

Jakub Pałucki¹, Jakub Kucharz²

¹Zakład Radiologii I, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Ocena odpowiedzi w immunoterapii nowotworów. Współpraca pomiędzy onkologiem a radiologiem

Response assessment in cancer immunotherapy. Cooperation between the oncologist and the radiologist

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Pałucki J, Kucharz J. Response assessment in cancer immunotherapy. Cooperation between the oncologist and the radiologist. *Oncol Clin Pract.* DOI: 10.5603/OCP.2020.0028.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jakub Kucharz

Klinika Nowotworów Układu Moczowego

Narodowy Instytut Onkologii

im. M. Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy

ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa

e-mail: jakub.kucharz@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Jednym z paradygmatów w onkologii klinicznej jest prowadzenie leczenia systemowego pod warunkiem uzyskania przez pacjenta zysku terapeutycznego. Ocena korzyści z leczenia powinna być oparta na przesłankach klinicznych w połączeniu z radiologiczną oceną odpowiedzi. W oczywisty sposób implikuje to konieczność współpracy klinicysty z radiologiem. Odmienność odpowiedzi na leczenie, w tym szczególnie występowanie tzw. odpowiedzi atypowych na immunoterapię, wymaga szczególnie ścisłej współpracy klinicystów i radiologów.

Słowa kluczowe: kryteria oceny odpowiedzi, immunoterapia, pseudoprogresja, odpowiedź atypowa

ABSTRACT

One of the paradigms in clinical oncology is to continue the treatment provided that the patient obtains a therapeutic benefit. The assessment of the benefit of treatment should be based on clinical judgment in combination with radiological response assessment. This obviously means the need for cooperation between the clinician and the radiologist. Various responses to treatment, especially so-called atypical responses to immunotherapy require particularly close cooperation.

Key words: response assessment criteria, immunotherapy, pseudoprogression, atypical response

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 2: 154–163

Znaczenie metod oceny odpowiedzi na leczenie w onkologii

Jednym z paradygmatów w onkologii klinicznej jest prowadzenie leczenia systemowego pod warunkiem uzyskiwania przez pacjenta zysku terapeutycznego [1]. W przypadku choroby uogólnionej może być on mierzony wydłużeniem czasu wolnego od progresji, uzyskaniem odpowiedzi (co ma kardynalne znaczenie u pacjentów objawowych, u których zmniejszenie masy guza może prowadzić do zmniejszenia nasilenia dolegliwości), czy wreszcie, najbardziej pożądanym, wydłużeniem czasu

przeżycia całkowitego [2]. Jednocześnie należy pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych danej terapii, które mogą negatywnie wpływać na jakość życia chorego. Ocena korzyści z leczenia powinna być oparta na przesłankach klinicznych, takich jak stan sprawności, nasilenie dolegliwości czy zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, w połączeniu z radiologiczną oceną odpowiedzi. W oczywisty sposób implikuje to konieczność współpracy klinicysty z radiologiem, który powinien mieć dostęp do niezbędnych danych klinicznych dotyczących poszczególnych pacjentów. Dotyczą one przede wszystkim rozpoznania histopatologicznego, rodzaju

prowadzonego leczenia systemowego, efektów poprzednich linii oraz czasu ich trwania, przebytego leczenia chirurgicznego czy innych form leczenia miejscowego (szczególnie radioterapia oraz metody ablacyjne, jak np. termioablacja). Kolejnym niezwykle istotnym aspektem jest dostarczenie radiologowi zapisów poprzednio wykonanych badań obrazowych, jeżeli przeprowadzono je w innym ośrodku. Tylko takie działanie pozwoli na ocenę ewolucji zmian stwierdzanych w badaniach obrazowych, a także ocenę dynamiki choroby. Istotna jest także możliwość bezpośredniego kontaktu radiologa z lekarzem prowadzącym.

Immunoterapia w leczeniu nowotworów na przykładzie raka nerkowokomórkowego

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi około 3% nowotworów złośliwych [3]. U około 50% pacjentów choroba wykrywana jest przypadkowo w trakcie wykonywania badań obrazowych jamy brzusznej z innych powodów [4]. U około 20% pacjentów z rozpoznaniem RCC stwierdza się obecność synchronicznych przerzutów odległych, u kolejnych 30% do uogólnienia dochodzi w toku obserwacji [4]. Rak jasnokomórkowy nerki jest nowotworem opornym na leczenie z zastosowaniem cytostatyków [5]. Efektywną formą leczenia w wybranych grupach chorych okazało się jednak zastosowanie immunoterapii opartej na cytokinach — interleukinie-2 lub interferonie alfa (IFN- α) [6]. Interferon alfa wykazuje działanie antyangiogenne, antyproliferacyjne oraz immunomodulujące. W badaniach wykazano, że immunoterapia z zastosowaniem tej cytokiny wydłuża medianę przeżycia chorych na RCC o 2,5 miesiąca w porównaniu z medroksyprogesteronem [7]. Największe korzyści z tego postępowania obserwowano u pacjentów z grupy o korzystnym rokowaniu wg skali *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) [8], w dobrym stanie sprawności oraz z przerzutami ograniczonymi do płuc. Postępy w biologii molekularnej [9, 10] doprowadziły do zastosowania w leczeniu RCC leków wpływających hamująco na angiogenezę — bevacyzumabu (przeciwciało anti-VEGF) w skojarzeniu z IFN- α [11, 12], inhibitorów wielokinazowych — sorafenibu, sunitynibu oraz pazopanibu [13–15]. W grupie o niekorzystnym wg MSKCC rokowaniu zarejestrowano temsyrolimus (inhibitor mTOR) [16]. Następnie pojawiły się możliwości leczenia drugiej i kolejnych linii po niepowodzeniu leczenia antyangiogennego. W tym wskazaniu zarejestrowano inhibitor mTOR (ewerolimus) [17] oraz inhibitory wielokinazowe kolejnych generacji — aksytynib [18] i kabozyntynib (dodatkowo hamujący kinazy MET i AXL) [19]. Badania z zakresu nauk podstawowych pozwalające na lepsze rozumienie

mechanizmów immunologicznych doprowadziły do opracowania leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI, *immune checkpoint inhibitors*). Wpływają one na regulację aktywacji limfocytów, różnicowanie, a także na zahamowanie ich apoptozy [20]. W badaniach klinicznych III fazy u chorych na RCC wykazano skuteczność: ICI w monoterapii [21], skojarzenia przeciwciała anti-PD-1 z przeciwciałem anti-CTLA4 [22, 23], a także terapii skojarzonych ICI z inhibitorem wielokinazowym [24, 25].

W leczeniu chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) są obecnie: niwolumab (przeciwciało anti-PD-1; w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem), ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4) w skojarzeniu z niwolumabem, awelumab (przeciwciało anti-PD-L1) w skojarzeniu z aksytynibem oraz pembrolizumab (przeciwciało anti-PD-1) w skojarzeniu z aksytynibem.

Zastosowanie immunoterapii w leczeniu chorych na jasnokomórkowego RCC jest rekomendowane przez towarzystwa naukowe w leczeniu pierwszej linii [terapię skojarzone ICI/ICI w grupie o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu wg *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) oraz TKI-VEGFR/ICI niezależnie od grupy rokowniczej] oraz w leczeniu drugiej bądź trzeciej linii (monoterapia ICI) [26, 27].

W Polsce aktualnie refundowany jest wyłącznie niwolumab w ramach leczenia drugiej linii, stosowany po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego z zastosowaniem inhibitora wielokinazowego. Niwolumab w tym wskazaniu został zarejestrowany na podstawie badania CheckMate 025 [21]. Było to randomizowane badanie III fazy, w którym chorych po jednej lub dwóch liniach leczenia antyangiogennego randomizowano (w stosunku 1:1) do immunoterapii niwolumabem (3 mg/kg mc.) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie inhibitorem mTOR — ewerolimusem (10 mg/d.). W trakcie 2020 *Genitourinary Cancers Symposium* organizowanego pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) zaprezentowano końcową analizę wyników wspomnianego badania (po 60 miesiącach obserwacji). Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących immunoterapię wyniosła 25,8 miesiąca (95% CI 22,2–29,8) wobec 19,7 miesiąca (95% CI 17,6–22,1) w ramieniu kontrolnym, ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) zgonu 0,73; $p < 0,0001$. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 4,2 miesiąca vs. 4,5 miesiąca, HR dla progresji 0,84 (0,72–0,99), $p = 0,03$. Oceny odpowiedzi dokonywano na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Odpowiedź obiektywną stwierdzono odpowiednio u 23% vs. 4% pacjentów. Progresję jako najlepszą odpowiedź stwierdzo-

no u 35% pacjentów leczonych niwolumabem oraz 26% otrzymujących ewerolimus. Według protokołu badania dozwolona była kontynuacja leczenia po progresji, jeżeli w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z leczenia. Biorąc pod uwagę możliwość występowania zjawiska pseudoprogresji, jest to niezmiernie istotny aspekt, gdyż w tej sytuacji zakończenie leczenia wyłącznie na podstawie stwierdzenia progresji w badaniach obrazowych może pozbawić chorego efektywnego leczenia. W tym kontekście niezwykle istotna jest ocena stanu klinicznego pacjenta poddanego immunoterapii. W przypadku pseudoprogresji stan chorego zwykle pozostaje stabilny bądź poprawia się, podczas gdy w przypadku rzeczywistej progresji obserwuje się jego pogorszenie [28].

Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi w onkologii

Obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie (niezależnie od danych klinicznych) jest możliwa na podstawie badań obrazowych. Jako pierwsze wprowadzono w 1979 roku kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (Miller i wsp. [29]). W kolejnych latach powstało wiele innych radiologicznych metod oceny, spośród których kryteria RECIST są powszechnie akceptowane w codziennej praktyce i badaniach klinicznych. Kryteria te opublikowane w 2000 roku, a następnie zmodyfikowane w roku 2009 [30] jako wersja 1.1 są nadal obowiązujące w ocenie standardowych terapii cytotoksycznych stosowanych w leczeniu większości nowotworów litych. Istnieje wiele publikacji na ten temat (m.in. Płużański [31]), do których odsyłamy zainteresowanych czytelników. Należy jednak podkreślić podstawowe zasady, na których kryteria te są oparte. Są to kryteria anatomiczne, oceniające wyłącznie wielkość zmian (guza pierwotnego i/lub przerzutów). Tomografia komputerowa (TK) jest preferowaną metodą oceny obrazowej przy wykorzystaniu RECIST 1.1, ale w niektórych przypadkach wykorzystuje się również MR. Mierzy się jeden wymiar liniowy zmiany (największy wymiar poprzeczny lub wymiar osi krótkiej w przypadku węzłów chłonnych). Kryteria RECIST precyzyjnie definiują zmiany mierzalne i niemierzalne. Z tych pierwszych wybieramy zmiany targetowe (*target lesions*). Pozostałe zmiany (zarówno mierzalne, jak i niemierzalne) to zmiany nietargetowe (*non-target lesions*). Proponujemy używanie tych określeń, które już przyjęły się w codziennej praktyce i lepiej oddają ich znaczenie niż określenia „zmiany docelowe i niedocelowe”, niekiedy używane w piśmiennictwie. Kryteria RECIST zakładają 4 kategorie odpowiedzi: całkowita regresja, częściowa regresja, stabilizacja i progresja choroby. Warto podkreślić, że interpretacja (opis radiologiczny) kolejnego badania TK wykonywanego w trakcie leczenia chorego powinna

kończyć się wnioskiem, do której kategorii odpowiedzi to badanie należy. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu terapii podejmuje oczywiście lekarz onkolog na podstawie całości obrazu klinicznego i badań dodatkowych, ale to radiolog musi dostarczyć mu precyzyjnych informacji, wynikających z badania obrazowego.

Kluczowa ocena progresji choroby

Szczególna odpowiedzialność spoczywa na radiologu w przypadku podejrzenia (na podstawie oceny badań obrazowych) progresji choroby. Kryteria RECIST 1.1. przyjmują następujące definicje progresji choroby [30]:

- wzrost sumy zmian target o 20% lub więcej (co najmniej 5 mm w wartościach bezwzględnych) w stosunku do badania, w którym suma ta była najmniejsza (nadir) i/lub
- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub
- ewidentny (niebudzący wątpliwości) wzrost wielkości zmian *non-target*.

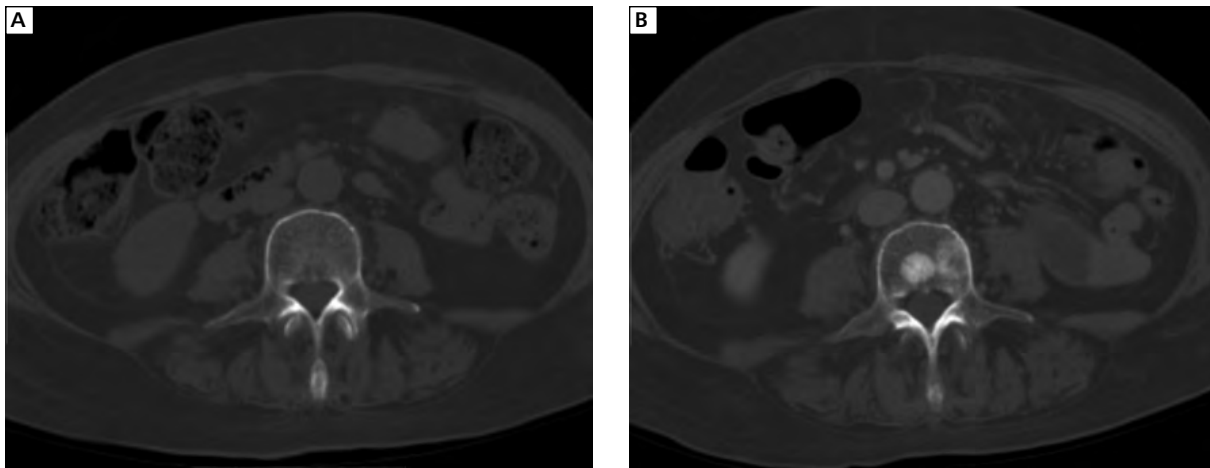
Bardzo ważne jest, aby badanie bieżące oceniać porównawczo nie tylko z poprzednim, ale także z badaniami wcześniejszymi: z wyjściowym oraz (co jest kluczowe dla rozpoznania progresji choroby) z tym badaniem, w którym suma wymiarów zmian była najmniejsza (nadir).

W przypadku pojawienia się nowych zmian ważne jest, by mieć pewność, że reprezentują one rzeczywiście objawy choroby nowotworowej. Na przykład pojawienie się (lub wzrost ilości) płynu w jamach opłucnowych czy jamie otrzewnej może być objawem reakcji na leczenie (odczyn zapalny, retencja wody w organizmie), a nie samej choroby [32, 33].

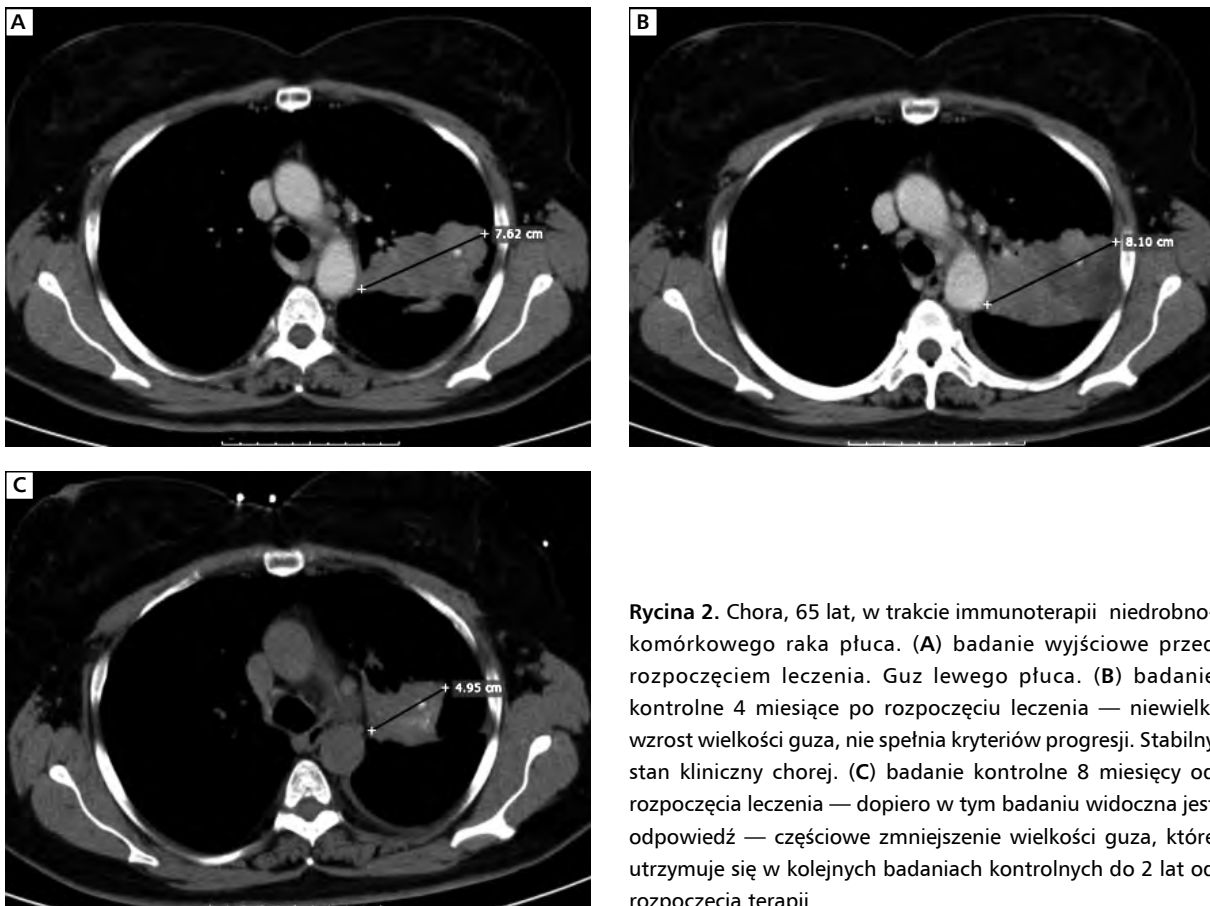
Z kolei pojawienie się ognisk blastycznych (sklerotycznych) w kościach, obserwowane w kolejnych badaniach TK w trakcie leczenia, najczęściej oznacza reakcję osteoblastyczną (uwapnianie się ognisk przerzutowych w szpiku kostnym, niewidocznych w poprzednich badaniach TK) i nie może być traktowane jako objaw progresji choroby — przeciwnie, jest to korzystna reakcja na leczenie [34] (ryc. 1). Podane powyżej przykłady wymagają szczególnej uwagi w trakcie interpretacji badań obrazowych, powinny być odpowiednio opisane i ocenione, łącznie ze stanem klinicznym chorego.

Ocena odpowiedzi na immunoterapię. Nowe kryteria odpowiedzi (irRC, irRECIST, iRECIST)

Kryteria RECIST zostały opracowane i wprowadzone do powszechnego stosowania w 2000 roku, a więc w okresie, gdy podstawą chemioterapii w onkologii były leki cytotoksyczne. Rozwój nowych terapii, a zwłaszcza



Rycina 1. Reakcja osteoblastyczna. Badanie TK u chorej na niedrobnokomórkowego raka płuca w trakcie chemioterapii. (A) badanie przed rozpoczęciem leczenia — nie widać zmian w kościach; (B) badanie po kolejnym cyklu chemioterapii — pojawienie się ognisk blastykowych w trzonie kręgu odpowiada uwapnieniu przerzutów obecnych, lecz niewidocznych w wyjściowym badaniu TK



Rycina 2. Chora, 65 lat, w trakcie immunoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. (A) badanie wyjściowe przed rozpoczęciem leczenia. Guz lewego płuca. (B) badanie kontrolne 4 miesiące po rozpoczęciu leczenia — niewielki wzrost wielkości guza, nie spełnia kryteriów progresji. Stabilny stan kliniczny chorej. (C) badanie kontrolne 8 miesięcy od rozpoczęcia leczenia — dopiero w tym badaniu widoczna jest odpowiedź — częściowe zmniejszenie wielkości guza, które utrzymuje się w kolejnych badaniach kontrolnych do 2 lat od rozpoczęcia terapii

coraz szersze stosowanie immunoterapii, nasuwa pytanie, czy kryteria te są wiarygodne w ocenie odpowiedzi w nowych rodzajach terapii. Ponieważ immunoterapia opiera się na całkowicie innym mechanizmie działania niż standardowe terapie cytotoksyczne można się spo-

dziewać innych odpowiedzi na leczenie niż te, które obserwowano dotychczas. Reakcja na leczenie może wystąpić (i być obserwowana w badaniach obrazowych) z większym opóźnieniem, trwającym nawet do kilku miesięcy od rozpoczęcia podawania leku (ryc. 2). Może

także utrzymywać się dłużej, nawet po zakończeniu podawania leku [35].

Reakcje atypowe

Zaobserwowano także reakcje, które nie zdarzały się w trakcie standardowych terapii. Należy tu wymienić przede wszystkim zjawisko pseudoprogresji, które polega na początkowym wzroście wielkości zmian nowotworowych i/lub pojawieniu się nowych ognisk po rozpoczęciu leczenia, a następnie ich zmniejszaniu się w dalszym ciągu terapii (ryc. 3). Zjawisko to zaobserwowano po raz pierwszy w trakcie immunoterapii chorych na rozlanego czerniaka, a następnie podczas terapii innych nowotworów [36].

Mechanizm wzrostu wielkości guza lub jego przerzutów jest tłumaczony naciekiem z komórek układu immunologicznego (głównie limfocytów T) w obrębie zmian nowotworowych, co prowadzi do przejściowego powiększania się ich objętości widocznego w badaniach obrazowych lub badaniu klinicznym. Potwierdzono to w badaniach histopatologicznych usuniętych przerzutów czerniaka z płuc. Zmiany niewidoczne w badaniu wyjściowym (z powodu zbyt małych rozmiarów) mogą pojawiać się w trakcie immunoterapii również z powodu przejściowego ich powiększania się (naciek zapalny i martwica w ich obrębie), co sprawia, że stają się uchwytnie w badaniu obrazowym (ryc. 4). W przypadku pseudoprogresji ten wzrost wielkości nie jest spowodowany zwiększeniem ilości komórek nowotworowych, co odróżnia to zjawisko od prawdziwej progresji.

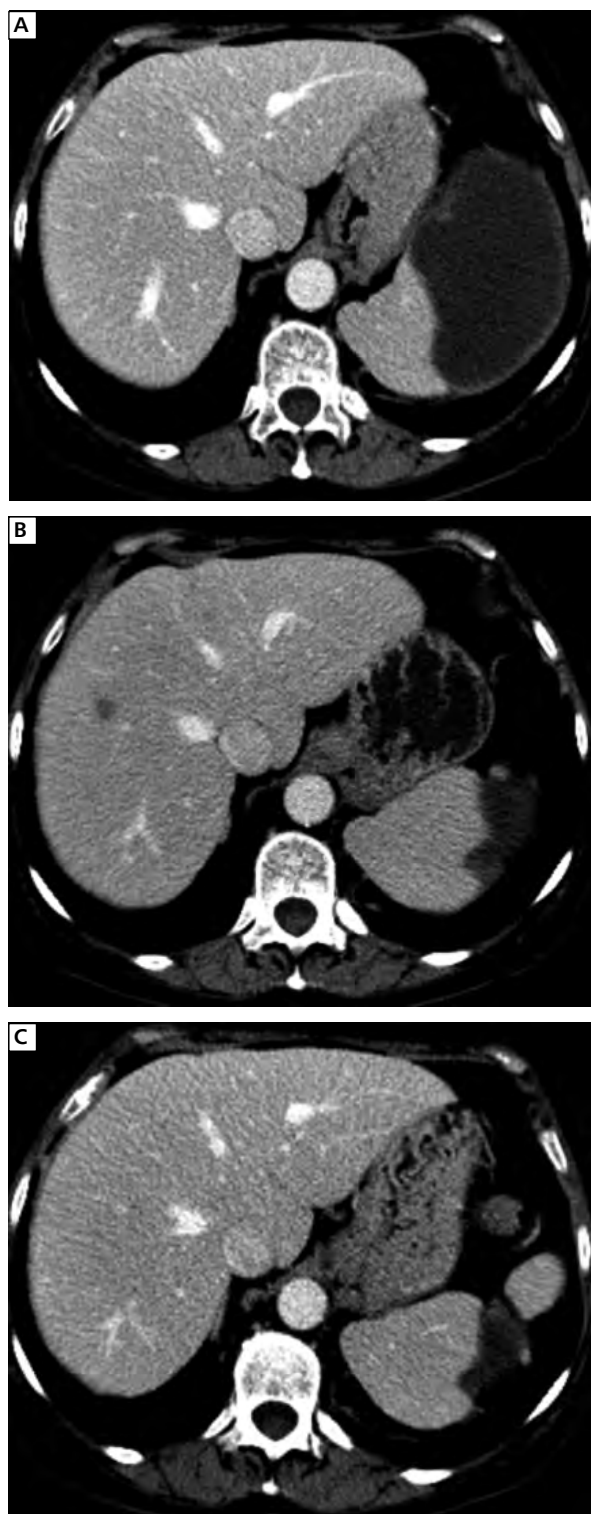
Częstość pseudoprogresji w przypadku rozlanego czerniaka sięga 10% obserwowanych chorych w trakcie immunoterapii [37]. W niedrobnokomórkowym raku płuca jest znacznie rzadsze — do 5% [38]. Nie wiadomo, jak częste jest to zjawisko w trakcie immunoterapii innych nowotworów — wymaga to dalszych obserwacji. Zjawisko pseudoprogresji w trakcie immunoterapii, choć nieczęste, może być jednak źródłem pomyłek diagnostycznych, które prowadzą do zbyt wczesnego zakończenia leczenia. Stąd propozycje, które pojawiły się w trakcie badań klinicznych, aby pomimo rozpoznania progresji w badaniach obrazowych nie przerywać leczenia, jeżeli stan kliniczny chorego jest stabilny. Zjawisko to stało się również podstawą do opracowania innych kryteriów oceny odpowiedzi w immunoterapii.

Drugą, bardzo istotną reakcją atypową jest hiperprogresja. Zjawisko to, opisane stosunkowo niedawno, w trakcie immunoterapii [39] określa gwałtowny wzrost nowotworu po rozpoczęciu leczenia. Istotne jest tu tempo wzrostu guza (TGR, *tumor growth rate*), które może znacznie przyspieszyć po zastosowaniu immunoterapii, co łączy się z wyraźnym pogorszeniem stanu klinicznego chorych. Ponad dwukrotny wzrost TGR w ostatnim



Rycina 3. Zjawisko pseudoprogresji. Kobieta, 30 lat, chora na rozlanego czerniaka skóry tułowia. (A) badanie wyjściowe — powiększony węzeł chłonny pachowy prawy (zmiana target). (B) pierwsze badanie po rozpoczęciu immunoterapii — wyraźny wzrost wielkości, spełnia kryteria progresji (RECIST 1.1.). (C) badanie po kolejnych 2 cyklach immunoterapii — wyraźne zmniejszenie wielkości węzła chłonnego do prawidłowych wymiarów — całkowita regresja

badaniu w porównaniu z tempem wzrostu w badaniach poprzednich nasuwa podejrzenie hiperprogresji. Ten agresywny i niekorzystny mechanizm odpowiedzi na



Rycina 4. Zjawisko pseudoprogresji — pojawienie się nowych ognisk. Kobieta, 75 lat, chora na niedrobnokomórkowego raka płuca. (A) badanie wyjściowe przed rozpoczęciem immunoterapii — prawidłowy obraz wątroby. (B) pierwsze badanie kontrolne w trakcie immunoterapii. Pojawiło się ognisko o obrazie przerzutu w wątrobie. (C) kolejne badanie kontrolne — ognisko uległo całkowitej regresji

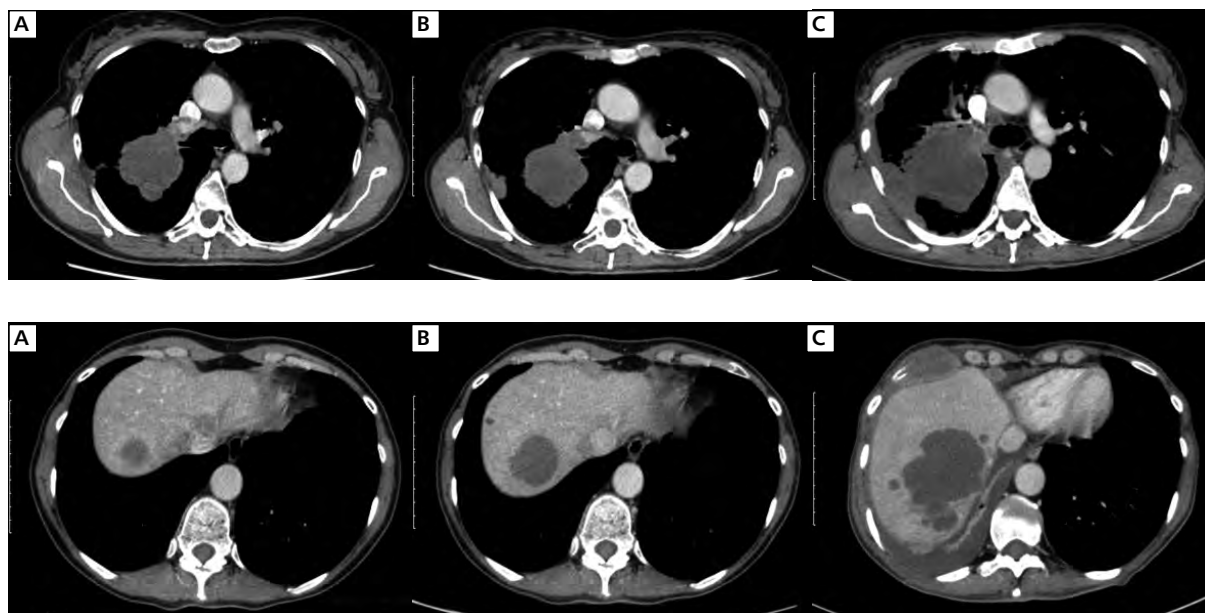
immunoterapię opisano u 9% chorych leczonych z powodu różnych typów nowotworów (ryc. 5).

Kolejnym rodzajem atypowej odpowiedzi na immunoterapię jest odpowiedź mieszana (*dissociated response*) (ryc. 6). Występuje ona w sytuacji, gdy część zmian nowotworowych w trakcie leczenia ulega zmniejszeniu, a część się powiększa [40]. Zjawisko to zostało jak dotąd słabo opisane. Brak jest precyzyjnych definicji, kiedy można je rozpoznać i jakich kryteriów w badaniach obrazowych należy użyć w tej sytuacji. Tazdait i wsp. zaobserwowali taki typ odpowiedzi u 7,5% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w trakcie immunoterapii i powiązali go z lepszym przeżyciem niż w grupie chorych z prawdziwą progresją [41]. Zwrócono także uwagę na możliwość zastosowania radioterapii, w wybranych przypadkach, na ogniska, które powiększają się w trakcie immunoterapii (np. przerzuty w mózgu lub kościach) z dobrą reakcją na leczenie i wydłużeniem czasu przeżycia [42].

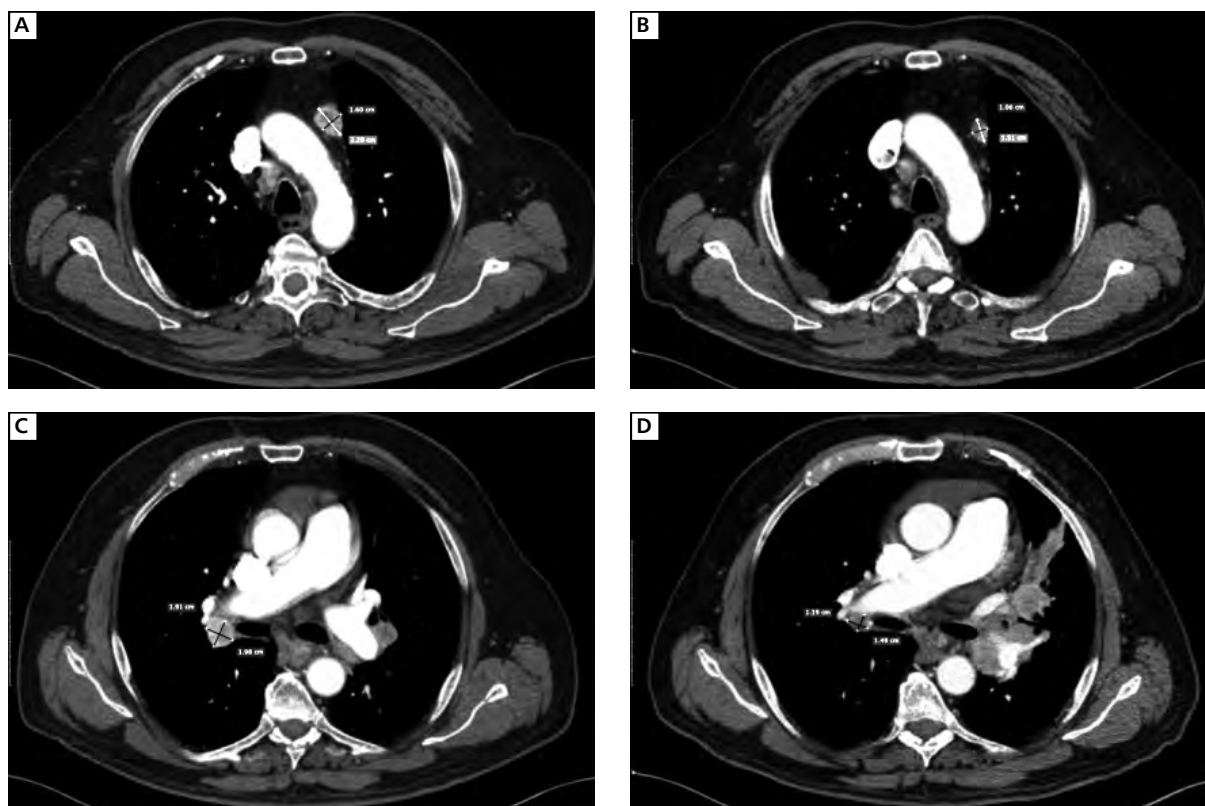
Kryteria oceny odpowiedzi w immunoterapii nowotworów

Do oceny immunoterapii zaproponowano użycie odmiennych kryteriów oceny odpowiedzi, uwzględniających atypowe reakcje na leczenie. Pierwszą propozycją były kryteria opracowane dla oceny immunoterapii rozlanego czerniaka [36]. Kryteria te, nazwane *immune-related response criteria* (irRC) zostały oparte na kryteriach WHO. Są to kryteria dwuwymiarowe (dwa wymiary wielkości zmian), w których ocenia się sumę iloczynów wymiarów poprzecznych zmian uznanych za target. W przypadku pojawienia się nowych zmian ich wymiary dodaje się do sumy wymiarów zmian mierzonych. Progresja jest zdefiniowana jako wzrost sumy wymiarów zmian $\geq 25\%$. Niezbędne jest potwierdzenie wzrostu wielkości zmian w badaniu kontrolnym, wykonanym nie wcześniej niż 4 tygodnie po badaniu aktualnym. Ten sposób pomiaru pozwala kontynuować leczenie nawet w przypadku spełnienia kryteriów progresji w badaniu obrazowym, przy braku cech klinicznych progresji choroby. Dopiero potwierdzenie wzrostu wymiarów zmian $\geq 25\%$ w dwóch kolejnych badaniach może stanowić podstawę do wstrzymania leczenia.

Kryteria irRECIST. Kolejną propozycją oceny immunoterapii były kryteria oparte na zasadach RECIST 1.1. (jednowymiarowe, oceniające sumę największych wymiarów zmian targetowych), ale zachowujące podstawowe zasady irRC w przypadku podejrzenia progresji choroby (PD, *progressive disease*). Kryteria te, określane jako *immune-related RECIST* (irRECIST), wymagają potwierdzenia PD w dwóch kolejnych badaniach kontrolnych oraz włączają wymiary nowych zmian mierzalnych do całkowitej sumy zmian targetowych. Wprowadzono je



Rycina 5. Hiperprogresja. Kobieta, 54 lata, chora na niedrobnokomórkowego raka płuca. (A) badanie w trakcie chemioterapii — guz płuca (górny rząd) i przerzuty w wątrobie (dolny rząd). (B) w kolejnym badaniu stwierdzono progresję choroby (wzrost wielkości przerzutów w wątrobie). Rozpoczęto immunoterapię. (C) pierwsze badanie kontrolne w trakcie immunoterapii — znaczny wzrost wielkości guza płuca oraz przerzutów w wątrobie. Pojawiły się nowe przerzuty w opłucnej i kościach. Wyraźne pogorszenie stanu klinicznego chorej



Rycina 6. Przykład odpowiedzi mieszanej. Mężczyzna, 60 lat, w trakcie immunoterapii rozlanego raka jasnokomórkowego nerki. Strona lewa (A, C) — badanie przed rozpoczęciem leczenia. Powiększone węzły chłonne śródpiersia i wnęki prawego oraz lewego płuca. Strona prawa (B, D) — badanie po rozpoczęciu immunoterapii. Wyraźne zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych śródpiersia oraz wnęki prawego płuca i jednoczesny wzrost wielkości węzłów chłonnych wnęki płuca lewego

do stosowania w 2013 roku [43] w badaniach klinicznych nowych leków w immunoterapii. Autorzy ci wykazali wysoką zgodność kryteriów irRECIST z irRC w ocenie odpowiedzi na leczenie w grupie chorych na zaawansowanego czerniaka, przy czym kryteria irRECIST cechowały się lepszą odtwarzalnością (*reproducibility*), co umożliwia porównywanie skuteczności leczenia z wcześniejszymi badaniami klinicznymi, których metodologia była oparta na standardowych kryteriach RECIST 1.1. [43]. Warto również pokreślić, że kryteria te są prostsze w stosowaniu i mniej czasochłonne niż irRC.

Kryteria iRECIST. Jedną z ostatnich propozycji są kryteria opracowane dla potrzeb immunoterapii przez grupę roboczą RECIST [44]. Opierają się one na zasadach RECIST 1.1. dotyczących pomiarów oraz wyboru zmian *target* i *non-target*, ale wprowadzają modyfikacje w celu dostosowania oceny odpowiedzi do atypowych reakcji spotykanych w immunoterapii. Wprowadzono tu pojęcie niepotwierdzonej progresji (iUPD, *immune unconfirmed progressive disease*), która wymaga potwierdzenia w badaniu kontrolnym, wykonanym w okresie następnych 4–8 tygodni. Ocena iUPD opiera się na zasadach RECIST 1.1., natomiast progresja potwierdzona (iCPD, *immune confirmed progressive disease*) występuje w sytuacji, gdy w kolejnym badaniu kontrolnym pojawiają się dodatkowe nowe zmiany lub powiększą się uprzednio stwierdzone nowe zmiany, lub suma zmian targetowych powiększy się o dodatkową wielkość ≥ 5 mm lub zostanie odnotowany (oceniany jakościowo) jakiegokolwiek wzrost wielkości zmian *non-target*. Jeżeli tak się nie stanie, nadal wynik badania określamy jako progresję niepotwierdzoną, a leczenie jest utrzymane (oczywiście w korelacji z obrazem klinicznym). Należy podkreślić, że wystarczy niewielki wzrost sumy zmian *target* (≥ 5 mm) lub jakiegokolwiek wzrost wielkości zmian *non-target*, aby potwierdzić progresję choroby. Szczegółowe zasady stosowania kryteriów iRECIST podane są na stronie internetowej <https://recist.eortc.org/irecist/>. Kryteria irRECIST i iRECIST są oparte na standardowych kryteriach RECIST 1.1., a różnica polega na ocenie w przypadku podejrzenia progresji choroby. Zarówno irRC, irRECIST jak i iRECIST wymagają kolejnego badania obrazowego wykonanego po 4–8 tygodniach w celu potwierdzenia progresji choroby.

Opisane powyżej kryteria oceny odpowiedzi w immunoterapii nowotworów stosuje się głównie w badaniach klinicznych. Nie zostały jeszcze wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej ani do programów lekowych. Wzrastająca częstość terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych stwarza ryzyko błędnej oceny odpowiedzi na leczenie przy ścisłym trzymaniu się zasad RECIST 1.1. Większość programów lekowych oparta jest na kryteriach RECIST 1.1. W przypadku wzrostu wielkości zmian *target* (spełniającego kryteria progresji) lub pojawienia się nowych zmian taki wy-

nik badania obligatoryjnie prowadzi do przerwania leczenia. Jest duże prawdopodobieństwo, że u części chorych przerwanie leczenia jest przedwczesne i może wykluczyć ich z terapii, która stwarza nadzieję na poprawę przeżycia. Radiolog oceniający badanie w sposób obiektywny i zgodny z zasadami dostarcza onkologowi informacje, na podstawie których podejmuje on decyzje. Stwierdzenie progresji choroby w badaniu TK nie wymaga obecnie jej potwierdzenia w kolejnym badaniu kontrolnym, co zamyka możliwości weryfikacji, jaki jest rzeczywisty efekt leczenia. Należy dążyć do zmiany zapisów w Programach Lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia, w taki sposób, aby uwzględnić możliwość reakcji atypowych w przebiegu immunoterapii i pozwolić na kontynuowanie leczenia aż do wykonania badania potwierdzającego lub wykluczającego podejrzenie progresji po 4–8 tygodniach.

Analiza badań obrazowych (TK) powinna być prowadzona przez radiologów znających kryteria oceny odpowiedzi w onkologii i doświadczonych w ich stosowaniu. Konieczna jest ocena kolejnych badań kontrolnych, łącznie z badaniem wyjściowym. Ważne jest ustalenie tego badania, w którym suma zmian targetowych jest najmniejsza (nadir), będzie ono podstawą do oceny ewentualnej progresji choroby. Niedopuszczalna jest sytuacja, w której badanie bieżące jest porównywane jedynie z poprzednim.

Radiolog oceniający badania chorego musi znać jego podstawowe dane kliniczne, ale także podstawowe informacje dotyczące leczenia (jego rodzaj, nazwa podawanego leku, początek stosowania, przebyte zabiegi operacyjne oraz inne rodzaje leczenia). Niezbędna jest tu ciągła współpraca pomiędzy onkologiem a radiologiem. Tak jak od radiologów należy wymagać umiejętności stosowania kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie, od onkologów powinniśmy wymagać podstawowych informacji klinicznych zawartych w skierowaniu na badanie obrazowe i możliwości bezpośredniego kontaktu w przypadku pojawienia się jakichkolwiek wątpliwości w trakcie interpretacji tego badania. Niedopuszczalne są sytuacje (niestety powszechne), gdy na skierowaniu na badanie widnieje tylko nazwisko chorego i numer statystyczny choroby. Jednocześnie onkolog kierujący chorego na badanie w trakcie leczenia (przy zaznaczeniu na skierowaniu, że opis powinien być wykonany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) powinien otrzymać interpretację obrazu oraz wniosek końcowy — do jakiej kategorii odpowiedzi należy wynik tego badania. Coraz częstsze stosowanie programów lekowych i zaawansowanych terapii przeciwnowotworowych, w których ocena odpowiedzi oparta jest na obiektywnych informacjach dostarczanych przez badania obrazowe, wymaga stosowania „wspólnego języka” zrozumiałego przez onkologów i radiologów. Kryteria RECIST oraz ich modyfikacje (zwłaszcza stosowane w immunoterapii) mogą i powinny

być takim właśnie językiem. Aby to osiągnąć, niezbędna jest ścisła współpraca pomiędzy onkologami i radiologami — zwłaszcza w ramach towarzystw naukowych, wspólnych konferencji i warsztatów.

Piśmiennictwo

- Krzakowski M, Wyrwicz L. Leczenie systemowe. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (ed.). *Onkologia Kliniczna*. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2014: 107–134.
- Plużański A, Sacha T. Ocena wartości przeciwnowotworowego leczenia. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (ed.). *Onkologia Kliniczna*. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2014: 400–411.
- Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34(3): 193–205, doi: [10.1016/j.ctrv.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001), indexed in Pubmed: [18313224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313224/).
- Pantuck A, Zisman A, Rauch M, et al. Incidental renal tumors. *Urology*. 2000; 56(2): 190–196, doi: [10.1016/s0090-4295\(00\)00655-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00655-5).
- Makhov P, Joshi S, Ghatalia P, et al. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther*. 2018; 17(7): 1355–1364, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-17-1299](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1299), indexed in Pubmed: [29967214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967214/).
- Rini BI, Battle D, Figlin RA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2016; 4(1): 81, doi: [10.1186/s40425-016-0180-7](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0180-7), indexed in Pubmed: [27891227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891227/).
- Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*. 1999; 353(9146): 14–17, indexed in Pubmed: [10023944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023944/).
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2530–2540, doi: [10.1200/JCO.1999.17.8.2530](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.8.2530), indexed in Pubmed: [10561319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561319/).
- Shuin T, Kondo K, Torigoe S, et al. Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res*. 1994; 54(11): 2852–2855.
- Mittal K, Koon H, Elson P, et al. Dual VEGF/VEGFR inhibition in advanced solid malignancies: clinical effects and pharmacodynamic biomarkers. *Cancer Biol Ther*. 2014; 15(8): 975–981, doi: [10.4161/cbt.29187](https://doi.org/10.4161/cbt.29187), indexed in Pubmed: [24842548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842548/).
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007; 370(9605): 2103–2111, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7), indexed in Pubmed: [18156031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18156031/).
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2137–2143, doi: [10.1200/JCO.2009.26.5561](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5561), indexed in Pubmed: [20368558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368558/).
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3312–3318, doi: [10.1200/JCO.2008.19.5511](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511), indexed in Pubmed: [19451442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451442/).
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22): 3584–3590, doi: [10.1200/JCO.2008.20.1293](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293), indexed in Pubmed: [19487381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487381/).
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1061–1068, doi: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764), indexed in Pubmed: [20100962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/).
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(22): 2271–2281, doi: [10.1056/NEJMoa066838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838), indexed in Pubmed: [17538086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538086/).
- Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008; 372(9637): 449–456, doi: [10.1016/s0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61039-9).
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9807): 1931–1939, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9), indexed in Pubmed: [22056247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056247/).
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 917–927, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3), indexed in Pubmed: [27279544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279544/).
- Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012; 1(8): 1223–1225, doi: [10.4161/onci.21335](https://doi.org/10.4161/onci.21335), indexed in Pubmed: [23243584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23243584/).
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665), indexed in Pubmed: [26406148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/).
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(14): 1277–1290, doi: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126), indexed in Pubmed: [29562145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/).
- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(10): 1370–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30413-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30413-9), indexed in Pubmed: [31427204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427204/).
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1116–1127, doi: [10.1056/NEJMoa1816714](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714), indexed in Pubmed: [30779529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529/).
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1103–1115, doi: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047), indexed in Pubmed: [30779531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531/).
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 706–720, doi: [10.1093/annonc/mdz056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056), indexed in Pubmed: [30788497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788497/).
- Albiges L, Powles T, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019; 76(2): 151–156, doi: [10.1016/j.eururo.2019.05.022](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.022), indexed in Pubmed: [31151678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151678/).
- Vrankar M, Unk M. Immune RECIST criteria and symptomatic pseudoprogression in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy. *Radiol Oncol*. 2018; 52(4): 365–369, doi: [10.2478/raon-2018-0037](https://doi.org/10.2478/raon-2018-0037), indexed in Pubmed: [30367809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367809/).
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47(1): 207–214, doi: [10.1002/1097-0142\(19810101\)47:1<207::aid-cnrc2820470134>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnrc2820470134>3.0.co;2-6), indexed in Pubmed: [7459811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7459811/).
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
- Plużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY. *Journal of Oncology*. 2014; 64(4): 331–335, doi: [10.5603/njo.2014.0055](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0055).
- Kim WK, Shingare AB, Ramaiya NH, et al. Fluid Retention Associated with Imatinib Treatment in Patients with GIST. *Korean J Radiol*. 2015; 16(2): 304–313.
- Howard SA, Krajewski KM, Thornton E, et al. Decade of molecular targeted therapy: abdominal manifestations of drug toxicities—what radiologists should know. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199(1): 58–64, doi: [10.2214/AJR.11.7432](https://doi.org/10.2214/AJR.11.7432), indexed in Pubmed: [22733894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733894/).
- Stattaus J, Hahn S, Gauler T, et al. Osteoblastic response as a healing reaction to chemotherapy mimicking progressive disease in patients with small cell lung cancer. *Eur Radiol*. 2009; 19(1): 193–200, doi: [10.1007/s00330-008-1115-6](https://doi.org/10.1007/s00330-008-1115-6), indexed in Pubmed: [18677488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677488/).
- Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, et al. Imaging of tumour response to immunotherapy. *Eur Radiol Exp*. 2020; 4(1): 2, doi: [10.1186/s41747-019-0134-1](https://doi.org/10.1186/s41747-019-0134-1), indexed in Pubmed: [31900689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900689/).
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23): 7412–7420, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624), indexed in Pubmed: [19934295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934295/).

37. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13): 1510–1517, doi: [10.1200/JCO.2015.64.0391](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0391), indexed in Pubmed: [26951310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951310/).
38. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2004–2012, doi: [10.1200/JCO.2014.58.3708](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3708), indexed in Pubmed: [25897158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897158/).
39. Champiat S, Derle 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): 1920–1928, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1741](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741), indexed in Pubmed: [27827313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27827313/).
40. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019; 30(3): 385–396, doi: [10.1093/annonc/mdz003](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz003), indexed in Pubmed: [30657859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657859/).
41. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2018; 88: 38–47, doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.017](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.017), indexed in Pubmed: [29182990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182990/).
42. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*. 2016; 5(9): e1214788, doi: [10.1080/2162402X.2016.1214788](https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1214788), indexed in Pubmed: [27757312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757312/).
43. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(14): 3936–3943, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-0895](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0895), indexed in Pubmed: [23743568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743568/).
44. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): e143–e152, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8), indexed in Pubmed: [28271869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271869/).