

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

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



С. П. Морозов
«08» мая 2021 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №3



«08» мая 2021 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ
В НЕЙРООНКОЛОГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИТЕРИЕВ iRANO
(IMMUNOTHERAPY RESPONSE ASSESSMENT IN NEURO-ONCOLOGY)**

Методические рекомендации № 8

Москва
2021

УДК 616-006

ББК 53.6

М 54

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:

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

Гомболевский В. А. – к. м. н., руководитель отдела научных медицинских исследований 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»

М 54 Методические рекомендации по оценке эффективности иммунотерапии в нейроонкологии с применением критериев iRANO (Immunotherapy Response Assessment in Neuro-oncology) / сост. П. Б. Гележе, В. А. Гомболевский, С. П. Морозов // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 101. – М: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 28 с.

Рецензенты:

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

Буренчев Дмитрий Владимирович – д.м.н., заведующий отделением рентгенологических и радионуклидных методов исследования ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ»

Методические рекомендации предназначены для использования в повседневной практике врачами-рентгенологами с целью оценки эффективности иммунотерапии в нейроонкологии с применением критериев iRANO.

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

За представленные данные в методических рекомендациях составители несут персональную ответственность

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

СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки	4
Определения.....	5
Список сокращений.....	6
Введение	7
1. Сбор данных.....	8
2. Определение типа образований	9
3. Критерии целевых образований.....	10
4. Выбор целевых образований	11
5. Измерения целевых очагов.....	1212
6. Последовательность действий при оценке контрольного исследования	13
7. Таблицы оценки ответа на терапию	14
8. Псевдопрогрессирование.....	16
9. Суммарная таблица оценки заболевания по RANO.....	17
10. Критерии iRANO	18
11. Суммарная таблица оценки заболевания по RANO, IrRC, iRANO	24
Заключение.....	25
Список используемых источников	26

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

1. Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». М., 2013.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 931н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю „Нейрохирургия”».
3. Критерии RANO для оценки лечения злокачественных глиом (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology).
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Нейроэндокринные опухоли». М., 2020.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

МР-перфузия – неинвазивная методика полуколичественного анализа кровообращения головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии.

МР-спектроскопия – неинвазивный метод качественной и количественной оценки химических веществ, позволяющий проводить оценку биохимических сдвигов в норме и при различных патологических состояниях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенное изображение.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии.

КТ – компьютерная томография.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

СНР – сумма наибольших размеров.

FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости).

iRANO – Response Assessment in Neuro-Oncology (оценка ответа на лечение в нейроонкологии).

irRC – immune-related response criteria (критерии ответа на лечение при иммунотерапии).

MPR – multiplanar reconstruction (мультипланарные реконструкции).

RANO – response assessment in neuro-oncology (оценка ответа в нейроонкологии).

T1-ВИ – T1-взвешенные изображения

T2-ВИ – T2-взвешенные изображения

ВВЕДЕНИЕ

Данные рекомендации предназначены для врачей-рентгенологов, в повседневной практике сталкивающихся с проблемой оценки динамики мультиформных глиобластом на фоне проводимого лечения.

Разработка новых методов лечения опухолей центральной нервной системы требует надежной оценки ответа на него и прогрессирования. Данное требование особенно сложно выполнить в нейрорадиологии, где контрастное усиление служит несовершенным критерием оценки объема опухоли и существенно зависит от препаратов, влияющих на сосудистую проницаемость, например, ингибиторов неоангиогенеза. Для улучшения оценки ответа в нейроонкологии и стандартизации критериев, используемых для различных опухолей центральной нервной системы, была создана рабочая группа Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO).

Эта многопрофильная международная рабочая группа состоит из нейроонкологов, медицинских онкологов, нейрорадиологов, нейрохирургов, радиационных онкологов, нейропсихологов и экспертов по оценке клинических исходов, работающих в сотрудничестве с правительством и промышленностью для улучшения интерпретации результатов клинических исследований.

Рабочая группа RANO была первоначально создана для обновления критериев ответа для глиом высокой и низкой степеней злокачественности и для решения таких вопросов, как псевдоответ и неинтенсивная опухолевая прогрессия при антиангиогенной терапии, а также псевдопрогрессия при радиохимиотерапии.

Следует помнить о том, что критерии RANO являются специфическими для мультиформных глиобластом, их применение при прочих патологиях нежелательно.

1. СБОР ДАННЫХ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является единственным методом исследования, применимым для оценки эффективности проводимого при данном заболевании лечения.

Минимальный набор импульсных последовательностей включает в себя:

- T1-ВИ, FLAIR – до введения контрастного препарата;
- T1-ВИ с наличием двух ортогональных плоскостей (или MPR) – после введения контрастного препарата;
- рекомендованную толщину среза <5 мм без перекрытия;
- рекомендованное использование диффузионно-взвешенной последовательности с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА ОБРАЗОВАНИЙ

1. Измеряемые образования:

- контрастируемые очаги;
- каждое из двух взаимно перпендикулярных измерений равно или превышает 10 мм;
- в измерение нельзя включать полости, кисты, очаги с признаками некроза.

2. Неизмеряемые образования:

- очаги, одно из измерений которых менее или равно 10 мм (например, очаг размером 12x8 мм);
- неконтрастируемые очаги (видны только на FLAIR);
- очаги с нечетко определяемыми границами.

3. КРИТЕРИИ ЦЕЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Целевыми образованиями называются те очаги, по которым будет оцениваться динамика заболевания.

Для оценки необходимо выбрать не более 5 очагов наибольшего размера, измерение которых воспроизводимо (*существует наименьшая вероятность ошибки при измерении размеров*).

4. ВЫБОР ЦЕЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

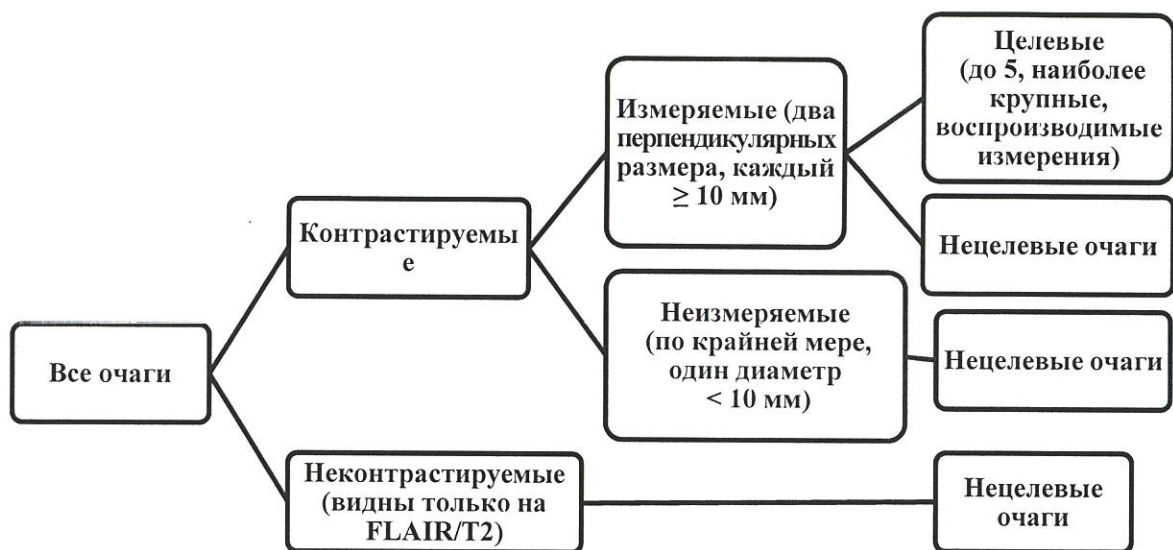
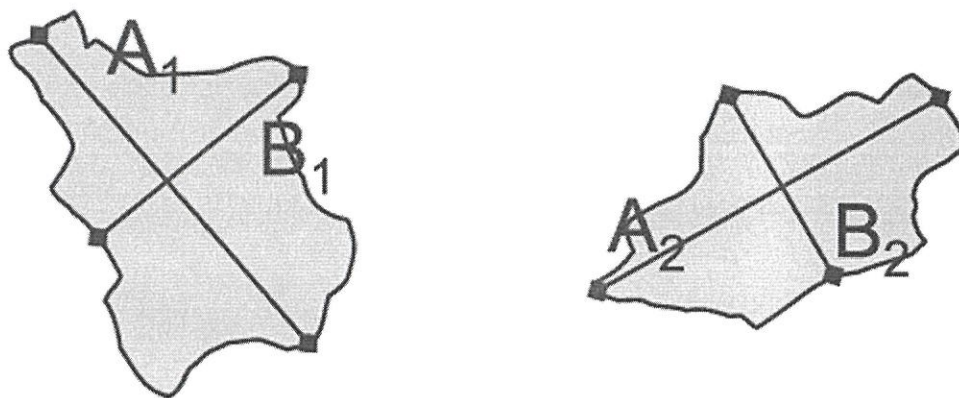


Рисунок 1 – Алгоритм выбора целевых образований

5. ИЗМЕРЕНИЯ ЦЕЛЕВЫХ ОЧАГОВ

Сумма наибольших размеров (СНР) = сумма всех наибольших (взаимно перпендикулярных) диаметров очагов, сложенных между собой.



$$A_1 \times B_1 + A_2 \times B_2 + \dots = \text{СНР}$$

Рисунок 2 – Измерение целевых очагов

6. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ОЦЕНКЕ КОНТРОЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить размеры описанных ранее целевых образований и рассчитать новую СНР.
2. Качественно оценить нецелевые очаги (контрастируются или нет).
3. Выполнить тщательный поиск новых очагов.
4. Произвести оценку полученных размеров с учетом клинических данных.

7. ТАБЛИЦЫ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

Оценка ответа на терапию по критериям RANO приведена в таблице

1.

Таблица 1 – Оценка ответа на терапию по RANO

Ответ	Определение
Полный ответ	Все целевые очаги исчезли (не путать с псевдоответом) *
Частичный ответ	СНР уменьшилась $\geq 50\%$ от базовых (изначальных?) значений (не путать с псевдоответом) *
Стабильный процесс	Уменьшение СНР $< 50\%$ Увеличение СНР $< 25\%$
Прогрессирование заболевания	СНР увеличилась $\geq 25\%$ от наименьшего уровня измерений (не путать с псевдопрогрессированием**)
Невозможно оценить	Некоторые целевые очаги невозможно оценить по техническим причинам
<p>* Псевдоответом считается уменьшение размеров или полное исчезновение опухолевых очагов, выявленное в течение 4 недель после первичного исследования. Полный и частичный ответ должны быть подтверждены не ранее, чем через 4 недели после первичного исследования. В случае меньшего срока контроля заболевание считается стабильным.</p> <p>** Кажущееся прогрессирование заболевания в пределах 12 недель после лучевой терапии</p>	

Оценка нецелевых образований осуществляется субъективно. В некоторых случаях возможна объективная оценка нецелевого очага (если неизмеряемый контрастируемый очаг стал измеряемым либо демонстрирует абсолютное увеличение размеров > 5 мм или увеличение СНР $> 25\%$) (таблица 2). Оценка нецелевых очагов, видимых только на T2-FLAIR, дана в таблице 3.

Таблица 2 – Оценка нецелевых контрастируемых очагов

Ответ	Определение
Полный ответ	Все нецелевые контрастируемые очаги полностью исчезли
Неполный ответ/ стабильный процесс	Сохраняются контрастируемые очаги (размеры которых стабильны или уменьшены)
Прогрессирование заболевания	Безусловное прогрессирование
Невозможно оценить	Оценить контрастируемые очаги невозможно по техническим причинам

Таблица 3 – Оценка нецелевых очагов, видимых только на T2-FLAIR

Ответ	Определение
Улучшение	Уменьшение интенсивности патологического сигнала
Без изменений	Без изменений по сравнению с предыдущим исследованием
Ухудшение	Безусловное прогрессирование зоны патологического сигнала*
Невозможно оценить	Оценить очаги невозможно по техническим причинам
<p>*Следует дифференцировать с прочими потенциальными причинами повышения интенсивности патологического FLAIR-сигнала, включая инфаркт, инфекцию, демиелинизирующий процесс, постлучевые эффекты</p>	

8. ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Псевдопрогрессирование проявляется следующим образом:

зона контрастного усиления, имитирующая рост опухоли (как правило, возникает на фоне лучевой терапии);

– рост имеющихся очагов или появление новых в течение 12 недель после окончания лучевой терапии (причиной могут явиться как послучевые изменения, так и продолжающийся рост опухоли);

Контрольные исследования позволяют сделать вывод о том, является ли увеличение зоны контрастного усиления проявлением истинного прогрессирования заболевания.

К дополнительным методам оценки относятся: МР-перфузия, МР-спектроскопия, ПЭТ.

9. СУММАРНАЯ ТАБЛИЦА ОЦЕНКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО RANO

Оценка заболевания по критериям RANO представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Суммарная таблица оценки заболевания по RANO

	Полный ответ	Частичный ответ	Стабильный процесс	Прогрессирование заболевания
Контрастируемые очаги	Отсутствуют	$\geq 50 \%$	Уменьшение $<50\%$; увеличение $<25 \%$	$\geq 25 \%$
FLAIR	Стабильны или уменьшаются	Стабильны или уменьшаются	Стабильны или уменьшаются	Увеличение
Новые очаги	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Имеются
Клинический статус	Стабильный или улучшение	Стабильный или улучшение	Стабильный или улучшение	Ухудшение

10. КРИТЕРИИ iRANO

Иммунотерапия представляет собой перспективное направление терапии среди пациентов с нейроонкологическими заболеваниями. Однако исследования ранней стадии выявили уникальные сложности, связанные с оценкой изменений на лучевых диагностических исследованиях после проведенной иммунотерапии. Вслед за первоначальным видимым прогрессированием или появлением новых очагов болезни в дальнейшем возможен ответ на лечение. Именно поэтому оправдано создание уточненных критериев оценки эффективности терапии у пациентов с нейроонкологическими заболеваниями, проходящих иммунотерапию.

Многонациональная и многопрофильная группа экспертов по применению иммунотерапии в нейроонкологии создала критерии оценки ответа на лечение (iRANO), которые представляют собой синтез идей, изложенных в критериях ответа на иммунотерапию солидных опухолей (irRC) и мультиформной глиобластомы (RANO).

Пациентам, которые демонстрируют признаки прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев с начала иммунотерапии, включая появление новых очагов, рекомендуется подтверждение выявленных изменений на последующем контрольном исследовании при условии, что состояние пациента не ухудшается клинически. Предлагаемые критерии также включают рекомендации по применению кортикостероидов.

Эволюция представлений об оценке эффективности лечения в нейроонкологии

Традиционные инструменты оценки эффективности лечения, в том числе критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [10], критерии эффективности лечения солидных опухолей (RECIST) [14] и критерии Макдональда [8], зародились в эпоху цитотоксической терапии, когда лучевые диагностические исследования непосредственно отражали противоопухолевый эффект. Поскольку онкологическое лечение вышло за рамки цитотоксической терапии воздействие химиотерапевтических средств на результаты визуализации опухолей стало менее очевидным. В нейроонкологии псевдопрогрессия после радиотерапии и химиотерапии темозоломидом (TMZ/RT→TMZ) и псевдоответ после антиангиогенной терапии [3] продемонстрировали проблемы интерпретации изменений визуализации в современную эпоху.

Для лучшей оценки реакции на лечение мультиформной глиобластомы в 2010 году были предложены критерии RANO. Впоследствии были созданы вариации RANO и уточнены для пациентов с глиомой низкой степени злокачественности [1] и метастазами в головном

мозге [7]. Краеугольным камнем RANO является феномен псевдопрогрессии, которая происходит примерно у 10–20 % пациентов с вновь диагностированной с глиобластомой после TMZ/RT→TMZ [2].

Точный механизм псевдопрогрессии остается плохо изученным, но в большинстве случаев пик наступает после трех месяцев по окончании химиотерапии [13]. После этого изменения по данным МРТ могут стабилизироваться и, в конечном счете, улучшаться. Широкое применение критериев RANO требует их адаптации для пациентов, получающих иммунотерапию. Следует помнить, что механизм, лежащий в основе псевдопрогрессии после иммунотерапии, вероятно, отличается от TMZ / RT → TMZ, с важными различиями в частоте возникновения и проявлениями среди пациентов. Во-первых, временное окно для псевдопрогрессии TMZ/RT→TMZ, как правило, достигает пика в течение трех месяцев, однако временные рамки для псевдопрогрессии, связанной с иммунотерапией, еще предстоит определить; они могут отличаться в зависимости от типа иммунотерапевтического лечения. Во-вторых, RANO не позволяет продолжить лечение после фактической опухолевой прогрессии, так как нет клинических исследований, документирующих клиническую пользу для этих пациентов в отличие от иммунотерапии. В-третьих, появление нового очага поражения вне зоны облучения автоматически означает прогрессирование заболевания при использовании критериев RANO. Наконец, в RANO не требуется повторное сканирование для подтверждения прогрессирования заболевания.

Какие сложности существуют при интерпретации данных МРТ с признаками прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии?

Уменьшение размеров опухоли прямо указывает на истинный противоопухолевый эффект, так как иммунотерапия не демонстрирует псевдоответа. Напротив, признаки прогрессирования в виде увеличения размеров опухоли и/или появления новых очагов не всегда исключают эффекта на проводимое лечение в дальнейшем [16]. Во-первых, эффективные иммунные реакции могут потребовать времени для развития, а ранняя визуализация способна демонстрировать истинное прогрессирование заболевания, включающее появление новых очагов. Во-вторых, поскольку способ действия может включать воспалительную реакцию в виде лимфоцитарной инфильтрации, локализованные воспалительные реакции могут имитировать радиологические особенности опухолевой прогрессии с повышением контрастного усиления и отеком [12].

Появление новых очагов

Появление новых очагов есть критерий прогрессирования согласно RANO. Однако кратковременное возникновение новых очагов как локально, так и в отдаленных от первичной опухоли местах может иметь

место у нейроонкологических пациентов, получающих иммунотерапию [11]. В случаях псевдопрогрессирования гистопатологически прослеживается локальная инфильтрация иммунными клетками, например, лимфоцитами CD8+ T, но не митотически активными опухолевыми клетками [11].

Подтверждение прогрессирования по данным лучевых диагностических исследований

По данным критериев IrRC [16], появление новых очагов или увеличение описанных ранее не свидетельствует о прогрессировании заболевания, только если они не подтверждены при дальнейшей визуализации. Подтверждение прогрессирования заболевания является важной инновацией IrRC. В частности, при таких заболеваниях, как глиобластома, когда эффективные средства терапии ограничены, продолжение иммунотерапии после обнаружения неподтвержденных признаков прогрессирования может снизить вероятность преждевременного прекращения потенциально эффективного лечения [4].

В каких случаях применимо подтверждение радиологических признаков прогрессирования?

Критически важный вопрос – выявление пациентов, у которых обнаруживаются признаки псевдопрогрессирования, и отличие их от тех, кто действительно устойчив к проводимому лечению. В соответствии с большинством критериев оценки ответа, в том числе RANO, пациенты со значительным неврологическим ухудшением, независимо от результатов лучевых диагностических исследований, относятся к группе с прогрессирующим заболеванием. Датой начала прогрессирования считается временной период, когда у них развился неврологический дефицит, связанный с опухолевым процессом.

Опыт иммунотерапии пациентов, страдающих солидными опухолями, показывает, что большинство пациентов, которые демонстрируют отсутствие прогрессирования или ответ в течение 6 месяцев после начала лечения, получают наилучший эффект от лечения [4]. И наоборот, нет никаких доказательств того, что у пациентов развивается задержка в клиническом эффекте от лечения, если у них, по данным МРТ, заболевание прогрессирует через 6 месяцев и более после начала иммунотерапии. Для того, чтобы определить, уместен ли шестимесячный срок для рекомендации подтверждения рентгенографической прогрессии, рабочая комиссия iRANO выступает за то, чтобы в будущих исследованиях иммунотерапии была проведена проспективная оценка сроков псевдопрогрессии.

Период трех месяцев для подтверждения прогрессирования по данным лучевого диагностического исследования

Рабочий комитет iRANO рекомендует пациентам с ранними признаками прогрессирования, включая появление новых очагов, выполнять контрольное исследование для подтверждения прогрессирования не ранее, чем через 3 месяца после первичного исследования, чтобы снизить вероятность отмены лечения у пациентов с псевдопрогрессией или замедленной реакцией на лечение. Началом прогрессирования заболевания в случае его подтверждения будет считаться дата первого исследования, на котором были выявлены признаки прогрессирования. В случае, если последующая визуализация не подтверждает прогрессирования по сравнению с предыдущим сканированием, а вместо этого выявляет стабилизацию или ответ на лечение, при отсутствии повышенной дозировки кортикостероидов иммунотерапию следует продолжить.

Биопсия для подтверждения эффективности лечения

В неопределенных случаях оценка патологического материала может быть рассмотрена для уточнения этиологии прогрессирования по данным МРТ. В тех случаях, когда доказательства наличия жизнеспособной опухоли отсутствуют или когда наблюдается зона глиоза с ограниченной жизнеспособностью опухоли, эффект лечения считается достигнутым, и таким пациентам следует продолжать его. Несмотря на то, что биопсия считается «золотым стандартом», патологоанатомический анализ может быть трудным. Многие образцы демонстрируют смешанные результаты, указывающие на наличие жизнеспособной опухоли, а также на эффект лечения (воспаление, некроз и т.д.).

Критерии оценки ответа на иммунотерапию в нейроонкологии (iRANO)

Оценка иммунотерапевтического ответа в руководстве по нейроонкологии (iRANO) включает в себя критерии, ранее установленные рабочим комитетом RANO для определения полного ответа (CR), частичного ответа (PR), стабильного течения заболевания (SD), прогрессирования (PD) у пациентов со мультиформной глиобластомой, глиомами низкой степени злокачественности и метастазами в головной мозг [7]. Нововведением iRANO является необходимость подтверждения рентгенологических признаков прогрессирования у пациентов, получающих иммунотерапию.

Для пациентов, имеющих признаки прогрессирования (RANO) по данным МРТ, которые возникли в течение шести месяцев после начала иммунотерапии, включая появление новых очагов, целесообразно

рассмотреть вопрос о подтверждении прогрессирования при отсутствии клинически значимого неврологического дефицита. Таким пациентам предоставляется временное «окно» продолжительностью три месяца до контрольного МРТ. Если при контрольном исследовании через три месяца критерии прогрессирования RANO по-прежнему будут соблюдаться, то оно будет считаться подтвержденным, а дата начала прогрессирования – соответствовать исходному МР-исследованию.

Пациенты, у которых развивается или нарастает неврологический дефицит, не связанный с коморбидным состоянием в течение трех месяцев после исходного МРТ, относятся к группе прогрессирующего заболевания (PD); иммунотерапия подлежит прекращению. Для таких пациентов дата прогрессирования также будет совпадать с датой исходного МР-исследования.

Если данные МРТ в течение трех месяцев после исходного исследования соответствуют SD, PR или CR согласно критериям RANO [7], нет нарастания или появления неврологического дефицита, то таких пациентов следует рассматривать как получающих клиническую пользу от иммунотерапии, а значит, им необходимо продолжить лечение. Пациенты, у которых развиваются признаки прогрессирования по сравнению с показателями МРТ, выполненной до начала лечения, в период более чем шесть месяцев после начала иммунотерапии, также имеют крайне низкую вероятность получения клинической пользы от лечения; иммунотерапия данных пациентов должна быть прекращена. Сравнение критериев оценки эффективности лечения RANO, IrRC и iRANO приведено в разделе «Суммарная таблица оценки заболевания по RANO, IrRC, iRANO».

Прием кортикостероидов

У пациентов с опухолями головного мозга часто развивается перитуморальный отек, требующий лечения кортикостероидами. Дексаметазон является наиболее часто используемым кортикостероидом [6]. Помимо системных побочных эффектов, дексаметазон может оказывать влияние на параметры контрастного усиления в нейрорадиологических исследованиях. У онкологических больных, получающих иммунотерапию, дексаметазон также может нарушать активность естественных киллеров (НК) [5].

Большая часть данных о влиянии кортикостероидов на активность иммунной системы получена из оценки относительно высоких дозировок. Напротив, существуют минимальные данные о влиянии дифференциального подбора доз [15], в то время как долгосрочное влияние низких/средних доз дексаметазона на функции иммунных клеток остается неясным. Тем не менее, учитывая его потенциальное негативное влияние на функции дендритных клеток, Т-клеток и НК-клеток, дозы дексаметазона и продолжительность терапии должны быть ограничены

минимальным количеством, необходимым для контроля неврологических симптомов.

Общим правилом лечения для пациентов, поступающих на иммунотерапию, должно стать получение как можно меньше дексаметазона до начала терапии. В ходе лечения, в случае псевдопрогрессии, для контроля симптомов могут потребоваться более высокие дозы кортикостероидов. Несмотря на то, что это потенциально может снизить эффективность иммунотерапии, имеющиеся данные в настоящее время не позволяют сделать какие-либо выводы. В исследовании эффективности ипилимумаба в лечении метастатического поражения головного мозга при меланоме у пациентов, которым во время терапии требовались кортикостероиды, результат был хуже [9]. Однако это может быть связано с отрицательным влиянием кортикостероидов на иммунную функцию, кроме того, возможно, что у группы, нуждающейся в кортикостероидах, были более крупные опухоли и худшие прогностические факторы.

Следует отметить, что пациенты, которым требуются повышенные дозы кортикостероидов в течение двух недель после контрольной МРТ по отношению к дозе, получаемой на момент исходного исследования, не могут быть оценены как CR, PR или SD. И наоборот, пациенты, которым уменьшают количество получаемых кортикостероидов в течение двух недель после контрольной МРТ по отношению к дозировке, получаемой на момент предыдущего исследования, не могут быть классифицированы как PD. В обоих случаях эффективность лечения не подлежит оценке.

11. СУММАРНАЯ ТАБЛИЦА ОЦЕНКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО RANO, IrRC, iRANO

Сравнение критериев оценки эффективности лечения RANO, IrRC и iRANO приведено в таблице 5.

Таблица 5 – Суммарная таблица оценки заболевания по RANO, IrRC, iRANO

	RANO	IrRC	iRANO (если прошло ≤ 6 месяцев после начала иммунотерапии)	iRANO (если прошло > 6 месяцев после начала иммунотерапии)
Требуется ли повторное МР-исследование для подтверждения прогрессирования у пациентов без значимого клинического ухудшения?	Нет	Да	Да	Нет
Минимальный временной интервал для подтверждения прогрессирования у пациентов без значимого клинического ухудшения?	Не применимо	≥ 4 недель	≥ 3 месяцев	Не применимо
Допускается ли продолжение иммунотерапии в случае выявления признаков прогрессирования при первом контрольном МР-исследовании?	Не применимо	Да	Да	Не применимо
Появление нового очага означает прогрессирование?	Да	Нет	Нет	Да

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

iRANO представляют собой обновленные критерии эффективности лечения нейроонкологических пациентов иммунотерапевтическими средствами. Руководящие принципы iRANO касаются интерпретации впервые выявленных признаков прогрессирования по данным МРТ с целью снижения вероятности преждевременного прекращения потенциально полезного лечения, обеспечивая при этом максимальную безопасность пациента.

Принципы iRANO неизбежно потребуют в будущем внесения изменений, в том числе возможного включения передовых методов визуализации, как только будут накоплены достаточный опыт и знания для каждого из основных классов иммунологической терапии среди пациентов с нейроонкологическими заболеваниями. Также станет необходимой перспективная оценка критериев iRANO в исследованиях иммунотерапии опухолей головного мозга для пациентов с нейроонкологическими заболеваниями с целью подтверждения их максимальной клинической эффективности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bent M. J. van den, Wefel J. S., Schiff D. et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): Assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas // *The Lancet Oncology*. 2011. Vol. 12, № 6. P. 583–593.
2. Brandsma D., Stalpers L., Taal W. et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas // *The Lancet Oncology*. 2008. Vol. 9, № 5. P. 453–461.
3. Chinot O. L., Macdonald D. R., Abrey L.E. et al. Response assessment criteria for glioblastoma: Practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013. Vol. 5, № 13. P. 347–347.
4. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma // *New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 8, №363. P. 711–723.
5. Hsu A. K., Quach H., Tai T. et al. The immunostimulatory effect of lenalidomide on NK-cell function is profoundly inhibited by concurrent dexamethasone therapy // *Blood*. 2011. Vol. 5, № 117. P. 1605–1613.
6. Kaal E. C. A., Vecht C. J. The management of brain edema in brain tumors // *Current Opinion in Oncology*. 2004. Vol. 16, № 6. P. 593–600.
7. Lin N. U., Lee E. Q., Aoyama H. et al. Response assessment criteria for brain metastases: Proposal from the RANO group // *The Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16, № 6. P. e270–e278 c.
8. Macdonald D. R., Cascino T. L., Schold S. C. et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma // *Journal of Clinical Oncology*. 1990. Vol. 7, № 8. P. 1277–1280.
9. Margolin K., Ernstoff M. S., Hamid O. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: An open-label, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. 2012. Vol. 5, № 13. P. 459–465.
10. Miller A. B., Hoogstraten B., Staquet M. et al. Reporting results of cancer treatment // *Cancer*. 1981. Vol. 1, №47. P. 207–214.
11. Okada H., Kalinski P., Ueda R. et al. Induction of CD8⁺ T-cell responses against novel glioma-associated antigen peptides and clinical activity by vaccinations with α -type 1 polarized dendritic cells and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Vol. 3, №29. P. 330–336.
12. Okada H., Kohanbash G., Zhu X. et al. Immunotherapeutic approaches for glioma // *Critical Reviews in Immunology*. 2009. Vol. 29, № 1. P. 1–42.
13. Radbruch A., Fladt J., Kickingereder P. et al. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: Clinical relevance despite low incidence // *Neuro-Oncology*. 2015. Vol. 1, №17. P. 151–159.

14. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // Journal of the National Cancer Institute. 2000. Vol. 3, №92. P. 205–216.

15. Vecht C. J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E. M. et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery // Annals of Neurology. 1993. Vol. 6, №33. P. 583–590.

16. 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 // Clinical Cancer Research. 2009. Vol. 23, №15. P. 7412–7420.