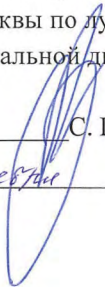


**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

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

\_\_\_\_\_  
С. П. Морозов  
«08» ноября 2021 г.



**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 3

\_\_\_\_\_  
«08» ноября 2021 г.  
2021



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

Методические рекомендации № 8

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 нейронкологии 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», 2022. – 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 нейронкологии с применением критериев iRANO.

***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*

## 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.....   | 12 |
| 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 использованных 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 кровотока 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 в целях 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

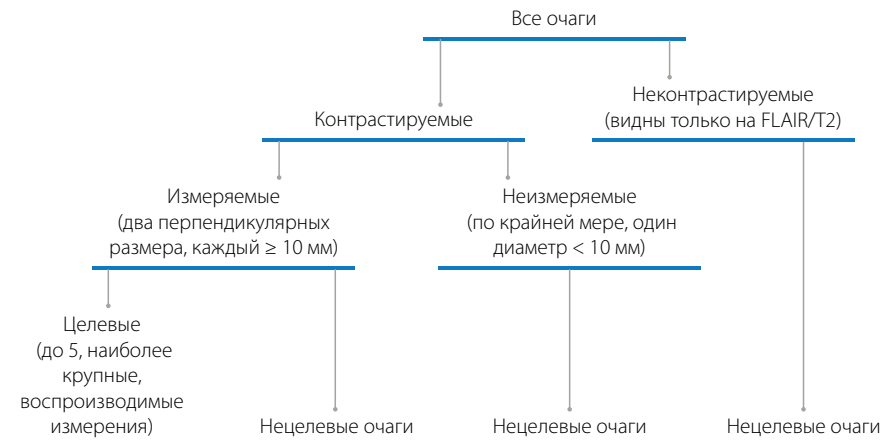
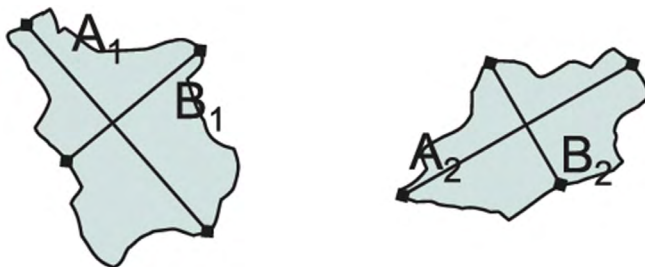


Рисунок 1 – Алгоритм выбора целевых образований

## 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 $< 50\%$<br>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                                  |

\* 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.

\*\* Кажущееся прогрессирование заболевания в пределах 12 недель после лучевой терапии

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/<br>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           |

\* Следует дифференцировать с прочими потенциальными причинами повышения интенсивности патологического FLAIR-сигнала, включая инфаркт, инфекцию, демиелинизирующий процесс, постлучевые эффекты

## 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 постлучевые 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 |
|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--|------------------------------|
| <b>Контрастируемые очаги</b> | Отсутствуют                     | ≥ 50 %                       | Уменьшение < 50%;<br>увеличение < 25 % | ≥ 25 %                       |
| <b>FLAIR</b>                 | Стабильны<br>или<br>уменьшаются | Стабильны<br>или уменьшаются | Стабильны<br>или уменьшаются           | Увеличение                   |
| <b>Новые очаги</b>           | Отсутствуют                     | Отсутствуют                  | Отсутствуют                            | Имеются                      |
| <b>Клинический статус</b>    | Стабильный<br>или<br>улучшение  | Стабильный или<br>улучшение  | Стабильный<br>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 продемонстрировать 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 MPT, заболевание прогрессирует через 6 месяцев и более после начала иммунотерапии. Для того, чтобы определить, уместен ли шестимесяч-

ный 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 с 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 ипилилумаба 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<br>(если прошло<br>≤ 6 месяцев<br>после начала<br>иммунотерапии) | iRANO<br>(если прошло ><br>6 месяцев после<br>начала<br>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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ 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  $\alpha$ -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.

---

Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»

Выпуск 101

**Составители:**

*Гележе Павел Борисович  
Гомболевский Виктор Александрович  
Морозов Сергей Павлович*

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

Методические рекомендации

Отдел координации научной деятельности ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»  
Технический редактор А.И. Овчарова  
Компьютерная верстка Е.Д. Бугаенко

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



+7 (495) 276-04-36



info@npcmr.ru



www.tele-med.ai

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

## ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ЛУЧЕВОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ



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

Москва  
2022



ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ  
И ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ