

Современная лучевая диагностика в хирургии и онкологии Modern diagnostic radiology in surgery and oncology

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-33-39>

Особенности применения модифицированных критериев оценки ответа на лечение солидных опухолей у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

Медведева Б.М. *, Лукьянченко А.Б., Бредер В.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

В статье освещены основные подходы к применению модифицированных критериев оценки ответа солидных опухолей у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, отражены особенности и преимущества таких критериев. Согласно mRECIST полный ответ означает исчезновение любого внутриопухолевого артериального усиления во всех таргетных очагах. Частичный ответ означает уменьшение на $\geq 30\%$ наибольших размеров жизнеспособной опухоли в таргетных очагах по сравнению с исходной суммой наибольших размеров жизнеспособной опухоли в них. Прогрессирование заболевания означает увеличение на $\geq 20\%$ суммы наибольших диаметров жизнеспособной опухоли в таргетных очагах по сравнению с надиром. Стабилизацию заболевания определяют, если полученные данные не являются частичным ответом или прогрессированием.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярная карцинома, МРТ, КТ, mRECIST, полный ответ, частичный ответ, прогрессирование опухоли

Ссылка для цитирования: Медведева Б.М., Лукьянченко А.Б., Бредер В.В. Особенности применения модифицированных критериев оценки ответа на лечение солидных опухолей у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27 (1): 33–39. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-33-39>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of modified response evaluation criteria use in solid tumors in patients with hepatocellular carcinoma

Medvedeva B.M. *, Lukianchenko A.B., Breder V.V.

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

The article reviews the key approaches to the use of modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST) in patients with hepatocellular carcinoma and discusses its main strengths and features. According to the evaluation by mRECIST, complete response is defined as the disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions. A partial response is defined as $\geq 30\%$ decrease in the sum of the longest diameters of viable tumor target lesions compared with its baseline sum. Disease progression signifies a $\geq 20\%$ increase in the sum of the longest diameters of viable tumor target lesions compared with nadir. Stable disease is defined as neither partial response nor progression.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, MRI, CT, mRECIST, complete response, partial response, tumor progression

For citation: Medvedeva B.M., Lukianchenko A.B., Breder V.V. Features of modified response evaluation criteria use in solid tumors in patients with hepatocellular carcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2022; 27 (1): 33–39. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-33-39>.

There is no conflict of interests.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является весьма актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. На долю этой опухоли приходится порядка 90% наблюдений первичного рака печени, ассоциированного, как правило, с фоновым заболеванием (вирусный

гепатит, алкогольный цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени и пр.) [1, 2]. В настоящее время ГЦК занимает 2-е место среди причин онкологической смертности во всем мире. В 2018 г. умерли 781 000 больных, а к 2060 г., по данным ВОЗ, следует ожидать дальнейшего

увеличения заболеваемости и смертности от этой опухоли [3, 4].

Выявление ГЦК на ранних стадиях заболевания значительно увеличивает вероятность успешного лечения больных. Однако ввиду недостаточного скрининга выживаемость до сих пор остается на низком уровне [5–9]. По данным ряда авторов, при обращении в специализированные учреждения >80% пациентов имеют распространенное заболевание и хирургическое вмешательство уже не представляется возможным [10]. При этом, если опухолевый процесс ограничивается поражением только печеночной паренхимы, применяют локорегионарные методы лечения — трансартериальную химио- или радиоэмболизацию [11]. При дальнейшем прогрессировании единственным вариантом лечения остается системная терапия.

Следует отметить, что до недавнего времени ГЦК относили к тем опухолям, возможности лекарственного лечения которых были весьма ограниченными. Цитотоксическая терапия на основе доксорубина, гемцитабина и препаратов платины, как правило, не увеличивала общую выживаемость больных. Однако на смену им пришли мультитаргетные агенты, такие как сорафениб, ленватиниб и др. Опубликованные результаты плацебоконтролируемых мультицентровых клинических исследований стали настоящим прорывом в лечении этого заболевания, доказывая эффективность молекулярной терапии в лечении больных ГЦК [12, 13]. На смену мультикиназным ингибиторам приходят ингибиторы контрольных точек иммунитета (ниволумаб, пембролизумаб), моноклональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов — рамуцирумаб. Бевацизумаб в комбинации с атезолизумабом в рандомизированном исследовании первой линии лечения при распространенной ГЦК впервые привел к значимому увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с сорафенибом. Эту комбинацию уже считают предпочтительным вариантом лечения при печеночноклеточном раке [14–18].

Значительное расширение спектра эффективных терапевтических препаратов позволило существенно улучшить отдаленные результаты. Согласно данным последних исследований, ожидаемая продолжительность жизни больных ГЦК, получивших 2 и более линии терапевтического лечения, уже превышает 2 года и порядка 10% пациентов переживают пятилетний рубеж [19]. При этом фоновые заболевания печени, морфологические особенности ГЦК и различные механизмы лечебного воздействия на опухолевые ткани требуют специальных подходов, позволяющих адекватно оценивать степень ее девитализации. С учетом изложенного в 2010 г.

были предложены модифицированные критерии RECIST (mRECIST), которые в настоящее время являются стандартным инструментом для оценки эффективности применяемой не цитотоксической противоопухолевой терапии у пациентов с ранними или промежуточными стадиями ГЦК.

В последние годы в основных клинических испытаниях изучают комбинации химиопрепаратов с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) на промежуточных стадиях заболевания и комбинации системных препаратов (ингибиторов контрольных точек иммунитета) на поздних его стадиях. При этом общую выживаемость пациентов считают основной конечной точкой в онкологических исследованиях и стандартом для оценки положительных результатов лечения пациентов всех стадий ГЦК на протяжении последних 40 лет [20, 21]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до прогрессирования (ВДП) и частота объективного ответа (ЧОО) в настоящее время являются основными инструментами для выявления ранних объективных признаков эффективности. Поэтому решающее значение для оценки эффективности того или иного метода лечения имеют методы, которые применяют для определения (измерения) динамики опухолевого процесса [22, 23]. В частности, эффективные методы лечения больных ГЦК, включающие некоторые виды локорегионарной терапии и системные таргетные препараты, в большинстве ситуаций не вызывают значительного уменьшения размеров опухоли, несмотря на данные об улучшении выживаемости. Это не позволяет оценить ответ опухоли с помощью стандартных показателей RECIST [24, 25]. Кроме того, ГЦК более чем в 80% наблюдений развивается на фоне диффузных хронических заболеваний печени и, в частности, на фоне цирроза. Это значительно затрудняет определение опухоли на фоне регенераторных и диспластических узлов [26], а внепеченочные проявления хронической печеночной недостаточности, такие как асцит и увеличение лимфатических узлов в печеночно-двенадцатиперстной связке, могут стать причинами ошибочного суждения о прогрессировании опухолевого процесса согласно стандартной оценке RECIST.

В модифицированных критериях для ГЦК указанные недостатки были устранены. Введено понятие “жизнеспособная опухоль”, отражающее истинные размеры остаточной опухолевой ткани и исключая аваскулярные зоны некроза, обусловленные противоопухолевым лечением (рисунок) [27].

За последние 10 лет критерии mRECIST широко применяли в различных клинических исследованиях, связанных с лечением пациентов с ГЦК [28], и в крупных испытаниях II–III фазы

у пациентов с промежуточной [29] и поздней стадией ГЦК [30]. Во всех исследованиях частота ответа, полученная на основе критериев mRECIST, превосходила показатели на основе критериев RECIST как при локальной, так и при системной терапии [24, 31]. Поэтому в руководствах EASL, ESMO и AASLD при клинических исследованиях у пациентов с ранними или промежуточными стадиями ГЦК рекомендуют оценивать ЧОО, ВБП и ВДП с помощью критериев mRECIST, а в поздних стадиях использовать пока обе группы критериев mRECIST и RECIST [32].

При этом для корректной оценки стадии развития ГЦК лучевому диагносту необходимо уделить особое внимание локализации, размерам опухоли (>3 или <3 см при солитарных опухолях), ее мультифокальности, признакам микрососудистой и макрососудистой инвазии, а также оценке фонового заболевания печени и его характера [33].

Как уже было упомянуто, основными конечными точками в онкологии являются ВБП и ВДП, при оценке которых учитывают семиотические признаки прогрессирования опухоли. Различия в оценке прогрессирования между mRECIST и RECIST при ГЦК основаны на следующих показателях:

1) увеличении минимум на 20% суммы размеров таргетных (контрольных) очагов (жизнеспособной опухоли) для mRECIST, в отличие от увеличения на 20% суммы размеров таргетных (контрольных) очагов поражения при RECIST;

2) для нетаргетных (неконтрольных) очагов критерии mRECIST определяют прогрессирование более консервативно, поскольку:

а) лимфатические узлы должны иметь короткую ось не менее 20 мм, в отличие от 15 мм для RECIST;

б) асцит и плевральный выпот не являются признаками прогрессирования, если нет цитологического подтверждения злокачественности жидкостного субстрата;

3) опухоли, появившиеся во время проводимой терапии, считают злокачественными, если их размер >1 см и они имеют характерные для ГЦК особенности контрастирования либо отмечено интервальное увеличение их размеров не менее чем на 1 см для mRECIST, в отличие от RECIST, в которых прогрессированием считают появление любой новой опухоли 1 см [34, 35]. Таким образом, критерии mRECIST можно считать более консервативным инструментом, направленным на предотвращение переоценки прогрессирования болезни [27].

Ключевым для корректного применения критериев mRECIST у пациентов с ГЦК является применение стандартизованных протоколов получения изображений при КТ или МРТ. При

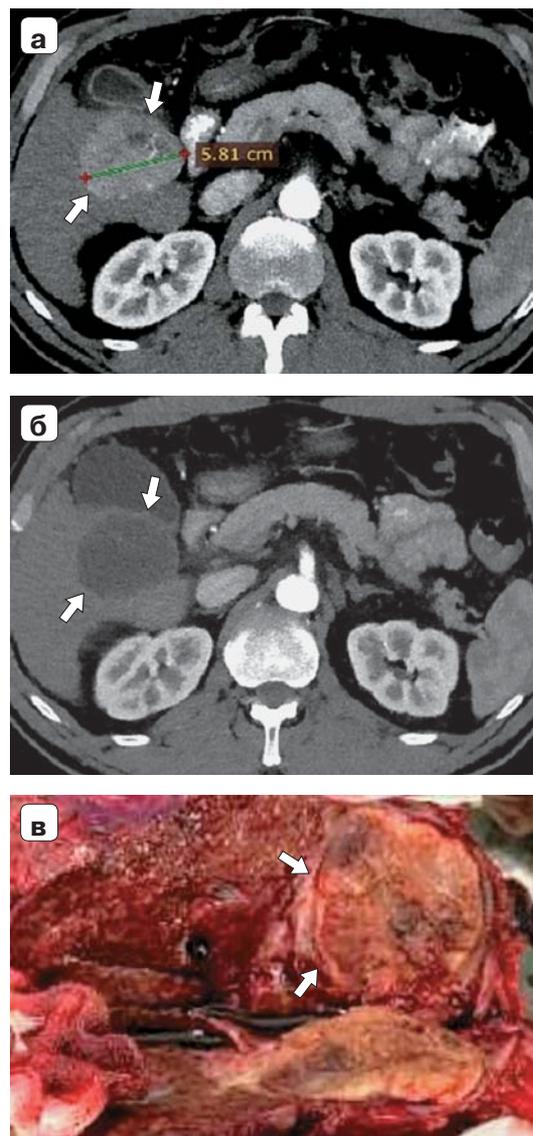


Рисунок. Гепатоцеллюлярный рак: **а** – компьютерная томограмма, артериальная фаза, первичное исследование, наибольший размер опухоли (указана стрелками) по RECIST равен наибольшему размеру жизнеспособной ткани опухоли по mRECIST (5,8 см); **б** – компьютерная томограмма, артериальная фаза, состояние после ТАХЭ, по RECIST размер опухоли не изменился (5,8 см), но по mRECIST размер жизнеспособной ткани опухоли – 0, что означает полный ответ; **в** – макрофото, при гистологическом исследовании удаленная опухоль представлена некротическими массами, полный лечебный патоморфоз ГЦР.

Figure. Hepatocellular carcinoma: **a** – Computed tomography (CT) scan, arterial phase, initial assessment, the longest diameter of the lesion (indicated by the arrows) according to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) is equal to the longest diameter of the viable tumor according to modified RECIST (mRECIST) (5.8 cm); **б** – CT scan, arterial phase, state after Transarterial chemoembolization (TACE). According to RECIST, lesion size has not changed (5.8 cm); however, according to mRECIST, the size of the viable tumor tissue is 0 (complete response); **в** – macrophotograph, histological specimen of resected tumor is represented by necrotic masses, complete therapeutic pathomorphosis of hepatocellular carcinoma.

этом не рекомендуют применять один метод вместо другого. На протяжении всего клинического исследования желательно применять один и тот же метод диагностики. При КТ исследование в нативную фазу является в ряде ситуаций полезным, но не обязательным. Напротив, при МРТ рекомендуют рассматривать интенсивность отображения опухолевых узлов в T1-протоколах, чтобы в дальнейшем характеризовать степень и особенности их контрастного усиления [34]. Применение внутривенного контрастирования является обязательным при всех исследованиях у всех пациентов, если нет медицинских противопоказаний. УЗИ (с контрастным усилением) и ПЭТ/КТ не рекомендуют для оценки опухолевого ответа [10, 24, 32].

При проведении исследований с внутривенным контрастированием очень важно выбирать время введения контрастного препарата таким образом, чтобы в артериальную фазу печеночные артериальные ветви и воротная вена были полностью контрастированы, а печеночные вены еще нет. Известно, что степень контрастирования ГЦК обычно больше в поздней артериальной фазе [34]. Отсроченная фаза, полученная через 2–5 мин после внутривенного введения контрастного препарата, может быть полезной, но она не является обязательной; ее применяют, если это принято в лечебном учреждении. Для повышения уверенности в диагностике и улучшения отображения опухолей при МРТ можно применять гепатоспецифический контрастный препарат вместо внеклеточного, дополнительно оценивая гепатобилиарную фазу, наступающую примерно через 20 мин после введения гадоксетовой кислоты.

Для корректного применения критериев mRECIST необходимы соответствующие знания и навыки, поэтому интерпретацию полученных результатов следует выполнять квалифицированному рентгенологу, имеющему специальную подготовку. В клинических исследованиях для более точной оценки эффекта лечения, обеспечения контроля качества изображений и уменьшения вариабельности получаемых результатов желательно проводить “слепую”, независимую центральную экспертизу [36–38].

При использовании критериев mRECIST рекомендуют оценивать не более 5 контрольных (таргетных) опухолей в целом (в том числе не более 2 очагов в одном органе). Остальные опухоли следует считать нетаргетными, но с обязательным их упоминанием при исходном исследовании. Таргетными (контрольными) следует считать внутripеченочные опухоли ≥ 1 см в наибольшем измерении, которые характеризуются внутриопухолевым контрастированием в артериальную фазу, — измеряют наибольший размер жизнеспособной опухоли. Таргетная внутripе-

ченочная опухоль должна иметь типичные для ГЦК семиотические признаки, а именно диффузное контрастирование в артериальную фазу и вымывание контрастного препарата в последующие фазы исследования [32, 38]. При выборе лимфатических узлов в качестве внепеченочных контрольных очагов длина короткой оси такого узла должна составлять не менее 1,5 см, за исключением лимфатических узлов в воротах печени, размер которых должен составлять ≥ 2 см.

Атипичные внутripеченочные очаги, к которым концепция жизнеспособной опухоли, согласно критериям mRECIST, не может быть применена, могут быть выбраны в качестве контрольных, только если число типичных внутripеченочных очагов недостаточно. Следует отметить, что опухоли, уже подвергавшиеся локорегионарной терапии, не оценивают по критериям mRECIST, если в них отсутствует жизнеспособная опухолевая ткань. После выбора контрольных очагов следует рассчитать исходную сумму их размеров [38].

“Общий ответ” на проводимое лечение пациентов в выбранной временной точке после исходного уровня является результатом комбинированной оценки ответа в таргетных и нетаргетных опухолях, а также зависит от появления новых опухолевых очагов. Согласно критериям mRECIST для пациентов с ГЦК полным ответом (ПО) считают исчезновение любого внутриопухолевого артериального контрастирования во всех таргетных очагах. Частичный ответ (ЧО) — это уменьшение по крайней мере на 30% наибольшего размера жизнеспособной опухоли в таргетных очагах по сравнению с исходной суммой наибольших размеров жизнеспособной опухоли в них. Прогрессирование заболевания (ПЗ) — это увеличение по крайней мере на 20% суммы наибольших размеров жизнеспособной опухоли по сравнению с наименьшей суммой размеров таргетных очагов, зарегистрированных к моменту начала лечения. Стабилизация заболевания (СЗ) — это любые ситуации, в которых не отмечено достаточного уменьшения упомянутого показателя, чтобы квалифицировать его как ЧО, и достаточного его увеличения, чтобы квалифицировать его как ПЗ.

ПО — исчезновение любого внутриопухолевого артериального контрастирования во всех типичных внутripеченочных таргетных очагах и исчезновение всех атипичных внутripеченочных и внепеченочных нетаргетных очагов, включая лимфатические узлы, регрессирующие до нормального размера. ЧО — сохранение внутриопухолевого артериального контрастирования в ≥ 1 типичных внутripеченочных нетаргетных очагах или сохранение атипичных внутripеченочных и внепеченочных нетаргетных очагов, включая лимфатические узлы, не регрессирую-

щие до нормального размера. ПЗ — явное прогрессирующее типичных нетаргетных внутрипеченочных опухолей или явное прогрессирующее атипичных внутрипеченочных и внепеченочных нетаргетных очагов.

У пациентов с опухолевым тромбозом воротной вены полное исчезновение контрастирования опухолевого тромба следует рассматривать как эквивалент ПО. Асцит или плевральный выпот, которые появляются (или прогрессируют) во время лечения, не следует рассматривать как отражение ПЗ, если измеряемая опухоль соответствует критериям ПО, ЧО или СЗ, кроме ситуаций, когда это связано с появлением или однозначным прогрессирующим перитонеальных или плевральных узелков или когда доступно цитологическое подтверждение их злокачественной природы [27, 38].

Таким образом, прошедший период времени доказал высокую значимость критериев mRECIST в оценке эффективности лечения пациентов с ранними и промежуточными стадиями ГЦК. Текущие клинические исследования в сравнении с критериями RECIST и стандартом — результатами морфологических исследований — позволят оценить актуальность обсуждаемых критериев и у пациентов с поздними стадиями ГЦК.

Участие авторов

Медведева Б.М. — сбор материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Лукьянченко А.Б. — обработка материала, редактирование.

Бредер В.В. — концепция исследования.

Authors contributions

Medvedeva B.M. — collection of material, writing text, approval of the final version of the article.

Lukiyanchenko A.B. — material processing, editing.

Breder V.V. — concept of research.

● Список литературы [References]

- Zhou M., Wang H., Zeng X., Yin P., Zhu J., Chen W., Li X., Wang L., Wang L., Liu Y., Liu J., Zhang M., Qi J., Yu S., Afshin A., Gakidou E., Glenn S., Krish V.S., Miller-Petrie M.K., Mountjoy-Venning W.C., Mullany C.E., Redford S.B., Liu H., Naghavi M., Hay I.S., Wang L., Murray C.J.L., Liang X. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 394 (10204): 1145–1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1)
- Bray F., Ferlay J., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (accessed July 9, 2019).
- International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory — cancer fact sheets. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (accessed July 9, 2019).
- European Association for the Study of the Liver. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
- Morris-Stiff G., Gomez D., de Liguori Carino N., Prasad K.R. Surgical management of hepatocellular carcinoma: is the jury still out? *Surg. Oncol.* 2009; 18 (4): 298–321. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2008.08.003>
- Imamura H., Matsuyama Y., Tanaka E., Ohkubo T., Hasegawa K., Miyagawa S., Sugawara Y., Minagawa M., Takayama T., Kawasaki S., Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J. Hepatol.* 2003; 38 (2): 200–207. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4)
- Zheng J., Chou J.F., Gönen M., Vachharajani N., Chapman W.C., Doyle M.B.M., Turcotte S., Vandenbroucke-Menu F., Lapointe R., Buettner S., Koerkamp B.G., Ijzermans J.N.M., Chan C.Y., Goh B.K.P., Teo J.Y., Kam J.H., Jeyaraj P.R., Cheow P.C., Chung A.Y.F., Chow P.K.H., Ooi L.L.P.J., Balachandran V.P., Kingham T.P., Allen P.J., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Jarnagin W.R., Lee S.Y. Prediction of hepatocellular carcinoma recurrence beyond Milan criteria after resection: validation of a clinical risk score in an international cohort. *Ann. Surg.* 2017; 266 (4): 693–701. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002360>
- Famularo S., Di Sandro S., Giani A., Lauterio A., Sandini M., De Carlis R., Buscemi V., Uggeri F., Romano F., Gianotti L., De Carlis L. Recurrence patterns after anatomic or parenchyma-sparing liver resection for hepatocarcinoma in a western population of cirrhotic patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25 (13): 3974–3981. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6730-0>
- Boland P., Wu J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: beyond sorafenib. *Chin. Clin. Oncol.* 2018; 7 (5): 50. <https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.10>
- Zhu A.X. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist.* 2006; 11 (7): 790–800. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-7-790>
- Gauthier A., Ho M. Role of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatol. Res.* 2013; 43 (2): 147–154. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.01113.x>
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.-F., Cosme de Oliveira A., Santoro A., Raoul J.-L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.-F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J., SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (4): 378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>
- Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 update. *Oncology.* 2018; 10 (11): 412. <https://doi.org/10.3390/cancers10110412>
- El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H., Meyer T., Kang Y.K., Yeo W., Chopra A., Anderson J., Dela Cruz C., Lang L., Neely J., Tang H., Dastani H.B., Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation

- and expansion trial. *Lancet*. 2017; 389 (10088): 2492–2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)
16. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M. KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (7): 940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6)
 17. Finn R.S., Ryoo B.Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y., Breder V., Edeline J., Chao Y., Ogasawara S., Yau T., Garrido M., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Ebbinghaus S.W., Chen E., Siegel A.B., Zhu A.X., Cheng A.L. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J. Clin. Oncol*. 2020; 38 (3): 193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>
 18. Zhu A.X., Galle P.R., Kudo M., Finn R.S., Yang L., Abada P., Llovet J.P. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib (REACH-2). *J. Clin. Oncol*. 2017; 34 (15_suppl): TPS4145–TPS4145. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS4145
 19. Бредер В.В., Натrusова М.В., Джаниян И.А. Терапия гепатоцеллюлярного рака: реалии и перспективы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (2): 27–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38>
Breder V.V., Natrusova M.V., Dzhanian I.A. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: reality and prospects. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2020; 25 (2): 27–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38> (In Russian)
 20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2018; 69 (1): 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
 21. Llovet J.M., Montal R., Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: role of PFS as a surrogate of survival. *J. Hepatol*. 2019; 70 (6): 1262–1277. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.028>
 22. Beaver J.A., Howie L.J., Pelosof L., Kim T., Liu J., Goldberg K.B., Sridhara R., Blumenthal G.M., Farrell A.T., Keega P., Pazdur R., Kluetz P.G. A 25-year experience of US food and drug administration accelerated approval of malignant hematology and oncology drugs and biologics. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (6): 849–856. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5618>
 23. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med*. 2017; 15 (1): 134. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0902-9>
 24. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J., Meyer T., Nault J.-C., Neumann U., Rieke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C.J., Arnold D., Martinelli E. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2018; 29 (Suppl. 4): iv238–iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>
 25. Forner A., Ayuso C., Varela M., Rimola J., Hessheimer A.J., Rodriguez de Lope C., Reig M., Bianchi L., Llovet J.M., Bruix J. Evaluation of tumour response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumours reliable? *Cancer*. 2009; 115 (3): 616–623. <https://doi.org/10.1002/cncr.24050>
 26. Lencioni R., Crocetti L., Della Pina M.C., Cioni D. Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2008; 2 (5): 697–703. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.5.697>
 27. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis*. 2010; 30 (1): 52–60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>
 28. Fournier L.S., Ammari S., Thiam R., Cuénod C.-A. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn. Interv. Imaging*. 2014; 95 (7–8): 689–703. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.05.002>
 29. Lencioni R., Llovet J.M., Han G., Tak W.Y., Yang J., Guglielmi A., Paik S.W., Reig M., Kim D.Y., Chau G.Y., Luca A., Ruiz Del Arbol L., Leberre M.A., Niu W., Nicholson K., Meinhardt G., Bruix J. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC. The SPACE trial. *J. Hepatol*. 2016; 64 (5): 1090–1098. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.012>
 30. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10064): 56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
 31. Johnson P.J., Qin S., Park J.W., Poon R.T.P., Raoul J.-L., Philip P.A., Hsu C.H., Hu T.H., Heo J., Xu J., Lu L., Chao Y., Boucher E., Han K.-H., Paik S.-W., Robles-Aviña J., Kudo M., Yan L., Sobhonslidsuk A., Komov D., Decaens T., Tak W.-Y., Jeng L.-B., Liu D., Ezzeddine R., Walters I., Cheng A.-L. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31 (28): 3517–3524. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4410>
 32. Llovet J.M., Decaens T., Raoul J.L., Boucher E., Kudo M., Chang C., Kang Y.-K., Assenat E., Lim H.-Y., Boige V., Mathurin P., Fartoux L., Lin D.-Y., Bruix J., Poon R.T., Sherman M., Blanc J.-F., Finn R.S., Tak W.-Y., Chao Y., Ezzeddine R., Liu D., Walters I., Park J.-W. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31 (28): 3509–3516. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.3009>
 33. Bruix J., Cheng A.-L., Meinhardt G., Nakajima K., De Sanctis Y., Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase 3 studies. *J. Hepatol*. 2017; 67 (5): 999–1008. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.026>
 34. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis*. 2010; 30 (1): 52–60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>
 35. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009; 45 (2): 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

36. Cerny M., Chernyak V., Olivie D., Billiard J.-S., Murphy-Lavallée J., Kielar A.Z., Elsayes K.M., Bourque L., Hooker J.C., Sirlin C.B., An Tang. LI-RADS version 2018 ancillary features at MRI. *RadioGraphics*. 2018; 38 (7): 1973–2001. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180052>
37. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical trial imaging endpoint process standards. Guidance for industry. April 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-imaging-endpoint-process-standards-guidance-industry>
38. Llovet J.M., Lencioni R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements. *J. Hepatol.* 2020; 72 (2): 288–306. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.026>

Сведения об авторах [Authors info]

Медведева Бэла Михайловна – доктор мед. наук, заведующая рентгенодиагностическим отделением НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Лукьянченко Александр Борисович – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>. E-mail: lukalex@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

Для корреспонденции *: Медведева Бэла Михайловна – 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация. Тел.: +7-903-735-24-24. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Bela M. Medvedeva – Doct. of Sci. (Med.), Head of the X-ray Diagnostic Department of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Aleksandr B. Lukiyanchenko – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the X-ray Diagnostic Department of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>. E-mail: lukalex@mail.ru

Valeriy V. Breder – Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

For correspondence *: Bela M. Medvedeva – 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. X-ray Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7-903-735-24-24. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 3.12.2021.
Received 3 December 2021.

Принята к публикации 7.12.2021.
Accepted for publication 7 December 2021.