

Response Criteria for Clinical Trials of Cancer Immunotherapy: iRECIST

면역 항암제 임상시험을 위한 종양 반응 평가 가이드라인: iRECIST

이경진^{1,2*}, 허지미^{3*}, 김경원^{1,2}, 이정현², 이고은², 박계진^{1,2}, 서종현^{1,2}, 박성호^{1,2}

¹서울아산병원 영상의학과

²서울아산병원 임상시험센터 Asan Image Metrics

³아주대병원 영상의학과

면역항암제의 시대가 열리면서 점점 더 많은 면역항암제 임상시험이 수행되고 있다. 면역항암제의 다기관 임상시험에서 국제적으로 표준화된 영상 종양 반응 평가를 위해 2017년에 RECIST Working Group이 iRECIST의 가이드라인을 발표했다. iRECIST는 RECIST 1.1을 기반으로 하고 있으나, RECIST 1.1보다 일부 용어와 평가기준들이 추가되어 종양 반응 평가의 표준화에 기여할 것으로 기대되나, 실제 수행하기는 까다로워졌다. 본 글에서는 iRECIST의 주요 내용을 소개하고 특히 RECIST 1.1과 달라진 점을 집중적으로 고찰하고자 한다.

서론

종양 치료에 대한 반응을 정의하기 위해서는 검증되고 일관된 기준이 중요하다. 이를 위해 2000년도에 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 그룹이 대규모 자료 검증 후, 1981 세계보건기구 (WHO) 반응 평가 기준을 단순화하여 RECIST 기준을 발표하였고, 2009년에 RECIST는 상위 버전 (RECIST 1.1)으로 개선되어 종양 반응 평가의 표준으로 널리 사용되고 있다 (1).

면역조절약제 (immune modulators)는 새로운 항암 치료법의 가장 중요한 부류 중 하나로 세포독성T-림프구 항원-4, 프로그램 된 세포사멸 수용체-1, 프로그램 된 세포사멸 수용체-1 결합물 [Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), programmed cell death receptor-1 (PD-1), and programmed death ligand-1 (PD-L1)]과 같

은 경로들이 가장 집중적으로 연구되었다 (2, 3). 2011년 ipilimumab이 미국 FDA의 품목허가를 받은 이후 여러 약물들이 흑색종, 폐암, 방광암, 신장암 및 두경부암 치료에 대해 품목허가를 받아 진료에 활용되고 있다 (4-9).

연구자들은 흑색종에 대한 면역 기반 치료법의 초기 임상 시험에서 가짜 진행 (pseudoprogression)이라고 불리는 독특한 종양 반응 패턴을 기술하였다. 일부 환자의 경우, RECIST 1.1과 같은 전통적인 반응 기준에 의하면 질병 진행 (disease progression) 기준에 부합한 영상조건이 보인 후에 종양이 감소하는 지연성 반응이 나타났다 (10-12). 이러한 가짜 진행 현상은 종양 내에서 면역반응에 의한 면역세포 침윤과 염증이 기인하며, 면역 항암제의 약효를 영상으로 평가하는데 혼선을 초래할 수 있다.

이러한 문제점을 해결하기 위해 2009년에는 표적 병변에 대해 이차원적 측정을 기본으로 하는 WHO 기준에 근거한 수정된 반응 평가 기준인 Immune-related response criteria (irRC)가 제안되었다 (13). 2013년도에는 RECIST를 기반으로 하여 일차원적인 측정을 이용하는 수정된 평가기준이 발표되었고, 이는 각 임상시험에서 일부 수정되어 사용되었으며 명칭도 각기 달라 revised irRC, irRECIST, 또는 immune-modified RECIST 등으로 사용되었다 (14). 이러한 변형된 면역 항암제 종양 반응 평가기

* These authors equally contribute to this work as co-first authors.

교신저자: 김경원, MD, PhD

05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 영상의학과

Tel: +82-2-3010-4377

Fax: +82-2-476-4719

E-mail: kyungwon_kim@amc.seoul.kr

준은 조금씩 서로 달리 적용되었고, FDA 등의 규제 기관 으로부터 일차 또는 이차 유용성 평가 변수 (primary or secondary efficacy endpoints)로 인정받지 못하고 탐색 적 평가 변수 (exploratory endpoint)로 활용되었다.

이에 다양한 면역 항암제 임상 시험에서 공통적으로 적용 가능한 표준화된 국제기준의 필요성이 대두되었고, 2017년에 RECIST Working Group에 의해 iRECIST가 발표되었다 (15). 이러한 iRECIST는 RECIST 1.1에 기반하기 때문에 공통점이 많아 RECIST 1.1과 함께 평가하기에 용이하나, RECIST 1.1과 다른 차이점에 대해서 숙지가 필요하다.

용 어

iRECIST는 RECIST 1.1을 기반으로 하며, RECIST 1.1와 구별하기 위해 면역 (immune)을 뜻하는 "i" 라는 접두어를 RECIST 1.1 용어에 덧붙여 사용한다. 예를 들어 RECIST 1.1 반응 기준의 용어와 구분하기 위하여 다음과 같이 면역 완전 반응 (immune complete response, iCR), 면역 부분 반응 (immune partial response, iPR), 면역 안정 질병 (immune stable disease, iSD), 면역 비 확정 질병 진행 (immune unconfirmed progressive disease, iUPD) 및 면역 확정 질병 진행 (immune confirmed progressive disease, iCPD)이라고 표현한다 (15).

iRECIST에서는 각 영상촬영 시점 (Timepoint, TP)의 반응이 중요하게 다루어져 용어 정의가 필요하다. 약물투여 전 영상촬영 시점 (Baseline)은 시작 시점 또는 기저 시점이라고 부르고, 약물 투여 후에는 영상촬영을 위해 방문한 시점 뒤에 숫자를 1부터 순서대로 증가시키면서 다음과 같이 붙여 표기한다. 예를 들어 방문 시점1, 방문 시점2, 방문 시점3 등으로 표기하고 영어 약자로는 TP1, TP2, TP3

등으로 표기한다. 또한 종양의 범위가 가장 작아지는 시점을 최저 시점 (nadir)이라고 표기한다.

종양 병변의 정의

iRECIST에서 측정 가능 병변 (measurable lesion) 및 측정 불가능 병변 (non-measurable lesion)의 기준은 RECIST 1.1과 동일한 기준을 사용한다. 측정 가능 병변은 고형 종양의 경우 장경 10 mm 이상일 경우 정의하고, 림프절인 경우 단경 15 mm 이상인 경우로 정의한다.

측정 불가능한 종양 병변은 실제로 측정이 불가능한 병변 및 크기가 작은 병변을 포함한다. 실제로 측정이 불가능한 병변의 예시로는 연수막 전이, 복수, 흉막 삼출, 심낭 삼출, 염증성 유방 질병, 피부 또는 폐의 림프관성 전이, 복막 전이, 뼈 전이 병변 등이 있다. 크기가 작은 병변은 고형 종양인 경우 장경 10 mm 미만이고, 림프절인 경우 단경이 10 이상 및 15 mm 미만인 경우를 일컫는다.

iRECIST에서 표적 병변 (target lesion)과 비표적 병변 (non-target lesion)을 선정하는 방법도 RECIST 1.1과 동일하게 활용된다. 표적 병변의 경우 시작시점에서 측정 가능 병변이 있는 경우 관련된 모든 장기를 대표하는 최대 5개 병변을 (각 기관 별 최대 2개 병변) 표적 병변으로 설정한다. 그 이상의 병변이 있을 경우에는 측정 가능 병변도 비표적 병변으로 설정한다. 예를 들어 간에 4개의 측정 가능 병변이 있을 경우 2개는 표적 병변으로 설정하고 나머지 2개는 비표적 병변으로 설정한다. 만약 한 기관에서 비표적 병변이 다수인 경우 각각의 병변을 모두 기록하기보다는 통칭해서 기록가능하다 (예, '다발성 림프절 전이 병변' 또는 '다발성 간 전이 병변'). 측정 불가능 병변들은 모두 비표적 병변으로 설정한다.

표 1. RECIST 1.1에 비해 iRECIST에서 달라진 주요 항목

항목	iRECIST	RECIST 1.1
RECIST 1.1 기준의 질병 진행 후 타임 포인트 평가 (Time point response after RECIST 1.1 progression)	신설	없음
질병 진행의 확정 (Confirmation of progression)	iUPD 판정 후 4-8주 추적 CT스캔에서 확인하여 iCPD 확정	없음
새로운 병변의 평가 방법 (Management of new lesions)	New lesion target과 new lesion non-target으로 구별하여 기록하고 측정	New lesion (기록만 하고 측정은 안함)
독립적 눈가림 판독 및 중앙 영상 데이터 수집 (Independent blinded review and central collection of scans)	권장사항	선택사항
환자의 임상적 상태를 고려 (Consideration of clinical status)	임상적 상태가 치료 지속 여부 결정에 중요	없음

iRECIST 종양 반응 평가 기준

객관적인 종양 반응을 평가하는데 사용된 원리는 RECIST 1.1에서 크게 변경되지 않았지만, iRECIST에서 주된 변화는 질병 진행의 확정이 복잡해지고 까다로워졌다 는 점이다. iRECIST에서는 대부분의 RECIST 1.1 권장 사항, 즉, 완전 반응, 부분 반응, 안정 질병 및 질병 진행의 정의를 포함하여 림프절의 측정 방법, 너무 작아서 측정 할 수 없는 병변, 분할되거나 합병되는 병변 등에 대한 처리 방법에 대해서는 변경된 사항은 없다. 각각의 방문 시점의 종양 반응은 표적 병변, 비표적 병변 및 새로운 병변의 평가를 기반으로 한다. 표 1에 iRECIST에서 변경된 주요 내용을 요약 정리 하였다.

표적 병변 평가

iRECIST에서는 표적 병변의 평가를 위해 표 2에서 기술된 기준을 적용한다. iCR, iPR, iSD의 경우 RECIST 1.1 과 거의 동일하다. iUPD의 경우 RECIST 1.1 원칙을 기반으로 iUPD를 정의하므로, 표적 병변의 종양크기합이 최저 시점 (nadir)과 비교 시 최소 20% 증가와 더불어 최소 5 mm의 절대적 증가를 보여야 iUPD로 표기할 수 있다. 단, iUPD는 질병 진행을 확정한 단계는 아니고, 4-8주 후 시행하는 CT에서 iCPD의 기준이 충족되지 않으면 iUPD로 유지되거나 iSD, iPR, iCR로 변경될 수 있다. 즉, iUPD에서 종양 크기 또는 범위의 변화가 없으면 시점 반응 평가 (timepoint response)는 다시 iUPD가 된다. 때에 따라서는 다음 평가들에서 iCPD 판정이 계속 안 나고 여러 차례 iUPD로 남아있을 수도 있다. 만약, 기저 시점과 비교하여 종양 수축이 발생하면 작아진 정도에 따라 iCR, iPR 또는

iSD으로 재 판정될 수 있고, 이런 경우 향후 종양반응평가의 기준이 되는 범위 (bar)가 재설정된다.

iCPD의 경우 일단 iUPD가 된 표적 병변이 추가적으로 증가함에 의해 확정되며, 구체적으로 다음 기준을 만족할 때 확정할 수 있다. 그림 1에 구체적인 예시가 기술되어 있다.

- iUPD 판정이 처음 내려진 병변들의 크기합이 적어도 5 mm 이상 증가한 경우
- iUPD 판정 기준을 충족시키지 못한 병변들이 커져서 최저시점 보다 20% 이상 증가하고 5 mm 이상 증가한 경우
- iUPD 판정 시 발견된 새로운 표적 병변이 증가하거나 추가적인 새로운 병변이 생길 경우

비표적 병변 평가

iRECIST에서는 비표적 병변의 평가는 표적 병변과 유사한 원리를 따른다. 즉, iCR은 모든 비표적 병변의 소실 시 판정되고, non-iCR/non-iPD는 하나 이상의 비 목표 병변이 유지되면서 iCR과 iPD 범주에 속하지 않는 경우에 판정된다. iUPD는 기존의 비표적 병변들이 누가 봐도 명백하게 진행 (equivocal progression) 할 경우 판정한다. 비 표적 병변들이 iCPD 기준을 충족시키지 않는 한 iUPD로 여러 번 지정될 수 있다.

비표적 병변에서도 iCPD 판정 기준은 iUPD로 판정된 병변들이 4-8주 후 추적 CT에서 더욱 증가했을 경우이다.

새로운 병변 평가

iUPD 기준을 충족시키는 새로운 병변이 발견되고 환자가 임상적으로 안정적이라면 치료를 계속해야 한다.

표 2. iRECIST의 표적 병변과 비표적 병변의 평가 기준

종양반응	평가 기준
면역 완전 반응 (iCR)	모든 표적 병변의 소실. 병리학적 림프절의 경우 단경이 10 mm미만으로 감소되어야 함.
면역 부분 반응 (iPR)	기저 시점과 비교시 표적 병변의 종양 크기 합 (Sum of Measures)이 최소 30% 이상 감소.
면역 안정 반응 (iSD)	기저 시점과 비교시 표적 병변의 종양 크기 합 (Sum of Measures)이 -30% 에서 + 20% 범위의 크기 변화. 즉, 부분 반응으로 판단하기에는 충분하지 않은 크기 감소 또는 질병 진행으로 판단하기에는 부족한 크기 증가.
면역 비 확정 질병 진행 (iUPD)	표적 병변의 종양크기합이 최저 시점 (nadir)와 비교 시 최소 20% 증가와 더불어 최소 5 mm의 절대적 증가 시 iUPD로 진단. iUPD에서 종양 크기/범위의 변화가 없거나 유의하지 않을 경우 시점 반응 (timepoint response)은 다시 iUPD가 된다.
면역 확정 질병 진행 (iCPD)	iUPD 판정이 처음 내려진 병변들의 크기 합이 적어도 5 mm 이상 증가한 경우 iUPD 판정 기준을 충족시키지 못한 병변들이 커져서 최저 시점 보다 20% 이상 증가하고 5 mm 이상 증가한 경우

새로운 병변은 RECIST 1.1 원칙에 따라 측정 가능한 병변 (new lesion target)과 측정 불가능 병변 (new lesion non-target)으로 평가하고 분류한다. 5개의 병변 (장기 당 2개 이하)을 측정하여 새로운 표적 병변 (new lesion target)으로 분류하고 종양크기합을 계산하지만, 기준 시점 (baseline)에서 포함시킨 원래의 표적 병변의 측정 합계에 포함되어서는 안된다.

새로운 표적 병변 (new lesion target)과 새로운 비표적 병변 (new lesion non-target) 모두 iUPD 또는 iCPD로 평가될 수 있다. iUPD 후 4-8주에 시행된 영상 평가에서 추가 병변이 확인되거나 iUPD에서 새로운 병변의 크기가

추가로 증가하면 (새로운 표적 병변에서 측정값의 합 증가 ≥ 5 mm, 새로운 비표적 병변의 증가), 새로운 병변 범주에서 진행성 질환이 확정 (iCPD) 된다.

상기 기술된 표적 병변, 비표적 병변, 새로운 병변의 변화를 모두 고려한 최종적인 종양 반응 평가 결과는 표 3에 정리된 기준대로 판정 되어야 한다.

iUPD 및 iCPD 판정 이후 지속된 치료

초기 RECIST 1.1에 의한 질병 진행 (즉, iUPD)이 있어도 치료를 허용하는 임상 시험에 대해서 다음 4주 이후 시행

표 3. 종양 반응 평가 결과 기준

방문 시점 영상에서 각 병변의 반응들의 조합	이전 영상에서 iUPD로 판정되지 않은 경우의 반응 평가	이전 영상에서 iUPD로 판정받은 경우에 반응 평가
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iCR 비표적 병변: iCR 새로운 병변: 없음 	<ul style="list-style-type: none"> iCR 	<ul style="list-style-type: none"> iCR
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iCR 비표적 병변: non-iCR/non-iUPD 새로운 병변: 없음 	<ul style="list-style-type: none"> iPR 	<ul style="list-style-type: none"> iPR
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iPR 비표적 병변: non-iCR/non-iUPD 새로운 병변: 없음 	<ul style="list-style-type: none"> iPR 	<ul style="list-style-type: none"> iPR
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iSD 비표적 병변: non-iCR/non-iUPD 새로운 병변: 없음 	<ul style="list-style-type: none"> iSD 	<ul style="list-style-type: none"> iSD
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iUPD인데 이전과 변화없거나 약간 감소 비표적 병변: iUPD인데 이전과 변화없거나 약간 감소 새로운 병변: 있음 	<ul style="list-style-type: none"> 해당 없음 	<ul style="list-style-type: none"> 새로운 병변들이 이전 영상부터 있던 경우, 크기 또는 수가 증가 (새로운 표적 병변의 합이 ≥ 5 mm 또는 새로운 비표적 병변의 범위수 증가)하면 iCPD로 확정 새로운 병변들이 이전 영상부터 있었고 크기나 수의 변화가 없으면 iUPD로 유지
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iSD, iPR, iCR 비표적 병변: iUPD 새로운 병변: 없음 	<ul style="list-style-type: none"> iUPD 	<ul style="list-style-type: none"> 비표적 질병의 크기가 더욱 증가 (RECIST 1.1 기준으로 unequivocal progression에 부합할 필요 없음)하면 iCPD로 확정. 그렇지 않으면 iUPD로 유지
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iUPD 비표적 병변: non-iCR/non-iUPD, iCR 새로운 병변: 없음 	<ul style="list-style-type: none"> iUPD 	<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변 측정 합이 ≥ 5 mm 이상 증가시 iCPD로 확정. 그렇지 않으면 iUPD로 남음
<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변: iUPD 비표적 병변: iUPD 새로운 병변: 있음 	<ul style="list-style-type: none"> iUPD 	<ul style="list-style-type: none"> 표적 병변 측정 합이 ≥ 5 mm 이상 증가하거나, 비표적 질병의 크기가 더욱 증가하거나, 새로운 병변의 크기가 수가 증가하면 iCPD로 확정. 그렇지 않으면 iUPD로 유지.

될 영상평가까지 임상적으로 안정된 환자들에 대해서만 치료를 지속하길 권고한다. 단, 다음 영상 평가는 환자가 구조 요법 (salvage therapy)에 적합하게 유지 될 수 있도록 8주 이내에 시행되어야 한다. 치료의 지속 또는 중단에 관한 모든 결정은 환자와 담당 의료인이 해야 하며, iRECIST는 면역항암제의 임상 시험에서 자료의 수집과 분석에 대한 가이드라인을 제시할 뿐이다.

임상적 안정성 (clinical stability)은 수행도 (performance status)의 악화가 없고, 질병 진행으로 인한 통증, 호흡곤란 등의 증상의 악화도 없으며, 진통제, 방사선요법 또는 다른 완화 치료와 같은 추가적인 치료가 필요 없는 경우이다. iUPD 이면서 임상적으로 안정하지 않은 환자는 증례보고양식에서 임상적으로 안정하지 않은 것으로 표기되어야 한다.

확정을 위한 검사 (confirmatory scan)로 iCPD가 확진되었지만, 연구자 또는 환자가 계속 면역항암제로 치료하기 원한다면 영상 추적 검사와 임상 자료 수집은 지속되어야 한다. 즉, 환자가 iCPD 후에 임상시험계획서 대로 치료를 계속한다면 프로토콜 치료가 중단 될 때까지 동일한 계획된 일정으로 평가를 계속해야 한다.

또한, iCPD 확진으로 인해 면역 항암제 치료가 중단된 환자의 경우에도 다른 전신/국소 치료를 시작하기 전까지 영상 질병 평가 및 임상 자료 수집을 유지하는 것이 좋다.

영상 종양 반응평가의 시점과 지표들

일반적으로 면역항암제 임상시험에서는 6-12주 마다 추적 영상 평가를 시행하나, 각 임상시험의 목적과 방법에 따라 얼마든지 달라질 수 있다. 영상은 기본적으로 흉부/복부/골반부 CT를 시행하지만, 병변의 위치에 따라 두경부 영상, 골스캔, PET 스캔 등을 같이 시행할 수 있다.

모든 임상 시험에서 영상 촬영을 위한 방문 시점과 반응 평가는 임상시험계획서에 작성된 일정표 대로 이루어져야 한다. 대부분은 일정 간격 (예시, 8주 마다 영상평가)을 두고 이루어지나, 임상시험에 따라 iUPD 또는 iCR/iPR 판정이 내려진 경우 예정보다 빠른 확정을 위한 검사 (confirmatory scan)를 시행할 수도 있다. 자세한 수행기준은 사전에 임상시험계획서에 구체적으로 기술이 되어 있어야 한다.

일반적으로 iUPD판정이 내려진 경우 확정을 위한 재평가는 판정이 내려진 검사로부터 4주 후, 8주 이내 (4-8주)에 시행하며, 이후 영상검사 시점은 원래 계획된 대로 지속된다 (예를 들어, 치료 시작 후 8, 16, 24주에 영상검사가 계획되어 있고 8주째에 iUPD가 판정되면 이를 확인하기 위해 12주에 영상검사를 하고 iCPD가 확정되지 않으면 다

음 검사는 계획대로 16, 24주에 시행함). 이러한 영상촬영 시점은 임상시험 목적과 계획에 따라 각기 다르게 적용할 수 있다.

만약 iCPD가 확정되었을 경우 공식적인 질병 진행 날짜 (Date of progression 또는 Date of PD)는 iCPD 확정에 기여한 iUPD가 처음 발생한 날짜 (Date of iUPD)이다. 환자가 여러 이유에 의해 iCPD가 확정되지 못하고 iUPD 상태로 임상시험을 중지하거나 종료되는 경우에도 질병 진행 날짜는 iUPD가 처음 발생한 날짜로 간주한다. 이러한 경우 iCPD 확정을 위한 검사를 하지 못한 이유 (예시, 사망, 검사거부, 임상적 상황 악화, 오류)를 반드시 기록으로 남겨야 한다. 이러한 질병 진행 날짜는 무진행 생존율 (Progression-free survival)을 계산하는데 활용된다.

무작위 비교시험이 아닌 항암제 임상시험의 경우 RECIST 1.1과 iRECIST 사용시 객관적 반응 (CR/PR 또는 iCR/iPR) 판정이 내려진 경우 4주이상의 시간 경과 후에 이를 확정하기 위한 검사 (response confirmatory scan)를 권장하고 있다. 반면, 무작위 비교시험의 경우에는 반응 확정을 위한 검사는 하지 않아도 된다. 이는 항암제 임상시험의 주요 지표 중에 객관적 반응률 (Objective Response Rate) 및 가장 좋았던 최적반응 (Best Overall Response)을 산출 시 정확도를 높이기 위한 조치이다. 반응지속시간 (Duration of Response)은 객관적 반응 기준이 처음 충족되는 방문시점부터 질병 진행 날짜까지 이다.

이제까지 논의된 영상촬영시점과 지표들은 임상시험의 목적과 방법에 따라 달라질 수 있다. 가장 기본적으로 통계 결과를 위해 우선적으로 활용할 평가기준을 RECIST 1.1과 iRECIST 중 어떤 것으로 할지 결정해야 하는데, 일반적으로 3상 임상시험의 경우 RECIST 1.1을 우선적인 평가기준으로 활용한다. 반면, 초기 임상시험의 경우 iRECIST를 우선적인 평가기준으로 활용한다. 반면에 면역항암제 치료를 지속할지 중지할지에 대한 평가기준은 대부분 iRECIST를 사용하는 것이 좋다.

결 론

바야흐로 면역항암제의 시대가 열리면서 매우 많은 면역항암제 임상시험이 수행되고 있다. 면역항암제의 다기관 임상시험에서 국제적으로 표준화된 영상 종양 반응 평가를 위해 2017년 RECIST Working Group에 의해 발간된 iRECIST는 앞으로 널리 활용될 것으로 기대된다.

Acknowledgement

본 연구는 한국연구재단 중견연구지원사업 (No. 2017R1A2B3011475)의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-1920
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008;224:166-182
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:12293-12297
- Tarhini AA. Tremelimumab: a review of development to date in solid tumors. *Immunotherapy* 2013;5:215-229
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-7420
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19:3936-3943
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-e152

Abstract

In the era of immunotherapy for cancer treatment, the number of clinical trials for cancer immunotherapeutic agents has been rapidly increasing. In 2017, the RECIST Working Group released a consensus guideline "iRECIST" for internationally standardized response assessment in multicenter trial. The iRECIST was developed based on RECIST 1.1, additionally introducing new terminologies and criteria. Accordingly, iRECIST is good for standardized response assessments but also requires cautions to follow. In this article, we reviewed the overall items of iRECIST, especially focusing on the updated items in iRECIST.

Index terms: Immunotherapy; Tumor response assessment; Clinical Trials; Guidelines