

*А.П. Оганесян¹, С.А. Проценко¹, И.А. Балдуева¹, А.И. Семенова¹,
Е.М. Анохина¹, А.В. Новик^{1,2}*

Оценка эффективности современной иммунотерапии

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

²ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа являются наиболее перспективной опцией лечения для многих гистологических подтипов злокачественных новообразований, обеспечивая длительный объективный ответ и увеличение общей выживаемости. В настоящее время появляется все больше данных о специфической гетерогенности клинических и радиологических ответов на фоне иммунотерапии, таких как псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование. Учитывая данные феномены, перед клиницистом встает серьезный вопрос о необходимости выделения определенной когорты пациентов, для которых терапия иммуноонкологическими препаратами будет максимально эффективной и безопасной. Данный обзор демонстрирует результаты исследований, описывающие упомянутые феномены.

Ключевые слова: модуляторы иммунного синапса, псевдопрогрессирование, гиперпрогрессирование, RECIST 1.1, IrRC, IrREIST

Введение

Иммунотерапия – метод воздействия на иммунную систему (ИС) с целью получения лечебного эффекта при различных заболеваниях. В последнее время данный вид терапии переживает новый подъем, связанный с разработкой ряда новых и перспективных подходов к лечению злокачественных опухолей. Открытие эффективных способов воздействия на иммунный синапс и внедрение в практику новых классов противоопухолевых препаратов, воздействующих на ко-стимулирующие сигналы, позволило по-новому взглянуть на возможности иммунотерапии [1].

В последние несколько лет разработка новых противоопухолевых препаратов, которые способны потенцировать противоопухолевую активность иммунной системы, резко изменила подходы к лечению онкологических заболеваний.

В частности, применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа привело к

выдающимся результатам в лечении ряда злокачественных новообразований. В первую очередь, речь идет об ингибиторах контрольных точек иммунного ответа (immune checkpoint inhibitors), таких как CTLA-4 (ипилимумаб), PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб). Именно с появлением этих классов препаратов связаны значительные успехи в лечении диссеминированной меланомы кожи, в результате чего удалось не только существенно увеличить 4-летнюю общую выживаемость [2], но и убедительно подтвердить возможность достижения длительных результатов после относительно короткого курса терапии [3]. Ингибиторы PD-1/PD-L1 позволили улучшить результаты терапии больных немелкоклеточным раком легкого без активирующих мутаций [4-7].

Широкое и успешное применение модуляторов иммунного синапса при различных заболеваниях позволяет предполагать, что практически при любой злокачественной опухоли присутствует определенная когорта пациентов, у которых можно достичь длительного эффекта, воздействуя на ИС [5, 8].

Именно благодаря данному факту был зарегистрирован препарат пембролизумаб для применения при различных злокачественных новообразованиях, обладающих микросателлитной нестабильностью, вне зависимости от гистологического подтипа первичной опухоли [9].

Механизмы действия модуляторов иммунного синапса

Основой для разработки новых иммунотерапевтических препаратов послужили результаты исследований, показавшие, что опухолевые клетки для «ускользания» от иммунологического надзора используют механизмы, в физиологических условиях необходимые для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей [10]. Регуляция этого процесса осуществляется клеточными и молекулярными факторами, значительное место

среди которых занимают ингибиторные рецепторы Т-клеток, так называемые контрольные точки иммунитета [11].

Основными факторами распознавания опухоли клетками иммунной системы являются ее антигенная характеристика, наличие опухолеспецифических и опухолеассоциированных антигенов, определяющих ее иммуногенность. Регуляция активности Т-клеток обеспечивается различными костимуляторными и ингибирующими молекулами, находящимися на поверхности Т-лимфоцитов. Мишенями ингибиторов контрольных точек иммунного ответа являются рецепторы и связанные с ними регуляторные пути, влияющие на активность Т-лимфоцитов путем уменьшения ингибиторных сигналов и, как результат, активации Т-клеток для усиления противоопухолевой защиты.

Наиболее изученными из них являются CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – CD152) [18] и PD-1 (programmed cell death pathway 1) [12].

Ингибирующий рецептор CTLA-4 имеет сходную структуру с костимуляторным рецептором (CD28) на поверхности Т-клеток и является ключевым элементом в процессе активации Т-лимфоцитов. Для трансформации наивных Т-клеток в зрелые эффекторы необходим дополнительный неспецифический сигнал. Костимуляторами в данном случае выступают молекулы В7 (CD80 и CD86). Экспрессия CTLA-4 на Т-клетках усиливается в процессе их активации и начинает конкурировать с CD28 при взаимодействии с костимуляторными молекулами CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, вместо усиления активации Т-клеток и их эффекторных функций взаимодействие молекул В7:CTLA-4 ингибирует Т-клеточную активацию преимущественно в лимфоидных тканях [13]. Ипилиумаб, моноклональное анти-CTLA4-антитело, блокирует это взаимодействие, сдвигая Т-клеточное равновесие в сторону повышения активности и эффекторной функции Т-лимфоцитов с последующим противоопухолевым эффектом [14].

Аналогично CTLA-4, рецептор PD-1 начинает экспрессироваться на активированных Т-клетках. Взаимодействие PD-1 с лигандом приводит к ингибированию рецептора Т-лимфоцитов (TCR) и супрессии Т-клеточной эффекторной функции.

В то время как активация CTLA-4 приводит к подавлению активации Т-клеток в лимфоидной ткани, активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении, где стимуляция данных рецепторов ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток. Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках

указывает на то, что сигнальный путь PD-1 является одним из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа [15].

Таким образом, из-за косвенного, непрямого воздействия препаратов (ипилиумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб) на опухолевую ткань требуется время для реализации ответа. Вместе с тем применение данной группы лекарственных препаратов может сопровождаться ложным увеличением размеров опухолевого очага за счет лимфоидной инфильтрации, которая со временем самостоятельно разрешается на фоне продолжения иммунотерапии.

Учитывая специфический механизм действия иммуноонкологических препаратов реализация противоопухолевого иммунного ответа имеет ряд особенностей, отличающихся от прямого цитотоксического воздействия химиопрепаратов, в связи с чем необходимо использовать различные системы оценок эффективности модуляторов иммунного синапса.

Оценка эффективности иммуноонкологических препаратов

В конце 70-х годов XX века 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 прогрессирования солидных опухолей. В дальнейшем они получили название критериев RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). 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.

С помощью этих критериев определяются параметры полного, частичного ответов, стабилизации и прогрессирования заболевания.

С появлением нового метода лекарственного лечения, такого как иммунотерапия, с принципиально иным механизмом действия, изменились подходы к анализу ответа опухолей, благодаря чему был разработан ряд специфических критериев, таких как IrRC (Immune-related Response Criteria) и IrRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Критерии RECIST 1.1

Критерии оценки ответа солидных опухолей стали наиболее широко применяемой

системой в клинической практике и в клинических исследованиях. Это наиболее стандартизированный и практически удобный метод для оценки ответа при лечении солидных опухолей [16].

Ключевые понятия RECIST 1.1 включают в себя:

1. Таргетные очаги (не более 5 суммарно, не более 2 на орган).

2. Измеримые очаги (размер не менее 10 мм для солидного очага, метастатический лимфатический узел более 15 мм по короткой оси, литический или смешанный очаг в кости с мягкотканым компонентом не менее 10 мм).

3. Неизмеримые очаги (остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, плевральный и перикардальный выпот, асцит и перитонеальные метастазы, лимфогенный карциноматоз).

Ключевые правила измерения в RECIST 1.1 включают в себя следующие понятия: в солидном очаге оценивается только наиболее длинный диаметр; в лимфатическом узле — наиболее короткий диаметр; в костном очаге — солидный компонент.

В системе RECIST при выполнении КТ-исследования обязательно использование внутривенного контрастирования с единой методикой постконтрастного сканирования. Для сливающихся/разделившихся очагов сравнивается наиболее длинный диаметр общего очага с суммой наиболее длинных размеров новых очагов. Сумму диаметров всех выбранных таргетных очагов считают отправной точкой для оценки эффекта. Все другие очаги считаются нетаргетными и учитываются в дальнейшем как таковые.

На основании результата радиологических исследований делается заключение об эффективности терапии: полный ответ, частичный ответ, стабилизация или прогрессирование заболевания. Оценка производится каждые 6–8 недель. Тем не менее, несмотря на преимущества, учитывая, что критерии RECIST были разработаны для оценки ответа на лечение цитотоксическими химиопрепаратами, существуют некоторые ограничения в их применении для оценки эффективности иммуноонкологических препаратов. Например, раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов, классифицируется как прогрессирование заболевания. Однако клинический опыт показал, что полный и частичный ответ или стабилизация заболевания могут быть достигнуты после первоначального увеличения опухоли при применении иммуноонкологических препаратов. Для того, чтобы преодолеть ограничения RECIST 1.1, были разработаны другие критерии оценки [17, 18, 19].

Критерии IrRC

Новизна IrRC проявилась в появлении понятия «опухолевой массы» и требовании подтверждения прогрессирования заболевания при последующей оценке примерно через четыре недели. Данные критерии появились в ответ на необходимость оценки эффективности ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой в клинических исследованиях [19]. Позднее эта система оценки была внедрена в другие исследования в области иммунотерапии по изучению применения новых иммуноонкологических препаратов при различных солидных опухолях.

Таргетными очагами считаются новые очаги – не более 5 на орган, до 10 висцеральных и 5 кожных. Измеряемыми очагами являются очаги с размерами не менее 5×5 мм. В понятие неизмеряемые очаги включены: остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, плевральный и перикардальный выпот, асцит и перитонеальные метастазы, лимфогенный карциноматоз и образования без четких контуров. Введено понятие «опухолевая масса», которая рассчитывается по формуле: опухолевая масса = сумма произведений двух максимальных перпендикулярных размеров.

Принципиально важным является то, что появление новых очагов не является прогрессированием. Окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели.

Критерии IrRECIST

Несмотря на возможно наиболее адекватную оценку результатов иммунотерапии, система IrRC довольно громоздка, особенно по сравнению с универсальной RECIST 1.1. Данное противоречие привело к попытке объединения двух систем и появлению критериев оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (IrRECIST) в 2013 г. [20]. Предполагается, что данная система оценки будет наиболее приемлема для исследования эффективности иммуноонкологических препаратов. Правила измерения и оценки результатов аналогичны RECIST 1.1, за исключением некоторых значимых моментов: возникновение новых очагов не является прогрессированием, размеры диаметров новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов, окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели.

Однако, в настоящее время в рутинной практике, а также в рамках клинических исследований, клиницистами наиболее часто используется система оценки RECIST 1.1., несмотря на все её ограничения и недостатки.

Принципиальные отличия в рассматриваемых системах оценки представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная оценка 3-х систем оценки эффективности терапии

Система оценки	IrRC	IrRECIST	RECIST 1.1
Минимальный размер очага	5 mm x 5 mm	≥ 10 mm	≥ 10 mm
Количество очагов для оценки	Суммарно 10, не больше 5 для одного органа	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа
Появление новых очагов	Не всегда является прогрессирующим	Не всегда является прогрессирующим	Всегда является прогрессирующим
Ответ на терапию	Полный ответ — полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов	Полный ответ — полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов	Полный ответ — полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов
	Частичный ответ — уменьшение опухолевой массы более, чем на 50% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов	Частичный ответ — уменьшение опухолевой массы более, чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов	Частичный ответ — уменьшение опухолевой массы более, чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов
	Стабилизация — нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирующее заболевание	Стабилизация — нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирующее заболевание	Стабилизация — нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирующее заболевание
	Прогрессирование — увеличение опухолевой массы (включая новые измеримые опухолевые очаги) на 25% и более по сравнению с надиром	Прогрессирование — увеличение опухолевой массы (включая новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с надиром	Прогрессирование — увеличение опухолевой массы (включая новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с надиром
Подтверждение после первой оценки	Да	Да, через 12 недель повторно	Да

Псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование

В связи со специфическим биологическим механизмом действия ингибиторов контрольных точек иммунитета ответы на данную терапию весьма разнообразны и включают такие феномены, как псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование.

Псевдопрогрессирование является проявлением радиологического прогрессирования, включая увеличение имеющейся опухолевой массы и/или появление новых очагов поражения с последующей стабилизацией или уменьшением опухолевой нагрузки при дальнейших рентгенологических визуализациях. Феномен псевдопрогрессирования, вероятно, является результатом продолжающегося роста опухоли до достижения адекватного иммунного ответа, рекрутирования цитотоксических Т-лимфоцитов и воспалительных реакций в опухолевой среде [21, 22]. По данным литературы частота развития псевдопрогрессирования составляет примерно 10% при меланоме и 5% при немелкоклеточном раке легкого [23, 24].

У пациентов, имеющих псевдопрогрессирование, в дальнейшем возможно развитие длительного объективного ответа на иммунотерапию, что характеризует благоприятный прогноз, в отличие от развития истинного прогрессирования заболевания.

Данный феномен крайне важно дифференцировать с истинным прогрессированием с целью

избегания преждевременной отмены терапии, в связи с чем необходим радиологический мониторинг, оценка клинической картины и общего состояния пациента.

Наибольшая частота атипичного отсроченного ответа на иммунотерапию описывается при лечении меланомы. Данный факт может объясняться как биологическими особенностями опухоли, так и наибольшим числом наблюдений иммунотерапии среди всех злокачественных новообразований [25]. Именно в ответ на необходимость оценки эффективности ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой в клинических протоколах и появились критерии оценки ответа на иммунотерапию (Immune-Related Response Criteria – IrRC), в которых было предложено изменить отношение к новым очагам и росту первоначально имеющихся очагов [17]. Позднее эта система оценки была внедрена в другие исследования в области иммунотерапии при различных злокачественных опухолях и эволюционировала в IrRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), immune RECIST и immune-modified RECIST [18].

Принципиальным моментом для всех предложенных систем оценки и принятия решения о наличии прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии является рекомендация по продолжению лечения до повторного рентгенологического подтверждения факта прогрессирования. Также критически важными оказываются субъективная клиническая оценка врачом вероятной

пользы от продолжения иммунотерапии, отсутствие значимого ухудшения общего состояния пациента.

Принципиально важным также является проведение биопсии появившихся очагов или увеличенных прежних с целью дифференциальной диагностики псевдопрогрессирования и истинного прогрессирования [26].

Гиперпрогрессирование представляет собой ускоренный рост опухолевой массы на фоне иммунотерапии. Однако, до сих пор по данным литературы нет точного определения данному феномену [27, 28]. В настоящее время все больше исследований сосредоточено на данном явлении.

Немногочисленные научные публикации подразумевают под гиперпрогрессированием увеличение скорости роста опухоли не менее чем в 2 раза по сравнению с ранее наблюдавшейся скоростью [29, 30]. Учитывая данный феномен, необходимо рассмотреть следующее понятие – скорость роста опухоли (СРО) [31]. СРО является изменением суммы размеров таргетных очагов за единицу времени (1 мес.). При появлении новых очагов их размеры не суммируются с размерами таргетных очагов. Для определения СРО требуется минимум два измерения размеров опухолевых очагов на протяжении времени, если же требуется определить изменение СРО, необходимо не менее трех измерений.

Предполагается, что СРО приблизительно одинакова у каждого конкретного пациента и если лечение эффективно, то она замедляется, а если лечение неэффективно, то она остается прежней. Если предположить, что терапевтическое воздействие будет неэффективным, то СРО увеличится [31]. В настоящее время в литературе нет сложившейся величины изменения СРО, которая бы дифференцировала гиперпрогрессирование от естественного течения болезни на фоне неэффективного лечения. Большинство авторов склоняются к увеличению СРО на 50% от исходной в течение первого месяца терапии.

R. Ferrara et al. [23] проанализировали характер течения заболевания у 406 больных, получавших терапию по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Определив гиперпрогрессирование как увеличение СРО на 50% и более при первой оценке, R. Ferrara et al. пришли к выводу, что гиперпрогрессирование может наблюдаться у 13,6% больных этой когорты.

Авторы также пришли к выводу, согласно которому гиперпрогрессирование серьезно ухудшает прогноз заболевания. Пациенты, у которых в течение первых 6 недель после начала терапии блокаторами PD1/PDL1 наблюдалось гиперпрогрессирование, имели значимо худшие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с

пациентами, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания: медиана ОВ – 3,4 мес. (95% доверительный интервал [ДИ] – 2,8–7,5 мес.) по сравнению с 6,2 мес. (95% ДИ – 5,3–7,9 мес.; относительный риск [ОР]=2,18 (95% ДИ – 1,29–3,69; $p=0,003$) [23].

Важную работу опубликовали в 2018 г. G. Lo Russo et al. [32]. Авторы предложили свои критерии, которые позволяют применять их у пациентов, получающих блокаторы PD1/PDL1 в первой линии, поскольку ранее описанные критерии, связывающие гиперпрогрессирование с изменением СРО, не позволяли применять их в отношении больных, у которых нет радиологической оценки на предыдущей линии лечения. G. Lo Russo et al. выделяют 5 признаков: 1) время до отказа от лечения (по любым причинам) – менее 2 мес.; 2) увеличение суммы наибольших диаметров таргетных очагов на 50% и более от исходного при первой радиологической оценке; 3) появление не менее 2 новых очагов в органе, в котором уже исходно были опухолевые очаги; 4) появление метастазов в новом органе, ранее не вовлеченном в опухолевый процесс; 5) клиническое ухудшение до ECOG \geq 2 в течение 2 мес. от начала лечения.

В случае, если у пациента с прогрессированием заболевания по шкале RECIST 1.1, наблюдались не менее 3 из 5 критериев, авторы расценивали эту ситуацию как гиперпрогрессирование.

По данным G. Lo Russo et al. из 187 больных НМРЛ у 32 пациентов (21%) был зарегистрирован объективный ответ на лечение, у 42 (27,7%) – стабилизация, у 39 (25,7%) – прогрессирование и у 39 (25,7%) – гиперпрогрессирование. Медиана ОВ составила 8,7 мес. в группе пациентов с прогрессированием и 4,4 мес. в группе пациентов с гиперпрогрессированием.

Вышеуказанные исследования показали, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обладают исключительным противоопухолевым потенциалом у определенной когорты пациентов и могут вызвать резкое увеличение опухолевой массы. В связи с чем, важно определить предиктивные и прогностические маркеры, которые могли бы свидетельствовать о возможности развития гиперпрогрессирования и, как следствие, крайне неблагоприятного прогноза заболевания.

Согласно опубликованным исследованиям S. Champiat et al. не выявлено связи между гиперпрогрессированием и уровнем опухолевой нагрузки на исходном уровне. Также не отмечено влияния таких фактов, как количество предшествующих линий терапии, применение кортикостероидов в анамнезе, количество и локализация метастатических очагов [33, 34].

Не существует также корреляции между экспрессией PD-L1 в опухолевой ткани и гиперпрогрессированием. Данный феномен наблюдался при многих типах опухолей, включая меланому, уротелиальный рак, колоректальный рак, лимфомы, немелкоклеточный рак легкого, что свидетельствует об отсутствии зависимости между гиперпрогрессированием и гистологическим подтипом опухоли [33, 34, 35].

До настоящего времени были обнаружены лишь два фактора: пожилой возраст и специфические изменения генома, такие как амплификация семейства MDM2 и аберрации EGFR [36, 37].

Заключение

Появление иммуноонкологических методов в онкологии является бесспорным достижением последнего десятилетия интенсивных научных изысканий и клинических исследований. Однако, по мере накопления данных различных исследований и собственного клинического опыта, возникает все больше вопросов о специфической реализации противоопухолевого ответа и необходимости его более детальной классификации и идентификации. Бесспорным остается потребность в определении предиктивных и прогностических факторов, что позволит применять модуляторы иммунного синапса еще более эффективно и безопасно.

В настоящее время по-прежнему отсутствует единая и универсальная система оценки эффективности иммунотерапии, что делает данную проблему весьма актуальной и требующей скорейшего решения с целью исключения преждевременной отмены крайне эффективного лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» проводится ряд научных исследований по сравнению имеющихся систем оценки эффективности, а также поиску предиктивных и прогностических маркеров с целью определения наиболее подходящей группы пациентов для данного типа системной противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collin M. Immune checkpoint inhibitors: a patent review (2010-2015) // *Expert Opin Ther Pat.* 2016 May;26(5):555-64.
2. Hodi F.S., Wolchok J.D. et al., Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1480-1492.
3. Kim H., Comey S., Hausler K., Cook G. A real world example of coverage with evidence development in Australia —

- ipilimumab for the treatment of metastatic melanoma // *J Pharm Policy Pract.* 2018 Feb 13;11:4.
4. Kanda S., Goto K., Shiraishi H. et al. Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study // *Ann. Oncol.* 27 (12) (2016) 2242–2250.
5. P. Sharma P., Allison J.P. The future of immune checkpoint therapy // *Science* 348 (6230) (2015) 56–61.
6. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 373 (17) (2015) 1627–1639.
7. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.
8. Plimack E.R., Bellmunt J., Gupta S. et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study // *Lancet Oncol.* 18 (2) (2017) 212–220.
9. Chang L., Chang M., Chang F. Microsatellite Instability: A Predictive Biomarker for Cancer Immunotherapy // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Feb;26(2):15-21.
10. Schmidinger M. Clinical decision-making for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma // *Curr Opin Urol* 2018;28(1):29–34.
11. Barata P.C., Rini B. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):507–24. DOI: 10.3322/caac.21411
12. Ross K., Jones R.J. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma // *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(21): 2627–42.
13. Motzer R.J. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of a randomized, dose-ranging phase II trial // *J Clin Oncol.* 2015; 33:1430–1437.
14. Motzer R.J. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // *N Engl J Med.* 2015; 373:1803–1813.
15. Beckermann K.E., Johnson D.B., Sosman J.A. PD-1/PD-L1 blockade in renal cell cancer // *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Jan;13(1):77-84.
16. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* 45, Nr. 2, Januar 2009, S. 228–47.
17. Wolchok J.D., Hoos A., Bohnsack O. et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria // *Clin Cancer Res* 2009; 15(23).
18. Nishino M. et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements // *Clin Cancer Res.* 2013 Jul 15; 19(14):3936–43.
19. Nishino M., Gargano M., Suda M. et al. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? // *J Immunother Cancer.* 2014; 2: 17.
20. Mizuki Nishino, Nikhil H. Ramaiya, Emily S. Chambers et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients // *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 84.

21. Nishino M., Hatabu H., Hodi F.S. Imaging of cancer immunotherapy: current approaches and future directions // *Radiology*. 2019;290(1):9-22.
22. Katz S.I., Hammer M., Bagley S.J. et al. Radiologic pseudoprogression during anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer // *J Thorac Oncol*. 2018;13(7):978-986.
23. Ferrara R., Mezquita L, Texier M. et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy // *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1543-1552.
24. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Manos M.P. et al. Immune related tumor response dynamics in melanoma patients treated with pembrolizumab: identifying markers for clinical outcome and treatment decisions // *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4671-4679.
25. Wolchok J.D., Hamid O., Ribas A. Atypical patterns of response in patients (pts) with metastatic melanoma treated with pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-001 // *J Clin Oncol*. 2015;33(15 supplement):3000.
26. Tanizaki J., Hayashi H., Kimura M. et al. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression // *Lung Cancer* 102 (2016) 44-48.
27. Sasaki A., Nakamura Y., Mishima S. et al. Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2019;22(4):793-802.
28. Kanjanapan Y., Day D., Wang L. et al. Hyperprogressive disease in early-phase immunotherapy trials: clinical predictors and association with immune-related toxicities // *Cancer*. 2019;125(8):1341-1349.
29. Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1 // *Lancet. Oncol* 2016;17(12):e527.
30. Champiat S., Dercle L., Ammari S., et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1 // *Clin. Cancer Res*. 2017;23(8):1920-28.
31. Ferte C., Fernandez M., Hollebecque A. et al. Tumor growth rate is an early indicator of antitumor drug activity in phase I clinical trial // *Clin. Cancer Res*. 2014;20(1):246-52.
32. Lo Russo G., Moro M., Sommariva M. et al. Antibody-Fc/FcR Interaction on Macrophages as a Mechanism for Hyperprogressive Disease in Non-Small Cell Lung Cancer Subsequent to PD-1/PD-L1 Blockade // *Clin. Cancer Res*. 2018.
33. Champiat S., Dercle L., Ammari S. et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 // *Clin. Cancer Res*. 23 (8) (2017) 1920-1928.
34. Saada-Bouزيد E., Defaucheux C., Karabajakian A. et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma // *Ann. Oncol*. 28 (7) (2017) 1605-1611.
35. Ito K., Schöder H., Teng R. et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume measured on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in melanoma patients treated with ipilimumab therapy // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(4):930-939.
36. Lee C.K., Man J., Lord S. et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis // *J. Thorac. Oncol*. 12 (2) (2017) 403-407.
37. Tawbi H.A., Burgess M., Bolejack V. et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 18 (11) (2017) 1493-1501.

Поступила в редакцию 17.02.2020 г.

*A.P. Oganessian¹, S.A. Protsenko¹, I.A. Baldueva¹,
A.I. Semenova¹, E.M. Anokhina¹, A.V. Novik^{1,2}*

Evaluation of the effectiveness of modern immunotherapy

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Immune checkpoint inhibitors are the most promising treatment option for many histological subtypes of malignant tumors, providing a long objective response and an increase in overall survival. Currently, there is growing evidence of the specific heterogeneity of clinical and radiological responses to immunotherapy, such as pseudoprogression and hyperprogression. In connection with the presence of these phenomena, the clinicians have a serious question about the need to allocate a certain cohort of patients for whom therapy with immunoncological drugs will be most effective and safe. This review demonstrates research results describing mentioned phenomena.

Key words: immune checkpoint inhibitors, pseudoprogression, hyperprogression, RECIST 1.1, IrRC, IrRECIST