

Valoración mediante iRECIST de la respuesta al tratamiento con anti-PD-1 en tumores del síndrome de Lynch.

Jesús Hurtado del Pino, Blanca Siles Zubía, M^ª Helena Alcaraz Montoya, Enrique Trujillano Palomeque, María de la Paz Gomez Molinero, M^ª Paula García Rodríguez, Ana Cepeda Vázquez, Macarena Sánchez Carpintero de la Vega, Belén Moreno Muñoz.

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera , Cádiz.

Objetivo docente

- Estudiar los criterios iRECIST y su aplicación práctica a la evaluación de tumores.
- Conocer la respuesta de inmunoterapia en tumores de la esfera Lynch y su valoración radiológica.

Revisión del tema

iRECIST

La variada respuesta de los tumores a la inmunoterapia hace necesario emplear una guía de consenso que ayude a valorar de forma objetiva la respuesta de la enfermedad al tratamiento, para ello se emplean los criterios iRECIST que nacen de la necesidad de ampliar el RECIST 1.1 dado el comportamiento atípico en ocasiones de la inmunoterapia, sin embargo no viene a sustituirlo. Esta guía ayuda por lo tanto a medir y describir los cambios objetivos del tumor en ensayos clínicos donde se emplee inmunoterapia.

	RECIST 1.1	irRC	iRECIST
Complete Response	Disappearance of all target lesions or lymph nodes <10 mm in the short axis	Disappearance of all target lesions or lymph nodes in 2 consecutive observations not less than 4 weeks apart	Disappearance of all target lesions or lymph nodes <10 mm in the short axis
Partial Response	>30% decrease in tumor size or $\geq 15\%$ decrease in tumor attenuation at CT, no new lesions	$\geq 50\%$ decrease in tumor burden compared with baseline in 2 observations at least 4 weeks apart	>30% decrease in tumor size or $\geq 15\%$ decrease in tumor attenuation at CT, no new lesions
Progressive Disease	>20% increase of SPD of target lesions with an absolute increase of ≥ 5 mm, new lesions	$\geq 25\%$ increase of SLD compared with nadir (at any single time point) in 2 consecutive observations at least 4 weeks apart	Differentiation between iUPD and iCPD (see below), iUPD can result in PR or CR
Stable Disease	None of the above	None of the above	None of the above
New Lesions	Results in PD	Results in PD that has to be confirmed in 2 observations at least 4 weeks apart	Results in iUPD and consequently in iCPD if additional new lesions appear or an increase of size of new lesions (>5 mm for SLD or any increase of non-target lesions)
Confirmation of PD	Not required (unless equivocal)	Required	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Not included in assessment	Clinical stability is considered in whether treatment is continued after iUPD

Imagen 1. Comparación entre las normas estándar propuestas por el RECIST 1.1, y las normas adaptadas a la valoración de la respuesta tras el uso de inmunoterapia (irRC e iRECIST). Beer L, Hochmair M, Prosch H. Pitfalls in the radiological response assessment of immunotherapy. Memo. 2018;11(2):138-143. doi: 10.1007/s12254-018-0389-x. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29983829; PMCID: PMC6006274.

El iRECIST emplea terminología que pueda diferenciar su valoración frente al RECIST 1.1, incluyendo el prefijo “i”:

iCR, respuesta completa. Desaparición de todas las lesiones y de las adenopatías patológicas, en dos estudios consecutivos (separados 4 semanas)

iPR, respuesta parcial. Disminución del 30% o más del sumatorio de las lesiones dianas, sin que haya nuevas lesiones ni progresión de las lesiones no diana (en dos estudios consecutivos, 4 semanas)

iUPD, progresión de la enfermedad no confirmada

iCPD, progresión de la enfermedad confirmada, en segundo control a las 4 semanas, visualizando un aumento > 25% de la carga tumoral o aparición de nuevas lesiones medibles.

iSD, enfermedad estable. No respuesta parcial ni progresión de la enfermedad.

En el estudio basal deben estar identificadas las lesiones diana, no diana y calcular la carga tumoral global que es el sumatorio de los diámetros de las lesiones diana según el RECIST 1.1, recogiendo el resto de lesiones no diana también como parte del registro cualitativo.

Un crecimiento tumoral en el primer control tras inicio de inmunoterapia debe categorizarse en un principio como iUPD, para reevaluar de nuevo en el próximo control (entre 4 a 8 semanas más tarde), pudiendo sólo entonces confirmar la iCPD si aumenta el tamaño de la lesión (> 5 mm del sumatorio total del tamaño de la lesión). También puede confirmarse el iCPD si aparecen nuevas lesiones o aumentan de tamaño lesiones no diana que permanecían estables en el control previo.

Para las lesiones diana, podemos categorizar como iCR, iPR o iSD dentro de la progresión no confirmada. Debemos conocer que podemos asignar múltiples veces iUPD en los distintos controles hasta que no se alcance la categoría iCPD.

El método más disponible y reproducible en la actualidad para la medición de lesiones y valorar la respuesta tumoral es la tomografía computerizada (TC), siendo la resonancia magnética (RM) también un método válido. El seguimiento de la respuesta se recomienda realizarlo cada 6 a 12 semanas, dependiendo también del régimen de tratamiento y de seguimiento en consulta.

La aplicación de los criterios iRECIST se recomienda reservarlos en la actualidad para los ensayos clínicos dadas las diferencias de recursos entre hospitales, diversidad de escenarios y complejidad de la práctica clínica diaria.

Patrones de respuesta inmuno-específicos

Una de las principales claves que contempla el iRECIST es la pseudoprogresión, conocida como un aumento del tamaño tumoral tras el inicio del tratamiento con inmunoterapia seguido de una buena respuesta o incluso completa, por lo que no se debe valorar como progresión real. Esto es el resultado del reclutamiento/infiltración por células inflamatorias (predominio de células T) que producen un aumento transitorio del tamaño de las lesiones diana o no diana, o incluso haciendo detectables lesiones que no se apreciaban en el estudio de

imagen diagnóstico, sin que ello suponga una verdadera proliferación tumoral.

Salvo que se confirme la progresión de la enfermedad, la interrupción del tratamiento no es conveniente. Se estima que la pseudoprogresión ocurre en menos del 10% de los casos independientemente del tipo de tumor, por lo que ante un aumento tumoral lo más probable a valorar es una progresión real. Otras respuestas mucho más atípicas son la hiperprogresión y la respuesta disociada.

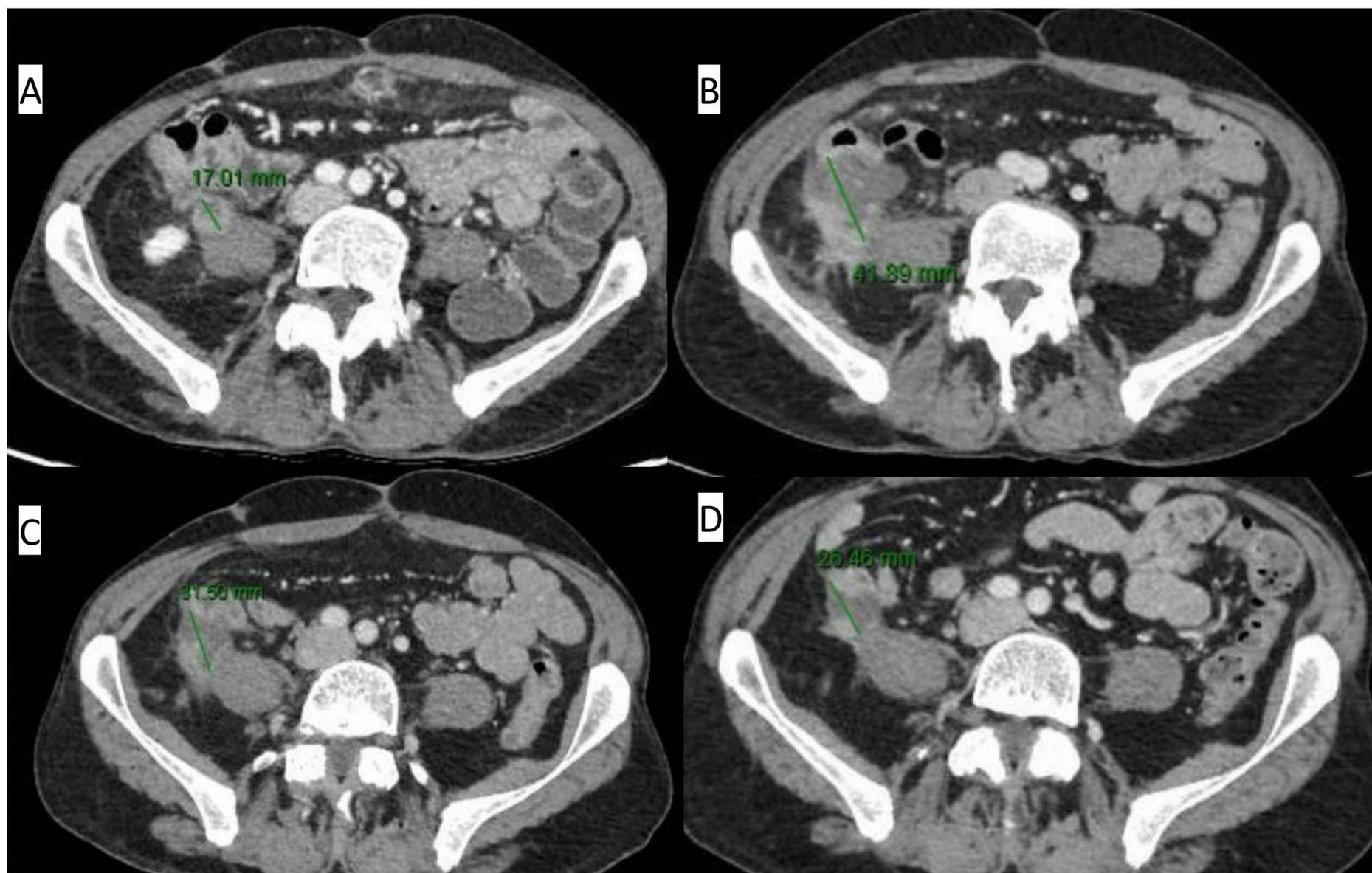


Imagen 2. A. Paciente con cáncer de colon derecho intervenido, con alta inestabilidad de microsatélites (diagnóstico de síndrome de Lynch), que presenta implante adyacente a ciego y que infiltra el músculo psoas derecho. B. Aparente progresión por crecimiento del implante tras el inicio de inmunoterapia con pembrolizumab como primera línea de enfermedad avanzada, informando como probable progresión, si bien se recomienda control en 2 meses. C. Disminución de la lesión metastásica tras repetir control a las 7 semanas, sugiriendo pseudoprogresión secundaria a inicio de inmunoterapia. D. Reevaluación a los 5 meses desde primer estudio que mostraba la pseudoprogresión, donde se continúa viendo una disminución progresiva de su tamaño.

La hiperprogresión se trata de una aceleración brusca, en llamarada, de la velocidad de crecimiento tumoral desencadenada por la inmunoterapia, que se asocia a menor tasa de supervivencia, habitualmente indica mal pronóstico. Esta respuesta cabe destacar que no guarda relación con la carga tumoral inicial. Se ha estudiado la relación con el incremento en sangre periférica de un subgrupo de linfocitos T CD4, por lo que está en estudio la posibilidad de detectarlo de forma precoz o incluso prevenirlo.

La respuesta disociada por su parte, consiste en la respuesta dispar de las lesiones tumorales de un paciente, apareciendo progresión de unas y respuesta en otras. Suele aparecer en los primeros meses tras la inmunoterapia. Estos pacientes presentan un relativo beneficio clínico frente a la progresión, si bien, menor que en el caso de la pseudoprogresión.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutación o epimutaciones en los genes reparadores de ADN: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Se asocia a altos niveles de MSI (inestabilidad de microsatélites) que conlleva esta pérdida de expresión de proteínas reparadoras.

Es la causa hereditaria más importante de carcinoma colorrectal (predominio derecho), así como incrementa el riesgo de desarrollar a edades tempranas un amplio espectro de entidades englobadas en “la esfera Lynch” (endometrio, ovario, estómago, pelvis renal y uréter, intestino delgado, hepatobiliar, páncreas...).

La terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico con anti-PD-1 (Pembrolizumab) ha sido aprobada como tratamiento de primera y segunda línea para tumores avanzados. Este fármaco se dirige hacia unas proteínas de las células inmunitarias llamadas PD-1, las cuales son las responsables de reprimir la respuesta inmune tras la unión con el ligando en las células tumorales. El anti-PD1, al evitar esta unión, permite al sistema inmunitario reconocer y atacar a las células tumorales.

Pembrolizumab está aprobado en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatélites alta o deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos, cuando el paciente no es candidato a cirugía o tratamiento loco-regional. Del mismo modo también está aprobado en el tratamiento del cáncer urotelial avanzado independientemente de la MSI, aunque no haya en la actualidad información clara sobre la tasa de respuesta en estos pacientes. Se ha demostrado que la presencia de MSI se asocia a una mejor respuesta al tratamiento en la neoplasia urotelial.

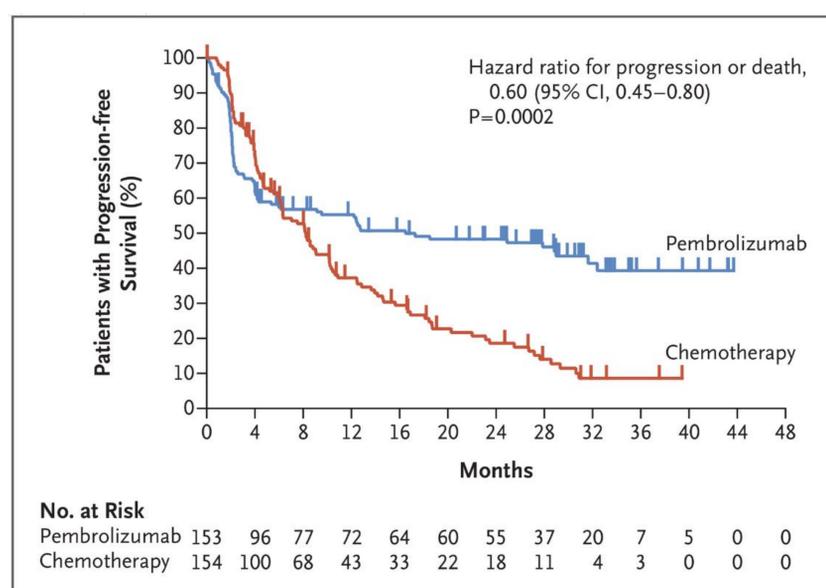


Table 2. Antitumor Activity in the Intention-to-Treat Population.

Variable	Pembrolizumab (N=153)	Chemotherapy (N=154)
Overall response*		
No. of patients	67	51
% (95% CI)	43.8 (35.8 to 52.0)	33.1 (25.8 to 41.1)
Best response — no. (%)†		
Complete response	17 (11.1)	6 (3.9)
Partial response	50 (32.7)	45 (29.2)
Stable disease	32 (20.9)	65 (42.2)
Progressive disease	45 (29.4)	19 (12.3)
Could not be evaluated or no assessment made‡	9 (5.9)	19 (12.3)
Median time to response (range) — mo	2.2 (1.8 to 18.8)	2.1 (1.7 to 24.9)
Median duration of response (range) — mo§	NR (2.3+ to 41.4+)	10.6 (2.8 to 37.5+)
Response duration of ≥24 months — %¶	82.6	35.3

* Overall response was defined as a confirmed complete response or partial response. The denominators for the percentages are patients in the intention-to-treat population, which included all patients who underwent randomization. Patients who could not be evaluated, who had no assessment available, or who did not start either therapy (11 patients in the chemotherapy group) were not excluded from this analysis.

† Percentages may not total 100 because of rounding.

‡ This category includes patients for whom no postbaseline imaging was performed.

§ The Kaplan–Meier method for censored data was used to calculate duration. A plus sign indicates no progressive disease by the time of the last assessment. NR denotes not reached.

Imagen 3. Gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de colon metastásico e inestabilidad de microsatélites, que han sido tratados con quimioterapia vs. inmunoterapia (pembrolizumab). La gráfica muestra como el tratamiento inmunoterápico es superior a la quimioterapia, siendo estadísticamente significativo $p=0,0117$. **Imagen 4.** La respuesta completa o parcial tras el tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab) comparado con la quimioterapia convencional es mayor, 43% (IC 95% 35,8-52) frente al 33,1% (IC 95% 25,8- 41,1). De estos pacientes con respuesta completa o parcial a los 24 meses, el 83% del grupo con inmunoterapia mostró respuesta mantenida frente al 35% en el grupo con quimioterapia. André, T., Shiu, K.-K., Kim, T. W., Jensen, B. V., Jensen, L. H., Punt, C., Smith, D., Garcia-Carbonero, R., Benavides, M., Gibbs, P., de la Fouchardiere, C., Rivera, F., Elez, E., Bendell, J., Le, D. T., Yoshino, T., Van Cutsem, E., Yang, P., Farooqui, M. Z. H., ... Diaz, L. A., Jr. (2020). Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 383(23), 2207–2218. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2017699>

En la valoración radiológica de la respuesta tumoral tras el empleo de inmunoterapia como los anti-PD1, es importante conocer el perfil genético dada la buena respuesta que se ha demostrado ante inestabilidad de microsatélites, así como tener en cuenta la probabilidad de pseudoprogresión y contemplar esperar a un segundo control a las 4-8 semanas antes de categorizar como progresión de la enfermedad y antes de plantear cambios en el manejo terapéutico.

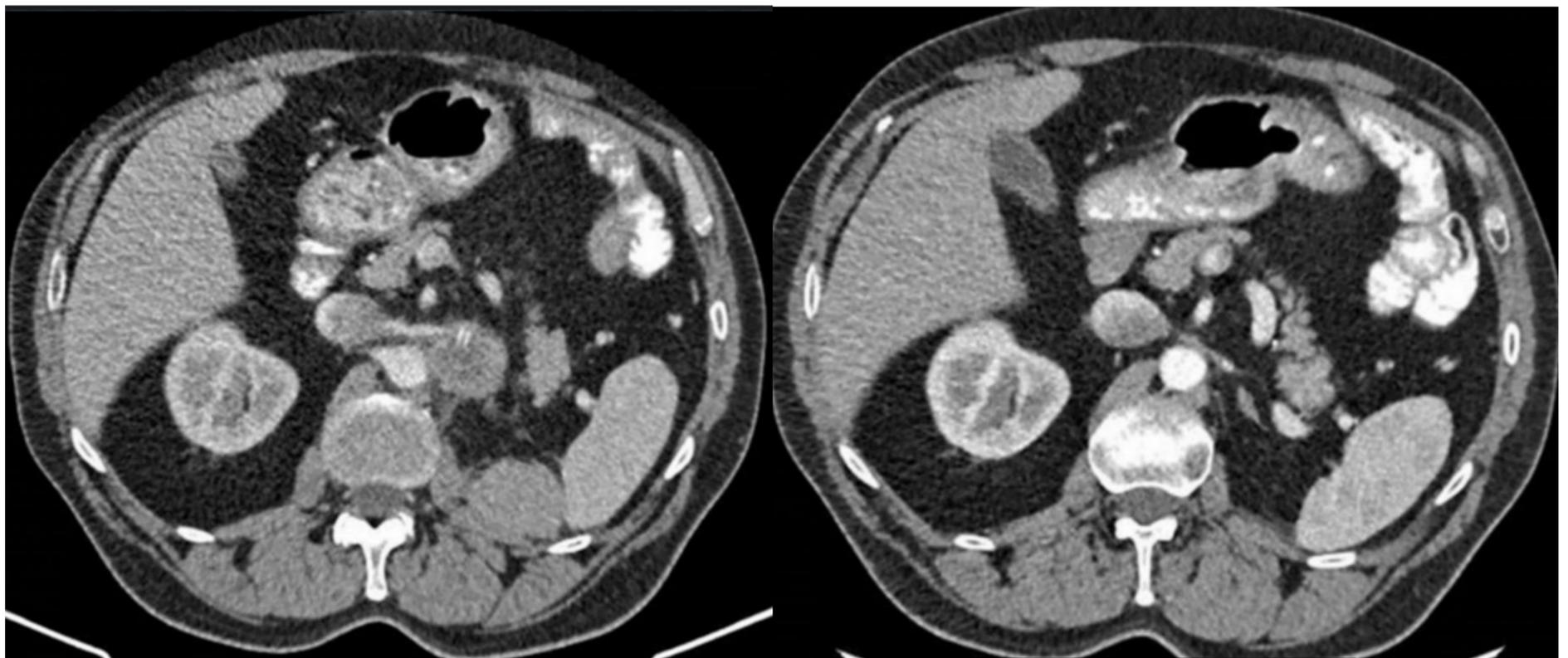


Imagen 5. Paciente con carcinoma urotelial de pelvis renal avanzando con implantes intraabdominales, con muestra alta inestabilidad de microsatélites, con diagnóstico de síndrome de Lynch. Tras inicio de inmunoterapia con pembrolizumab, a los 2 meses se visualiza una respuesta parcial casi completa de la lesión metastásica conocida.

CONCLUSIÓN

La inmunoterapia es el mayor avance de tratamiento de cada vez mayor número de cáncer. La valoración de la respuesta al tratamiento debe hacerse siguiendo criterios RECIST 1.1 si bien las particularidades de la inmunoterapia se recogen en el iRECIST por lo que deben aplicarse de forma conjunta.

No contemplar la posibilidad de pseudoprogresión tras la inmunoterapia puede derivar en un mayor riesgo para el paciente y mayor coste ya que supondría cambio de línea de tratamiento por la “falta” de respuesta. En su lugar, deben aplicarse los criterios iRECIST, y reevaluar en 4 a 8 semanas desde que se identifica el crecimiento tumoral para poder certificar si realmente nos encontramos con una iCPD.

El uso de inmunoterapia para las neoplasias de la esfera Lynch con estabilidad de microsatélites, y estadio avanzado, muestra buenos resultado frente a la quimioterapia convencional, estando en estudio su papel en los diferentes escenarios dentro de este contexto.