого очага (аксиальная реконструкция) и размер лимфатического узла по короткой оси. Продуктом всех измерений является «сумма наибольших размеров».

Не следует относить к целевым очагам опухолевые образования, которые подвергались лучевому лечению.

Следует включать в измерение кольцо периферического контрастного усиления.



Рисунок 3 – Пример выбора целевого очага в печени

Оценка динамики очагов в каждой временной точке

Требуется измерять выбранные ранее целевые образования (даже если они не являются наибольшими при контрольном исследовании).

Рекомендуется оценивать все ранее выявленные нецелевые образования и проводить поиск новых явных опухолевых образований.

Правила оценки целевых образований

1. Измерения наибольшего размера производятся для каждого целевого образования.
2. Лимфатические узлы измеряются по короткой оси.
3. Все измерения суммарно складываются в сумму наибольших размеров.
4. Если очаг слишком мал для измерения, его размер принимается за 5 мм.
5. Если очаг исчез полностью, его размер считается равным 0.

Слияние или разделение очагов

Если целевой очаг разделяется на более мелкие, измеряется сумма наибольших размеров суммы.

Если целевые очаги сливаются в один, измеряется наибольший размер сливного очага.

Пример приведен ниже, на рисунке 4.



Рисунок 4 – Слияние и разделение очагов

Критерии оценки ответа опухоли iRECIST

Для классификации опухолевых очагов и лимфатических узлов на измеримые и неизмеримые рекомендуется применять те же критерии, что при RECIST 1.1. Эти же критерии следует использовать при оценке динамики костных очагов, кистозных образований и опухолей, по поводу которых ранее проводилась местная терапия (например, лучевая терапия). Аналогичным образом, не было внесено никаких изменений в рекомендации, касающиеся методов измерения очагов, хотя клиническое обследование и рентгенография грудной клетки используются редко при наличии более современных методов визуализации (таких как КТ и МРТ). Принципы, используемые для установления объективного ответа опухоли, в основном не изменились по сравнению с RECIST 1.1, но главным изменением для iRECIST является концепция сброса результата, если при следующей оценке по RECIST 1.1 прогрессирование сопровождается уменьшением опухоли.

iRECIST определяет iUPD на основе тех же принципов, что RECIST 1.1; тем не менее iUPD требует подтверждения либо на основании дальнейшего

увеличения размера (или числа новых очагов) в той же категории (целевые или нецелевые очаги), либо на основании прогрессирования в категориях очагов, которые ранее не соответствовали критериям прогрессирования RECIST 1.1.

Однако, если прогрессирование не подтверждается, а вместо этого происходит уменьшение очагов (по сравнению с исходной точкой – baseline), которое соответствует критериям iCR, iPR или iSD, тогда необходимо вернуться в исходное положение, и iUPD должен снова возникнуть (по сравнению с надиром) и затем быть подтвержден (дальнейшим ростом очагов) в следующей временной точке, только в этом случае можно установить iCPD.

Если в следующей временной точке не происходит никакого изменения размеров или распространения очагов по сравнению с iUPD, то ответ в этой временной точке снова фиксируется как iUPD. Этот подход позволяет идентифицировать, дополнительно понять и лучше охарактеризовать нетипичные ответы на лечение, такие как отсроченные ответы, которые случаются после псевдопрогрессии (таблицы 1–3, рис. 1).

В следующих нескольких разделах мы лишь кратко резюмируем разделы RECIST 1.1, которые не изменились; для полного ознакомления с RECIST 1.1 читатели должны обратиться к подробному описанию.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПО КРИТЕРИЯМ iRECIST В СРАВНЕНИИ С RECIST 1.1

Оценка целевых, нецелевых и новых очагов

По сравнению с критериями RECIST 1.1 большинство аспектов оценки остались прежними, в т.ч. оценка ответа очага в зависимости от временной точки, измерения лимфатических узлов, очагов, которые становятся неизмеримыми (слишком мелкими), измерений при слиянии очагов или их распаде, критерии полного ответа, частичного ответа, стабильного и прогрессирующего заболевания. Ответ в каждой временной точке основан на оценке целевых (таргетных) очагов, нецелевых очагов и новых очагов.

Для целевых очагов после фиксации iUPD, если не произошло прогрессирования (iCPD), может быть установлен любой из статусов: iCR, iPR и iSD. iUPD определяется критериями RECIST 1.1 для прогрессирования заболевания (PD); iUPD может устанавливаться многократно до тех пор, пока iCPD не будет подтверждено в следующей временной точке. Прогрессирование в категории целевых образований подтверждается, если в следующей временной точке после iUPD (спустя 4–8 недель) фиксируется дальнейшее увеличение суммы измерений целевых очагов не менее чем на 5 мм.

Однако после фиксации iUPD, если в следующей контрольной точке удовлетворяются критерии полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания (в соответствии с RECIST 1.1), выставляется iCR, iPR и iSD соответственно. Это отличает iRECIST от RECIST 1.1, при котором любое прогрессирование исключает вероятность последующего выставления полного ответа, частичного ответа или стабилизации. Если никаких изменений не выявлено, то в этой временной точке ответ фиксируется как iUPD.

Оценка нецелевых образований в каждой временной точке следует аналогичным принципам. iUPD (но не iCPD) может быть задокументировано до iCR, или, когда критерии ни для CR, ни для PD не были выполнены (называемые не-iCR /не-iUPD); iUPD может выставляться многократно в последовательных временных точках, пока не будут удовлетворены критерии iCPD.

iUPD определяется по критериям RECIST 1.1; однако iUPD может устанавливаться многократно до тех пор, пока iCPD не будет подтверждено при следующей оценке. Прогрессирование нецелевых очагов подтверждается, если при контрольном исследовании через 4–8 недель после iUPD, определяется дальнейшее увеличение по сравнению с iUPD. Критерии iCPD не считаются выполненными, если критерии RECIST 1.1 полного ответа или не-iCR /не-iUPD соблюдены после предыдущего iUPD. В этом случае выставляется изначальное состояние (в отличие от RECIST 1.1) и оцениваются iCR или не-iCR/не-iUPD; если никаких изменений не выявлено, то ответ в этой временной точке – iUPD.

По RECIST 1.1 возникновение новых очагов свидетельствует об истинном прогрессировании, в том случае, если эти очаги надлежащим образом оценены и не являются артефактами или проявлениями интеркуррентного заболевания. Эти RECIST 1.1 принципы продолжают использоваться, к новым очагам применяется следующий подход: «Если новый очаг неоднозначен, например, из-за его небольшого размера, то продолжение лечения и последующее наблюдение прояснят, действительно ли он является злокачественным. Если в следующей контрольной точке подтверждается, что очаг являлся опухолевым, то прогрессирование должно быть установлено с даты первого исследования, когда очаг был выявлен».

Тем не менее многие аспекты оценки новых очагов являются уникальными для iRECIST. При обнаружении нового очага (что отвечает критериям iUPD) у пациента со стабильной клиникой лечение следует продолжать. Новые очаги надо оценивать и классифицировать как измеримые или неизмеримые, используя принципы RECIST 1.1.

Не более пяти очагов (не более двух в одном органе) можно измерить и зафиксировать как новые целевые, но они не должны включаться в сумму размеров целевых очагов, зафиксированных в исходной точке (baseline). Другие измеримые и неизмеримые очаги регистрируются в качестве новых нецелевых очагов. Специалисты, проводящие клинические испытания, могут выбрать для измерения и регистрации более пяти новых очагов в исследовательских целях, но этот метод не считается практичным для общего пользования. Новые очаги не должны отвечать критериям новых целевых очагов для установления iUPD (или iCPD); появление нового нецелевого очага также может вести к iUPD или iCPD. Прогрессирование заболевания по новым очагам подтверждается (iCPD), если в следующей временной точке через 4–8 недель после iUPD появляются новые очаги или фиксируется дальнейшее увеличение размера нового очага по сравнению с предыдущей точкой iUPD (сумма измерений нового целевого очага увеличилась ≥ 5 мм, любое увеличение нового нецелевого очага).

Примечательно, что если критерии iUPD были удовлетворены по причине прогрессирования целевых или нецелевых очагов или появления новых очагов, то установленное на основании RECIST 1.1 прогрессирование в другой категории очагов, подтвержденное сканированием, также подтверждает iCPD.

Краткая сравнительная характеристика RECIST 1.1 и iRECIST, а также оценка ответа во временной точке приведены ниже (таблица 1, 2, рис. 5).

Таблица 1 – Сравнительная оценка клинических ситуаций по RECIST 1.1 и iRECIST*

Показатель	Оценка RECIST 1.1	Оценка iRECIST
Определение измеримых и неизмеримых образований; количество и локализация целевых очагов	Измеримые очаги диаметром ≥ 10 мм (≥ 15 мм для лимфоузлов); максимум пять очагов (по два на орган); все остальные очаги считаются нецелевыми (должны быть ≥ 10 мм по короткой оси для лимфоузлов)	Без изменений по сравнению с RECIST 1.1; однако новые очаги оцениваются в соответствии с RECIST 1.1, но регистрируются отдельно в отчетной форме пациента (не включаются в сумму очагов, относящихся к целевым, выявленным в исходном состоянии – baseline)
Полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание	После регистрации PD не может быть зафиксирован ответ в виде CR, PR или SD	До iCR, iPR или iSD может быть зафиксирован iUPD (один или несколько раз), но не iCPD
Подтверждение полного или частичного ответа	Требуется только для нерандомизированных исследований	Так же как RECIST 1.1
Подтверждение стабилизации	Не требуется	В соответствии с RECIST 1.1
Новые очаги	Всегда свидетельствуют о прогрессировании; регистрируются, но не измеряются	Свидетельствуют о iUPD, при этом iCPD по новым очагам устанавливается только, если при следующей оценке появляются еще новые очаги или увеличивается размер ранее зафиксированных новых очагов (≥ 5 мм для новых целевых очагов или любое увеличение для новых нецелевых очагов); появление новых очагов, если ни одно из них ранее не было зарегистрировано, также может подтвердить iCPD
Независимый слепой анализ и централизованный сбор исследований	Рекомендовано в определенных случаях, например, в некоторых клинических испытаниях с конечными точками на основе прогрессирования, запланированными для одобрения продаж	Сбор исследований (но не независимый анализ) рекомендуется для всех клинических испытаний
Подтверждение прогрессирования	Не требуется (за исключением неоднозначных изменений)	Требуется
Оценка клинического статуса	Не включено в оценку	Стабильное клиническое состояние учитывается при принятии решения о продолжении лечения после фиксации iUPD

* «i» обозначает иммунные ответы, использующие iRECIST. RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей. IUPD = неподтвержденное прогрессирование заболевания. iCPD = подтвержденное прогрессирование заболевания. iCR = полный ответ. iPR = частичный ответ. iSD = стабильное заболевание (стабилизация).

Таблица 2 – Оценка ответа во временной точке при использовании iRECIST*

Показатель	Ответ во временной точке без предшествующего iUPD в любой категории	Ответ во временной точке с предшествующим iUPD в любой категории**
Целевые очаги: iCR; нецелевые очаги: iCR; новые очаги: нет	iCR	iCR
Целевые очаги: iCR; нецелевые очаги: не-iCR/не-iUPD; новые очаги: нет	iPR	iPR
Целевые очаги: iPR; нецелевые очаги: не-iCR/не-iUPD; новые очаги: нет	iPR	iPR
Целевые очаги: iSD; нецелевые очаги: не-iCR/не-iUPD; новые очаги: нет	iSD	iSD
Целевые очаги: iUPD без изменений или уменьшение по сравнению с последней временной точкой; нецелевые очаги: iUPD без изменений или уменьшение по сравнению с последней временной точкой; новые очаги: да	Неприменимо	Новые очаги подтверждают iCPD, если они были ранее идентифицированы и увеличились в размере (≥ 5 мм в сумме измерений нового целевого очага или любое увеличение нового нецелевого очага) или в количестве; если не обнаружено никаких изменений новых очагов (размер или количество) по сравнению с последней временной точкой, то остается iUPD
Целевые очаги: iSD, iPR, iCR; нецелевые очаги: iUPD; новые очаги: нет	iUPD	Остается iUPD, пока iCPD не подтверждено на основании дальнейшего увеличения размера нецелевого очага (не должно соответствовать критериям RECIST 1.1 бесспорного прогрессирования)

* *Примечание: Целевые очаги, нецелевые очаги и новые очаги, установленные в соответствии с принципами RECIST 1.1; если псевдопрогрессирование не происходит, категории RECIST 1.1 и iRECIST для полного ответа, частичного ответа и стабильного заболевания будут одинаковыми.*

** *Ранее выявленные в ходе оценки непосредственно перед этой временной точкой; «i» обозначает иммунные ответы, полученные при использовании iRECIST. iCR = полный ответ; iPR = частичный ответ; iSD = стабильное заболевание (стабилизация); IUPD = неподтвержденное прогрессирование заболевания; non-iCR/non-iUPD = критерии ни для CR, ни для PD не были соблюдены; iCPD = подтвержденное прогрессирование заболевания; RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей.*

Продолжение таблицы 2

Целевые очаги: iUPD; нецелевые очаги: не-iCR/ не-iUPD или iCR; новые очаги: нет	iUPD	Остается iUPD, пока iCPD не подтверждено на основании дальнейшего увеличения суммы измерений ≥ 5 мм; в противном случае остается iUPD
Целевые очаги: iUPD; нецелевые очаги: iUPD; новые очаги: нет	iUPD	Остается iUPD, пока iCPD не подтверждено на основании дальнейшего увеличения ранее выявленного целевого очага iUPD с суммарным показателем измерений ≥ 5 мм или нецелевого очага iUPD (предыдущая оценка не должна показывать бесспорное прогрессирование)
Целевые очаги: iUPD; нецелевые очаги: iUPD; новые очаги: да	iUPD	Остается iUPD, пока iCPD не подтверждено на основании дальнейшего увеличения ранее выявленного целевого очага iUPD с суммарным показателем измерений ≥ 5 мм, ранее выявленного нецелевого очага iUPD (не обязательно должно быть бесспорным) или увеличения размера или количества ранее выявленных новых очагов
Целевые очаги: не-IUPD или прогрессирование; нецелевые очаги: не-IUPD или прогрессирование; новые очаги: да	iUPD	Остается iUPD, пока iCPD не подтверждено на основании увеличения размера или количества ранее выявленных новых очагов

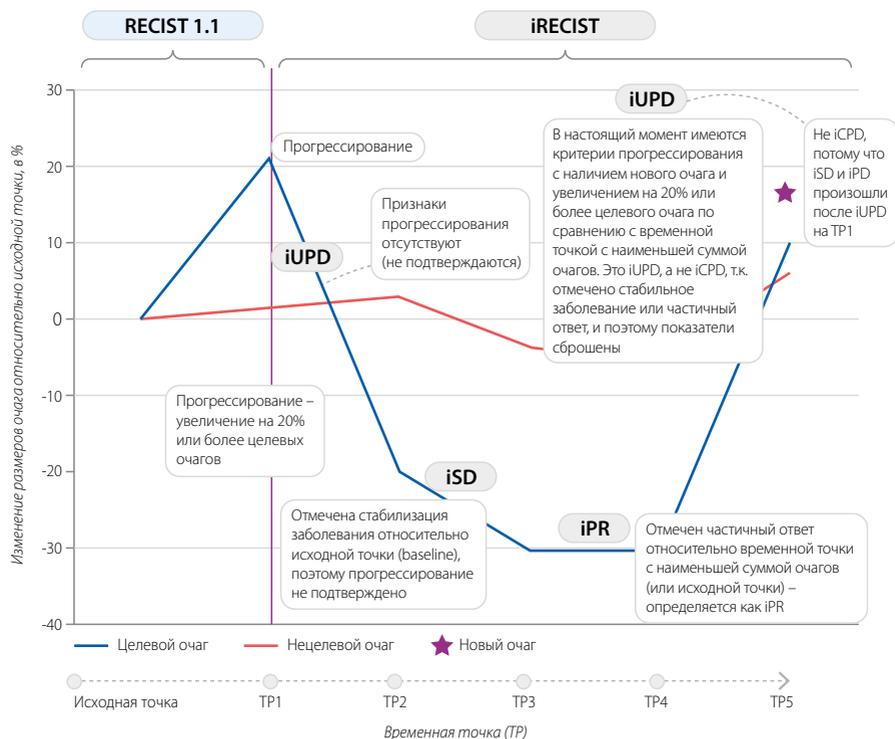


Рисунок 5 – Пример оценки по RECIST 1.1 и iRECIST

Временная точка и лучший общий ответ

Хотя принципы расчета ответа опухоли в зависимости от временной точки и наилучшего общего ответа точно следуют RECIST 1.1 и отражают оценку целевых и нецелевых очагов, а также наличие новых очагов, возможность псевдопрогрессии добавляет сложности (таблицы 1–3). Ответ в каждой временной точке рассчитывается с использованием ответа, выставленного для каждой категории образований (как для RECIST 1.1), но учитывает ответ в последней временной точке.

Алгоритм для пациентов без предшествующего iUPD идентичен RECIST 1.1. Для пациентов с iUPD в последней временной точке ответ в следующей временной точке зависит от состояния всех очагов, включая целевые, нецелевые, новые целевые и новые нецелевые; от того, произошло ли какое-либо увеличение размера (либо дальнейшее увеличение размера, либо достаточное увеличение для

установления нового iUPD, если критерии ранее не были удовлетворены) или возникли новые дополнительные очаги.

Для iRECIST лучший общий ответ (iBOR) – это лучший ответ во временной точке, зафиксированный с начала исследуемого лечения до окончания терапии, с учетом любых требований для подтверждения. iUPD не будет отвергать последующий лучший общий ответ iSD, iPR или iCR (таблицы 1–3), означая, что iPR или iSD можно выставлять (ответ во временной точке или iBOR), даже если новые очаги не регрессировали, или если однозначное прогрессирование (нецелевых очагов) остается неизменным при условии, что критерии iCPD не соблюдены.

В таблице 3 представлены восемь клинических примеров с целевым очагом по исходным данным (baseline), но нужно понимать, что существует гораздо больше сценариев.

Таблица 3 – Сценарии определения наилучшего общего ответа с помощью iRECIST

	Ответ в точке 1	Ответ в точке 2	Ответ в точке 3	Ответ в точке 4	Ответ в точке 5	iBOR
Пример 1	iCR	iCR, iUPD, or NE	iCR, iUPD, or NE	iUPD	iCPD	iCR
Пример 2	iUPD	iPR, iSD, or NE	iCR	iCR, iUPD, or NE	iCR, iPR, iSD, iUPD, iCPD, or NE	iCR
Пример 3	iUPD	iPR	iPR, iSD, iUPD, or NE	iPR, iSD, iUPD, NE, or iCPD	iPR, iSD, iUPD, NE, or iCPD	iPR
Пример 4	iUPD	iSD, or NE	iPR	iPR, iSD, iUPD, or NE	iPR, iSD, iUPD, iCPD, or NE	iPR
Пример 5	iUPD	iSD	iSD, iUPD, or NE	iSD, iUPD, iCPD, or NE	iSD, iUPD, iCPD, or NE	iSD
Пример 6	iUPD	iCPD	Любое	Любое	Любое	iCPD
Пример 7	iUPD	iUPD (no iCPD)	iCPD	Любое	Любое	iCPD
Пример 8	iUPD	NE	NE	NE	NE	iUPD

Таблица предполагает, что речь идет о рандомизированном исследовании, в котором подтверждение полного ответа или частичного ответа не требуется. Для пациентов с только нецелевыми очагами на момент исходного исследования (baseline) в каждой временной точке может быть присвоен только iCR или неполный ответ или отсутствие прогрессирования заболевания (не показано в таблице для простоты представления). «!» указывает на иммунные ответы,

присвоенные с использованием iRECIST. iBOR = Лучший общий ответ. iCR = Полный ответ. iPR = Частичный ответ. NE = Не поддается оценке. IUPD = Неподтвержденное прогрессирование. iCPD = Подтвержденное прогрессирование. iSD = Стабильное заболевание. RECIST = Критерии оценки ответа солидных опухолей.

При использовании RECIST 1.1 подтверждение ответа не требуется, за исключением нерандомизированных испытаний, и этот подход также рекомендуется для iRECIST. Длительность iCR и iPR исчисляется с момента, когда критерии iCR или iPR были впервые выполнены, тогда как длительность iSD по-прежнему рассчитывается от исходной точки (baseline).

Протокол должен установить, как будут обрабатываться недостающие ответы. Оценки, которые не были проведены или не поддаются анализу, должны быть проигнорированы. Например, iUPD с последующей пропущенной или неподдающейся анализу оценкой, а затем еще одним неподтвержденным прогрессированием заболевания свидетельствует о iCPD. В протоколах должно быть четко указано, могут ли оценки, проведенные после прекращения протокольной терапии, учитываться при определении iBOR; возможно, было бы разумно включить оценки, проведенные через несколько недель или месяцев после прекращения протокольной терапии, если ожидаются поздние ответы (например, с ингибитором CTLA4), и пациенты не получали другого системного или местного лечения. В протоколах также должно быть указано, как любое новое лечение, проводимое до прогрессирования (например, лучевая терапия или операция), повлияет на определение iBOR. Другие рекомендации RECIST 1.1, включая подход к отсутствующим оценкам, остаются неизменными, в том числе требование о том, чтобы в плане статистического анализа указывалось, как будут учитываться недостающие данные или оценки при определении ответа и прогрессирования.

Частота повторной оценки опухоли

В целом, для iRECIST рекомендуется повторная оценка ответа каждые 6–12 недель в зависимости от частоты проведения лечения, следуя рекомендациям RECIST 1.1. В протоколе должно быть указано, какие анатомические области оцениваются в исходной точке и с последующим наблюдением, и следует ли повторять сканирование костей при каждой оценке ответа или только для подтверждения iPR либо iCR, или при наличии клинических показаний. Для всех испытаний, особенно сравнительных, оценки ответов должны проводиться по календарному графику и не зависеть от задержек в терапии или необходимости более ранних подтверждающих сканирований, которые могут быть выполнены для подтверждения iUPD, или при некоторых испытаниях для подтверждения полного или частичного ответа.

Повторная оценка опухоли может быть проведена раньше, чем первоначально планировалось (но только между 4 и 8 неделями после iUPD), чтобы подтвердить iUPD (или, в нерандомизированных исследованиях, чтобы подтвердить iCR или iPR через ≥ 4 недели после сканирования, показавшего полный или частичный ответ). Если прогрессирование не подтверждено, то повторная оценка должна быть проведена в первоначально запланированные сроки (то есть, если сканирование должно было быть выполнено через 8, 16 и 24 недели, но было проведено через 12 недель, чтобы подтвердить ответ, то следующее сканирование должно быть сделано в 16 недель и 24 недели, как и планировалось). Если пациенты продолжают лечение по протоколу после iCPD, то оценки должны продолжаться в том же запланированном графике до тех пор, пока лечение по протоколу не будет прекращено.

В идеале все результаты методов лучевой визуализации, выполненные после прекращения протокольного лечения, должны по-прежнему регистрироваться в отчетной форме пациента до тех пор, пока не будут начаты последующие виды терапии так, как это позволяют протокол и информированное согласие пациента. Эти данные помогут дальнейшему усовершенствованию iRECIST.

Рекомендации по продолжению лечения после iUPD

Существующая литература описывает псевдопрогрессию как ответ на лечение (в том числе отсроченный), которому предшествовало увеличение размеров очагов или появление новых очагов. Несмотря на то, что это хорошо описано, отличить псевдопрогрессию от истинного прогрессирования, которое потенциально требует изменения типа лечения, может быть непросто. Раннее прекращение приема эффективного препарата нежелательно, однако продолжительное лечение неэффективным лекарственным препаратом, способствующее истинному прогрессированию заболевания, может отсрочить начало потенциально эффективной спасительной терапии.

Рекомендуется к клиническим испытаниям, в которых разрешено лечение после начально установленного по RECIST 1.1 прогрессирования (т.е. iUPD), допускать только клинически стабильных пациентов, чтобы оставаться на терапии до следующей оценки (≥ 4 недели спустя); следующая оценка методом лучевой диагностики должна быть проведена не более, чем через 8 недель, чтобы убедиться в наличии возможности проведения сальважной терапии. Более длительный период до следующей оценки может быть разумным, если псевдопрогрессирование хорошо описано в типе опухоли (например, меланома, пролеченная ингибитором CTLA4), особенно, если нет эффективной терапии спасения (например, меланома 'дикого типа' гена BRAF), но это должно быть обосновано в протоколе исследования. Все решения относительно продолжения или пре-

кращения терапии должны приниматься совместно пациентом и его лечащим врачом; iRECIST описывает, какие данные должны быть собраны, представлены и проанализированы в клинических испытаниях иммунной терапии.

Определение стабильности клинического состояния необходимо, чтобы не произошло ухудшения общего состояния и клинически значимого ухудшения симптомов, связанных с заболеванием, таких как боль или одышка, которые, как полагают, могут свидетельствовать о прогрессировании заболевания (эти симптомы обычно воспринимаются как потребность в расширении паллиативного вмешательства), и чтобы убедиться в отсутствии необходимости в более интенсивном лечении связанных с болезнью симптомов, включая увеличение анальгезирующей, лучевой терапии или другой паллиативной помощи.

Результаты визуализации и рекомендации продолжить лечение, несмотря на iUPD, следует обсудить с пациентом до принятия решения о том, продолжать или нет терапию. В отчетных формах пациентов, которые имеют iUPD и не являются клинически стабильными, должно быть отмечено, что они клинически нестабильны. Это указание позволит рассчитать наилучший общий ответ и использовать дату iUPD в оценках выживаемости без прогрессирования заболевания.

Если проверочное сканирование подтверждает iCPD, но исследователь или пациент считает, что продолжение лечения целесообразно, то необходимо продолжить проведение обследования методами лучевой диагностики и сбор данных, позволяющих дальнейшее выяснение динамики роста опухоли при применении иммуномодуляторов. По той же причине (если это возможно) даже пациентам, которые прекращают терапию в связи с iCPD, рекомендуется продолжать проводить оценку заболевания до тех пор, пока они не начнут другие системные или местные методы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное руководство и критерии iRECIST предлагают более тонкую оценку состояния патологического очага после проведенного иммунотерапевтического лечения, чем в традиционно используемой в онкологической практике классификации RECIST 1.1. Такой подход призван обеспечить более детализированную и гибкую оценку, учитывающую также состояние пациента и способную дать определяющие ответы в неясных ситуациях, подозрительных на прогрессирование – истинное ли это прогрессирование или нет. Благодаря этому в ряде случаев пациент получает шанс на продолжение лечения, что может определять и лучший прогноз всего заболевания.

Совершенствование подходов к единообразной трактовке получаемых результатов позволяет специалистам говорить «на одном языке» и добиваться лучших результатов для пациента.

Поэтому данная система критериев iRECIST может быть с успехом использована как для научных изысканий, так и рекомендована практикующим врачам.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kim C., Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals // *JAMA Intern Med.* 2015. № 175. P. 1992–1994.
2. Miller A.B., Hoogstraten, B., Staquet, M. Reporting results of cancer treatment / A.B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet et al. // *Cancer.* 1981. №47. P. 207–214.
3. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada // *J Natl Cancer Inst.* 2000. №92. P. 205–216.
4. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur J Cancer.* 2009. №45. P. 228–247.
5. Liu Y., Litière S., de Vries E.G. The role of response evaluation criteria in solid tumor in anticancer treatment evaluation: results of a survey in the oncology community // *Eur J Cancer.* 2014. №50. P. 260–266.
6. Schwartz L.H., Seymour L., Litière S. RECIST 1.1 – standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group // *Eur J Cancer.* 2016. №62. P. 138–145.
7. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. RECIST 1.1 – update and clarification: from the RECIST committee // *Eur J Cancer.* 2016. № 62. P. 132–137.
8. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* 2015. № 373. P. 123–135.
9. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat Rev Cancer.* 2012. №12. P. 252–264.
10. Sidaway P. Bladder cancer: atezolizumab effective against advanced-stage disease // *Nat Rev Urol.* 2016. № 13. P. 238.
11. Holt G. E., Podack E. R., Raez L. E. Immunotherapy as a strategy for the treatment of non-small cell lung cancer // *Therapy.* 2011. №8. P. 43–54.
12. Sharma P., Wagner K., Wolchok J.D. et al. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps // *Nat Rev Cancer.* 2011. №11. P. 805–812.
13. Antonia S., Goldberg S.B., Balmanoukian A. et al Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study // *Lancet Oncol.* 2016. №3. P. 299–308.
14. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C. et al Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma // *N Engl J Med.* 2015. №372. P. 2006–2017.
15. Reck M., Bondarenko I., Luft A. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell

lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial // *Ann Oncol.* 2013. №24. P. 75–83.

16. Lynch T. J., Bondarenko I., Luft, A. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multi-center phase II study // *J Clin Oncol.* 2012. № 30. P. 2046–2054.

17. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // *N Engl J Med.* 2015. № 373. P. 23–34.

18. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N Engl J Med.* 2010. №363. P. 711–723.

19. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N Eng J Med.* 2012. №366. P. 2443–2454.

20. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* 2015. № 373. P. 1627–1639.

21. Garon E.B., Rizvi N., Hui R. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer // *N Engl J Med.* 2015. №372. P. 2018–2028.

22. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // *Lancet.* 2016. №387. P. 1909–1920.

23. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // *N Engl J Med.* 2015. №373. P. 1803–1813.

24. Fife B.T., Bluestone J.A. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via CTLA-4 and PD-1 pathways // *Immunol Rev.* 2008. №224. P. 166–182.

25. Fife B.T., Pauken K.E., Eagar T.N. et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal // *Nat Immunol.* 2009. № 10. P. 1185–1192.

26. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y. et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002. № 99. P. 12293–12297.

27. Tarhini A.A. Tremelimumab: a review of development to date in solid tumors // *Immunotherapy.* 2013. № 5. P. 215–229.

28. Hoos A., Parmiani G., Hege K. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics // *J Immunother.* 2007. №30. P. 1–15.

29. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria // *Clin Cancer Res.* 2009. №15. P. 7412–7420.

30. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M. et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements // *Clin Cancer Res.* 2013. № 19. P. 3936–3943.

31. Bohnsack O., Ludajic K., Hoos A. Adaptation of the immune-related response criteria: irRECIST // *Ann Oncol.* 2014. №25 (suppl 4). P. iv361–iv372.

32. Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R. et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab // *J Clin Oncol.* 2016. № 34. P. 1510–1517.

33. Chiou V.L., Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors // *J Clin Oncol.* 2015. №33. P. 3541–3543.

34. Kurra V., Sullivan R.J., Gainor J.F. et al. Pseudoprogression in cancer immunotherapy: rates, time course and patient outcomes // *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2016. № 34. Abstr 6580.

35. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* 2016. №375. P. 1823–1833.

Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»

Выпуск 82

Составители:

*Доможирова Алла Сергеевна
Трофименко Ирина Анатольевна
Гележе Павел Борисович
Липкина Евгения Александровна
Мокиенко Олеся Александровна
Морозов Сергей Павлович*

iRECIST: КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТОВ ОПУХОЛЕЙ НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Методические рекомендации

Отдел координации научной деятельности ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»
Технический редактор М.В. Лаврова
Компьютерная верстка Е.Д. Бугаенко

ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»
127051, г. Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1

