



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 6/03 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2020143529, 28.12.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.12.2020

Дата регистрации:
08.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.12.2020

(45) Опубликовано: 08.07.2021 Бюл. № 19

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
Ленинградская, 70., Попова Алена
Александровна

(72) Автор(ы):

Молчанов Олег Евгеньевич (RU),
Майстренко Дмитрий Николаевич (RU),
Гранов Дмитрий Анатольевич (RU),
Розенгауз Евгений Владимирович (RU),
Нестеров Денис Валерьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
А.М. ГРАНОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2403056 C1, 10.11.2012. RU
2650964 C1, 18.04.2018. МОЛЧАНОВ О.Е. и
др. Дифференциальная диагностика истинного
и псевдопрогрессирования у больных почечно-
клеточным раком на фоне иммунотерапии.
Евразийский онкологический журнал. 2020,
8(S2), стр. 538-539. БЛИНОВ В.С. и др.
Критерии ответов метастазов рака почки на
таргетную и иммунотерапию. (см. прод.)

(54) Способ оценки непосредственных результатов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть применимо к оценке результатов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. У больного выполняют компьютерно-томографическое исследование с контрастным усилением и рассчитывают объем метастатического поражения легких. Затем выбирают наибольшее и наименьшее значения из этих объемов и рассчитывают значение функции наибольшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях ($F_{\max}$) и значение

функции наименьшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях ($F_{\min}$). На основании результатов $F_{\min}$ и $F_{\max}$ оценивают результаты лечения. Способ позволяет провести адекватную коррекцию тактики лечения за счет повышения точности оценки непосредственных результатов лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком путем минимизации ошибки, связанной с техническими аспектами исследования и

отсутствия необходимости рассчитывать прогрессирования, стабилизации и частичного
предельные значения изменения объемов для ответа. 10 табл., 2 пр.
дифференциальной диагностики

(56) (продолжение):

Вестник рентгенологии и радиологии. 2020, 101(4), стр. 206-213. WU G. et al. Evaluation of Clinical Outcomes of Antiangiogenic-Targeted Therapy in Patients with Pulmonary Metastatic Renal Cell Carcinoma Using Non-Contrast-Enhanced Computed Tomography. Academic Radiology, 2014, 21(11), pp. 1434-1440. GRIFFIN N. et al. Computed Tomography in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 30(4), pp. 359-366.

R U 2 7 5 1 0 8 6 C 1

R U 2 7 5 1 0 8 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 6/03 (2021.02)(21)(22) Application: **2020143529, 28.12.2020**(24) Effective date for property rights:
28.12.2020Registration date:
08.07.2021

Priority:

(22) Date of filing: **28.12.2020**(45) Date of publication: **08.07.2021** Bull. № 19

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 70., Popova Alena Aleksandrovna**

(72) Inventor(s):

**Molchanov Oleg Evgenevich (RU),
Maistrenko Dmitrii Nikolaevich (RU),
Granov Dmitrii Anatolevich (RU),
Rozengauz Evgenii Vladimirovich (RU),
Nesterov Denis Valerevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BIuDZhetNOE UChREZhDENIE
«ROSSIISKII NAUChNYI TsENTR
RADIOLOGII I KhIRURGICHESKIKh
TEKhNOLOGII IMENI AKADEMIKA A.M.
GRANOVA» MINISTERSTVA
ZDRAVOOKhRANENIIa ROSSIISKOI
FEDERATsII (RU)**(54) **METHOD FOR EVALUATING THE IMMEDIATE RESULTS OF TREATMENT OF DISSEMINATED RENAL CELL CARCINOMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology in particular.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to oncology, and can be applied to the evaluation of the results of treatment of disseminated renal cell carcinoma. A CT scan with contrast enhancement is performed for the patient and the volume of metastatic lung damage is calculated. Then the largest and smallest values of these volumes are selected and the value of the function of the largest total volume of metastatic lesion in two consecutive measurements ($F_{\max}$) and the value of the function of the smallest total volume of metastatic lesion in two

consecutive measurements ($F_{\min}$). Based on the results of $F_{\min}$ and $F_{\max}$ are calculated, the results of treatment are evaluated.

EFFECT: method allows for an adequate correction of treatment tactics by increasing the accuracy of assessing the immediate results of treatment of patients with disseminated renal cell carcinoma by minimizing the error associated with the technical aspects of the study and the absence of the need to calculate the limit values of volume changes for the differential diagnosis of progression, stabilization and partial response.

1 cl, 10 tbl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к онкологии, и может найти применение при лечении злокачественных новообразований.

Почечно-клеточный рак составляет, по данным различных авторов, 2 - 4 % от всех опухолей взрослых. Ежегодно в мире выявляется 338000 новых случаев, и 114000
 5 больных умирает от этого заболевания. 70 - 85 % опухолей имеют гистологическую структуру светлоклеточного рака. У 30 % больных при первичном обращении выявляются отдаленные метастазы. Еще у 30 % они возникают в течение первого года после радикальной операции. Метастазы являются причиной смерти в 40% случаев. В
 10 общей популяции больных почечно-клеточным раком пятилетняя выживаемость у больных с местно-распространенными формами составляет в среднем 67%, а при наличии отдаленных метастазов - 12 %. В специализированных центрах, где есть возможность использовать все доступные варианты хирургического и лекарственного лечения, а также очень четко выдерживаются интервалы инструментальной оценки эффективности, этот показатель достигает 23%.

15 В настоящее время для лечения больных почечно-клеточным раком используются различные варианты хирургического лечения, лучевая, лекарственная и клеточная терапия.

Основу лечения больных с локальными и местно-распространенными формами опухолей составляют различные варианты хирургического вмешательства, включая
 20 открытые и эндоскопические операции, интервенционно-радиологические процедуры, локальную гипертермию и криоабляцию. Лекарственная терапия используется лишь как вспомогательный метод при наличии противопоказаний к оперативному лечению.

У больных с диссеминированными формами хирургический метод лечения имеет значение лишь как способ циторедукции для повышения вероятности достижения
 25 клинического эффекта при использовании таргетной и иммунотерапии. Оперативные вмешательства используются также для купирования угрожающих жизни осложнений, возникающих вследствие роста опухолевой массы.

В настоящее время известны следующие методы патогенетического лечения больных с диссеминированным почечно-клеточным раком:

30 1. Таргетная терапия.

1.1. Ингибиторы тирозин-киназ (Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб).

1.2. Ингибиторы mTOR (Темсиролимус, Эверолимус).

1.3. Ингибиторы ангиогенеза (Бевацизумаб).

2. Иммунотерапия.

35 1.4. Блокаторы ко-ингибирующих молекул (Ниволумаб).

1.5. Цитокины (IL-2, IFN- α).

1.6. Клеточная терапия.

1.7. Вакциноterapia.

40 Современная стратегия лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком включает последовательное применение нескольких линий препаратов. В первой линии используют те из них, которые продемонстрировали высокую эффективность у ранее не леченых больных, во второй - средства, оказавшиеся более эффективными по сравнению с аналогами у ранее леченых больных. Начиная с третьей линии четких указаний по выбору препарата нет. Здесь применяются либо ранее не использованные,
 45 либо находящиеся на разных фазах клинических испытаний препараты. Выбор тактики в этом случае полностью определяется лечащим врачом исходя из клинической ситуации. При этом основной принцип заключается в использовании препарата с другим механизмом действия при смене линии терапии.

Дизайн клинических испытаний, определяющих использование препарата в той или иной линии, обязательно включает рандомизацию по прогнозу и гистологическому типу опухоли. Для оценки прогноза у больных диссеминированным почечно-клеточным раком в большинстве исследований используется шкала, разработанная Motzer R.J. с соавторами в 1999 году (шкала MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Она включает 5 параметров: лактат-дегидрогеназа, гемоглобин, скорректированный кальций, статус по Карновскому, предшествующая нефрэктомия. Благоприятный прогноз определяется отсутствием факторов риска, 1-2 фактора - промежуточный прогноз, 3 и более - неблагоприятный. Все прогностические системы, включая MSKCC, созданы для светлоклеточного рака, который, по данным разных авторов, составляет от 60% до 90% опухолей почек. Для других гистологических вариантов (папиллярная карцинома (7%-14%), хромофобная (6%-11%), онкоцитома (7%-10%), опухоль собирательных трубочек (<1%)) прогностические факторы не изучены.

Большинство профессиональных ассоциаций к первой линии относят ингибиторы тирозин-киназ (Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб), ингибитор ангиогенеза (Бевацизумаб) в сочетании с интерфероном- α и ингибитор mTOR (Темсиролимус).

Сунитиниб проходил клинические испытания у больных со светлоклеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом. В рамках III фазы в группе из 375 больных медиана времени до прогрессирования составила 11 мес., в группе сравнения (IFN- α) - 5 мес. (N.Engl. J. Med. 2007; 356:115-124).

Сорафениб проходил клинические испытания у больных со светлоклеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом. В рамках III фазы в группе из 451 больного медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес., в группе сравнения (плацебо) - 2,8 мес. (J. Clin. Oncol. 2009; 27 (20):3312-3318).

Пазопаниб - ингибитор тирозин-киназ второй генерации, также продемонстрировал улучшение отдаленных результатов лечения при сравнении с плацебо, уступая при этом Сунитинибу. При сравнении с плацебо у больных со светлоклеточным раком (благоприятный и промежуточный прогноз) в группе из 153 больных медиана времени до прогрессирования составила 11,1 мес., в группе плацебо - 2,8 мес. При сравнении с Сунитинибом медиана времени до прогрессирования составила 8,5 мес., а в группе сравнения - 9,5 мес. (Eur. J. Cancer. 2013; 49 (6):1287-1296. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (8): 722-731).

Темсиролимус - ингибитор mTOR первого поколения. mTOR - компонент универсального внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, регулирующего процессы пролиферации, апоптоза и метаболизм. Темсиролимус проходил клинические испытания у больных с неблагоприятным прогнозом. В рамках III фазы в группе из 209 больных медиана времени до прогрессирования составила 3,8 мес., в группе сравнения (IFN- α) - 1,9 мес. (N. Engl. J. Med. 2007; 356 (22):2271-2281).

Бевацизумаб продемонстрировал свою эффективность в комбинации с IFN- α . В рамках III фазы в группе из 369 больных медиана времени до прогрессирования составила 8,5 мес., в группе сравнения (IFN- α плюс плацебо) - 5,2 мес. (J.Clin. Oncol. 2010; 28 (13):2137-2143).

Во второй линии лечения в большинстве стран профессиональными ассоциациями рекомендовано использовать два ингибитора тирозин-киназ: Кабозантиниб и Ленватиниб; ингибитор mTOR Эверолимус и блокатор ко-ингибирующих молекул Ниволумаб.

Эверолимус - ингибитор mTOR второго поколения. Исторически он был первым препаратом, применяемым во второй линии. В большинстве исследований он в

настоящее время используется как препарат сравнения. В рамках III фазы в группе из 272 больных медиана времени до прогрессирования составила 4,6 мес., медиана общей выживаемости - 14,8 мес. В группе сравнения (плацебо) - 1,8 и 14,4 мес. соответственно (Cancer. 2010; 116:4256-4265).

- 5 Кабозантиниб - ингибитор тирозин-киназ второй генерации. В рамках III фазы в группе из 330 больных медиана времени до прогрессирования составила 7,4 мес., в группе сравнения (Эверолимус) - 5,1мес (Lancet. Oncol. 2016; 17:917-927).

- 10 Эффективность комбинации Ленватиниб + Эверолимус была оценена в исследовании E7080-G000-205 (II фаза). Частота объективного ответа (сумма полных и частичных ответов на лечение) составила 35% для комбинации, 0% для Эверолимуса и 39% для Ленватиниба. Медиана времени до прогрессирования - 12,8 мес., 5,6 мес. и 9,0 мес. соответственно (Lancet. Oncol. 2015; 16:1473-1482).

- 15 Ниволумаб - первый представитель нового класса препаратов (блокаторы ко-ингибирующих молекул, ингибиторы чекпойнтов), механизм действия которых связан с нарушением взаимодействия между ко-ингибирующей молекулой и ее лигандом (PD-1/PD-L1). В настоящее время Ниволумаб является единственным препаратом в своем классе, который успешно прошел III фазу клинических испытаний у больных с местнораспространенным и диссеминированным почечно-клеточным раком. В исследовании ChekMate 025 (N. Engl. J. Med. 2015; 373:1803-1813), где сравнивалась
20 эффективность Эверолимуса и Ниволумаба экспертами признано, что последний должен рассматриваться как препарат выбора во второй линии. Несмотря на то, что не получено существенных различий в медиане времени до прогрессирования в обеих группах (4,6 мес. Ниволумаб и 4,4 мес. Эверолимус), медиана общей выживаемости достоверно больше в группе с Ниволумабом (25 мес. и 19 мес. соответственно).

- 25 Вакциноterapia и различные варианты клеточной терапии используются в настоящее время лишь в клинических испытаниях и широкого распространения в практике не получили.

- Известен способ лечения ПКР посредством цитокинотерапии (J. Immunother. Cancer. 2019; 7:1-7). Наибольшее распространение в клинике получили препараты, созданные
30 на основе интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона-α (IFN-α). IL-2 в настоящее время рекомендован для использования в третьей и последующих линиях терапии в высокодозном режиме, когда исчерпаны прочие возможности лечения, в специализированных учреждениях, где есть возможность купировать побочные эффекты, неминуемо проявляющиеся при высоких дозах. IFN-α в настоящее время используется
35 в комбинированном режиме с ингибиторами ангиогенеза.

- Существенными достоинствами современных препаратов, используемых в лечении больных метастатическим почечно-клеточным раком, является возможность улучшения отдаленных результатов лечения и низкая частота серьезных побочных эффектов. Однако существенным недостатком является отсутствие способа точного определения
40 момента смены линий терапии с целью получения оптимального результата.

- Непосредственные результаты лечения у онкологических больных с диссеминированными формами опухолей оцениваются с помощью инструментальных (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) и лабораторных (динамика биомаркеров) методов. У больных
45 почечно-клеточным раком к настоящему времени не выявлено биомаркера, концентрация которого бы сильно коррелировала с изменением объема опухолевой массы. Поэтому основа оценки непосредственных результатов лечения у больных диссеминированным почечно-клеточным раком - инструментальные методы.

В настоящее время известно три группы инструментальных методов оценки непосредственных результатов лечения: 1) методы, связанные с оценкой линейных размеров опухолевых очагов; 2) методы оценки метаболического ответа опухоли; 3) методы, связанные с волюметрией опухолевых очагов.

5 К первой группе относятся критерии ВОЗ, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей) и их модификации (таблица 1: сравнение критериев оценки непосредственных результатов лечения: ВОЗ, RECIST v. 1.0, RECIST v. 1.1).

10 Для оценки ответа опухоли на лечение в 1981г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предложила критерии, которые включали четыре варианта ответа: полный ответ (CR) - полное исчезновение всех очагов на срок не менее 4 недель; частичный ответ (PR) - уменьшение всех или отдельных опухолевых очагов более чем на 50% при отсутствии прогрессирования остальных; стабилизация заболевания (SD) - уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых
15 очагов поражения; прогрессирование (PD) - увеличение более чем на 25% одного или нескольких очагов, либо появление новых (WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health Organization Offset Publication No. 48; Geneva (Switzerland), 1979. Cancer 1981; 47: 207-214).

20 В 2000 году в связи с внедрением в широкую клиническую практику компьютерной томографии (КТ) были предложены критерии RECIST v. 1.0, были введены понятия измеряемых, не измеряемых и маркерных очагов (J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 205-216).

Измеряемые очаги - очаги, имеющие размер в аксиальной плоскости более или равный 10 см при спиральной компьютерной томографии с толщиной срезов при
25 реконструкции в 5 мм или более, или равный 20 мм при шаговой компьютерной томографии с толщиной среза 10 мм.

Не измеряемые очаги: мелкие (до 10 мм), костные метастазы, лептоменингеальные метастазы, перикардальный и плевральный выпоты, очаги с кистозной или некротической трансформацией, лимфогенный канцероматоз кожи и легких.

30 Маркерные (таргетные, целевые) очаги - очаги наибольшего диаметра (до 5 на орган, до 10 суммарно), пригодные для точного повторного измерения. Остальные относятся к не маркерным. Критерии ответа по RECIST: полный ответ (CR) - полное исчезновение всех маркерных очагов; частичный ответ (PR) - уменьшение более чем на 30% суммы максимальных размеров очагов; стабилизация заболевания (SD) - уменьшение менее чем на 30% или увеличение менее чем на 20 % при отсутствии новых очагов поражения;
35 прогрессирование (PD) - появление нового очага или увеличение суммы наибольших размеров более чем на 20%.

С появлением таргетных препаратов изменился характер динамики опухоли в процессе лечения. В 2009 году появилась модифицированная версия критериев ответа - RECIST v 1.1 (Eur. J. Cancer. 2009; 45: 228-247), согласно которым при анализе КТ
40 выделяют таргетные очаги - очаги наибольшего диаметра, пригодные для точного повторного измерения. Всего оценивают не более пяти очагов (не более двух на орган). Таргетные очаги должны быть не менее 10 мм в диаметре в органах, не менее 10 мм по протяженности при поражении костей (литические или смешанные очаги) и не менее 15 мм при поражении лимфатических узлов. Остальные очаги относятся к не таргетным.
45 Для оценки размеров метастазов в паренхиматозных органах и костях используется наибольший диаметр очага в аксиальной плоскости, а для лимфатических узлов - размер очага по короткой оси.

Категории общего ответа на лечение по RECIST v 1.1: полный ответ (CR), частичный

ответ (PR), стабилизация (SD), прогрессирование (PD), оценка невозможна (NE).

Оценка динамики таргетных очагов осуществляется путем расчета суммы их максимальных диаметров (и наименьшего диаметра при поражении лимфатических узлов):

- 5 1. Полный ответ (CR) - исчезновение всех экстралимфатических таргетных очагов; уменьшение всех патологических лимфатических узлов до размера по короткой оси менее 10 мм.
2. Частичный ответ (PR) - уменьшение суммы максимальных диаметров очагов как минимум на 30% по сравнению с первичным исследованием.
- 10 3. Прогрессирование (PD) - увеличение суммы максимальных диаметров как минимум на 20% по сравнению с наименьшей суммой максимальных диаметров (надиром), рассчитанной при каком-либо из исследований (в том числе и первичном). Сумма максимальных диаметров должна увеличиться как минимум на 5 мм.
4. Стабилизация (SD) - отсутствие динамики суммы максимальных диаметров, а
15 также ее увеличение или уменьшение, не соответствующее критериям PR или PD.

Оценка не таргетных очагов:

1. Полный ответ (CR) - исчезновение всех экстралимфатических не таргетных очагов. Уменьшение всех патологических лимфатических узлов до размера по короткой оси менее 10 мм. Нормализация опухолевых маркеров.
- 20 2. Неполный ответ/ отсутствие прогрессирования - сохранение как минимум одного не таргетного очага или сохранение опухолевых маркеров выше нормы.
3. Прогрессирование (PD) - достоверное прогрессирование существующих не таргетных очагов.

Общий ответ на лечение оценивают при сопоставлении динамики таргетных и не таргетных очагов (таблица 2: оценка непосредственных результатов лечения опухоли по критериям RECIST v 1.1).

Появление новой генерации препаратов, направленных на микроокружение опухоли, привело к необходимости пересмотра разработанных ранее критериев оценки непосредственных результатов лечения опухолей. Основные проблемы были связаны со стабилизацией и прогрессированием заболевания. При проведении цитотоксической химиотерапии большинство исследователей не рассматривало стабилизацию как индикатор клинического ответа. В то же время, механизм действия таргетных и иммунопрепаратов не предполагает быстрой циторедукции, поэтому длительная стабилизация свидетельствует о достижении клинического успеха (J. Clin. Oncol. 2004; 22: 4442-4445. Annu. Rev. Immunol. 2009; 27: 83-117).

В 2004 - 2005 годах 200 экспертов разных специальностей (онкологи, иммунологи, радиологи) провели серию семинаров, посвященных применению иммунотерапевтических агентов у онкологических больных, в результате чего был сделан ряд заключений: 1) противоопухолевые эффекты иммунотерапевтических препаратов реализуются дольше, чем химиопрепаратов; 2) ответ на иммунотерапию без смены препаратов может отмечаться после периода прогрессирования; 3) не рекомендуется менять тактику и прекращать иммунотерапию при выявлении признаков прогрессирования без подтверждения при последующем обследовании по критериям RECIST v 1.1; 4) появление новых мелких очагов на фоне уменьшения существующих должно рассматриваться как клинически не значимое прогрессирование; 5) длительная стабилизация должна рассматриваться как индикатор клинического ответа (J. Immunother. 2007; 30: 1-15). На основе рекомендаций рабочей группы были разработаны и валидированы на группе из 487 больных иммуносpezifические критерии ответа

опухоли на лечение (irRC, immune-specific related response criteria). Как и в случае критериев ВОЗ, в iRC использовалось два измерения, новые очаги не рассматривались как однозначный признак прогрессирования и требовали подтверждения при последующих исследованиях (Clin. Cancer Res. 2009; 15 (23): 7412-7420).

5 Измерения в двух перпендикулярных плоскостях отличаются большой
вариабельностью, когда в них участвуют разные специалисты. В связи с этим, Nishini
N. с соавторами предложили модифицировать шкалу iRC, заменив два перпендикулярных
размера на один. Была создана и на группе из 57 больных валидирована шкала irRECIST
(immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, связанные с иммунитетом
10 критерии оценки ответа солидных опухолей). Авторы отмечают высокую
конкордантность обеих шкал (коэффициент корреляции Спирмена - 0,965), а также
лучшую воспроизводимость irRECIST (95% доверительный интервал -16,1%; 5,8%) по
сравнению с irRC (95% доверительный интервал -31,3%; 19,7%; Clin. Cancer Res. 2013;
19 (14): 3936-3943).

15 Несмотря на явные преимущества iRECIST по сравнению с RECIST v.1.1, она не была
валидирована на больших популяциях и не нашла широкого применения в клинической
практике. В большинстве исследований, в которых оценивалась эффективность и
безопасность современных иммунотерапевтических препаратов в период с 2010 по 2017
годы, использовали RECIST v.1.1. Недостатки ее четко проявились после того, как при
20 ряде опухолей было описано псевдопрогрессирование - феномен, при котором на фоне
лечения появляются признаки прогрессирования заболевания, подтверждаемые
инструментальными методами, а при продолжении лечения без смены препаратов
наблюдается частичный или полный ответ (World. J. Urol. 2018; 36:1703-1709. J.Clin.
Oncol. 2015; 33 (31): 3541-3543).

25 Точного объяснения феномена псевдопрогрессирования в настоящее время не
существует. В литературе есть несколько гипотез, основанных на особенностях
взаимодействия опухоли и иммунной системы на фоне лечения. Первая основана на
том, что иммунной системе нужно много времени, чтобы перестроиться на фоне
стимуляции или снижения супрессорных влияний. Это приводит к клиническим эффектам,
30 которые реализуются позже, чем интервал между периодами обследований. Вторая
гипотеза основана на предположении, что на первом этапе для реализации клинического
эффекта необходима гиперинfiltrация опухолевых очагов иммунными клетками.
При КТ это воспринимается как прогрессирование. Эта гипотеза подтверждена в
нескольких исследованиях, где проводилась биопсия метастазов при прогрессировании.
35 По данным разных авторов, частота псевдопрогрессирования у больных ПКР составляет
от 7 до 15%.

Рабочая группа по модификации RECIST, включавшая онкологов, иммунологов,
рентгенологов и представителей регулятора в период с 2015 по 2016 годы разработала
и создала план валидации шкалы iRECIST (Immunotherapy Response Evaluation Criteria in
40 Solid Tumors; иммунотерапевтические критерии оценки ответа солидных опухолей).
Основные параметры iRECIST и RECIST v. 1.1 совпадают, но в iRECIST для выявления
случаев псевдопрогрессирования были введены понятия «не подтвержденное
прогрессирование» (iUPD) и «подтвержденное прогрессирование» (iCPD). iUPD - впервые
выявленные признаки прогрессирования заболевания в виде увеличения размеров и/
45 или числа измеряемых (целевых и не целевых) и не измеряемых очагов. Для
подтверждения прогрессирования требуется повторное обследование, которое
проводится в сроки 4 - 8 недель после первичного. Исключение составляют опухоли,
у которых, по данным литературы, отмечается высокая частота псевдопрогрессирования

(почечно-клеточный рак, меланома). В этом случае повторное обследование может быть проведено в более поздние сроки (12 - 24 недели). В случае стабилизации (iSD, иммунологическая стабилизация), уменьшения (iPR, иммунологический частичный ответ) или полного исчезновения вновь выявленных очагов (iCR, иммунологический полный ответ) рекомендуется продолжить лечение в прежнем режиме. В тех случаях, когда при повторном исследовании констатируется iCPD, рекомендуется изменить тактику лечения.

При использовании iRECIST частота обследования обычно составляет один раз в 6 - 12 недель при положительной динамике очагов в процессе лечения. В рутинной клинической практике оценивается не более пяти целевых очагов. Оценка большего объема практикуется в научных исследованиях (Lancet Oncol. 2017; 18 (3): e143-e152).

Hodi F.S. с соавторами в 2018 году предложили еще один модифицированный вариант критериев ответа для тех случаев, когда оценивается эффективность и безопасность иммуноотропных препаратов нового поколения - imRECIST (immune-Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; иммуномодифицированные критерии оценки ответа солидных опухолей; J. Clin. Oncol. 2018; 36: 850-858). Модель создана на основе анализа данных, полученных при оценке эффективности и безопасности атезолизумаба у больных раком легкого, мочевого пузыря, почки и меланомы.

С точки зрения критериев оценки очагов imRECIST в целом сходна с другими шкалами, в которых используется одно измерение. Отличия касаются интерпретации динамики измеряемых и не измеряемых очагов, что, в конечном итоге, приводит к более адекватному определению выживаемости без прогрессирования.

Кроме изменения размеров учитывается реверсия измеряемых в не измеряемые очаги и наоборот. Исчезновение не измеряемых очагов вместе с измеряемыми свидетельствует о полном ответе на лечение. В то же время их увеличение не говорит о прогрессировании заболевания в целом. Как и в других критериях оценки требуется подтверждение прогрессирования через 4-8 недель. При этом при достижении стабилизации, частичного или полного ответа при повторной оценке факт прогрессирования не учитывался при расчете показателей выживаемости без прогрессирования.

При сравнении RECIST v 1.1 и imRECIST частота достижения наилучшего общего ответа была на 2% выше, частота контроля заболевания на 8-13% выше, а медиана выживаемости без прогрессирования на 1,5 месяца больше по критериям imRECIST. При этом медиана общей выживаемости была больше при появлении новых не таргетных очагов была меньше при использовании критериев imRECIST. Таким образом, критерии imRECIST по сравнению со стандартными обладают большей точностью в оценке отдаленных результатов лечения (таблица 3: сравнение критериев оценки непосредственных результатов лечения: irRC, irRECIST, iRECIST, imRECIST).

Несмотря на то, что методы оценки эффективности непосредственных лечения, основанные на линейных измерениях, в настоящее время являются стандартными, а современные их модификации позволяют учитывать возможность псевдопрогрессирования, по мнению большинства экспертов - рентгенологов, они имеют ряд существенных недостатков.

Во-первых, во всех шкалах осуществляется отбор целевых очагов, и решение о характере клинического ответа (частичный ответ, прогрессирование, стабилизация), в основном, принимается на основании их динамики. При наличии множественных мелких, а также не измеряемых очагов, их суммарный объем может оказаться больше, чем целевых. Поэтому отдаленные результаты лечения в этом случае определяются динамикой опухолевой массы, не включенной в основные измерения.

Во-вторых, перечисленные методы предполагают высокую степень субъективности оценки. Границы очагов оцениваются исследователями по-разному, особенно в тех случаях, когда они существенно различаются по квалификации и опыту. Подобные различия могут особенно сильно сказаться на оценке результатов лечения в пограничных ситуациях, когда нужно провести дифференциальную диагностику между стабилизацией и прогрессирующим.

В-третьих, максимальные размеры очагов могут зависеть не только от реальной динамики объема опухолевой массы, но и от положения больного во время исследования, а также от дыхательных движений.

В-четвертых, измерения линейных размеров и заключение о динамике размеров опухоли строятся на предположении о сферичности метастатических очагов и равномерности их роста. В то же время, современные исследования показывают, что это не соответствует действительности. Большинство очагов имеют не правильную форму и увеличиваются не равномерно.

Известна группа методов оценки непосредственных результатов лечения опухолей, связанных с молекулярной визуализацией метаболических процессов - позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ, PET, Positron Emission Tomography). При использовании ПЭТ оценивается распределение каких-либо биомаркеров опухолевых клеток или поглощение глюкозы (^{18}F - ФДГ - ПЭТ), что отражает интенсивность метаболизма, и, как следствие, степень агрессивности опухоли (Semin. Nucl. Med. 2007; 37: 400-419). При проведении иммунотерапии на первом этапе нарушается метаболизм опухолевых клеток, а на втором выявляются морфологические изменения. Эта закономерность позволила Goldfarb L. с соавторами создать критерии оценки непосредственных результатов лечения, основанные на ПЭТ и iRECIST - iPERCIST (EJNMMI Res. 2019; 9: 8). Почечно-клеточный рак относится к опухолям с низким уровнем энергетического обмена. Кроме того, отсутствуют специфические биомаркеры для идентификации этой патологии. В связи с этим ПЭТ не получила широкого распространения при почечно-клеточном раке. Это исследование применяется в исключительных случаях для подтверждения прогрессирования.

Известна группа методов оценки непосредственных результатов лечения, связанная с измерением объемов опухолевых очагов - волюметрия, которая может проводится в автоматическом, полуавтоматическом или ручном режимах. При автоматической волюметрии расчеты полностью производятся компьютером. При полуавтоматическом режиме после этапа расчета объема происходит ручная коррекция с целью точной дифференцировки очагов, расположенных вблизи анатомических структур. В режиме ручного оконтуривания выделение очагов осуществляется исследователем.

Волюметрия представляет собой значительно менее субъективный метод по сравнению с методами линейной оценки. Кроме того, с его помощью можно оценить период полу удвоения объемов очагов, что является важным прогностическим фактором. С технической точки главная задача волюметрии - идентификация вокселей (элемент объемного изображения, содержащий значение элемента раstra в трехмерном пространстве; аналог двумерных пикселей для трехмерного пространства), расположенных на границе тканей с различной рентгеновской плотностью тканей (примерно 500 единиц Хаунсфилда).

Несмотря на перспективность волюметрии, существует ряд технических сложностей, препятствующих стандартизации и широкому внедрению этого метода в клиническую практику.

1. Факторы, связанные с морфологическими особенностями очагов: размеры очагов,

их плотность, близость к анатомическим структурам. При небольших линейных размерах очагов (менее 6 мм) уменьшается воспроизводимость измерений. Это связано, прежде всего, с соотношением размеров вокселя и очага. Kuhnigk J.M. с соавторами продемонстрировали, 41% объема опухоли содержится в 27 вокселях. Остальные воксели содержат как опухолевую, так и нормальную ткань, что затрудняет их отнесение к той или иной категории (IEEE Trans. Med. Imaging 2006; 25(4):417-434).

Дифференцированная плотность очагов также является фактором, затрудняющим волюметрию, особенно в тех случаях, когда используется автоматический режим. В нескольких работах продемонстрировано, что вариабельность двух исследований одной анатомической области при наличии очагов с неравномерной рентгеновской плотностью повышает вариабельность волюметрии до 50% (Eur. Radiol. 2015; 25(4):1040-1047). Очаги, расположенные возле сосудов и плевры, значительно труднее дифференцировать, чем внутрипаренхиматозные. Вариабельность их оценки в четыре раза выше. В этих случаях, как правило, требуется применение ручного оконтуривания (Radiology. 2008;248(2):625-631).

2. Факторы, связанные с пациентом - дыхательные движения и эмфизема. Объем легких пациента изменяется при каждом дыхательном движении даже в том случае, когда происходит задержка дыхания во время исследования. Оценка объема при этом может варьировать от -19% до +26% (Eur. Radiol. 2009; 19(4):800-808). Эмфизема также может оказывать влияние на точность волюметрии опухолевых очагов (Radiology. 2013; 268(2):563-571).

3. Факторы, связанные с техническими аспектами исследования: программное обеспечение, число и тип датчиков, контрастное вещество, толщина среза и тип ядра конволюции. Программное обеспечение разных производителей, используемое для волюметрии, основано на разных алгоритмах. De Hoop B. с соавторами продемонстрировали, что при использовании разных алгоритмов реконструкции 95% доверительный интервал измерений составляет: 16 - 22% (Eur. Radiol. 2009; 19(4):800-808). В другом исследовании этот показатель достиг 50% (Acta Radiol. 2014;55(6):691-698). Das M. с соавторами выявили, что точность волюметрии достоверно различается при использовании 16- и 64- срезовых томографов (Eur. Radiol. 2007; 17(8):1979- 1984). В более позднем исследовании выявлено различие в оценке очагов ($\pm 18,2\%$) при использовании 64-срезовых аппаратов разных производителей (Br. J. Radiol. 2013;86(1029):20130160). Honda O. С соавторами продемонстрировали, что использование разных контрастных веществ сопровождается изменением измеряемого объема на 20% и более (Radiology. 2007; 245(3):881-887). Позже эти данные были подтверждены в другом исследовании (Am. J. Roentgenol. 2010;195(1):149- 154). Petrou M. соавторами опубликовали данные, согласно которым объемы очагов, рассчитанные при использовании тонких срезов (1,25 мм), на 40% больше, чем при использовании толстых (5 мм. Am. J. Roentgenol. 2007; 188(2):306-312). Аналогичные данные были получены в более поздних исследованиях (Radiology. 2008; 247(2):400-408. Acad. Radiol. 2013; 20(2):173-180). Ядро конволюции, используемый при реконструкции изображений из исходных данных, определяет отношение между пространственным разрешением и шумом в изображении. Шум ограничивает разрешение контраста и тем самым возможность дифференцировать объекты, ослабление которых может очень мало отличаться от ослабления окружающего фона. Ядра конволюции высокого разрешения улучшают пространственное разрешение, но также диспропорционально увеличивают шум. Мягкие, или сглаживающие, ядра ведут к одновременному уменьшению шума и пространственного разрешения. В ряде исследований было показано, что точность

оценки и воспроизводимости при оценке очагов лучше при использовании ядерной медицины высокого разрешения (Radiology. 2007; 245(3):881-887. Eur. Radiol. 2010;20(5):1180-1187).

В современных работах, посвященных волюметрии опухолевых очагов, предпринимаются попытки решить две главные задачи, возникающие при использовании волюметрии: 1) расчет ошибки измерений, которая возникает вследствие влияния большого числа факторов, перечисленных выше; 2) вычисление предельного уровня изменений объемов, который позволяет дифференцировать стабилизацию с прогрессированием или частичным ответом (World J. Clin. Onol. 2020; 11(2):53-73).

Оценка систематической погрешности измерений при волюметрии является принципиальным моментом в стандартизации этого метода. Во всех работах, где отражены данные по сравнению одно- и двумерных измерений и волюметрии, проводится ошибка измерений, а в некоторых публикациях приводится математический аппарат для ее оценки.

Xie X. с соавторами в исследовании с антропоморфными фантомами на двух разных томографах (Sensation 64, Siemens; Brilliance 64, Phillips) продемонстрировали, что систематическая погрешность измерений меньше при использовании полуавтоматического режима (7,6%) по сравнению с ручным (26,4%). При этом достоверных различий в волюметрии между двумя аппаратами, за исключением толщины среза 3 мм, не выявлено. 95% доверительный интервал межсканерной вариабельности составляет $\pm 41,6\%$; $\pm 18,2\%$; $\pm 4,9\%$ для очагов 3, 5 и ≥ 8 мм. 95% доверительный интервал интрасканерной вариабельности составляет $\pm 28,6\%$; $\pm 13,4\%$; $\pm 2,6\%$ для очагов 3, 5 и ≥ 8 мм (Br. J. Radiol. 2013;86:20130160).

Doo K. с соавторами изучали зависимость систематической погрешности от характера обработки изображений. В своей работе они использовали фантомы диаметрами 5, 8, 10 и 12 мм, моделирующие очаги типа «матовое стекло» и плотные очаги (на 100 единиц Хаунсфилда больше). Использовались различные параметры сканирования: 10, 20, 30 и 50 mAs. При построении изображения использовались различные фильтры и итеративная реконструкция.

Абсолютная процентная ошибка для всех узлов была достоверно меньше при использовании итеративной реконструкции по сравнению с фильтрами ($7,5 \pm 4,7\%$; $7 \pm 6,9\%$ соответственно, $p < 0,001$). Положительный эффект итеративной реконструкции более выражен на маленьких узлах ($p < 0,001$). Абсолютная процентная ошибка достоверно меньше при обработке узлов типа «матовое стекло» при использовании итеративной реконструкции по сравнению с фильтрами ($2,9 \pm 2\%$; $4,5 \pm 2\%$ соответственно, $p < 0,001$), и эта разница более выражена при минимальном времени сканирования ($11,8 \pm 5,9\%$; $21,3 \pm 6,1\%$ соответственно, $p < 0,001$. Br. J. Radiol. 2014;87: 20130644).

Gavrielides M.A. с соавторами изучили зависимость погрешности измерений от структуры оцениваемых очагов. В исследовании использовались восемь синтетических фантомов округлой формы с разными размерами и плотностью центральной и периферической области (20 мм/10 мм; 10 мм/5 мм; 100 HU (единиц Хаунсфилда) /-630 HU; 10 HU /-630 HU; -630 HU /100 HU; -630 HU /-10 HU). Фантомы помещались в антропоморфный фантом, после чего производилось исследование с разными параметрами сканирования.

Погрешность измерений при толщине срезов менее 5 мм составила от -5,1% до 6,6% для наружного слоя и от -12,6% до 5,7% для внутренней области. Согласно модели, построенной на основе одномерного анализа, на величину погрешности измерений достоверно влияют: размер очага, толщина среза, ядер инволюции (J. Med. Imag. 2016;

3(1):013504).

Hwang E.J. с соавторами разработали и валидировали модель, предсказывающую злокачественность очагов, включающую различные параметры волюметрии.

В исследование были включены 50 больных (26 мужчин и 24 женщины) со средним
 5 возрастом 62,6 года (от 32 до 82 лет), находившихся под наблюдением с ноября 2013 года по апрель 2014 года. Критериями включения были: 1) наличие метастатических очагов в легких; 2) компьютерно-томографическое исследование без контрастного усиления; 3) отсутствие симптомов легочного поражения. В исследование включены
 10 больные почечно-клеточным раком (13 человек), раком щитовидной железы (8 человек), легкого (6 человек), колоректальным раком (4 человека); с лейомиомой, опухолями головы и шеи, печеночно-клеточным раком - по 3 человека; с меланомой, раком желчного пузыря, хондросаркомой, опухолью тимуса, раком эндометрия, раком молочной железы, гистиоцитомой - по 1 человеку. У троих больных первичная опухоль не была выявлена.

15 Каждому больному проводилось два последовательных сканирования с использованием 64 - срезового томографа (Brilliance 64, Philips, Нидерланды) на спине при полном вдохе. Волюметрии подвергались очаги, удовлетворяющие следующим критериям: 1) солидные структуры диаметром от 4 до 15 мм. 2) отсутствие полости и кальцификации; 3) выявляемые при обоих сканированиях в процессе исследования; 4)
 20 хирургически удалимые. Всего было проанализировано 111 очагов, удовлетворяющих данным критериям.

В процессе исследования авторы выявили, что на точность измерений оказывают влияние 4 расчётных параметра: абсолютная процентная ошибка (APE), сферичность, доля поверхностных вокселей (SVP), доля пограничных вокселей (AP). Объем очагов
 25 рассчитывался автоматически. Абсолютная процентная ошибка (APE) рассчитывалась по формуле:

$$APE = |V_1 - V_2| / V_m \times 100$$
, где V_1 и V_2 - объемы при двух последовательных исследованиях, V_m - среднее значение объема.

30 Под термином «сферичность» авторы подразумевают степень приближенности исследуемого очага к сфере. Она принимала значение от 0 до 1.

Доля поверхностных вокселей (SVP) по мнению авторов, играет ключевую роль в генерации ошибок в процессе волюметрии. Она рассчитывалась по формуле:

$$SVP = \text{число поверхностных вокселей} / \text{общее число вокселей сегмента}.$$

35 Доля пограничных вокселей (AP) отражает ошибки, связанные с дифференцировкой очага и окружающих структур. Она рассчитывалась по формуле:

$$AP = \text{число внешних вокселей} > - 400 \text{ HU} / \text{общее число внешних вокселей}.$$
 HU - единицы седиментации Хаунсфилда.

С целью оценки диагностической значимости модели, авторы оценивали
 40 чувствительность и специфичность двух различных методик, используемых для оценки роста метастатических очагов: 1) 25% изменение объема очагов (стандартный метод); 2) индивидуализированная оценка с использованием 95% перцентиля APE.

Волюметрия индикаторных очагов проводилась при двух последовательных исследованиях. Если увеличение объема превышало значение порога индивидуальной
 45 вариабельности, соответствующего 95% перцентилю APE, очаг рассматривался как растущий (положительный тест), если меньше - как стабильный (отрицательный тест).

Для валидации модели использовалась группа пациентов, удовлетворяющих следующим критериям отбора: 1) больным проводилась метастазэктомия из легких в период с января 2013 по октябрь 2015 года; 2) в течение года до операции больным

проводилось компьютерно-томографическое исследование легких; 3) имелась техническая возможность сопоставить удаленные узлы с рентгенологической картиной. В эту группу был включен 41 больной: 25 мужчин и 16 женщин со средним возрастом 52 года (от 16 до 77 лет). Из 82 компьютерно-томографических исследований 17 (20, 73%) проводились с контрастным усилением. Средний интервал времени между двумя компьютерно-томографическими исследованиями составил 52 дня, а между вторым исследованием и оперативным вмешательством - 11 дней.

После проведения оперативного лечения и гистологического исследования удаленных очагов результаты исследований классифицировались как положительный золотой стандарт (метастатическое поражение) или отрицательный золотой стандарт (не опухолевая ткань).

Для оценки 95% процентиля APE с помощью однофакторной квантильной регрессии в качестве независимых переменных были включены следующие параметры: среднее значение объема поражения (V_m), размер вокселя, SVP, AP, сферичность.

В результате однофакторного анализа выявлено, что для оценки 95% процентиля APE значимыми параметрами являются: SVP, AP, V_m (таблица 4: результаты однофакторной квантильной регрессии для оценки 95% процентиля процентной ошибки).

При проведении многофакторного анализа (многофакторная квантильная регрессия) для оценки 95% процентиля APE значимыми параметрами оказались SVP и AP - доля пограничных вокселей. Формула регрессии:

$$95 \% \text{ процентиль APE} = 37,82 \times \text{SVP} + 48,6 \times \text{AP} - 10,87$$

Валидация модели, проведенная после оперативного вмешательства, что разработанный метод имеет преимущество по сравнению стандартным методом в отношении оценки прогрессирующих очагов в легких (таблица 5: валидация модели, включающей процентную ошибку, сферичность и долю пограничных вокселей).

Разработанная модель с высокой точностью позволяет дифференцировать метастатические и не метастатические очаги (Eur. Radiol. 2017;27:3257- 3265).

В настоящее время известно три способа определения границ изменений объема очагов, позволяющих дифференцировать стабилизацию с прогрессированием или частичным ответом. Первый способ основан на предположении о сферичности очагов. Радиус очага рассчитывается как среднее значение радиуса максимального линейного размера очага и перпендикулярного к нему. Объем рассчитывается по стандартной

формуле: $V = \frac{4}{3}\pi r^3$, где V - объем очага, r - радиус очага. Пороговые значения

прогрессирования и частичного ответа рассчитываются в соответствии с критериями RECIST: Уменьшение суммы максимальных размеров на 30% (частичный ответ) соответствует уменьшению объема опухоли на 65%; увеличение суммы максимальных размеров на 20% (прогрессирование) соответствует увеличению объема опухоли на 73% (Radiology. 2002; 225:416-419. Acta Radiol. 2004; 11:1355-1360. Radiol. Med. 2006; 111: 365-375). Второй способ связан с расчетом эффективного диаметра очага, который вычисляется автоматически в процессе волюметрии как расстояние между двумя вокселями с одинаковыми характеристиками, которые представляют собой крайние точки шара того же объема, что и очаг (Acta Radiol. 2004; 11:1355-1360). Третий способ предполагает использование специальных математических методов для оценки границы, дифференцирующей стабилизацию, частичный ответ и прогрессирование (Eur. Radiol. 2007;17:2561-2571. Cancer Imaging. 2015;15:17).

Prasad S.R. с соавторами опубликовали результаты исследования, в котором

сравнивались измерения одного, двух размеров очага и данных расчётной волюметрии для оценки непосредственных результатов лечения. Из 38 больных, включенных в исследование, у 12 по данным измерения одного размера и у 13 по результатам двух измерений получены дискордантные результаты по отношению к волюметрии. У 6 5 больных с частичным ответом по данным одного и двух измерений после волюметрии ответ был расклассифицирован на стабилизацию. У 2 больных со стабилизацией по данным линейных измерений по данным волюметрии был констатирован частичный ответ. У 4 больных с прогрессированием по данным линейных измерений ответ был изменен на стабилизацию после оценки объемов. Авторы пришли к выводу о том, что 10 волюметрия обладает лучшей классифицирующей способностью по сравнению с линейными измерениями (Radiology. 2002; 225:416-419). К аналогичным выводам позднее пришли еще несколько групп исследователей (Acta Radiol. 2004; 11:1355-1360. Radiol. Med. 2006; 111:365-375).

Dicken V. с соавторами провели исследование, в котором сравнивалась эффективность 15 различных методов измерения размеров очага при оценке непосредственных результатов лечения. Исследование проводилось на группе больных метастатическим почечно-клеточным раком (174 человека), которые получали иммунотерапию препаратами интерферона- α в рамках второй фазы клинических испытаний. Всего проведено 726 компьютерно-томографических исследования. В процессе работы проводилось 20 измерение диаметров очагов с использованием трех алгоритмов: а) ручное измерение максимальных размеров очагов; б) автоматические измерение размеров; в) оценка эффективного диаметра. По данным авторов, использование эффективного диаметра для оценки динамики характеризуется максимальным числом совпадений при участии 25 двух исследователей (87,6%) по сравнению с автоматическим (86,2%) и ручным измерениями (63,9%). Кроме того, из всех вариантов измерений только эффективный диаметр позволяет точно оценивать минимальную динамику размеров очагов (10% или 1 мм). Авторы приходят к выводу о необходимости интеграции этого вида измерений в современные шкалы оценки непосредственных результатов лечения (Acta Radiol. 2004; 11:1355-1360).

Marten K. с соавторами опубликовали результаты исследования, в котором проведен расчет предельных значений изменений объемов очагов с использованием метода 30 Бланда-Альтмана (Stat. Meth. Med. Res. 1999; 8:135-160). В нем приняли участие 50 больных с различными опухолями, включая рак пищевода (13 человек), не мелкоклеточный рак легкого (10 человек), колоректальный рак (7 человек), меланому 35 (3 человека), переходно-клеточный рак мочевого пузыря (3 человек), хондросаркому (2 человека), почечно-клеточный рак (2 человека) и по одному человеку с раком желудка, глотки, молочной железы, гистиоцитомой, лейомиосаркомой, остеосаркомой, хорионкарциномой, саркомой плевры, синовиальной саркомой, и саркомой неизвестной этиологии, у которых было оценено 202 метастатических очага (от 1 до 5 у каждого 40 больного).

Медиана объема до начала лечения составила $182,22 \text{ мм}^3$ (от $3,16$ до $5159,13 \text{ мм}^3$) и $124,79 \text{ мм}^3$ (от 0 до $6359,23 \text{ мм}^3$) после лечения. В исследовании проводилась 45 автоматическая волюметрия двумя специалистами. В 7 солидных узлах в двух сериях измерений (1,7%) потребовалась ручная коррекция в связи с их расположением возле анатомических структур (сосуды, плевра). Вариабельность измерений при сопоставлении результатов, полученных обоими специалистами, составила от -17,9 до 13,2 % для первого и от -11,1 до 4,8 % для второго. Вариабельность при двух измерениях одним специалистом через короткий интервал времени составила от - 16,9 до 13,2 % для первого

и от - 21,3% до 3,9 % для второго.

В процессе исследования на первом этапе проводилась оценка непосредственных результатов лечения при использовании различных границ, определяющих область стабилизации: от 70% до 20% с шагом 5%. На втором этапе использованием метода Бланда-Альтмана определялось оптимальное значение границ, характеризующих стабилизацию заболевания.

Всего у 50 больных проведено 400 оценок (2 исследователя по 2 исследования) непосредственных результатов лечения. При использовании в качестве границы стабилизации 70% у 13 больных констатировано прогрессирование заболевания, у 28 - стабилизация, у 7 - частичный ответ и у 2 - полный ответ. По мере уменьшения границы число больных со стабилизацией уменьшалось, а с прогрессированием и частичным ответом увеличивалось. При использовании в качестве границы 20% уровня только у 9 больных (уменьшение на 67,9%) констатирована стабилизация, у 21 (увеличение на 61,5%) - прогрессирование и у 18 (увеличение на 157,1%) - частичный ответ. При использовании границы 60% и 65% классификации ответа обоими исследователями в двух сериях измерений были идентичными.

На втором этапе исследователями проведено вычисление оптимальной границы оценки ($\geq 35\%$). При этом при числе метастазов ≥ 3 достигается наибольшие значения согласованности в классификации непосредственных результатов лечения (стабилизация, прогрессирование, частичный ответ) с RECIST (Eur. Radiol. 2007;17:2561-2571).

Beaumont H. С соавторами для оценки оптимальной границы, определяющей стабилизацию, частичный ответ и прогрессирование при волюметрии, провели исследование, основанное на данных альянса числовых биомаркеров визуализации (QIBA, Quantitative Imaging Biomarker Alliance) и с использованием мультипараметрической математической модели, основанной на трансформации Geary-Hinkel (Radiology. 2011;258:906-914. CT Tumor Volume Change Profile. [http://qibawiki.rsna.org/index.php?title=CT_Volumetry_Biomarker_Ctte]. Biometrika. 1969;56:635-639. Manage Sci. 1975; 21:1338-41. Am Stat. 1993; 47:259-64).

Модель была разработана с использованием 10 000 образцов волюметрии очагов из базы альянса числовых биомаркеров визуализации и валидирована на реальной ретроспективной клинической группе из 10 больных, принимавших участие в многоцентровых исследованиях, в отношении которых имелись данные о 5 и более последовательных компьютерно-томографических исследованиях.

Толщина сканов варьировала от 1 до 7 мм. Чаще всего сканирование проводилось с толщиной 5 мм (87%). Исследование проводилось на 10 томографах различных производителей (Siemens, General Electric, Toshiba). Размеры вокселей варьировали от 0,5 до 1 мм. Медиана, минимальное и максимальное значение линейных размеров очагов в группе составили 40 мм, 11 мм и 117 мм соответственно. Динамика объемов оценивалась в полуавтоматическом режиме; после этапа автоматической волюметрии проводилась ручная коррекция оконтуривания. Всего было оценено 426 очагов. В 68 случаях диагностирован частичный ответ на лечение, в 67 - прогрессирование; в остальных случаях стабилизация. Среднее значение объема поражений в исследовании составило $29,446 \text{ см}^3$, медиана - $30,719 \text{ см}^3$ (диапазон от $0,195 \text{ см}^3$ до $380,976 \text{ см}^3$). Размеры большинства очагов варьировали от 1 до 100 см^3 .

Рассчитанные согласно модели границы стабилизации при волюметрии составили -35%; +55%. При этом соответствующие границы размеров эффективного диаметра составили -13%; +16%. Прогрессирование заболевания констатировалось при увеличении объема на 55% или увеличении эффективного диаметра на 16%; частичный ответ - при

уменьшении на 35% и 16% соответственно. Согласованность модели оценивалась при помощи симуляции Монте Карло (R Foundation for Statistical Computing; 2011. p. 409). На реальной клинической группе 97,1% оценок совпадало с предложенной моделью (Cancer Imaging. 2015;15:17).

- 5 Модели оценки непосредственных результатов лечения, основанные на волюметрии очагов, обладают рядом преимуществ по сравнению с критериями, основанными на линейных измерениях. Они позволяют свести к минимуму субъективность оценки (увеличивается воспроизводимость результата) и оценивать динамику не сферичных очагов. Но, несмотря на это, модели с оценкой объемов обладают рядом недостатков.
- 10 Во-первых, в предложенных к настоящему времени алгоритмах расчета пределов, дифференцирующих стабилизацию, прогрессирование и частичный ответ, отсутствует оценка влияния толщины срезов, ядра конволюции и используемого программного обеспечения. И наоборот, в исследованиях, где оценивается ошибка, связанная с техническими аспектами исследования, используются данные, полученные при пересчете
- 15 критериев RECIST с учетом предположения о сферичности очагов. Это создает условия для существенных ошибок при проведении волюметрии и оценке непосредственных результатов лечения. Во-вторых, в большинстве моделей учитываются объемы лишь небольшого числа очагов. Но даже в тех нескольких работах, где проводится полная волюметрия с ручной коррекцией, точность измерений резко повышается при
- 20 уменьшении числа и увеличении размеров оцениваемых метастазов. Это, безусловно, отрицательно сказывается на диагностической ценности подобного подхода. По данным ряда авторов, в том числе и по нашим, наибольшей скоростью роста характеризуются мелкие очаги. В-третьих, в предложенных моделях не прослежена взаимосвязь непосредственных результатов лечения с отдаленными в сравнении с критериями, где
- 25 используются линейные измерения, в то время как среди последних подобные сопоставления проводились (imRECIST. Clin. Oncol. 2018; 36: 850-858).

- Наиболее близким к предлагаемому является способ, предложенный группой авторов, которые расчетным путем выявили оптимальный уровень изменений объема очагов, позволяющий дифференцировать стабилизацию с прогрессированием или частичным
- 30 ответом, использованный нами в качестве прототипа (Vogel M.N., Schmuker S., Maksimovic O. et al. Reduction in growth threshold for pulmonary metastases: an opportunity for volumetry and its impact on treatment decisions // Br. J. Radiol. 2012; 85: 959-964).

- Сущность предложенного способа заключается в том, что, авторы расчетным путем, используя метод сравнения двух исследований с вычислениями Бланда - Альтмана,
- 35 выявили границы изменений объемов ($\pm 38\%$) для дифференцировки стабилизации с прогрессированием и частичным ответом, и продемонстрировали, что их применение адекватно отражает клинические изменения и позволяет принимать решение об изменении тактики лечения.

- В исследовании приняли участие 58 больных (36 мужчин, 22 женщины) со средним
- 40 возрастом 55,7 лет (от 20 до 93 лет), находившихся под наблюдением университетской клиники Тюбингера с колоректальным (15 человек), почечно-клеточным (5 больных) раком, раком молочной железы яичка, легкого (по 4 человека), раком мочевого пузыря и желудка (по 2 человека) и другими нозологическими формами (7 человек). Все больные получали различные варианты лекарственной терапии и находились под динамическим
- 45 наблюдением. В группе проанализировано 203 метастатических очага.

Компьютерно-томографическое исследование проводилось по стандартной методике после внутривенного введения 120 мл Ультрависта 300 (Schering AG, Германия) на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе (Sensation 64; Siemens Medical

Solutions, Germany). Параметры сканирования: 120 kVP, 140 mAs, коллимация - 0,6 мм, ротация - $0,5 \text{ с}^{-1}$. Сканирование выполнялось при полном вдохе. Скорость ротации стола составила 6 мм, время ротации - 0,75 с. Толщина среза при реконструкции - 3 мм.

Для увеличения контрастности анатомических структур оценка размеров опухоли осуществлялась в «легочном окне» с использованием электронного штангенциркуля и программного продукта для оценки объемов (OncoTREAT, Germany). У всех больных двумя специалистами последовательно оценивалась динамика пяти самых больших очагов с минимальным диаметром 4 мм. Для повышения достоверности радиологи не имели информации о результатах исследований друг друга, а также о результатах предыдущих исследований. В исследовании применялась волюметрия в полуавтоматическом режиме.

Линейные размеры очагов оценивались согласно критериям RECIST. Волюметрия осуществлялась двумя способами. Первый представлял собой объемный эквивалент RECIST. С учетом предположения о сферичности очагов и расчете объема по формуле

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3, \text{ где } r - \text{радиус очага, увеличение суммы линейных размеров на } 20\%$$

(прогрессирование) соответствует увеличению объема на 73%, а уменьшение на 30% (частичный ответ) соответствует уменьшению объема на 65%. Второй способ

представлял собой расчет пограничных значений изменения объема с использованием метода Бланда-Альтмана. Метод представляет собой расчет минимальных значений параметра, при котором в двух сериях измерений выявляется максимальное число совпадений. Расчет выявил, что оптимальными значениями границ стабилизации при волюметрии являются $\pm 38\%$. Использование метода Бланда-Альтмана в ряде других исследований привело к расчету сходных значений границ стабилизации (Eur. Radiol. 2007; 17:2561-71. Am. J. Roentgenol. 2009;192:1657-61).

Результаты исследования. Среднее значение объема 203 метастатических очагов до начала исследования составило $4,24 \text{ мм}^3$ (интервал: 0,1 - $73,4 \text{ мм}^3$), после лечения - $3,72 \text{ мм}^3$ (интервал: 0 - $86,06 \text{ мм}^3$). Среднее значение диаметра очагов до начала лечения - 16,06 мм (интервал: 4,2 - 75,83 мм), после - 15,59 мм (интервал: 0 - 113,89 мм).

При оценке 174 очагов у 58 больных оба исследователя одинаково классифицировали характер ответа на лечение по критериям RECIST. У 4 больных констатирован полный ответ на лечение, у 2 - частичный ответ, у 40 - стабилизация заболевания и у 12 - прогрессирование.

Волюметрия с использованием границ объемного аналога RECIST (+73%; -65%) позволила констатировать прогрессирование у 12 больных, стабилизацию у 40 и частичный ответ у 2.

Волюметрия с использованием пограничных значений, рассчитанных по методу Бланда-Альтмана, позволило констатировать прогрессирование у 18 больных, стабилизацию у 28 и частичный ответ у 8.

У 15 (17%) из 58 больных результаты лечения были оценены по-разному при использовании разных методов. При этом у 8 (13%) это привело к противоположным решениям о продолжении (стабилизация или частичный ответ) или смене терапии (прогрессирование). Две подгруппы (с одинаковой и разной оценкой ответа тремя методами) статистически не различались ни по одному из параметров (возраст; размер, локализация и качество сегментации очагов).

При использовании критериев RECIST различия в оценке линейных размеров между

исследователями выявлены у 6 больных, и у 5 из них возникла необходимость принять решение об изменении тактики. При волюметрии с использованием объемного аналога RECIST различия касались 13 человек, и у 7 возникла необходимость принять решение об изменении тактики. При волюметрии с пограничными значениями, рассчитанными по методу Бланда-Альтмана различия затронули 11 больных, и у 7 возникла необходимость принять решение об изменении тактики. У 9 больных различия касались всех трех методов оценки, и у 3 возникла необходимость принять решение об изменении тактики лечения (таблица 6: больные с дискордантными результатами при использовании трех методов оценки: корреляция с общей оценкой результата в университетской клинике Тюбингера, принятием решения и изменением тактики лечения).

У 52 (90%) из 58 больных направленность динамики опухолевой массы (увеличение объема, стабилизация, уменьшение объема, исчезновение метастазов) оказалась одинаковой при линейной оценке и обоих вариантов волюметрии. С учетом стандартов, определяющих тактику лечения, решения о смене линии терапии принималось при прогрессировании, подтвержденной всеми тремя методами. При прогрессировании, констатированном с использованием одного или двух методов, тактика лечения изменялась только при наличии серьезных побочных эффектов.

По сравнению с другими известными аналогами способ оценки непосредственных результатов лечения, предложенный в прототипе, позволяет: 1) точнее определить границы изменения объема для дифференциальной диагностики прогрессирования, стабилизации и частичного ответа; 2) обладает лучшей воспроизводимостью; 3) имеют клиническую направленность: результаты проведенных исследований рассматриваются не только в теоретическом плане, но и являются основой для принятия решения о смене тактики лечения.

По мнению самих авторов, их работа имеет ряд ограничений и недостатков: 1) в исследовании приняли участие больные с разными нозологическими формами, причем размер каждой подгруппы мал; 2) большая часть работы построена на ретроспективном материале; 3) связь с отдаленными результатами прослежена лишь у небольшого числа больных.

По нашему мнению, помимо ограничений, связанных с валидацией, отмеченных самими авторами, у метода есть также еще ряд существенных недостатков, которые в настоящее время являются общими для все группы исследований, связанных с волюметрией: 1) оценка объема проводилась не во всех очагах; из поля зрения исследователей выпали мелкие метастазы, которые обладают большой скоростью роста; 2) предложенный алгоритм не позволял сравнивать исследования с разной толщиной срезов; 3) не учитывалось влияние технических параметров проведения исследования, керналя инволюции используемого программного обеспечения.

Технический результат настоящего изобретения состоит в повышении точности оценки непосредственных результатов лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком за счет минимизации ошибки, связанной с техническими аспектами исследования (толщина среза, программное обеспечение, тип томографа) и отсутствия необходимости рассчитывать предельные значения изменения объемов для дифференциальной диагностики прогрессирования, стабилизации и частичного ответа.

Этот результат достигается тем, что в известном способе оценки динамики объемов метастатических очагов в легких у больного рассчитывают объем метастатического поражения легких по формулам:

$$V_1 = \sum_{i=1}^{n1} vi; V_2 = \sum_{j=1}^{n2} vj;$$

где V_1 - суммарный объем исходного метастатического поражения, i - номер очага при исходном исследовании, vi - объем очага при исходном исследовании, $n1$ - число очагов при исходном исследовании, V_2 - суммарный объем метастатического поражения после цикла лечения, j - номер очага при исследовании после цикла лечения, vj - объем очага при исследовании после цикла лечения, $n2$ - число очагов после цикла лечения; выбирают наибольшее (V_{max}) и наименьшее (V_{min}) значения из этих объемов и рассчитывают значение функций объемов с учетом системной ошибки по формулам:

$$F_{max} = \sum_{k=1}^{nmax} (vk - 3 \times t + 183/dk + 49);$$

$$F_{min} = \sum_{l=1}^{nmin} (vl + 3 \times t + 183/dl + 49),$$

где, F_{max} - значение функции наибольшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях, F_{min} - значение функции наименьшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях, vk - объем очага в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, vl - объем очага в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $nmax$ - число метастатических очагов в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $nmin$ - число метастатических очагов в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, dk - диаметр очага в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, dl - диаметр очага в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, t - толщина среза,

и если $F_{max} - F_{min} > 0$ и $V_1 > V_2$, то это расценивается как частичный ответ на лечение, если $F_{max} - F_{min} > 0$ и $V_1 < V_2$, то это расценивается как прогрессирование, если $F_{max} - F_{min} < 0$ при любых соотношениях V_1 и V_2 - как стабилизацию процесса.

Занимаясь профессионально в течение ряда лет лечением больных почечно-клеточным раком, мы оценивали отдаленные и непосредственные результаты, используя при этом различные критерии оценки, включая RECIST и RECIST v 1.1. Начиная с 2010 года в качестве дополнительного метода обследования мы стали оценивать динамику очагов в легких путем вычисления их объема в ручном, полуавтоматическом и автоматическом режимах.

Разработка способа оценки непосредственных результатов лечения больных почечно-клеточным раком включала три этапа. На первом этапе создавался алгоритм оценки абсолютной погрешности вычислений объемов очагов. На втором была создана модель для оценки динамики объемов в абсолютных величинах. На третьем проводилась валидация модели.

Для определения факторов, влияющих на величину абсолютной ошибки волюметрии реконструкция проводилась двумя радиологами трижды с различной толщиной среза (0,5; 1,5; 3; 5 мм) и различными ядрами конволюции (FC07; FC14). Исследование проводилось на 64-срезовых компьютерных томографах различных производителей (Aquillion One, Aquillion CX, Toshiba; Sensation 64, Siemens). Для контрастного усиления использовались различные препараты: Ультравист 300 (Schering AG, Германия), Омнипак 240 (GE Healthcare AS, Норвегия). Для волюметрии использовалось программное обеспечение различных производителей (LMS Lung, Median Technologies; Lung CARE[®], Siemens). Сканирование проводилось с напряжением на трубку 120 kV и питчем 1.

Для каждого очага и сочетания толщины среза и ядра конволюции была рассчитана погрешность измерения как разница между измеренным и референтным (толщина среза 0,5 мм; ядро конволюции FC14) объемами. Оценка степени влияния фактора на погрешность измерения осуществлялась с помощью регрессионного анализа. В качестве параметров для одномерного анализа были выбраны: объем очага, локализация очага (интрапульмональные, юктавазкулярные, юктаплевральные очаги), эффективный диаметр очага, толщина среза, ядро конволюции, используемое программное обеспечение, контрастное усиление, используемый томограф.

В результате одномерного анализа было выявлено, что на величину абсолютной ошибки волюметрии оказывают влияние объем очага ($p=0,003$), эффективный диаметр очага ($p=0,026$), толщина среза ($p<0,005$), ядро конволюции ($p<0,001$), локализация очага ($p=0,045$). В результате многомерного регрессионного анализа выявлено, что на абсолютную величину ошибки измерения объема оказывают влияние: объем очага, эффективный диаметр очага, толщина среза, ядро конволюции (таблица 7: факторы, влияющие на величину абсолютной ошибки волюметрии; результаты многомерного анализа).

Для расчета абсолютной ошибки измерения объема была получена формула:

$$\Delta V = 3 \times t + \frac{183}{d} + 49.$$

t - толщина среза, d - эффективный диаметр очага - параметр, рассчитываемый с использованием специального программного обеспечения компьютерного томографа (LMS Lung, Median Technologies; Lung CARE[®], Siemens). Он представляет собой диаметр условного шара того же объема, что и изучаемый очаг.

Таким образом, с учетом данных многомерного анализа, предложенная формула расчета абсолютной ошибки позволяет сравнивать исследования, выполненные на разных компьютерных томографах с разной толщиной среза, с использованием разных программных продуктов и при разных технических параметрах исследования.

Волюметрия проводилась в полуавтоматическом режиме. Объемы рассчитывались с помощью программного обеспечения компьютерного томографа. При необходимости, в тех случаях, когда очаги располагались возле сосудов или серозных оболочек, и не было возможности в автоматическом режиме точно оценить их границы, проводилась ручная коррекция оконтуривания.

После оценки объема каждого очага, их значения суммировались:

$$V_1 = \sum_{i=1}^{n1} v_i; V_2 = \sum_{j=1}^{n2} v_j;$$

где V_1 - суммарный объем исходного метастатического поражения, i - номер очага

при исходном исследовании, v_i - объем очага при исходном исследовании, n_1 - число очагов при исходном исследовании, V_2 - суммарный объем метастатического поражения после цикла лечения, j - номер очага при исследовании после цикла лечения, v_j - объем очага при исследовании после цикла лечения, n_2 - число очагов после цикла лечения.

Далее проводилось сравнение значений суммарных объемов поражения в двух последовательных исследованиях; из них выбиралось наибольшее ($V_{\max}$) и наименьшее ($V_{\min}$), после чего рассчитывалась абсолютная ошибка значений суммарного объема.

В исследовании с большим объемом поражения ($V_{\max}$) значение абсолютной ошибки вычиталось из расчетного объема для каждого очага, после чего полученные показатели суммировались:

$$F_{\max} = \sum_{k=1}^{n_{\max}} (v_k - 3 \times t + 183/d_k + 49);$$

где, $F_{\max}$ - значение функции, которая соответствует минимальному возможному объему опухолевой массы, рассчитанной с учетом абсолютной ошибки в том исследовании, где область поражения больше, v_k - объем очага в исследовании, где область поражения больше, $n_{\max}$ - число метастатических очагов и d_k - диаметр очага в исследовании, где область поражения больше; t - толщина среза.

В исследовании с меньшим объемом поражения ($V_{\min}$) значение абсолютной ошибки суммировалось с расчетным объемом для каждого очага, после чего полученные показатели суммировались:

$$F_{\min} = \sum_{l=1}^{n_{\min}} (v_l + 3 \times t + 183/d_l + 49),$$

где $F_{\min}$ - значение функции, которая соответствует максимальному возможному объему опухолевой массы, рассчитанной с учетом абсолютной ошибки в том исследовании, где область поражения меньше, v_l - объем очага в исследовании, где область поражения меньше, $n_{\min}$ - число метастатических очагов и d_l - диаметр очага в исследовании, где область поражения меньше; t - толщина среза.

Далее производилось сравнение значений функций $F_{\max}$ и $F_{\min}$, и если их разница была больше нуля, то различия в объеме опухолевой в двух последовательных исследованиях были достоверными и констатировалось прогрессирование (если суммарный объем поражений больше в более позднем исследовании) или частичный ответ (если суммарный объем поражений больше в раннем исследовании), а если меньше нуля, то различия не были достоверными и констатировалась стабилизация процесса. Как и в других критериях оценки непосредственных результатов лечения, полный ответ констатировался при полном исчезновении метастатических очагов.

Для разработки прогностической модели в исследовании использованы данные 46 больных, находившихся под наблюдением ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ в период с 2014 по 2018 годы. Из них женщин - 27(59%), мужчин - 19(41%), соотношение женщины/мужчины - 1,4. Возраст пациентов, включенных в исследование - $61 \pm 7,5$ лет (от 41 до 82). Большая часть - 39 человек (85%) относилась к возрастной категории от 50 до 69 лет.

Больные исследуемой группы в амбулаторном режиме в первой линии получали Сутент (сунитиниб) по 50 мг в сутки в течение 8 недель с перерывом 2 недели (25

больных, 54 %), а также различные варианты химиоиммунотерапии (21 больной, 46%), основными из которых были два режима: 1) Альфарона (рекомбинантный IFN- α) 9 млн МЕ три раза в неделю внутримышечно в комбинации с Авастином (бевацизумаб) в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в 14 дней; 2) Альфарона (рекомбинантный IFN- α) 9 млн МЕ три раза в неделю внутримышечно в комбинации с Рефнотом (рекомбинантный TNF- α - тимозин α 1) в дозе 200000 ЕД подкожно два раза в неделю и Эндоксаном (циклофосфамид) в дозе 50 мг перорально ежедневно.

При прогрессировании на фоне химиоиммунотерапии во второй линии больные получали: 1) ингибиторы тирозин-киназ (12 человек, 26%): Сутент по 50 мг в сутки в течение 8 недель с перерывом 2 недели или Вотриент (пазопаниб) в дозе 400 - 800 мг в сутки в зависимости от переносимости; 2) блокаторы ко-ингибирующих молекул (11 человек, 24%) - Опдиво (Ниволумаб) - 240 мг внутривенно капельно один раз в 2 недели. При прогрессировании на фоне Сутента больные получали Опдиво (5 человек, 11%) или другие блокаторы ко-ингибирующих молекул (4 человека, 9%) в рамках клинических испытаний.

Валидация модели проводилась с использованием группы больных, находившихся под наблюдением с 1998 по 2010 годы. Данные об исследовании эффективности различных режимов химиоиммунотерапии и изученных прогностических факторов в этой группе опубликованы ранее (Урологические ведомости. 2018; 8 (3): 67-79). Всего в исследовании принял участие 81 человек. Из них женщин - 46 (57%), мужчин - 35 (43%), соотношение женщины/мужчины - 1,3. Возраст больных, включенных в исследование - $57 \pm 9,5$ лет (от 45 до 73). Большая часть - 72 человека (89%) также относились к возрастной категории от 50 до 69 лет.

В группе валидации больные в первой и второй линии получали различные варианты химиоиммунотерапии, включающие препараты рекомбинантного интерлейкина-2, рекомбинантного интерферона- α , 5-фторурацила, капецитабин и циклофосфамид. 10 человек (12%) из группы валидации во второй линии получали Сутент (сунитиниб) по 50 мг в сутки в течение 8 недель с перерывом 2 недели.

Оценка непосредственных результатов лечения осуществлялась с помощью разработанного способа и по стандартным критериям RECIST v 1.1 (таблица 2). В процессе наблюдения за больными произведено 181 определение непосредственных результатов лечения в группе, данные которой использовались для разработки метода и 318 определений в группе валидации.

При анализе непосредственных результатов лечения выявлено, что при оценке по критериям RECIST v 1.1 и согласно разработанному способу в исследовательской группе достоверно отличается частота прогрессирования (31 определение (17%) - RECIST v 1.1 и 76 определений (42%) - разработанный способ; $p < 0,05$) и стабилизации (106 определений (61%) - RECIST v 1.1 и 52 определения (27%) - разработанный способ; $p < 0,05$). В группе валидации достоверные различия частоты отмечаются в подгруппах с прогрессированием (48 определений (15%) - RECIST v 1.1 и 119 определений (37%) - разработанный способ; $p < 0,05$), стабилизацией (229 определений (72%) - RECIST v 1.1 и 106 определений (33%) - разработанный способ; $p < 0,05$) и частичным ответом (39 определений (12%) - RECIST v 1.1 и 91 определение (29%) - разработанный способ; $p < 0,05$). Принципиальный вопрос с точки зрения определения тактики лечения заключается в дифференциальной диагностике стабилизации и прогрессирования. Прогрессирование требует смены препаратов и или режимов введения. При стабилизации и частичном ответе лечение продолжается в прежнем режиме. Разработанный способ позволяет точнее дифференцировать стабилизацию и прогрессирование, что показано в группах

разработки и валидации (таблица 8: непосредственные результаты лечения в группах разработки и валидации).

Отдаленные результаты лечения в исследовательской группе и группе валидации оценивались с использованием стандартной прогностической шкалы, разработанной Motzer R.J. с соавторами в 1999 году (шкала MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Мемориальный онкологический центр Слоуна и Кеттеринга). Она включает 5 параметров: лактат-дегидрогеназа, гемоглобин, скорректированный кальций, статус по Карновскому, предшествующая нефрэктомия. Благоприятный прогноз определяется отсутствием факторов риска, 1-2 фактора - промежуточный прогноз, 3 и более - неблагоприятный (таблица 9: факторы риска, шкала MSKCC).

В исследовательской группе, в подгруппе с благоприятным прогнозом (12 человек) медиана общей выживаемости (37 месяцев) достоверно меньше по сравнению с той подгруппой, где, с использованием разработанного способа, была скорректирована оценка непосредственных результатов лечения в сторону улучшения прогноза (с прогрессирования на стабилизацию и со стабилизации на частичный ответ; 42 месяца, $p < 0,05$). Аналогичные закономерности были выявлены и в группе валидации: медиана общей выживаемости в подгруппе с благоприятным прогнозом (23 человека) - 42 месяца; медиана общей выживаемости в подгруппе, где с использованием разработанного способа была скорректирована оценка непосредственных результатов лечения в сторону улучшения прогноза (с прогрессирования на стабилизацию и со стабилизации на частичный ответ) - 48 месяцев.

В подгруппе с неблагоприятным прогнозом и в экспериментальной (7 человек), и в группе валидации (9 человек) медиана общей выживаемости (7 месяцев - исследовательская группа; 9 месяцев - группа валидации) достоверно больше по сравнению с подгруппами, где с использованием разработанного способа была скорректирована оценка непосредственных результатов лечения в сторону ухудшения прогноза (со стабилизации на прогрессирование и с частичного ответа на стабилизацию: 4 месяца в исследовательской группе, $p < 0,05$; 6 месяцев в группе валидации, $p < 0,05$).

В подгруппе с промежуточным прогнозом в обеих изучаемых группах выявлены достоверные различия в показателях общей выживаемости в случае коррекции оценки непосредственных результатов лечения в сторону улучшения прогноза (с прогрессирования на стабилизацию и со стабилизации на частичный ответ). В случае ухудшения прогноза (с частичного ответа на стабилизацию и со стабилизации на прогрессирование) эта закономерность сохраняется только для исследовательской группы.

Медина общей выживаемости в подгруппе с промежуточным прогнозом и в исследовательской (25 человек, 19 месяцев), и в группе валидации (40 человек, 16 месяцев) достоверно меньше по сравнению с этим показателем в подгруппе, где согласно предложенному способу произведена коррекция оценки непосредственных результатов лечения в сторону улучшения прогноза (23 месяца - исследовательская группа, 21 месяц - группа валидации) и достоверно больше при расчете этого показателя без учета данных больных, у которых произведена коррекция (17 месяцев - исследовательская группа, 14 месяцев - группа валидации).

Медина общей выживаемости в подгруппе с промежуточным прогнозом и в исследовательской (25 человек, 19 месяцев) группе достоверно больше по сравнению с этим показателем в подгруппе, где согласно предложенному способу произведена коррекция оценки непосредственных результатов лечения в сторону ухудшения прогноза (17 месяцев) и достоверно меньше при расчете этого показателя без учета данных

больных, у которых произведена коррекция (22 месяца). В группе валидации подобных закономерностей не выявлено, но отмечена тенденция к увеличению разницы изучаемых показателей. Подобные различия обусловлены двумя обстоятельствами: 1) малым числом больных в указанных подгруппах; 2) в исследовательской группе изменения в оценке непосредственных результатов влекло за собой изменение тактики лечения, в то время как группа валидации являлась ретроспективной (таблица 10: отдаленные результаты лечения в группах разработки (46 человек) и валидации (81 человек) с учетом изменения оценки непосредственных результатов лечения при использовании разработанного способа).

Разработанный способ определения непосредственных результатов лечения позволяет осуществлять точную дифференциальную диагностику прогрессирования заболевания и стабилизации, что приводит также к изменению отдаленных результатов лечения.

Сущность способа заключается в следующем.

Больному с гистологически подтвержденным диагнозом почечно-клеточного рака до начала лечения и затем через каждые 8-12 недель проводят компьютерно-томографическое исследование с контрастным усилением.

С целью оценки непосредственных результатов лечения у больного рассчитывают объем метастатического поражения легких по формулам:

$$V_1 = \sum_{i=1}^{n1} vi; V_2 = \sum_{j=1}^{n2} vj;$$

где V_1 - суммарный объем исходного метастатического поражения, i - номер очага при исходном исследовании, vi - объем очага при исходном исследовании, $n1$ - число очагов при исходном исследовании, V_2 - суммарный объем метастатического поражения после цикла лечения, j - номер очага при исследовании после цикла лечения, vj - объем очага при исследовании после цикла лечения, $n2$ - число очагов после цикла лечения.

Далее выбирают наибольшее ($V_{\max}$) и наименьшее ($V_{\min}$) значения из этих объемов и рассчитывают значение функций объемов с учетом системной ошибки по формулам:

$$F_{\max} = \sum_{k=1}^{n_{\max}} (vk - 3 \times t + 183/dk + 49);$$

$$F_{\min} = \sum_{l=1}^{n_{\min}} (vl + 3 \times t + 183/dl + 49),$$

где, $F_{\max}$ - значение функции наибольшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $F_{\min}$ - значение функции наименьшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях, vk - объем очага в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, vl - объем очага в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $n_{\max}$ - число метастатических очагов в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $n_{\min}$ - число метастатических очагов в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, dk - диаметр очага в измерении с наибольшим суммарным

объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, d - диаметр очага в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, t - толщина среза.

Если $F_{\max} - F_{\min} > 0$ и $V_1 > V_2$, то это расценивается как частичный ответ на лечение, если $F_{\max} - F_{\min} > 0$ и $V_1 < V_2$, то это расценивается как прогрессирование, если $F_{\max} - F_{\min} < 0$ при любых соотношениях V_1 и V_2 - как стабилизацию процесса.

Параллельно непосредственные результаты лечения оцениваются и использованием общепринятых критериев RECIST v 1.1 (Eur. J. Cancer. 2009; 45: 228-247), согласно которым при анализе КТ выделяют таргетные очаги - очаги наибольшего диаметра, пригодные для точного повторного измерения. Всего выделяют до пяти очагов (не более двух на орган). Таргетные очаги должны быть не менее 10 мм в диаметре в органах, не менее 10 мм по протяженности при поражении костей (литические или смешанные очаги) и не менее 15 мм при поражении лимфатических узлов. Остальные очаги относятся к не таргетным. Для оценки размеров метастазов в паренхиматозных органах и костях используется наибольший диаметр очага в аксиальной плоскости, а для лимфатических узлов - размер очага по короткой оси.

Оценка динамики таргетных очагов осуществляется путем расчета суммы их максимальных диаметров (и наименьшего диаметра при поражении лимфатических узлов):

1. Полный ответ (CR) - исчезновение всех экстралимфатических таргетных очагов; уменьшение всех патологических лимфатических узлов до размера по короткой оси менее 10 мм.

2. Частичный ответ (PR) - уменьшение суммы максимальных диаметров очагов как минимум на 30% по сравнению с первичным исследованием.

3. Прогрессирование (PD) - увеличение суммы максимальных диаметров как минимум на 20% по сравнению с наименьшей суммой максимальных диаметров (надиром), рассчитанной при каком-либо из исследований (в том числе и первичном). Сумма максимальных диаметров должна увеличиться как минимум на 5 мм.

4. Стабилизация (SD) - отсутствие динамики суммы максимальных диаметров, а также ее увеличение или уменьшение, не соответствующее критериям PR или PD.

Оценка не таргетных очагов:

1. Полный ответ (CR) - исчезновение всех экстралимфатических не таргетных очагов. Уменьшение всех патологических лимфатических узлов до размера по короткой оси менее 10 мм. Нормализация опухолевых маркеров.

2. Неполный ответ/ отсутствие прогрессирования - сохранение как минимум одного не таргетного очага или сохранение опухолевых маркеров выше нормы.

3. Прогрессирование (PD) - достоверное прогрессирование существующих не таргетных очагов.

Общий ответ на лечение оценивают при сопоставлении динамики таргетных и не таргетных очагов (таблица 2: общий ответ на лечение у больных с измеряемыми очагами при исходном обследовании).

При стабилизации, полном и частичном ответе тактика лечения не меняется. При прогрессировании возникает необходимость использования препаратов следующей линии. В случае наличия различий при оценке результатов по критериям RECIST v 1.1 и согласно разработанному способу, предпочтение отдается последнему. Но, с учетом требований регулятора, в этом случае для принятия решения о тактике лечения необходимо решение консилиума.

Сущность способа поясняется примерами.

Пример 1.

Больной К, 1968 г.р.

16.09.2019. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад.

- 5 А.М.Гранова» МЗ РФ. Активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительно. Из анамнеза известно, что 18.10.2017 по данным КТ исследования выявлено новообразование правой почки размерами 11 x 16 см. 9.11.2017 в ГОБУЗ «Мурманский онкологический диспансер» произведена правосторонняя нефрэктомия. Гистологически - светлоклеточный почечно-клеточный рак (от 15.11.2017). После
10 оперативного вмешательства находился под наблюдением ГОБУЗ «Мурманский онкологический диспансер». После оперативного вмешательства один раз в шесть месяцев проводилось КТ исследование органов брюшной полости и легких. При контрольном обследовании по данным КТ от 31.07.2019 выявлены признаки прогрессирования заболевания в виде появления очагов в левом легком диаметрами
15 11 и 14 мм. В связи с этим больной обратился в ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ.

При обследовании выявлены следующие изменения.

24.09.2019. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм.

- Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки
20 патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 16 x 17 мм и 16 x 11 мм. В правом легком - два очага размерами 14 x 18 мм и 19 x 11 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 7 мм в диаметре.

1.10.2019. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад.

- 25 А.М.Гранова» МЗ РФ.

В результате проведенного обследования установлен диагноз: почечно-клеточный рак левой почки T2N0M0. 9.11.2017 - правосторонняя нефрэктомия. Гистологически - светлоклеточный почечно-клеточный рак (заключение от 15.11.2017). Прогрессирование: метастазы в левом легком от 31.07.2019. Прогрессирование от 24.09.2019: увеличение
30 размеров и числа очагов в обоих легких.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 16 x 17 мм; б) 16 x 11 мм.

2. Правое легкое: а) 14 x 18 мм; б) 19 x 11 мм.

Сумма максимальных размеров: 17 мм + 16 мм + 18 мм + 19 мм = 70 мм.

- 35 При автоматической волюметрии выявлено 15 очагов: 1) $d_1=10$ мм; $V_1= 528,6$ мм³;
2) $d_2=6$ мм; $V_2= 116,1$ мм³; 3) $d_3=8$ мм; $V_3= 272,1$ мм³; 4) $d_4=7$ мм; $V_4= 183,1$ мм³; 5) $d_5=6$
мм; $V_5= 116,1$ мм³; 6) $d_6= 5$ мм; $V_6= 67,9$ мм³; 7) $d_7= 5$ мм; $V_7= 67,9$ мм³; 8) $d_8= 5$ мм;
40 $V_8= 67,9$ мм³; 9) $d_9= 5$ мм; $V_9= 67,9$ мм³; 10) $d_{10}= 5$ мм; $V_{10}= 67,9$ мм³; 11) $d_{11}= 4$ мм;
 $V_{11}= 35,5$ мм³; 12) $d_{12}= 4$ мм; $V_{12}= 35,5$ мм³; 13) $d_{13}= 3$ мм; $V_{13}= 15,6$ мм³; 14) $d_{14}= 3$
мм; $V_{14}= 15,6$ мм³; 15) $d_{15}= 3$ мм; $V_{15}= 15,6$ мм³;

- 45 Суммарный объем: $V = \sum_{i=1}^{15} V_i$, V_i - объем очага.

$528,6$ мм³(V_1) + $116,1$ мм³(V_2) + $272,1$ мм³(V_3) + $183,1$ мм³(V_4) + $116,1$ мм³(V_5) + $67,9$

$$\text{мм}^3(V_6) + 67,9 \text{ мм}^3(V_7) + 67,9 \text{ мм}^3(V_8) + 67,9 \text{ мм}^3(V_9) + 67,9 \text{ мм}^3(V_{10}) + 35,5 \text{ мм}^3(V_{11}) + 35,5 \text{ мм}^3(V_{12}) + 15,6 \text{ мм}^3(V_{13}) + 15,6 \text{ мм}^3(V_{14}) + 15,6 \text{ мм}^3(V_{15}) = 1673,7 \text{ мм}^3.$$

Больной ранее не получал системной терапии, в связи с этим рекомендовано использование препарата первой линии - Сунитиниба.

Рекомендовано:

1. Сунитиниб - 50 мг в сутки перорально в течение 10 недель с перерывом в 2 недели после четвертой.

2. Компьютерно-томографическое исследование с контрастным усилением по окончании цикла лечения.

3. Явка на прием с результатами обследования.

С 7.10.2019 по 3.11.2019 и с 18.11.2019 по 15.12.2019 больной получал Сунитиниб 50 мг в сутки перорально согласно инструкции.

18.12.2019. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм.

Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 17 x 17 мм и 18 x 11 мм. В правом легком - два очага размерами 14 x 18 мм и 21 x 11 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 8 мм в диаметре.

24.12.2019. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно. Побочных эффектов не было.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 17 x 17 мм; б) 18 x 11 мм.

2. Правое легкое: а) 14 x 18 мм; б) 21 x 11 мм.

Сумма максимальных размеров: 17 мм + 18 мм + 18 мм + 21 мм = 74 мм.

По сравнению с первым исследованием после начала приема Сунитиниба (24.09.2019 - 70 мм) сумма максимальных размеров увеличилась на 5,7 %, что соответствовало критериям стабилизации.

При автоматической волюметрии выявлено: 1) увеличение числа очагов; 2) разнонаправленная динамика объемов.

Выявлено 17 очагов: 1) $d_1=8$ мм; $V_1=272,1 \text{ мм}^3$; 2) $d_2=6$ мм; $V_2=116,1 \text{ мм}^3$; 3) $d_3=7$ мм; $V_3=183,1 \text{ мм}^3$; 4) $d_4=7$ мм; $V_4=183,1 \text{ мм}^3$; 5) $d_5=7$ мм; $V_5=183,1 \text{ мм}^3$; 6) $d_6=6$ мм; $V_6=116,1 \text{ мм}^3$; 7) $d_7=6$ мм; $V_7=116,1 \text{ мм}^3$; 8) $d_8=5$ мм; $V_8=67,9 \text{ мм}^3$; 9) $d_9=5$ мм; $V_9=67,9 \text{ мм}^3$; 10) $d_{10}=5$ мм; $V_{10}=67,9 \text{ мм}^3$; 11) $d_{11}=5$ мм; $V_{11}=67,9 \text{ мм}^3$; 12) $d_{12}=5$ мм; $V_{12}=67,9 \text{ мм}^3$; 13) $d_{13}=4$ мм; $V_{13}=35,5 \text{ мм}^3$; 14) $d_{14}=4$ мм; $V_{14}=35,5 \text{ мм}^3$; 15) $d_{15}=4$ мм; $V_{15}=35,5 \text{ мм}^3$; 16) $d_{16}=3$ мм; $V_{16}=15,6 \text{ мм}^3$; 17) $d_{17}=2$ мм; $V_{17}=5,2 \text{ мм}^3$.

Суммарный объем: $V = \sum_{i=1}^{17} V_i$, V_i - объем очага.

$$272,1 \text{ мм}^3(V_1) + 116,1 \text{ мм}^3(V_2) + 183,1 \text{ мм}^3(V_3) + 183,1 \text{ мм}^3(V_4) + 183,1 \text{ мм}^3(V_5) + 116,1 \text{ мм}^3(V_6) + 116,1 \text{ мм}^3(V_7) + 67,9 \text{ мм}^3(V_8) + 67,9 \text{ мм}^3(V_9) + 67,9 \text{ мм}^3(V_{10}) + 67,9 \text{ мм}^3(V_{11}) + 67,9 \text{ мм}^3(V_{12}) + 35,5 \text{ мм}^3(V_{13}) + 35,5 \text{ мм}^3(V_{14}) + 35,5 \text{ мм}^3(V_{15}) + 15,6 \text{ мм}^3(V_{16}) + 5,2 \text{ мм}^3(V_{17})$$

= 1636,8 мм³.

При предыдущем исследовании (24.09.2019) расчетный объем составлял 1673,7 мм³. Таким образом, наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях (V_{max}, 24.09.2109) - 1673,7 мм³; наименьшее (V_{min}, 18.12.2019) - 1636,8 мм. Толщина срезов при обоих исследованиях - 5 мм.

Расчет функции F_{max}.

$$F_{\max} = \sum_{k=1}^{15} (V_k - 15 + 183/d_k + 49) = \sum_{k=1}^{15} (V_k + 183/d_k) + 15 \times 34.$$

F_{max} = 528,6 + 18,3 + 116,1 + 30,5 + 272,1 + 22,9 + 183,1 + 26,1 + 116,1 + 30,5 + 67,9 + 36,6 + 67,9 + 36,6 + 67,9 + 36,6 + 67,9 + 36,6 + 35,5 + 45,8 + 35,5 + 45,8 + 15,6 + 61 + 15,6 + 61 + 15,6 + 61 + 510 = 2769,47 мм³.

Расчет функции F_{min}.

$$F_{\min} = \sum_{l=1}^{17} (V_l + 15 + 183/d_l + 49) = \sum_{l=1}^{17} (V_l + 183/d_l) + 17 \times 64.$$

F_{min} = 272,1 + 22,9 + 116,1 + 30,5 + 183,1 + 26,1 + 183,1 + 26,1 + 183,1 + 26,1 + 116,1 + 30,5 + 116,1 + 30,5 + 67,9 + 36,6 + 67,9 + 36,6 + 67,9 + 36,6 + 67,9 + 36,6 + 67,9 + 36,6 + 35,5 + 45,8 + 35,5 + 45,8 + 35,5 + 45,8 + 15,6 + 61 + 5,2 + 91,5 + 1088 = 3031,36 мм³.

F_{max} - F_{min} = 2769,47 - 3031,36 = -266,89 < 0, что, согласно разработанному способу,

соответствовало стабилизации.

Больному рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме.

С 30.12.2019 по 26.01.2019 и с 10.02.2020 по 8.03.2020 в амбулаторном режиме больной получал Сунитиниб в 50 мг в сутки перорально согласно инструкции.

12.03.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм.

Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 16 x 15 мм и 14 x 11 мм. В правом легком - два очага размерами 14 x 18 мм и 19 x 11 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 7 мм в диаметре.

17.03.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно побочных эффектов не было.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 16 x 15 мм; б) 14 x 11 мм.

2. Правое легкое: а) 14 x 18 мм; б) 19 x 11 мм.

Сумма максимальных размеров: 16 мм + 14 мм + 18 мм + 19 мм = 67 мм.

По сравнению с предыдущим исследованием (18.12.2019 - 74 мм) сумма максимальных размеров уменьшилась на 9%. По сравнению с надиром (минимальное значение на протяжении наблюдения - 24.09.2019 - 70 мм) сумма максимальных размеров

уменьшилась на 4 %, что соответствовало критериям стабилизации.

При автоматической волюметрии выявлено 17 очагов: 1) d₁=8 мм; V₁= 272,1 мм³; 2) d₂=6 мм; V₂= 116,1 мм³; 3) d₃=6 мм; V₃= 116,1 мм³; 4) d₄=7 мм; V₄= 183,1 мм³; 5) d₅=7

мм; $V_5 = 183,1 \text{ мм}^3$; 6) $d_6 = 6 \text{ мм}$; $V_6 = 116,1 \text{ мм}^3$; 7) $d_7 = 6 \text{ мм}$; $V_7 = 116,1 \text{ мм}^3$; 8) $d_8 = 5 \text{ мм}$; $V_8 = 67,9 \text{ мм}^3$; 9) $d_9 = 5 \text{ мм}$; $V_9 = 67,9 \text{ мм}^3$; 10) $d_{10} = 5 \text{ мм}$; $V_{10} = 67,9 \text{ мм}^3$; 11) $d_{11} = 4 \text{ мм}$; $V_{11} = 35,5 \text{ мм}^3$; 12) $d_{12} = 4 \text{ мм}$; $V_{12} = 35,5 \text{ мм}^3$; 13) $d_{13} = 4 \text{ мм}$; $V_{13} = 35,5 \text{ мм}^3$; 14) $d_{14} = 4 \text{ мм}$; $V_{14} = 35,5 \text{ мм}^3$; 15) $d_{15} = 4 \text{ мм}$; $V_{15} = 35,5 \text{ мм}^3$; 16) $d_{16} = 3 \text{ мм}$; $V_{16} = 15,6 \text{ мм}^3$; 17) $d_{17} = 2 \text{ мм}$; $V_{17} = 5,2 \text{ мм}^3$.

Суммарный объем: $1504,9 \text{ мм}^3$ (расчет как при предыдущем визите - 24.12.2019).

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$, 18.12.2019) - $1636,8 \text{ мм}^3$; наименьшее ($V_{\min}$, 12.03.2020) - $1504,9 \text{ мм}$. Толщина срезов в обоих исследованиях - 5 мм.

$F_{\max} = 2880,32$; $F_{\min} = 2922,14$ (расчет как при предыдущем визите - 24.12.2019).

$F_{\max} - F_{\min} = 2880,32 - 2922,14 = -41,82 < 0$, что, согласно разработанному способу, соответствовало стабилизации.

Больному рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме.

С 23.03.2020 по 19.04.2020 и с 4.05.2020 по 31.05.2020 в амбулаторном режиме больной получал Сунитиниб в 50 мг в сутки перорально согласно инструкции.

3.06.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм. Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 18 x 15 мм и 16 x 14 мм. В правом легком - два очага размерами 22 x 16 мм и 23 x 19 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 8 мм в диаметре.

8.06.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно. Отмечал повышенную утомляемость.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 18 x 15 мм; б) 16 x 14 мм.

2. Правое легкое: а) 22 x 16 мм; б) 23 x 19 мм.

Сумма максимальных размеров: 18 мм + 16 мм + 22 мм + 23 мм = 79 мм.

По сравнению с надиром (12.03.2020 - 67 мм) сумма максимальных размеров увеличилась на 18 %, что соответствовало критериям стабилизации.

При автоматической волюметрии выявлено 17 очагов: 1) $d_1 = 13 \text{ мм}$; $V_1 = 1156,8 \text{ мм}^3$; 2) $d_2 = 11 \text{ мм}$; $V_2 = 702,4 \text{ мм}^3$; 3) $d_3 = 13 \text{ мм}$; $V_3 = 1156,8 \text{ мм}^3$; 4) $d_4 = 12 \text{ мм}$; $V_4 = 910,8 \text{ мм}^3$; 5) $d_5 = 7 \text{ мм}$; $V_5 = 183,1 \text{ мм}^3$; 6) $d_6 = 6 \text{ мм}$; $V_6 = 116,1 \text{ мм}^3$; 7) $d_7 = 6 \text{ мм}$; $V_7 = 116,1 \text{ мм}^3$; 8) $d_8 = 5 \text{ мм}$; $V_8 = 67,9 \text{ мм}^3$; 9) $d_9 = 5 \text{ мм}$; $V_9 = 67,9 \text{ мм}^3$; 10) $d_{10} = 5 \text{ мм}$; $V_{10} = 67,9 \text{ мм}^3$; 11) $d_{11} = 4 \text{ мм}$; $V_{11} = 35,5 \text{ мм}^3$; 12) $d_{12} = 4 \text{ мм}$; $V_{12} = 35,5 \text{ мм}^3$; 13) $d_{13} = 4 \text{ мм}$; $V_{13} = 35,5 \text{ мм}^3$; 14) $d_{14} = 4 \text{ мм}$; $V_{14} = 35,5 \text{ мм}^3$; 15) $d_{15} = 4 \text{ мм}$; $V_{15} = 35,5 \text{ мм}^3$; 16) $d_{16} = 3 \text{ мм}$; $V_{16} = 15,6 \text{ мм}^3$; 17) $d_{17} = 2 \text{ мм}$; $V_{17} = 5,2 \text{ мм}^3$.

Суммарный объем: $4744,4 \text{ мм}^3$ (расчет как при визите 24.12.2019)

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$, 3.06.2020) - $4744,4 \text{ мм}^3$; наименьшее ($V_{\min}$, 12.03.2020) - $1504,9 \text{ мм}$. Толщина срезов в

обоих исследованиях- 5 мм.

$F_{\max} = 5960,63$; $F_{\min} = 2922,14$ (расчет как при визите 24.12.2019).

$F_{\max} - F_{\min} = 5960,63 - 2922,14 = 3038,49 > 0$, что, согласно разработанному способу, соответствовало прогрессированию.

По данным RECIST v 1.1. у больного стабилизация. По данным волюметрии и оценки непосредственных результатов лечения по разработанному способу - прогрессирование. Проведен консилиум. Рекомендовано изменить тактику и продолжить лечение с использованием препарата, рекомендованного во второй линии - Ниволумаба (Опдиво) в дозе 3 мг/кг массы внутривенно капельно два раза в неделю в течение восьми недель.

Вес больного - 67 кг. Доза препарата для однократного введения: $67 \times 3 = 201$ мг (2 флакона по 10 мл - 200 мг).

15.06.2020, 29.06.2020, 13.07.2020, 27.07.2020 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9 % NaCl.

11.08.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм. Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 15 x 12 мм и 12 x 11 мм. В правом легком - два очага размерами 17 x 16 мм и 12 x 10 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 8 мм в диаметре.

14.08.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно. Побочных эффектов не было.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 15 x 12 мм; б) 12 x 11 мм.

2. Правое легкое: а) 17 x 16 мм; б) 12 x 10 мм.

Сумма максимальных размеров: 15 мм + 12 мм + 17 мм + 12 мм = 56 мм.

По сравнению с первоначальным исследованием (24.09.2019 - 70 мм) сумма максимальных размеров уменьшилась на 20 %, что соответствовало критериям стабилизации.

При автоматической волюметрии выявлено 14 очагов: 1) $d_1=13$ мм; $V_1= 1156,8$ мм³; 2) $d_2=11$ мм; $V_2= 702,4$ мм³; 3) $d_3=13$ мм; $V_3= 1156,8$ мм³; 4) $d_4=12$ мм; $V_4= 910,8$ мм³; 5) $d_5=7$ мм; $V_5= 183,1$ мм³; 6) $d_6= 6$ мм; $V_6= 116,1$ мм³; 7) $d_7= 6$ мм; $V_7= 116,1$ мм³; 8) $d_8= 5$ мм; $V_8= 67,9$ мм³; 9) $d_9= 5$ мм; $V_9= 67,9$ мм³; 10) $d_{10}= 4$ мм; $V_{10}= 35,5$ мм³; 11) $d_{11}= 4$ мм; $V_{11}= 35,5$ мм³; 12) $d_{12}= 4$ мм; $V_{12}= 35,5$ мм³; 13) $d_{13}= 4$ мм; $V_{13}= 35,5$ мм³; 14) $d_{14}= 3$ мм; $V_{14}= 15,6$ мм³.

Суммарный объем: 4635,7 мм³ (расчет как при визите 24.12.2019).

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$, 3.06.2020) - 4744,4 мм³; наименьшее ($V_{\min}$, 11.08.2020) - 4635,7 мм. Толщина срезов в обоих исследованиях- 5 мм.

$F_{\max} = 5960,63$; $F_{\min} = 4761,21$ (расчет как при визите 24.12.2019).

$F_{\max} - F_{\min} = 5960,63 - 4761,21 = 1199,42 > 0$, что, согласно разработанному способу, соответствует частичному ответу.

По данным RECIST v 1.1. у больного стабилизация. По данным волюметрии и оценки непосредственных результатов лечения по разработанному способу - частичный ответ. Рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме.

17.08.2020, 31.08.2020, 14.09.2020, 28.09.2020 в амбулаторном режиме вводили препарат
5 Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9 % NaCl.

14.10.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 3 мм. Компьютерный томограф - Aquillion One, Toshiba. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы
10 брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 12 x 12 мм и 12 x 11 мм. В правом легком - два очага размерами 11 x 10 мм и 12 x 10 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 8 мм в диаметре.

16.10.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно. Побочных эффектов не
15 было.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 12 x 12 мм; б) 12 x 11 мм.

2. Правое легкое: а) 11 x 10 мм; б) 12 x 10 мм.

Сумма максимальных размеров: 12 мм + 12 мм + 11 мм + 12 мм = 47 мм.

20 По сравнению с первоначальным исследованием (24.09.2019 - 70 мм) сумма максимальных размеров уменьшилась на 33 %, что соответствовало критериям частичного ответа.

При автоматической волюметрии выявлено 16 очагов: 1) $d_1=7$ мм; $V_1=183,1$ мм³; 2)
25 $d_2=11$ мм; $V_2=702,4$ мм³; 3) $d_3=8$ мм; $V_3=272,1$ мм³; 4) $d_4=10$ мм; $V_4=528,6$ мм³; 5) $d_5=9$
мм; $V_5=386,2$ мм³; 6) $d_6=9$ мм; $V_6=386,2$ мм³; 7) $d_7=9$ мм; $V_7=386,2$ мм³; 8) $d_8=9$ мм;
 $V_8=386,2$ мм³; 9) $d_9=8$ мм; $V_9=272,1$ мм³; 10) $d_{10}=8$ мм; $V_{10}=272,1$ мм³; 11) $d_{11}=8$
30 мм; $V_{11}=272,1$ мм³; 12) $d_{12}=8$ мм; $V_{12}=272,1$ мм³; 13) $d_{13}=7$ мм; $V_{13}=183,1$ мм³; 14)
 $d_{14}=3$ мм; $V_{14}=15,6$ мм³; 15) $d_{15}=2$ мм; $V_{15}=5,2$ мм³; 16) $d_{16}=2$ мм; $V_{16}=5,2$ мм³.

Суммарный объем: 4528,4 мм³ (расчет как при визите 24.12.2019).

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$,
35 11.08.2020) - 4635,7 мм³; наименьшее ($V_{\min}$, 14.10.2020) - 4528,4 мм. Толщина среза в исследовании 11.08.2020 - 5 мм, в исследовании 14.10.2020 - 3 мм.

$F_{\max} = 5576,13$; $F_{\min} = 5722,13$ (расчет как при визите 24.12.2019).

$F_{\max} - F_{\min} = 5576,13 - 5722,13 = -146 < 0$, что, согласно разработанному способу,
40 соответствовало стабилизации.

По данным RECIST v 1.1. у больного частичный ответ. По данным волюметрии и оценки непосредственных результатов лечения по разработанному способу - стабилизация. Рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме.

19.10.2020, 26.10.2020, 9.11.2020, 23.11.2020 в амбулаторном режиме вводили препарат
45 Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9 % NaCl.

14.12.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 3 мм. Компьютерный томограф - Aquillion One, Toshiba. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы

брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 14 x 12 мм и 13 x 12 мм. В правом легком - два очага размерами 12 x 11 мм и 14 x 11 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 9 мм в диаметре.

18.12.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад.

5 А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 14 x 12 мм; б) 13 x 12 мм.

2. Правое легкое: а) 12 x 11 мм; б) 14 x 11 мм.

Сумма максимальных размеров: 14 мм + 13 мм + 12 мм + 14 мм = 53 мм.

10 По сравнению с надиром (14.10.2020 - 47 мм) сумма максимальных размеров увеличилась на 13 %, что соответствовало критериям стабилизации.

При автоматической волюметрии выявлено 16 очагов: 1) $d_1=10$ мм; $V_1= 528,6$ мм³;

2) $d_2=11$ мм; $V_2= 702,4$ мм³; 3) $d_3=12$ мм; $V_3= 910,8$ мм³; 4) $d_4=10$ мм; $V_4= 528,6$ мм³; 5)

15 $d_5=9$ мм; $V_5= 386,2$ мм³; 6) $d_6= 9$ мм; $V_6= 386,2$ мм³; 7) $d_7= 9$ мм; $V_7= 386,2$ мм³; 8) $d_8=$

9 мм; $V_8= 386,2$ мм³; 9) $d_9= 8$ мм; $V_9= 272,1$ мм³; 10) $d_{10}= 8$ мм; $V_{10}= 272,1$ мм³; 11) d_{11}

$= 8$ мм; $V_{11}= 272,1$ мм³; 12) $d_{12}= 8$ мм; $V_{12}= 272,1$ мм³; 13) $d_{13}= 7$ мм; $V_{13}= 183,1$ мм³;

20 14) $d_{14}= 3$ мм; $V_{14}= 15,6$ мм³; 15) $d_{15}= 2$ мм; $V_{15}= 5,2$ мм³; 16) $d_{16}= 2$ мм; $V_{16}= 5,2$ мм³.

Суммарный объем: 5512,6 мм³ (расчет как при визите 24.12.2019).

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях (V_{max} , 14.12.2020) - 5512,6 мм³; наименьшее (V_{min} , 14.10.2020) - 4528,4 мм. Толщина среза в

25 обоих исследованиях - 3 мм.

$F_{max} = 6658,1$; $F_{min} = 5722,13$ (расчет как при визите 24.12.2019).

$F_{max} - F_{min} = 6658,1 - 5722,13 = 935,97 > 0$, что, согласно разработанному способу, соответствовало прогрессированию.

По данным RECIST v 1.1. у больного стабилизация. По данным волюметрии и оценки
30 непосредственных результатов лечения по разработанному способу - прогрессирование. Проведен консилиум. Рекомендовано изменить тактику и продолжить лечение с использованием препарата, рекомендованного в третьей линии - Эверолимус - по 10 мг в сутки перорально согласно инструкции.

В настоящее время больной жив. Находится под наблюдением ФГБУ «РНЦРХТ им.
35 акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. От момента диагностики почечно-клеточного рака прошло 37 месяцев. За время наблюдения шесть раз производилась оценка непосредственных результатов лечения с использованием волюметрии согласно разработанному способу и по критериям RECIST v. 1.1. В двух случаях оценка совпадала. В трех случаях коррекция происходила в сторону ухудшения прогноза: в двух - со стабилизации на
40 прогрессирование, что потребовало изменения тактики лечения; и в одном - с частичного ответа на стабилизацию. В одном случае коррекция произошла в сторону улучшения прогноза: со стабилизации на частичный ответ.

Пример 2.

Больной А, 1959 г.р.

45 27.01.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад.

А.М.Гранова» МЗ РФ. Больной активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное.

Из анамнеза известно, что 25.06.2018 по данным КТ исследования выявлено

новообразование правой почки размерами 10 x 12 см. 5.07.2018 в СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» произведена правосторонняя нефрэктомия.

Гистологически - светлоклеточный почечно-клеточный рак (от 11.07.2018). После оперативного вмешательства находился под наблюдением районного онколога. Один раз в шесть месяцев проводилось КТ исследование органов брюшной полости и легких. При контрольном обследовании по данным КТ от 10.12.2019 выявлены признаки прогрессирования заболевания в виде появления нового очага в левом легком диаметром 21 мм. В связи с этим больной обратился в ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ.

При обследовании выявлены следующие изменения.

29.01.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм. Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 25 x 16 мм и 7 x 5 мм. В правом легком - очаг размером 14 x 10 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 5 мм в диаметре.

4.02.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ.

В результате проведенного обследования установлен диагноз: почечно-клеточный рак правой почки T3N0M0. 5.07.2018 - правосторонняя нефрэктомия. Гистологически - светлоклеточный почечно-клеточный рак (заключение от 11.07.2018).

Прогрессирование: метастаз в левом легком от 10.12.2019. Прогрессирование от 29.01.2020: увеличение размеров и числа очагов в обеих легких.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 25 x 16 мм; б) 7 x 5 мм.

2. Правое легкое: а) 14 x 10 мм.

Сумма максимальных размеров: 25 мм + 7 мм + 14 мм = 46 мм.

При автоматической волюметрии выявлено 22 очага: 1) $d_1=20$ мм; $V_1=4198,6$ мм³;

2) $d_2=8$ мм; $V_2=272,1$ мм³; 3) $d_3=12$ мм; $V_3=910,8$ мм³; 4) $d_4=7$ мм; $V_4=183,1$ мм³; 5) $d_5=6$ мм; $V_5=116,1$ мм³; 6) $d_6=6$ мм; $V_6=116,1$ мм³; 7) $d_7=5$ мм; $V_7=67,9$ мм³; 8) $d_8=5$ мм; $V_8=67,9$ мм³; 9) $d_9=4$ мм; $V_9=35,5$ мм³; 10) $d_{10}=4$ мм; $V_{10}=35,5$ мм³; 11) $d_{11}=4$ мм; $V_{11}=35,5$ мм³; 12) $d_{12}=4$ мм; $V_{12}=35,5$ мм³; 13) $d_{13}=3$ мм; $V_{13}=15,6$ мм³; 14) $d_{14}=3$ мм; $V_{14}=15,6$ мм³; 15) $d_{15}=3$ мм; $V_{15}=15,6$ мм³; 16) $d_{16}=3$ мм; $V_{16}=15,6$ мм³; 17) $d_{17}=3$ мм; $V_{17}=15,6$ мм³; 18) $d_{18}=2$ мм; $V_{18}=5,2$ мм³; 19) $d_{19}=2$ мм; $V_{19}=5,2$ мм³; 20) $d_{20}=2$ мм; $V_{20}=5,2$ мм³; 21) $d_{21}=2$ мм; $V_{21}=5,2$ мм³; 22) $d_{22}=2$ мм; $V_{22}=5,2$ мм³.

Суммарный объем: $V = \sum_{i=1}^{22} V_i$, V_i - объем очага.

$4198,6$ мм³(V_1) + $272,1$ мм³(V_2) + $910,8$ мм³(V_3) + $183,1$ мм³(V_4) + $116,1$ мм³(V_5) + $116,1$ мм³(V_6) + $67,9$ мм³(V_7) + $67,9$ мм³(V_8) + $35,5$ мм³(V_9) + $35,5$ мм³(V_{10}) + $35,5$ мм³(V_{11}) + $35,5$ мм³(V_{12}) + $15,6$ мм³(V_{13}) + $15,6$ мм³(V_{14}) + $15,6$ мм³(V_{15}) + $15,6$ мм³(V_{16}) + $15,6$ мм³(V_{17}) + $5,2$ мм³(V_{18}) + $5,2$ мм³(V_{19}) + $5,2$ мм³(V_{20}) + $5,2$ мм³(V_{21}) + $5,2$ мм³(V_{22}) = 6179 мм³.

Больной ранее не получал системной терапии, в связи с этим рекомендовано использование препарата первой линии - Сунитиниба.

Рекомендовано:

1. Сунитиниб - 50 мг в сутки перорально в течение 10 недель с перерывом в 2 недели после четвертой.

2. Компьютерно-томографическое исследование с контрастным усилением по окончании цикла лечения.

3. Явка на прием с результатами обследования.

С 10.02.2020 по 8.03.2020 и с 23.03.2020 по 19.04.2020 больной получал Сунитиниб в 50 мг в сутки перорально согласно инструкции.

28.04.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм. Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 25 x 18 мм и 9 x 7 мм. В правом легком - два очага размерами 15 x 12 мм и 10 x 8 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 7 мм в диаметре.

30.04.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 25 x 18 мм; б) 9 x 7 мм.

2. Правое легкое: а) 15 x 12 мм; б) 10 x 8 мм.

Сумма максимальных размеров: 25 мм + 9 мм + 15 мм + 10 мм = 59 мм.

По сравнению с первым исследованием (29.01.2020 - 46 мм) сумма максимальных размеров увеличилась на 32 %, что соответствовало критериям прогрессирования.

При автоматической волюметрии выявлено 30 очагов: 1) $d_1=12$ мм; $V_1=910,8$ мм³; 2) $d_2=9$ мм; $V_2=386,2$ мм³; 3) $d_3=17$ мм; $V_3=2580,9$ мм³; 4) $d_4=11$ мм; $V_4=702,4$ мм³; 5) $d_5=7$ мм; $V_5=183,1$ мм³; 6) $d_6=6$ мм; $V_6=116,1$ мм³; 7) $d_7=6$ мм; $V_7=116,1$ мм³; 8) $d_8=6$ мм; $V_8=116,1$ мм³; 9) $d_9=6$ мм; $V_9=116,1$ мм³; 10) $d_{10}=6$ мм; $V_{10}=116,1$ мм³; 11) $d_{11}=5$ мм; $V_{11}=67,9$ мм³; 12) $d_{12}=5$ мм; $V_{12}=67,9$ мм³; 13) $d_{13}=5$ мм; $V_{13}=67,9$ мм³; 14) $d_{14}=4$ мм; $V_{14}=35,5$ мм³; 15) $d_{15}=4$ мм; $V_{15}=35,5$ мм³; 16) $d_{16}=4$ мм; $V_{16}=35,5$ мм³; 17) $d_{17}=4$ мм; $V_{17}=35,5$ мм³; 18) $d_{18}=4$ мм; $V_{18}=35,5$ мм³; 19) $d_{19}=4$ мм; $V_{19}=35,5$ мм³; 20) $d_{20}=4$ мм; $V_{20}=35,5$ мм³; 21) $d_{21}=3$ мм; $V_{21}=15,6$ мм³; 22) $d_{22}=3$ мм; $V_{22}=15,6$ мм³; 23) $d_{23}=2$ мм; $V_{23}=5,2$ мм³; 24) $d_{24}=2$ мм; $V_{24}=5,2$ мм³; 25) $d_{25}=2$ мм; $V_{25}=5,2$ мм³; 26) $d_{26}=2$ мм; $V_{26}=5,2$ мм³; 27) $d_{27}=2$ мм; $V_{27}=5,2$ мм³; 28) $d_{28}=2$ мм; $V_{28}=5,2$ мм³; 29) $d_{29}=2$ мм; $V_{29}=5,2$ мм³; 30) $d_{30}=2$ мм; $V_{30}=5,2$ мм³.

Суммарный объем: 5753 мм³ (расчет как при предыдущем визите - 4.02.2020).

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$, 29.01.2020) - 6179 мм³; наименьшее ($V_{\min}$, 28.04.2020) - 5753 мм³. Толщина срезов в обоих исследованиях - 5 мм.

$F_{\max} = 8080,13$; $F_{\min} = 9104,2$ (расчет как в примере 1 при визите 24.12.2019).

$F_{\max} - F_{\min} = 8080,13 - 9104,2 = -1024,07 < 0$, что, согласно разработанному способу,

соответствовало стабилизации.

По данным RECIST v 1.1. у больного прогрессирование. По данным волюметрии и оценки непосредственных результатов лечения по разработанному способу - стабилизация. Проведен консилиум. Рекомендовано продолжить лечение в прежнем

С 11.05.2020 по 7.06.2020 и с 22.06.2020 по 19.07.2020 больной получал Сунитиниб в 50 мг в сутки перорально согласно инструкции.

21.07.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 3 мм. Компьютерный томограф - Aquillion One, Toshiba. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 18 x 15 мм и 11 x 9 мм. В правом легком - два очага размерами 12 x 10 мм и 11 x 8 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 8 мм в диаметре.

24.07.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно. Побочных эффектов не было.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 18 x 15 мм; б) 11 x 9 мм.

2. Правое легкое: а) 12 x 10 мм; б) 11 x 8 мм.

Сумма максимальных размеров: 18 мм + 11 мм + 12 мм + 11 мм = 52 мм.

По сравнению с надиром (29.01.2020 - 46 мм) сумма максимальных размеров увеличилась на 7 %, что соответствовало критериям стабилизации.

При автоматической волюметрии выявлено 28 очагов: 1) $d_1=12$ мм; $V_1=910,8$ мм³;

2) $d_2=10$ мм; $V_2=528,6$ мм³; 3) $d_3=16$ мм; $V_3=2152,7$ мм³; 4) $d_4=10$ мм; $V_4=528,6$ мм³;

5) $d_5=8$ мм; $V_5=272,1$ мм³; 6) $d_6=8$ мм; $V_6=272,1$ мм³; 7) $d_7=7$ мм; $V_7=183,1$ мм³; 8)

$d_8=6$ мм; $V_8=116,1$ мм³; 9) $d_9=6$ мм; $V_9=116,1$ мм³; 10) $d_{10}=5$ мм; $V_{10}=67,9$ мм³; 11)

$d_{11}=5$ мм; $V_{11}=67,9$ мм³; 12) $d_{12}=5$ мм; $V_{12}=67,9$ мм³; 13) $d_{13}=5$ мм; $V_{13}=67,9$ мм³;

14) $d_{14}=5$ мм; $V_{14}=67,9$ мм³; 15) $d_{15}=4$ мм; $V_{15}=35,5$ мм³; 16) $d_{16}=4$ мм; $V_{16}=35,5$

мм³; 17) $d_{17}=4$ мм; $V_{17}=35,5$ мм³; 18) $d_{18}=4$ мм; $V_{18}=35,5$ мм³; 19) $d_{19}=4$ мм; $V_{19}=$

$35,5$ мм³; 20) $d_{20}=4$ мм; $V_{20}=35,5$ мм³; 21) $d_{21}=4$ мм; $V_{21}=35,5$ мм³; 22) $d_{22}=3$ мм; V_{22}

$=15,6$ мм³; 23) $d_{23}=3$ мм; $V_{23}=15,6$ мм³; 24) $d_{24}=3$ мм; $V_{24}=15,6$ мм³; 25) $d_{25}=3$ мм;

$V_{25}=15,6$ мм³; 26) $d_{26}=3$ мм; $V_{26}=15,6$ мм³; 27) $d_{27}=3$ мм; $V_{27}=15,6$ мм³; 28) $d_{28}=3$

мм; $V_{28}=15,6$ мм³.

Суммарный объем: 5777,9 мм³ (расчет как при визите 4.02.2020).

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$, 21.07.2020) - 5777,9 мм³; наименьшее ($V_{\min}$, 28.04.2020) - 5753 мм³. Толщина среза в исследовании 28.04.2020 - 5 мм; в исследовании 21.07.2020 - 3 мм.

$F_{\max} = 8024,3$; $F_{\min} = 9104,2$ (расчет как в примере 1 при визите 24.12.2019).

$F_{\max} - F_{\min} = 8024,3 - 9104,2 = -1079,9 < 0$, что, согласно разработанному способу, соответствовало стабилизации.

По данным RECIST v 1.1. у больного стабилизация. По данным волюметрии и оценки

непосредственных результатов лечения по разработанному способу - стабилизация. Рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме.

С 27.07.2020 по 23.08.2020 и с 7.09.2020 по 4.10.2020 больной получал Сунитиниб в 50 мг в сутки перорально согласно инструкции.

5 6.10.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 5 мм. Компьютерный томограф - Sensation 64, Siemens. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 20 x 17 мм и 11 x 11 мм. В правом легком - два очага размерами 12 x 10 мм и 11 x 9 мм. В обоих
10 легких отмечаются множественные мелкие очаги до 8 мм в диаметре.

9.10.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно. Периодически повышалось артериальное давление до 160/90. Купировалось приемом антигипертензивных препаратов.

15 Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 20 x 17 мм; б) 11 x 11 мм.

2. Правое легкое: а) 12 x 10 мм; б) 11 x 9 мм.

Сумма максимальных размеров: 20 мм + 11 мм + 12 мм + 11 мм = 54 мм.

По сравнению с надиром (29.01.2020 - 46 мм) сумма максимальных диаметров
20 увеличилась на 17 %, что соответствовало критериям стабилизации.

При автоматической волюметрии выявлен 20 очагов: 1) $d_1=18$ мм; $V_1= 3062,6$ мм³;

2) $d_2=10$ мм; $V_2= 528,6$ мм³; 3) $d_3=16$ мм; $V_3= 2152,7$ мм³; 4) $d_4=15$ мм; $V_4= 1774,6$ мм³;

5) $d_5=8$ мм; $V_5= 272,1$ мм³; 6) $d_6= 8$ мм; $V_6= 272,1$ мм³; 7) $d_7= 7$ мм; $V_7= 183,1$ мм³; 8)
25 $d_8= 6$ мм; $V_8= 116,1$ мм³; 9) $d_9= 6$ мм; $V_9= 116,1$ мм³; 10) $d_{10}= 5$ мм; $V_{10}= 67,9$ мм³; 11)

$d_{11}= 5$ мм; $V_{11}= 67,9$ мм³; 12) $d_{12}= 5$ мм; $V_{12}= 67,9$ мм³; 13) $d_{13}= 4$ мм; $V_{13}= 35,5$ мм³;

14) $d_{14}= 4$ мм; $V_{14}= 35,5$ мм³; 15) $d_{15}= 4$ мм; $V_{15}= 35,5$ мм³; 16) $d_{16}= 4$ мм; $V_{16}= 35,5$

30 мм³; 17) $d_{17}= 3$ мм; $V_{17}= 15,6$ мм³; 18) $d_{18}= 3$ мм; $V_{18}= 15,6$ мм³; 19) $d_{19}= 3$ мм; $V_{19}=$

15,6 мм³; 20) $d_{20}= 3$ мм; $V_{20}= 15,6$ мм³.

Суммарный объем: 8886,4 мм³ (расчет как при визите 4.02.2020).

35 Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$, 6.10.2020) - 8886,4 мм³; наименьшее ($V_{\min}$, 21.07.2020) - 5777,9 мм³. Толщина среза в исследовании 21.07.2020 - 3 мм; в исследовании 6.10.2020 - 5 мм.

$F_{\max} = 10288,22$; $F_{\min} = 8528,3$ (расчет как в примере 1 при визите 24.12.2019).

40 $F_{\max} - F_{\min} = 10288,22 - 8528,3 = 1759,92 > 0$, что, согласно разработанному способу, соответствовало прогрессированию.

По данным RECIST v 1.1. у больного стабилизация. По данным волюметрии и оценки непосредственных результатов лечения по разработанному способу - прогрессирование. Проведен консилиум. Рекомендовано изменить тактику и продолжить лечение с
45 использованием препарата, рекомендованного во второй линии - Ниволумаба (Опдиво) в дозе 3 мг/кг массы внутривенно капельно два раза в неделю в течение восьми недель.

Вес больного - 63 кг. Доза препарата для однократного введения: $63 \times 3 = 189$ мг (2 флакона по 10 мл - 200 мг).

12.10.2020, 26.10.2020, 9.11.2020, 23.11.2020 в амбулаторном режиме вводили препарат

Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9 % NaCl.

3.12.2020. Компьютерно-томографическое исследование. Толщина среза - 3 мм. Компьютерный томограф - Aquillion One, Toshiba. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 22 x 19 мм и 12 x 11 мм. В правом легком - два очага размерами 14 x 12 мм и 14 x 11 мм. В обоих легких отмечаются множественные мелкие очаги до 9 мм в диаметре.

9.12.2020. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. Лечение перенес удовлетворительно. Побочных эффектов не было.

Таргетные очаги (RECIST v 1.1):

1. Левое легкое: а) 22 x 19 мм; б) 12 x 11 мм.

2. Правое легкое: а) 14 x 12 мм; б) 14 x 11 мм.

Сумма максимальных размеров: 22 мм + 12 мм + 14 мм + 14 мм = 62 мм.

По сравнению с надиром (29.01.2020 - 46 мм) сумма максимальных размеров увеличилась на 35 %, что соответствовало критериям прогрессирования.

При автоматической волюметрии выявлено 26 очагов: 1) $d_1=10$ мм; $V_1=528,6$ мм³;

2) $d_2=11$ мм; $V_2=702,4$ мм³; 3) $d_3=9$ мм; $V_3=386,2$ мм³; 4) $d_4=8$ мм; $V_4=272,1$ мм³; 5)

$d_5=9$ мм; $V_5=386,2$ мм³; 6) $d_6=9$ мм; $V_6=386,2$ мм³; 7) $d_7=9$ мм; $V_7=386,2$ мм³; 8) $d_8=$

9 мм; $V_8=386,2$ мм³; 9) $d_9=9$ мм; $V_9=386,2$ мм³; 10) $d_{10}=9$ мм; $V_{10}=386,2$ мм³; 11) d_{11}

$=9$ мм; $V_{11}=386,2$ мм³; 12) $d_{12}=9$ мм; $V_{12}=386,2$ мм³; 13) $d_{13}=9$ мм; $V_{13}=386,2$ мм³;

14) $d_{14}=8$ мм; $V_{14}=272,1$ мм³; 15) $d_{15}=8$ мм; $V_{15}=272,1$ мм³; 16) $d_{16}=8$ мм; $V_{16}=272,1$

мм³; 17) $d_{17}=8$ мм; $V_{17}=272,1$ мм³; 18) $d_{18}=8$ мм; $V_{18}=272,1$ мм³; 19) $d_{19}=8$ мм; $V_{19}=$

272,1 мм³; 20) $d_{20}=8$ мм; $V_{20}=272,1$ мм³; 21) $d_{21}=8$ мм; $V_{21}=272,1$ мм³; 22) $d_{22}=7$ мм;

$V_{22}=183,1$ мм³; 23) $d_{23}=7$ мм; $V_{23}=183,1$ мм³; 24) $d_{24}=7$ мм; $V_{24}=183,1$ мм³; 25) $d_{25}=$

6 мм; $V_{25}=116,1$ мм³; 26) $d_{26}=5$ мм; $V_{26}=67,9$ мм³.

Суммарный объем: 8275,4 мм³ (расчет как при визите 4.02.2020).

Наибольшее значение объема при двух последовательных исследованиях ($V_{\max}$, 6.10.2020) - 8886,4 мм³; наименьшее ($V_{\min}$, 3.12.2020) - 5275,4 мм³. Толщина среза в исследовании 6.10.2020 - 5 мм; в исследовании 3.12.2020 - 3 мм.

$F_{\max} = 10288,22$; $F_{\min} = 10372,79$ (расчет как в примере 1 при визите 24.12.2019).

$F_{\max} - F_{\min} = 10288,22 - 10372,79 = -84,57 < 0$, что, согласно разработанному способу, соответствовало стабилизации.

По данным RECIST v 1.1. у больного прогрессирование. По данным волюметрии и оценки непосредственных результатов лечения по разработанному способу - стабилизация. Проведен консилиум. Рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме.

В настоящее время больной жив. Находится под наблюдением ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» МЗ РФ. От момента диагностики почечно-клеточного рака прошло 30 месяцев. За время наблюдения четыре раза производилась оценка непосредственных результатов лечения с использованием волюметрии согласно разработанному способу

и по критериям RECIST v. 1.1. В одном случае оценка совпадала. В одном случае коррекция происходила в сторону ухудшения прогноза: со стабилизации на прогрессирование, что потребовало изменения тактики лечения. В двух случаях коррекция произошла в сторону улучшения прогноза: с прогрессирования на стабилизацию.

К настоящему времени способ прошел клиническую апробацию на 127 больных. Данные 46 из них использованы для разработки способа оценки непосредственных результатов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака, 81 - для валидации.

Способ позволяет повысить точность оценки непосредственных результатов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. По сравнению со стандартным методом (RECIST v 1.1) достоверно отличается частота прогрессирования (группа разработки: RECIST v 1.1 - 17 %, разработанный способ - 42%; группа валидации: RECIST v 1.1 - 15%, разработанный способ - 37%), стабилизации (группа разработки: RECIST v 1.1 - 61%, разработанный способ - 27%; группа валидации: RECIST v 1.1 - 72%, разработанный способ - 33%) и частичного ответа (группа валидации: RECIST v 1.1 - 12%, разработанный способ - 29%).

При анализе отдаленных результатов выявлены две закономерности:

1. При коррекции непосредственных результатов лечения с использованием разработанного способа в сторону улучшения (с прогрессирования на стабилизацию и со стабилизации на частичный ответ) медиана общей выживаемости при благоприятном прогнозе по MSKCC достоверно меньше по сравнению с подгруппой, где происходила коррекция (исследовательская группа; 37 мес. и 42 мес.; группа валидации: 42 мес. и 48 мес. соответственно).

Аналогичные закономерности выявлены и в группе промежуточного прогноза по MSKCC (исследовательская группа; 19 мес. и 23 мес.; группа валидации: 16 мес. и 21 мес. соответственно).

2. При коррекции непосредственных результатов лечения с использованием разработанного способа в сторону ухудшения (со стабилизации на прогрессирование и с частичного ответа на стабилизацию) медиана общей выживаемости при не благоприятном прогнозе по MSKCC достоверно больше по сравнению с подгруппой, где происходила коррекция (исследовательская группа; 7 мес. и 4 мес.; группа валидации: 9 мес. и 7 мес. соответственно).

Аналогичная закономерность выявлена и в исследовательской группе при промежуточном прогнозе по MSKCC (19 мес. и 17 мес. соответственно).

Способ по сравнению с известными аналогами имеет ряд существенных преимуществ:

1. Позволяет точнее дифференцировать стабилизацию с частичным ответом и прогрессированием.

2. Позволяет сравнивать исследования, проведенные с разной толщиной среза и разным программным обеспечением.

3. Не требует точного определения границ изменений объема, дифференцирующих стабилизацию, прогрессирование и частичный ответ.

4. За счет адекватной коррекции тактики лечения способствует улучшению отдаленных результатов лечения.

5. Включает волюметрию всех очагов, которые выявлены в процессе исследования, что позволяет с большей точностью оценить динамику опухолевой массы.

Способ оценки непосредственных результатов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака разработан в отделе фундаментальных исследований и группе молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения ФГБУ

«РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ и к настоящему времени прошел клиническую апробацию у 127 пациентов с положительным результатом.

Таблица 1.			
	ВОЗ	RECIST v1.0	RECIST v1.1
Метод оценки	Два измерения. Сумма перпендикулярных максимальных размеров очагов	Одно измерение. Сумма наибольших размеров целевых очагов	Сумма наибольших размеров целевых очагов и цепочек лимфатических узлов по короткой оси
Число оцениваемых очагов	Все очаги	Целевые очаги: суммарно не более 10 (не более 5 в органе)	Целевые очаги: суммарно не более 5 (не более 2 в органе)
Полный ответ	Исчезновение всех очагов на срок не менее четырех недель		Исчезновение всех очагов на срок не менее четырех недель. Цепочка лимфатических узлов по короткой оси менее 10 мм
Частичный ответ	≥ 50% уменьшение по сравнению с исходным уровнем или надиром на срок не менее четырех недель	≥ 30% уменьшение по сравнению с исходным уровнем или надиром на срок не менее четырех недель	
	Отсутствие новых измеряемых и не измеряемых очагов		
Стабилизация	Любые варианты, не соответствующие критериям прогрессирования и частичного ответа		
Прогрессирование	≥ 25% увеличение по сравнению с надиром	≥ 20% увеличение по сравнению с надиром	≥ 20% увеличение по сравнению с надиром (не менее, чем на 5 мм)
	Появление новых измеряемых или прогрессирование не измеряемых очагов		
Ссылка	WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health Organization Offset Publication No. 48; Geneva (Switzerland), 1979. Cancer 1981; 47: 207-214	J.Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 205-216	Eur. J. Cancer. 2009; 45: 228-247

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) - критерии оценки ответа солидных опухолей.

Таблица 2.			
Таргетные очаги	Не таргетные очаги	Новые очаги	Общий ответ
CR	CR	-	CR
CR	не CR/не PD	-	PR
CR	NE	-	PR
PR	Не PD или NE	-	PR
SD	Не PD или NE	-	SD
PD	любой	+/-	PD
Любой	PD	+/-	PD
Любой	Любой	+	PD

CR - полный ответ, PR - частичный ответ, SD - стабилизация, PD - прогрессирование, NE - невозможно определить.

Таблица 3.				
	irRC, 2009	irRECIST, 2013	iRECIST, 2017	imRECIST, 2018
Метод оценки	Два измерения. Сумма перпендикулярных максимальных размеров очагов		Одно измерение. Сумма наибольших размеров целевых очагов	
Число оцениваемых очагов	Целевые очаги: суммарно не более 10 (не более 5 в органе)		Целевые очаги: суммарно не более 5 (не более 2 в органе)	
Новые измеряемые очаги	Не являются критерием прогрессирования. Размеры новых очагов суммируются с существовавшими ранее		Ответ оценивается с использованием критериев: не подтвержденное прогрессирование (iUPD) и подтвержденное прогрессирование (iCPD)	Не являются критерием прогрессирования. Размеры новых очагов суммируются с существовавшими ранее
Новые не измеряемые очаги	Новые - не критерий прогрессирования. Исчезновение (вместе с измеряемыми) - критерий полного ответа			Новые - не критерий прогрессирования. Исчезновение (вместе с измеряемыми) - критерий полного ответа
Полный ответ	Исчезновение измеряемых и не измеряемых очагов			
Частичный ответ	Уменьшение размеров измеряемых очагов более, чем на 50% по сравнению с исход-	Уменьшение размеров измеряемых очагов более, чем на 30% по сравнению с исходным уровнем. Отсутствие новых измеряемых и не изме-		

	ным уровнем. Отсутствие новых измеряемых и не измеряемых очагов			
Стабилизация	Любые варианты, не соответствующие критериям прогрессирования и частичного ответа			
Прогрессирование	Увеличение размеров измеряемых очагов $\geq 25\%$ по сравнению с надиром	Увеличение размеров измеряемых очагов $\geq 20\%$ по сравнению с надиром (минимум 5 мм)		
Подтверждение прогрессирования	Да	Да ¹	Да ²	Да ³
Ссылка	Clin. Cancer Res. 2009; 15 (23): 7412-7420.	Clin. Cancer Res. 2013; 19 (14): 3936-3943.	Lancet Oncol. 2017; 18 (3): e143-e152	J. Clin. Oncol. 2018; 36: 850-858

¹Требуется подтверждение в период 4 -12 недель после первичного прогрессирования;

²требуется подтверждение в период 4 -8 недель после первичного прогрессирования;

³требуется подтверждение в период 4 -8 недель после первичного прогрессирования.

iUPD (immune unconfirmed progressive disease) - не подтвержденное прогрессирование (иммунотерапия);

iCPD (immune unconfirmed progressive disease) - подтвержденное прогрессирование (иммунотерапия);

irRECIST (immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) - связанные с иммунитетом критерии оценки ответа солидных опухолей; iRECIST (Immunotherapy

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) - иммунотерапевтические критерии оценки ответа солидных опухолей; irRC (immune-specific related response criteria) -

иммуноспецифические критерии ответа; imRECIST (immune-Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) - иммуномодифицированные критерии оценки ответа солидных опухолей.

Таблица 4.

Переменная	Коэффициент	P	Константа	P
Log V _m (мм ³)	- 5,95	< 0,01	47,31	< 0,01
Сферичность	45,79	< 0,01	-12,62	0,196
SVP	44,21	< 0,01	-9,69	< 0,01
AP	70,77	< 0,01	14,11	< 0,01
Объем вокселя (мм ³)	10,30	0,498	18,98	< 0,01

APE - абсолютная процентная ошибка, V_m - средний объем сегментированного узла, SVP - доля поверхностных вокселей, AP - доля пограничных вокселей.

Таблица 5.

Стандартный метод			
	Метастатические очаги	Не метастатические очаги	Сумма
Растущие очаги (положительный тест)	66	4	70
Стабильные очаги (отрицательный тест)	34	7	41
Сумма	100	11	111
Метод 95 % процентиля APE			
	Метастатические очаги	Не метастатические очаги	Сумма
Растущие очаги (положительный тест)	75	4	79
Стабильные очаги (отрицательный тест)	25	7	32
Сумма	100	11	111

APE - абсолютная процентная ошибка

Таблица 6.

№	RECIST	V (+73%/-65%)	V ($\pm 38\%$)	ОО	Решение об изменении тактики	Коррекция тактики	Исход
---	--------	---------------	------------------	----	------------------------------	-------------------	-------

1	SD	SD	PD	PD	Нет	Да (ПЭ)	-
2	SD	SD	PD	PD	Да	Да	-
3	SD	SD	PR	PR	Нет	Нет	SD
4	SD	SD	PD	SD	Да	Нет	SD
5	SD	SD	PR	SD	Нет	Да (ПЭ)	-
6	SD	SD	PR	PR	Нет	Нет	PD
7	SD	SD	PR	PR	Нет	Нет	PR
8	SD	SD	PD	PD	Да	Повышена доза	PD
9	SD	SD	PR	SD	Нет	Умер	-
10	SD	PD	PD	PD	Да	Да	-
11	PD	SD	SD	PD	Да	Да	-
12	PD	SD	SD	PD	Да	Да	-
13	SD	PD	PD	PD	Да	Да	-
14	PD	SD	PD	PD	Нет	Да	-
15	PD	SD	PD	PD	Да	Да	-

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей); PD - прогрессирование заболевания; PR - частичный ответ; SD - стабилизация заболевания; V - волюметрия; ОО - общая оценка результата лечения; ПЭ - побочные эффекты.

Таблица 7.			
Параметр	β	k %	p
Кернел конволюции (FC07; FC14)	0,003	32,2	0,001
Толщина среза (0,5; 1,5; 3; 5 мм)	0,002	10,3	0,036
Объем (мм ³)	-0,001	37,4	0,027
Эффективный диаметр (мм)	0,003	20,1	0,041

β - коэффициент уравнения регрессии; k - коэффициент влияния параметра.

Таблица 8.				
Группа	Ответ на лечение	RECIST v. 1.1., n (%)	Волюметрия, n (%)	p
Разработка, 46 человек (181 определение непосредственного результата)	PD	31 (17%)	76 (42%)	< 0,05
	SD	106 (61%)	52 (27%)	< 0,05
	PR	40 (22%)	49 (29%)	> 0,05
	CR	4 (2%)	4 (2%)	> 0,05
Валидация, 81 человек (318 определений непосредственного результата)	PD	48 (15%)	119 (37%)	< 0,05
	SD	229 (72%)	106 (33%)	< 0,05
	PR	39 (12%)	91 (29%)	< 0,05
	CR	2 (1%)	2 (1%)	> 0,05

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей); PD - прогрессирование заболевания; PR - частичный ответ; SD - стабилизация заболевания; n - число определений непосредственных результатов лечения; p - достоверность различий частоты ответа на лечение при оценке с помощью волюметрии и по критериям RECIST v. 1.1.

Таблица 9.	
Фактор риска	Интервал, определяющий риск
Лактат дегидрогеназа	> 1.5 раза выше нормы (N <200 U/l)
Гемоглобин	<нормы (<13 g/dl - мужчины; <11,5 g/dl - женщины)
Скорректированный кальций (концентрация кальция - 0,707 x концентрация альбумина)	> 10 mg/dl
Статус по Карновскому	< 80 %
Предшествующая нефрэктомия	Нет

Таблица 10.					
MSKCC (n)	Ме, мес	Коррекция ответа (n)	Ме (корр), мес	Ме (без корр), мес	p
Группа разработки					
БП (12)	37	PD - SD (2; 5%)	42	34	< 0,05 [*] ; > 0,05**
		SD - PR (6; 16%)			
		PR - SD (1)	-	-	-
		Разнонаправленно (1)	-	-	-
ПП (25)	19	PD - SD (1)	23	17	< 0,05 [*] ; < 0,05**
		SD - PR (5; 26%)			
		SD - PD (4; 21%)	17	22	< 0,05 [*] ; < 0,05**
		PR - SD (1)			
		Разнонаправленно (3; 16%)	18	20	> 0,05 [*] ; > 0,05**
НП (9)	7	PD - SD (1)	-	-	-
		PR - SD (1)	4	9	< 0,05 [*] ; > 0,05**
		SD - PD (4; 57%)			
Группа валидации					
БП (23)	42	PD - SD (5; 12%)	48	39	< 0,05 [*] ; > 0,05**
		SD - PR (4;10 %)			
		PR - SD (2; 5%)	42	41	> 0,05 [*] ; > 0,05**
ПП (40)	16	PD - SD (3; 19%)	21	14	< 0,05 [*] ; > 0,05**
		SD - PR(2; 13%)			
		SD - PD (2; 13%)	9	17	> 0,05 [*] ; > 0,05**
		PR - SD (1)			
		Разнонаправленно (2; 13%)	14	15	> 0,05 [*] ; > 0,05**
НП (18)	9	PD - SD (1)	6	12	< 0,05 [*] ; < 0,05**
		SD - PD (3; 33%)			
		PR - SD (1)	-	-	-

MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Мемориальный онкологический центр Слоуна и Кеттеринга; n - число больных; PD - прогрессирование заболевания; PR - частичный ответ; SD - стабилизация заболевания; БП - благоприятный прогноз по критериям MSKCC; ПП - промежуточный прогноз по критериям MSKCC; НП - не благоприятный прогноз по критериям MSKCC; Me - медиана общей выживаемости; Me (корр) - медиана общей выживаемости в подгруппах, где была коррекция оценки непосредственного результата лечения при использовании волюметрии; Me (без корр) - медиана общей выживаемости в подгруппах без учета данных больных, у которых была коррекция оценки непосредственных результатов лечения при использовании волюметрии; - достоверность различий Me и Me (корр); ** - достоверность различий Me и Me (без корр).

(57) Формула изобретения

Способ оценки непосредственных результатов лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком, включающий выполнение компьютерно-томографического исследования с контрастным усилением и оценку объема опухолевых очагов в легких, отличающийся тем, что у больного рассчитывают объем метастатического поражения легких по формулам

$$V_1 = \sum_{i=1}^{n1} v_i; V_2 = \sum_{j=1}^{n2} v_j;$$

где V_1 – суммарный объем исходного метастатического поражения, i – номер очага при исходном исследовании, v_i – объем очага при исходном исследовании, $n1$ – число

очагов при исходном исследовании, V_2 – суммарный объем метастатического поражения после цикла лечения, j – номер очага при исследовании после цикла лечения, v_j – объем очага при исследовании после цикла лечения, n_2 – число очагов после цикла лечения;

выбирают наибольшее ($V_{\max}$) и наименьшее ($V_{\min}$) значения из этих объёмов и рассчитывают значение функций объемов с учетом системной ошибки по формулам

$$F_{\max} = \sum_{k=1}^{n_{\max}} (vk - 3 \times t + 183/dk + 49);$$

$$F_{\min} = \sum_{l=1}^{n_{\min}} (vl + 3 \times t + 183/dl + 49),$$

где, $F_{\max}$ – значение функции наибольшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $F_{\min}$ – значение функции наименьшего суммарного объема метастатического поражения при двух последовательных измерениях, vk – объем очага в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, vl – объем очага в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $n_{\max}$ – число метастатических очагов в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, $n_{\min}$ – число метастатических очагов в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, dk – диаметр очага в измерении с наибольшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, dl – диаметр очага в измерении с наименьшим суммарным объемом метастатического поражения при двух последовательных измерениях, t – толщина среза,

и если $F_{\max} - F_{\min} > 0$ и $V_1 > V_2$, то это расценивается как частичный ответ на лечение, если $F_{\max} - F_{\min} > 0$ и $V_1 < V_2$, то это расценивается как прогрессирование, если $F_{\max} - F_{\min} < 0$ при любых соотношениях V_1 и V_2 – как стабилизацию процесса.

Таблица 1.

	ВОЗ	RECIST v1.0	RECIST v1.1
Метод оценки	Два измерения. Сумма перпендикулярных максимальных размеров очагов	Одно измерение. Сумма наибольших размеров целевых очагов	Сумма наибольших размеров целевых очагов и цепочек лимфатических узлов по короткой оси
Число оцениваемых очагов	Все очаги	Целевые очаги: суммарно не более 10 (не более 5 в органе)	Целевые очаги: суммарно не более 5 (не более 2 в органе)
Полный ответ	Исчезновение всех очагов на срок не менее четырех недель		Исчезновение всех очагов на срок не менее четырех недель. Цепочка лимфатических узлов по короткой оси менее 10 мм
Частичный ответ	≥ 50% уменьшение по сравнению с исходным уровнем или надиром на срок не менее четырех недель	≥ 30% уменьшение по сравнению с исходным уровнем или надиром на срок не менее четырех недель	
	Отсутствие новых измеряемых и не измеряемых очагов		
Стабилизация	Любые варианты, не соответствующие критериям прогрессирования и частичного ответа		
Прогрессирование	≥ 25% увеличение по сравнению с надиром	≥ 20% увеличение по сравнению с надиром	≥ 20% увеличение по сравнению с надиром (не менее, чем на 5 мм)
	Появление новых измеряемых или прогрессирование не измеряемых очагов		
Ссылка	WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health Organization Offset Publication No. 48; Geneva (Switzerland), 1979. Cancer 1981; 47: 207-214	J.Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 205-216	Eur. J. Cancer. 2009; 45: 228-247

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – критерии оценки ответа солидных опухолей

Таблица 2.

Таргетные очаги	Не таргетные очаги	Новые очаги	Общий ответ
CR	CR	-	CR
CR	не CR/не PD	-	PR
CR	NE	-	PR
PR	Не PD или NE	-	PR
SD	Не PD или NE	-	SD
PD	любой	+/-	PD
Любой	PD	+/-	PD
Любой	Любой	+	PD

CR – полный ответ, PR – частичный ответ, SD – стабилизация, PD – прогрессирование, NE – невозможно определить.

Таблица 3.

	irRC, 2009	irRECIST, 2013	iRECIST, 2017	imRECIST, 2018
Метод оценки	Два измерения. Сумма перпендикулярных максимальных размеров очагов	Одно измерение. Сумма наибольших размеров целевых очагов		
Число оцениваемых очагов	Целевые очаги: суммарно не более 10 (не более 5 в органе)	Целевые очаги: суммарно не более 5 (не более 2 в органе)		
Новые измеряемые очаги	Не являются критерием прогрессирования. Размеры новых очагов суммируются с существовавшими ранее		Ответ оценивается с использованием критериев: не подтвержденное прогрессирование (iUPD) и подтвержденное прогрессирование (iCPD)	Не являются критерием прогрессирования. Размеры новых очагов суммируются с существовавшими ранее
Новые не измеряемые очаги	Новые – не критерий прогрессирования. Исчезновение (вместе с измеряемыми) – критерий полного ответа			Новые – не критерий прогрессирования. Исчезновение (вместе с измеряемыми) – критерий полного ответа
Полный ответ	Исчезновение измеряемых и не измеряемых очагов			
Частичный ответ	Уменьшение размеров измеряемых очагов более, чем на 50% по сравнению с исходным уровнем. Отсутствие новых измеряемых и не измеряемых очагов	Уменьшение размеров измеряемых очагов более, чем на 30% по сравнению с исходным уровнем. Отсутствие новых измеряемых и не измеряемых очагов		
Стабилизация	Любые варианты, не соответствующие критериям прогрессирования и частичного ответа			
Прогрессирование	Увеличение размеров измеряемых очагов ≥ 25% по сравнению с надиром	Увеличение размеров измеряемых очагов ≥ 20% по сравнению с надиром (минимум 5 мм)		
Подтверждение прогрессирования	Да	Да ¹	Да ²	Да ³
Ссылка	Clin. Cancer Res. 2009; 15 (23): 7412-7420.	Clin. Cancer Res. 2013; 19 (14): 3936-3943.	Lancet Oncol. 2017; 18 (3): e143-e152	J. Clin. Oncol. 2018; 36: 850-858

¹Требуется подтверждение в период 4 -12 недель после первичного прогрессирования; ²требуется подтверждение в период 4 -8 недель после первичного прогрессирования; ³требуется подтверждение в период 4 -8 недель после первичного прогрессирования.

iUPD (immune unconfirmed progressive disease) – не подтвержденное прогрессирование (иммунотерапия); iCPD (immune unconfirmed progressive disease) – подтвержденное прогрессирование (иммунотерапия); irRECIST (immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – связанные с иммунитетом критерии оценки ответа солидных опухолей; iRECIST (Immunotherapy Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – иммунотерапевтические критерии оценки ответа солидных опухолей; irRC (immune-specific related response criteria) – иммуноспецифические критерии ответа; imRECIST (immune-Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – иммуномодифицированные критерии оценки ответа солидных опухолей.

Таблица 4.

Переменная	Коэффициент	P	Константа	P
Log V_m (мм ³)	- 5,95	< 0,01	47,31	< 0,01
Сферичность	45,79	< 0,01	-12,62	0,196
SVP	44,21	< 0,01	-9,69	< 0,01
AP	70,77	< 0,01	14,11	< 0,01
Объем вокселя (мм ³)	10,30	0,498	18,98	< 0,01

APe – абсолютная процентная ошибка, V_m – средний объем сегментированного узла, SVP – доля поверхностных вокселей, AP – доля пограничных вокселей.

Таблица 5.

Стандартный метод			
	Метастатические очаги	Не метастатические очаги	Сумма
Растущие очаги (положительный тест)	66	4	70
Стабильные очаги (отрицательный тест)	34	7	41
Сумма	100	11	111
Метод 95 % процентиля APe			
	Метастатические очаги	Не метастатические очаги	Сумма
Растущие очаги (положительный тест)	75	4	79
Стабильные очаги (отрицательный тест)	25	7	32
Сумма	100	11	111

APe - абсолютная процентная ошибка

Таблица 6.

№	RECIST	V (+73%/- 65%)	V (±38%)	ОО	Решение об изменении тактики	Коррекция тактики	Исход
1	SD	SD	PD	PD	Нет	Да (ПЭ)	-
2	SD	SD	PD	PD	Да	Да	-
3	SD	SD	PR	PR	Нет	Нет	SD
4	SD	SD	PD	SD	Да	Нет	SD
5	SD	SD	PR	SD	Нет	Да (ПЭ)	-
6	SD	SD	PR	PR	Нет	Нет	PD
7	SD	SD	PR	PR	Нет	Нет	PR
8	SD	SD	PD	PD	Да	Повышена доза	PD
9	SD	SD	PR	SD	Нет	Умер	-
10	SD	PD	PD	PD	Да	Да	-
11	PD	SD	SD	PD	Да	Да	-
12	PD	SD	SD	PD	Да	Да	-
13	SD	PD	PD	PD	Да	Да	-
14	PD	SD	PD	PD	Нет	Да	-
15	PD	SD	PD	PD	Да	Да	-

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей); PD – прогрессирование заболевания; PR – частичный ответ; SD – стабилизация заболевания; V – волуметрия; ОО – общая оценка результата лечения; ПЭ – побочные эффекты.

Таблица 7.

Параметр	β	k %	p
Кернел конволюции (FC07; FC14)	0,003	32,2	0,001
Толщина среза (0,5; 1,5; 3; 5 мм)	0,002	10,3	0,036
Объем (мм ³)	-0,001	37,4	0,027
Эффективный диаметр (мм)	0,003	20,1	0,041

β – коэффициент уравнения регрессии; k – коэффициент влияния параметра.

Таблица 8.

Группа	Ответ на лечение	RECIST v. 1.1., n (%)	Волуметрия, n (%)	p
Разработка, 46 человек (181 определение непосредственного результата)	PD	31 (17%)	76 (42%)	< 0,05
	SD	106 (61%)	52 (27%)	< 0,05
	PR	40 (22%)	49 (29%)	> 0,05
	CR	4 (2%)	4 (2%)	> 0,05
Валидация, 81 человек (318 определений непосредственного результата)	PD	48 (15%)	119 (37%)	< 0,05
	SD	229 (72%)	106 (33%)	< 0,05
	PR	39 (12%)	91 (29%)	< 0,05
	CR	2 (1%)	2 (1%)	> 0,05

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей); PD – прогрессирование заболевания; PR – частичный ответ; SD – стабилизация заболевания; n – число определений непосредственных результатов лечения; p – достоверность различий частоты ответа на лечение при оценке с помощью волуметрии и по критериям RECIST v. 1.1.

Таблица 9.

Фактор риска	Интервал, определяющий риск
Лактат дегидрогеназа	> 1.5 раза выше нормы (N <200 U/l)
Гемоглобин	<нормы (<13 g/dl – мужчины; <11,5 g/dl - женщины)
Скорректированный кальций (концентрация кальция – 0,707 x концентрация альбумина)	> 10 mg/dl
Статус по Карновскому	< 80 %
Предшествующая нефрэктомия	Нет

Таблица 10.

MSKCC (n)	Me, мес	Коррекция ответа (n)	Me (корр), мес	Me (без корр), мес	p
Группа разработки					
БП (12)	37	PD – SD (2; 5%)	42	34	< 0,05 [*] ;
		SD – PR (6; 16%)			> 0,05 ^{**}
		PR – SD (1)	-	-	-
		Разнонаправленно (1)	-	-	-
ПП (25)	19	PD – SD (1)	23	17	< 0,05 [*] ;
		SD – PR (5; 26%)			< 0,05 ^{**}
		SD – PD (4; 21%)	17	22	< 0,05 [*] ;
		PR – SD (1)			< 0,05 ^{**}
		Разнонаправленно (3; 16%)	18	20	> 0,05 [*] ;
			> 0,05 ^{**}		
НП (9)	7	PD – SD (1)	-	-	-
		PR – SD (1)	4	9	< 0,05 [*] ;
		SD – PD (4; 57%)			> 0,05 ^{**}
Группа валидации					
БП (23)	42	PD – SD (5; 12%)	48	39	< 0,05 [*] ;
		SD – PR (4; 10 %)			> 0,05 ^{**}
		PR – SD (2; 5%)	42	41	> 0,05 [*] ;
				> 0,05 ^{**}	
ПП (40)	16	PD – SD (3; 19%)	21	14	< 0,05 [*] ;
		SD – PR(2; 13%)			> 0,05 ^{**}
		SD – PD (2; 13%)	9	17	> 0,05 [*] ;
		PR – SD (1)			> 0,05 ^{**}
		Разнонаправленно (2; 13%)	14	15	> 0,05 [*] ;
			> 0,05 ^{**}		
НП (18)	9	PD – SD (1)	6	12	< 0,05 [*] ;
		SD – PD (3; 33%)			< 0,05 ^{**}
		PR – SD (1)	-	-	-

MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Мемориальный онкологический центр Слоуна и Кеттеринга; n – число больных; PD – прогрессирование заболевания; PR – частичный ответ; SD – стабилизация заболевания; БП – благоприятный прогноз по критериям MSKCC; ПП - промежуточный прогноз по критериям MSKCC; НП – неблагоприятный прогноз по критериям MSKCC; Me – медиана общей выживаемости; Me (корр) – медиана общей выживаемости в подгруппах, где была коррекция оценки непосредственного результата лечения при использовании воллометрии; Me (без корр) – медиана общей выживаемости в подгруппах без учета данных больных, у которых была коррекция оценки непосредственных результатов лечения при использовании воллометрии; * - достоверность различий Me и Me (корр); ** - достоверность различий Me и Me (без корр).