

Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии

Д.И. ЮДИН, К.К. ЛАКТИОНОВ, К.А. САРАНЦЕВА, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА, О.И. БОРИСОВА, М.С. АРДЗИНБА

Федеральное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинических биотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (499) 324-02-03;

e-mail: lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна – к.м.н., врач-онколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-02-03, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbredere@yandex.ru

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отдела-

ния № 13 (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Борисова Ольга Игоревна** – врач-онколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-02-03, e-mail: dr_borisova@mail.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич – к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: merabii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящий момент растет число пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Вместе с этим все чаще клиницисты встречаются такой клинической феномен, как псевдопрогрессирование. Рентгенологические признаки псевдопрогрессирования отсутствуют. Каждый такой случай требует индивидуального решения.

Ключевые слова: псевдопрогрессирование, иммунотерапия, PD-1, антиPD-1/PD-L1

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Реутова Е.В., Борисова О.И., Ардзинба М.С. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. *Медицинский совет*. 2019; 10: 10-14. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pseudoprogression in patients on immunotherapy

Denis I. YUDIN, Konstantin K. LAKTIONOV, Ksenia A. SARANTSEVA, Valery V. BREDER, Elena V. REUTOVA, Olga I. BORISOVA, Merab S. ARDZINBA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Yudin Denis Ivanovich – Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Clinical Biotechnologies Department of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med), Deputy Director for Medical Work of the Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Thoracoabdominal Department (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-02-03; e-mail: lkoskos@mail.ru

Sarantseva Ksenia Andreevna – Cand. of Sci. (Med), oncologist of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-02-03; sarantsevaka@gmail.com

Breder Valery Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Thoracoabdominal Department (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbredere@yandex.ru

Reutova Elena Valeryevna – Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Surgical Department No. 13 (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Borisova Olga Igorevna – Oncologist of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-02-03; dr_borisova@mail.ru **Ardzinba Merab Sergeevich** – Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: merabii@mail.ru

Now the number of patients receiving immunotherapy with checkpoint inhibitors is growing. At the same time, clinicians increasingly encounter such a clinical phenomenon as pseudoprogression. Nowadays we have no radiological evidences of pseudoprogression. The every such case requires an individual decision.

Keywords: pseudoprogression, immunotherapy, анту-CTLA4, анту-PD-L1, anti PD-1

For citing: Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Reutova E.V., Borisova O.I., Ardzinba M.S. Pseudoprogression in patients on immunotherapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 10-14. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время наблюдается значительный рост интереса к иммунотерапии, что связано с эффективностью, прежде всего, ингибиторов контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1/анти-PD-L1 препаратов). Данные препараты применяются при лечении меланомы, рака легкого, рака почки, гепатоцеллюлярного рака; перечень нозологий в показаниях к применению постоянно расширяется. Иммунные контрольные точки являются частью естественного механизма торможения избыточного иммунного ответа. В здоровом организме этот механизм предотвращает развитие аутоиммунных реакций, а при развитии злокачественной опухоли блокирует противоопухолевую активность лимфоцитов, что позволяет опухоли ускользать из-под надзора иммунной системы. Таким образом, из-за косвенного, непрямого воздействия препаратов на опухолевую ткань требуется время для реализации ответа. Вместе с тем применение данной группы лекарственных средств может сопровождаться ложным увеличением размеров опухолевого очага за счет лимфоидной инфильтрации, которая со временем самостоятельно разрешается на фоне продолжения иммунотерапии. Данный феномен

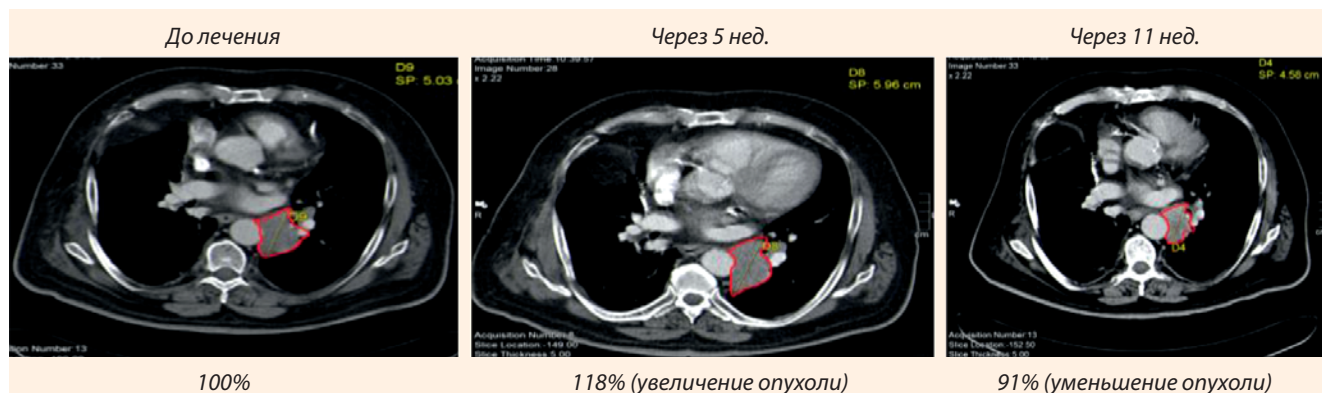
получил название «псевдопрогрессирование» и вызывает огромный интерес у клиницистов [1].

ФЕНОМЕН ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЯ

До настоящего времени для адекватной оценки эффективности проводимого лечения достаточно было использовать критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST 1.1) [2]. Но при оценке иммунотерапии по данным критериям проявились ее недостатки – часть пациентов характеризовалась необычным ответом на лечение. Так, при использовании ингибиторов контрольных точек клиническая ситуация может развиваться по пяти основным направлениям: уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; длительная стабилизация размеров опухоли с ее последующим уменьшением в размерах; увеличение имеющихся очагов с появлением новых очагов, а также два уникальных варианта: уменьшение в размерах опухоли после первоначального ее увеличения (*рис. 1*) и уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых (*рис. 2*). Именно два последних варианта развития клинической ситуации чаще всего и называют псевдопрогрессированием.

● **Рисунок 1.** Клинический случай (собственный опыт отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ)

● **Figure 1.** Clinical case (own experience of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation)



У пациента с плоскоклеточным метастатическим раком легкого отмечалось увеличение в размерах опухолевого очага через 2 курса лечения с последующим его уменьшением на фоне иммунотерапии анти-CTLA4+анти-PD-L1 препаратами.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПСЕВДО-ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

По имеющимся данным, феномен псевдопрогрессирования не является очень частым – 0,6–5% [15, 16] при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и до 8,9% при меланоме [14]. При анализе результатов лечения ингибиторами контрольных точек 160 пациентов с метастатическим НМРЛ (собственный опыт отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ) только у 4 паци-

ентов (2,5%) отмечено нетипичное прогрессирование. Некоторые из случаев псевдопрогрессирования, описанных в литературе за последние годы, представлены в *таблице 1*.

РАЗЛИЧНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Наибольшая частота атипичного отсроченного ответа (или эффекта ИТ через псевдопрогрессирование) на иммунотерапию описывается при терапии меланомы, данный

- **Рисунок 2.** Клинический случай (собственный опыт отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ)
- **Figure 2.** Clinical case (own experience of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation)



У пациента с аденокарциномой легкого, множественным метастатическим поражением обоих легких на фоне терапии анти-PD1 препаратом и уменьшения основных очагов в легких отмечено появление нового очага. При продолжении иммунотерапии отмечена положительная динамика – данный очаг уменьшился в размерах.

- **Таблица 1.** Случаи псевдопрогрессирования при солидных опухолях на фоне иммунотерапии «ингибиторами контрольных точек»
- **Table 1.** Cases of pseudoprogression in solid tumors during immunotherapy with «control point inhibitors»

Исследование	Препарат	Нозология	Случаи псевдопрогрессии	Комментарии
Brahmer et al. (2012) [9]	BMS-936559 (анти-PD-L1 препарат)	Меланома, НМРЛ, РЯ, ПКР	4/135 пациентов	Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов
Topalian et al. (2012) [10]	Ниволумаб	НМРЛ НМРЛ, меланома, ПКР	1/76 пациентов 8/236 пациентов	Рост контрольных очагов с последующим частичным ответом Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов
Topalian et al. (2014) [11]	Ниволумаб	Меланома	4/107 пациентов	Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов или рост базовых очагов с дальнейшим их уменьшением
Wolchok et al. (2013) [12]	Ниволумаб + ипилимуаб	Меланома	4/52 пациента	Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов или рост базовых очагов с дальнейшим их уменьшением
Hodi et al. (2014) [13]	Пембролизумаб	Меланома	51/411 пациентов 6/411 пациентов	Прогрессирование по критериям RECIST и объективный ответ по irRC Атипичный отсроченный ответ
Wolchok et al. (2015) [14]	Пембролизумаб	Меланома	29/655 пациентов	Атипичный отсроченный ответ
Nishino et al. (2017) [15]	Ниволумаб/пембролизумаб	НМРЛ	1/160 пациентов	Атипичный отсроченный ответ, расцененный как псевдопрогрессия
Gettinger et al. (2015) [16]	Ниволумаб	НМРЛ	6/129 пациентов	Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов или рост базовых очагов с дальнейшим их уменьшением

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; РЯ – рак яичника; ПКР – почечноклеточный рак

факт может объясняться как биологическими особенностями опухоли, так и наибольшим числом наблюдений иммунотерапии среди других солидных новообразований [9–20]. Именно в ответ на необходимость оценки эффективности ипилилумаба у пациентов с диссеминированной меланомой в клинических протоколах и появились критерии оценки ответа на иммунотерапию (Immune-Related Response Criteria – IrRC), в которых было предложено изменить отношение к новым очагам и росту базовых очагов [3–5]. Позднее эта система оценки была внедрена в другие исследования в области иммунотерапии при различных злокачественных опухолях и эволюционировала в IrRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [6], immune RECIST [7] и immune-modified RECIST [8]. Принципиальным моментом для всех предложенных систем оценки и принятия решения о наличии прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии является рекомендация по продолжению лечения до повторного рентгенологического подтверждения факта прогрессирования. Также критически важными оказываются субъективная клиническая оценка врачом вероятной пользы от продолжения иммунотерапии, отсутствие значимого ухудшения общего состояния пациента. Эти отличия в критериях оценки эффективности лечения RECIST 1.1, актуальных для таргетной и химиотерапии, и iRECIST, более подходящей для оценки иммунотерапии, рассмотрены в *таблице 2*.

ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПО НЕИЗМЕРИМЫМ ОЧАГАМ

Еще одним феноменом, появившимся с внедрением в клиническую практику иммунотерапии, являются иммуноопосредованные нежелательные явления. В некоторых случаях развитие иммуноопосредованного нежелательного явления может быть интерпретировано врачом как прогрессирование заболевания. Так, в литературе встречаются единичные клинические наблюдения о появлении на фоне иммунотерапии плеврита, асцита, перикардита, опухолевый характер которых впоследствии не подтверждается. Sweis et al. сообщают о клиническом наблюдении

пациента, у которого был диагностирован асцит на фоне иммунотерапии рака мочевого пузыря, который изначально трактовался как прогрессирование заболевания, однако цитологическое исследование удаленной жидкости после лапароцентеза не выявило клеток рака [18]. Kolla et al. сообщают о 2 случаях псевдопрогрессирования в виде плеврита и перикардита у больных мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого на фоне иммунотерапии ниволумабом [19]. Аналогичный клинический случай из нашей практики представлен на *рисунке 3*.

На наш взгляд, именно морфологическое исследование в данных ситуациях может помочь принять верное решение относительно дальнейшей тактики лечения в подобных случаях. Отсутствие опухолевых клеток либо выраженный патоморфоз, инфильтрация ткани цитотоксическими лимфоцитами (CD8+) могут послужить значимым аргументом в выборе адекватной тактики лечения в сложной клинической ситуации.

Клиническое значение атипичного прогрессирования состоит в том, что для небольшого числа пациентов, получающих иммунотерапию (от 0,5% до 9%), необходимо продолжать эффективное лечение, несмотря на рентгенологические находки. Рентгенологически провести дифференциальный диагноз между истинным и ложным прогрессированием на фоне иммунотерапии не представляется возможным. Из-за малого числа наблюдений остаются неясными вопросы о частоте псевдопрогрессии для конкретного препарата, корреляции с общей выживаемостью и иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Эти вопросы нуждаются в дополнительном анализе по мере увеличения числа пациентов, получающих иммунотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение иммунотерапии в настоящее время дает надежду если не на выздоровление, то на длительный контроль у пациентов с метастатическим опухолевым процессом. Особый механизм реализации противоопухолевого эффекта требует от клинициста большей внима-

- **Таблица 2.** Сравнение системы оценки эффективности лечения RECIST 1.1 и iRECIST
- **Table 2.** Comparison of the RECIST 1.1 and iRECIST treatment effectiveness evaluation system

	RECIST 1.1	iRECIST
Определение измеримых и неизмеримых очагов; число таргетных очагов	Измеримые очаги более 10 мм (лимфоузлы более 15 мм); максимум 5 таргетных очагов (2 на орган); другие – нетаргетные (для лимфоузлов более 10 мм по короткой оси)	Отличий от RECIST 1.1 нет; однако новые очаги оцениваются по RECIST 1.1, а записываются отдельно и не суммируются с базовыми показателями
Полный ответ, частичный ответ или стабилизация	Невозможно зарегистрировать прогрессирование перед объективным ответом	Неподтвержденное прогрессирование возможно (1 или более раз) перед объективным ответом
Новые очаги	Прогрессирование, измерения не требуются	Прогрессирование требует подтверждения; подтвержденное прогрессирование – это появление новых очагов, рост уже зарегистрированных
Подтверждение прогрессирования	Не требуется	Требуется (через 4–8 нед.)
Оценка клинического статуса	Не требуется	Отсутствие клинических проявлений прогрессирования влияет на принятие решения о продолжении иммунотерапии после неподтвержденного прогрессирования

- **Рисунок 3.** Клинический случай (собственный опыт отделения химиотерапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ)
 ● **Figure 3.** Clinical case (own experience of the Department of Chemotherapy No.1 of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation)

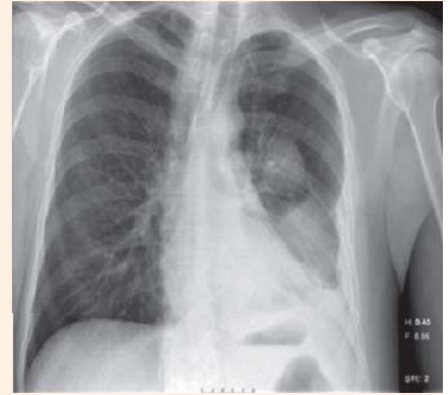
4 нед. после 1-го курса иммунотерапии.
 Дренаживание, материал направлен на дополнительные исследования, проведен 2-й курс иммунотерапии (подозревало прогрессирование)



1 нед. после 2-го курса иммунотерапии.
 Назначены глюкокортикоиды



2 нед. после 2-го курса иммунотерапии.
 Регрессия плеврита на фоне глюкокортикоидов



У пациента с метастатической аденокарциномой, небольшим левосторонним метастатическим плевритом (доказанным цитологически), на фоне терапии анти-CTLA4+анти-PD-L1 препаратами отмечено выраженное нарастание левостороннего плеврита, заподозрено прогрессирование по нетаргетным, неизмеряемым очагам. При дренажировании плевральной полости удалено более 1,5 л жидкости. До подтверждения прогрессирования решено продолжить иммунотерапию. Однако при цитологическом исследовании жидкости из плевральной полости не выявлено опухолевых клеток, определялись элементы воспаления, единичные клетки мезотелия. Уровни иммуноглобулинов IgM и IgG в сыворотке крови и плевральном выпоте, определяемые иммуноферментным анализом, а также содержание циркулирующих иммунных комплексов в плеврите значительно превышали референсные значения. Быстрое накопление жидкости в плевральной полости сохранялось. Но на фоне терапии глюкокортикоидами данное нежелательное явление полностью разрешилось.

тельности при оценке эффективности проводимой иммунотерапии. Основываясь только на рентгенологических данных, невозможно дифференцировать псевдо- и истинное прогрессирование опухолевого процесса. У пациентов с отсутствием клинических признаков прогресси-

вания заболевания возможно продолжение иммунотерапии. Выполнение инвазивной диагностики, ребиопсии с изучением морфологического материала может помочь принять верное решение.



Поступила/Received 20.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chiu V.L., Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 1;33(31):3541-3.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009 Januar;45(2):228-47.
- Wolchok J.D., Hoos A., Bohnsack O. et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23) December 1, 2009.
- Nishino M., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? *J Immunother Cancer.* 2014; 2: 17. doi:10.1186/2051-1426-2-17.
- Nishino M. et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res.* 2013 Jul 15;19(14):3936-43.
- Nishino M., Ramaiya N.H., Chambers E.S. et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients. *J Immunother Cancer.* 2016;4:84.
- Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18:e143-52.
- Hodi F., Ballinger M., Lyons B. et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018;36:850-858.
- Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455-2465
- Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-2454.
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32:1020-1030.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122-133.
- Hodi F.S., Ribas A., Daud A. et al. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl 15s);32. abstr 3006.
- Wolchok J.D., Hamid O., Ribas A. Atypical patterns of response in patients (pts) with metastatic melanoma treated with pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2015;33(15 supplement):3000. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3000.
- Nishino M., Dahlberg S., Adeni A. et al. Tumor Response Dynamics of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with PD-1 Inhibitors: Imaging Markers for Treatment Outcome. *Clin Cancer Res.* 2017 October 1;23(19). doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1434.
- Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L., Spigel D.R., Antonia S.J., Rizvi N.A. et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33: 2004-12.
- Grierson P., Crites D., Ruzinova M. et al. Distinct Clinical and Magnetic Resonance Features of Metastatic Hepatocellular Carcinoma Treated With Pembrolizumab: A Case Report of Late Response After Pseudoprogression. *Hepatology Communications.* 2018;2:148-151.
- Sweis R., Zha Y. et al. Pseudoprogression manifesting as recurrent ascites with anti-PD-1 immunotherapy in urothelial bladder cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2018;6:24. doi: 10.1186/s40425-018-0334-x.
- Kolla B.C., Patel M.R. Recurrent pleural effusions and cardiac tamponade as possible manifestations of pseudoprogression associated with nivolumab therapy – a report of two cases. *J Immunother Cancer.* 2016;4:80.