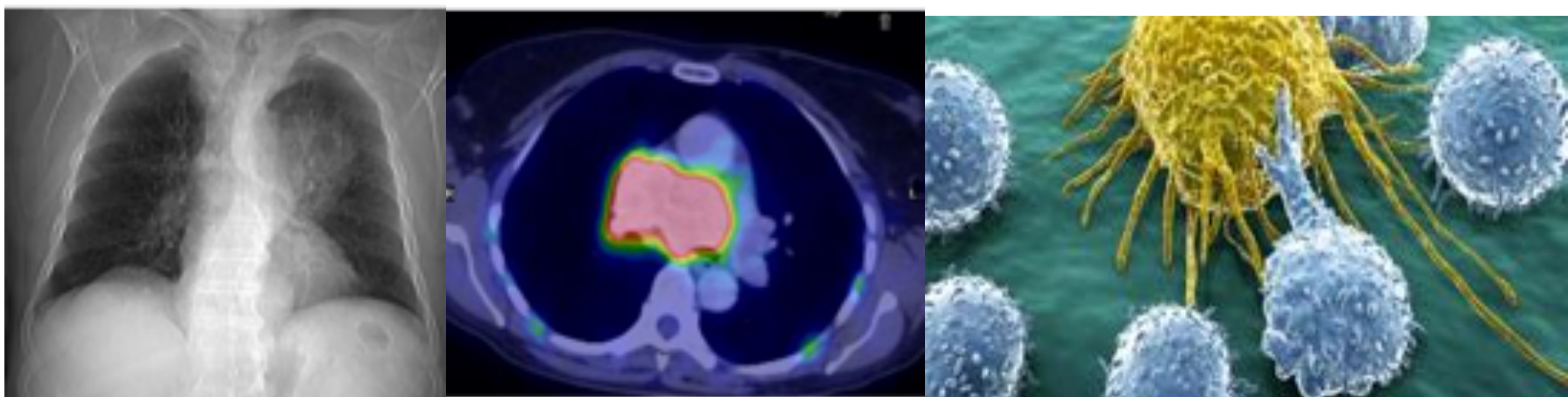


Importancia de la imagen en la valoración de la respuesta al tratamiento con inmunoterapia del cáncer de pulmón



**Luis Gorospe Sarasúa¹, Nicolás Almeida Aróstegui¹,
Eduardo Pacios Blanco², Ana María Ayala Carbonero¹,
Almudena Ureña Vacas¹, Sofía Ventura Díaz¹**

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

²Hospital Universitario de La Princesa, Madrid



Objetivos docentes:

- Revisar la importancia creciente de las técnicas de imagen en la valoración de respuesta al tratamiento con inmunoterapia (IT) de los pacientes con cáncer de pulmón (CP), haciendo hincapié en:
 1. los nuevos criterios específicos de respuesta con IT
 2. las respuestas radiológicas atípicas (pseudoprogresión, respuestas disociadas, hiperprogresión)
 3. las principales manifestaciones radiológicas torácicas de los eventos adversos asociados a la IT (reacciones sarcoideas, toxicidades pulmonares...)

Criterios de respuesta:

- En las últimas décadas se han descrito varios criterios radiológicos de respuesta (CRR) a diferentes tratamientos oncológicos, como los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST por sus siglas en inglés) o los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Estos CRR “convencionales” se basan en tratamientos citotóxicos de quimioterapia y asumen que un aumento del tamaño de una lesión tumoral implica, invariablemente, una progresión de la enfermedad
- La aparición de la IT ha puesto de manifiesto algunas limitaciones de los criterios convencionales (RECIST, WHO), los cuales pueden no detectar patrones de respuesta atípicos (como la pseudoprogresión o la respuesta disociada). En la próxima diapositiva repasaremos los CRR con IT descritos en los últimos años, los cuales comparten aspectos comunes (como la evaluación de lesiones diana y no diana en los estudios basales). La respuesta global se obtiene tras cuantificar el cambio en el tamaño de las lesiones diana, estimar el cambio en las lesiones no diana, y documentar la aparición de lesiones nuevas (NL). A su vez, la respuesta global se categoriza en cuatro grupos (respuesta completa [CR por sus siglas en inglés], respuesta parcial [PR], progresión de enfermedad [PD], y enfermedad estable [SD]). Las diferencias entre los CRR con IT residen, básicamente, en la forma de medir las lesiones medibles (mediciones uni- o bidimensionales según se inspiren en los criterios RECIST o WHO, respectivamente), en la consideración de las NL (particularmente las no medibles) para definir PD, y en la incorporación o no de las NL a la carga tumoral basal (Tabla 1)

Criterios de respuesta:

- **RECIST 1.1:** Esta versión introducida en 2009 simplificó la valoración de la respuesta al tratamiento con respecto a la versión previa (RECIST 1.0), al tiempo que describía mejor la valoración de las adenopatías e incorporaba técnicas de imagen metabólicas como la PET. Son los CRR más utilizados en la valoración de respuesta al tratamiento de los tumores sólidos, y continúan siendo los únicos validados y aceptados por las principales agencias reguladoras
- **irRC (*immune-related response criteria*):** Se introdujeron en 2009 y su principal aportación consistió en la incorporación de lesiones medibles de nueva aparición a las lesiones basales en un concepto denominado “carga tumoral total”. Otra diferencia con respecto a los CRR convencionales es que cualquier PD debe confirmarse en un plazo mínimo de 4 semanas. Entre las limitaciones de irRC destacan: 1) su inspiración en los criterios WHO, que impiden su comparación con los criterios RECIST al utilizar mediciones bidimensionales; 2) una menor información de la enfermedad adenopática; 3) una posible sobreestimación de la eficacia del tratamiento al no tener en cuenta lesiones nuevas no medibles
- **irRECIST 1.1 (*immune-related RECIST*):** Desarrollados en 2014 con la intención de alinear los criterios irRC con los RECIST 1.1, simplificaron la valoración de respuesta al tratamiento con IT y permitieron su comparación con ensayos que utilizaban criterios RECIST (mediciones unidimensionales). En los criterios irRECIST, las lesiones nuevas medibles se suman a las basales en un concepto denominado “carga tumoral medida total”. Al igual que con los criterios irRC, cualquier PD debe confirmarse radiológicamente en un plazo mínimo de 4 semanas
- **iRECIST (*immune RECIST*):** Introducidos en 2017, surgieron del consenso entre el grupo de trabajo RECIST, la industria farmacéutica y las agencias reguladoras, con la intención de estandarizar y validar CRR con IT. Suponen una guía de consenso que asegura un diseño y recogida de datos consistentes y que permite un análisis comparado de los EC basados en IT. Los postulados de iRECIST son similares a los RECIST 1.1 o irRECIST, pero las lesiones nuevas se registran de forma separada (no se incorporan a las basales). Un concepto clave es el de “progresión no confirmada” o iUPD (*immune unconfirmed progressive disease*), categoría que recibe la primera constatación de PD y que debe confirmarse en un plazo de 4-8 semanas
- **imRECIST (*immune-modified RECIST*):** Descritos en 2018 e inspirados en los principios de los criterios irRC, suponen una modificación de RECIST 1.1. Las lesiones nuevas medibles se incorporan a las lesiones diana basales (a diferencia de iRECIST). Los imRECIST relacionan los patrones de respuesta o progresión con la supervivencia global mediante criterios indirectos de valoración

Criterios de respuesta:

Tabla 1. Comparación de los diferentes criterios radiológicos de respuesta

	RECIST 1.1	irRC	irRECIST	iRECIST	imRECIST
Número de lesiones diana	Dos por órgano (5 en total)	Cinco por órgano (hasta 10 lesiones viscerales y 5 cutáneas)	Dos por órgano (5 en total)	Dos por órgano (5 en total)	Dos por órgano (5 en total)
Tamaño medible y dimensión	Lesiones de órganos sólidos: 10 mm (eje mayor). Adenopatías: 15 mm (eje menor). Unidimensional	Lesiones de órganos sólidos: $\geq 5 \times 5$ mm Unidimensional Bidimensional	Lesiones de órganos sólidos: 10 mm (eje mayor). Adenopatías: 15 mm (eje menor). Unidimensional	Lesiones de órganos sólidos: 10 mm (eje mayor). Adenopatías: 15 mm (eje menor). Unidimensional	Lesiones de órganos sólidos: 10 mm (eje mayor). Adenopatías: 15 mm (eje menor). Unidimensional
Carga tumoral	SDM de las lesiones diana	Suma de los productos de los dos diámetros mayores (perpendiculares entre sí) de las lesiones diana.	SDM de las lesiones diana	SDM de las lesiones diana	SDM de las lesiones diana
Lesiones no medibles	1. Lesiones no medibles no seleccionadas como lesiones diana. 2. Enfermedad no medible, incluyendo lesiones demasiado pequeñas (<10 mm para lesiones de órganos sólidos o <15 mm para adenopatías). 3. Otras lesiones difíciles de medir de una manera reproducible*	No definidas. Las lesiones no diana incluyen la linfangitis carcinomatosa, la afectación cutánea del cáncer de mama y las masas abdominales palpables pero no medibles.	Como en RECIST 1.1	Como en RECIST 1.1	Como en RECIST 1.1
Aparición de lesiones nuevas	La aparición de lesiones nuevas medibles implica PD. La progresión inequívoca de lesiones nuevas no medibles implica PD.	La aparición de lesiones nuevas no implica necesariamente PD, y se incorporan a la carga tumoral total. La aparición de lesiones nuevas no medibles no implica progresión pero impide alcanzar CR.	La aparición de lesiones nuevas no implica necesariamente PD, y se incorporan a la carga tumoral medida total.	La aparición de lesiones nuevas medibles se valoran según RECIST 1.1 pero se registran de forma separada y no se incluyen en la SDM de las lesiones diana basales. La aparición de lesiones nuevas medibles se define como progresión no confirmada ("iUPD"); dicha progresión se confirma ("iCPD") sólo si aparecen nuevas lesiones adicionales en estudios subsiguientes o si se demuestra un aumento del tamaño de las lesiones nuevas previas (≥ 5 mm para la suma de lesiones nuevas diana o cualquier aumento de las lesiones nuevas no diana). La aparición de lesiones nuevas no medibles se registran pero no se incluyen en la carga tumoral; implican iUPD. Para confirmar la progresión debe demostrarse un aumento en el tamaño o en el número de dichas lesiones en el plazo de 4-8 semanas)	La aparición de lesiones nuevas medibles no implica necesariamente PD, y se incorporan a la carga tumoral total. La aparición de lesiones nuevas no medibles no implica progresión pero impide alcanzar CR.

Criterios de respuesta:

Tabla 1. Comparación de los diferentes criterios radiológicos de respuesta (continuación)

	RECIST 1.1	irRC	irRECIST	iRECIST	imRECIST
Valoración de respuesta	<u>CR</u> : Resolución completa de las lesiones (las adenopatías deben tener un diámetro [eje corto] <10 mm).	<u>CR</u> (irCR): Desaparición completa de todas las lesiones (la cual debe confirmarse ≥ 4 semanas desde la primera constatación de desaparición).	<u>CR</u> (irCR): Desaparición completa de todas las lesiones (medibles y no medibles); las adenopatías deben tener un diámetro [eje corto] <10 mm. La confirmación no es obligatoria.	<u>CR</u> (iCR): Resolución completa de todas las lesiones (confirmadas ≥ 4 semanas).	<u>CR</u> : Desaparición completa de todas las lesiones (la cual debe confirmarse ≥ 4 semanas desde la primera constatación de desaparición).
	<u>PR</u> : disminución $\geq 30\%$ en la carga tumoral.	<u>PR</u> (irPR): disminución de la carga tumoral $\geq 50\%$ con respecto al estudio basal (la cual debe confirmarse ≥ 4 semanas desde su primera constatación).	<u>PR</u> (irPR): disminución $\geq 30\%$ de la carga tumoral medida total con respecto al estudio basal. Las lesiones no diana se consideran irNN (ni respuesta completa [irCR] ni progresión [irPD]). Las lesiones nuevas no medibles no deben reflejar progresión inequívoca.	<u>PR</u> (iPR): Disminución $\geq 30\%$ de la carga tumoral con respecto al estudio basal (en ausencia de lesiones de nueva aparición o de progresión de lesiones no diana).	<u>PR</u> : Disminución $\geq 30\%$ de la carga tumoral con respecto al estudio basal (en ausencia de lesiones de nueva aparición o de progresión de lesiones no diana).
	<u>SD</u> : No cumple criterios de CR, PR ni PD.	<u>SD</u> (irSD): No cumple criterios de irCR o irPR, en ausencia de irPD.	<u>SD</u> (irSD): No cumple criterios de irCR o irPR, en ausencia de irPD.	<u>SD</u> (iSD): No cumple criterios de PR o PD en ausencia de lesiones nuevas o de progresión de lesiones no diana.	<u>SD</u> : No cumple criterios de PR o PD en ausencia de lesiones nuevas o de progresión de lesiones no diana.
	<u>PD</u> : Definida como un aumento $\geq 20\%$ en la SDM (siempre y cuando ese incremento absoluto sea ≥ 5 mm) con respecto al nadir (mejor respuesta); progresión inequívoca de las lesiones no diana; y/o aparición de lesiones nuevas. No se requiere confirmación de la PD, y la situación clínica del paciente no se tiene en cuenta.	<u>PD</u> (irPD): Definida únicamente a partir de la enfermedad medible. La progresión no se confirma si se alcanza (más allá de las 4 semanas desde la constatación de PD) un status de "no progresión". La PD se alcanza cuando la suma de los productos de los 2 diámetros mayores perpendiculares entre sí sea $\geq 25\%$ (con respecto al estudio basal/nadir).	<u>PD</u> (irPD): Definida como un aumento $\geq 20\%$ (con un incremento absoluto ≥ 5 mm) de la carga tumoral medida total con respecto al nadir (o irPD por lesiones no diana o por aparición de lesiones nuevas no medibles). Se recomienda la confirmación de PD al menos 4 semanas después de la primera constatación de irPD.	<u>PD</u> <u>iUPD</u> : Aumento $\geq 20\%$ de la carga tumoral (respecto al nadir), progresión de lesiones no diana, o aparición de lesiones nuevas. El status de iUPD requiere ser confirmado mediante la constatación de un incremento adicional del tamaño (o del número de lesiones nuevas) en la categoría de lesión en la que se detectó inicialmente progresión (lesiones diana o no diana) o mediante la progresión (según RECIST 1.1) en las categorías de lesión que no habían cumplido previamente criterios de progresión (según RECIST 1.1). La progresión se confirma en la categoría de "lesión diana" si en el siguiente control radiológico tras alcanzar el status de iUPD (4-8 semanas después) se confirma un incremento adicional en la suma de las medidas de la enfermedad diana (desde la consecución de iUPD, siempre y cuando este incremento adicional sea, en términos absolutos, de al menos 5 mm). La situación clínica del paciente se tiene en cuenta a la hora de decidir continuar o no con el tratamiento una vez se alcanza el status de iUPD. <u>iCPD</u> : La progresión de enfermedad se confirma (iCPD) si en el control radiológico subsiguiente (realizado 4-8 semanas después de iUPD) se constatan lesiones nuevas adicionales, un aumento progresivo del tamaño de lesiones nuevas detectadas previamente (un aumento de la suma de los diámetros de lesiones diana nuevas de al menos 5 mm o cualquier incremento en las lesiones nuevas no diana), o un aumento progresivo de lesiones diana o no diana pre-existentes desde iUPD.	<u>PD</u> : Definida únicamente a partir de la enfermedad medible. La progresión no se confirma si se alcanza (más allá de las 4 semanas desde la constatación de PD) un status de "no progresión". La PD se alcanza cuando la SDM (RECIST) sea $\geq 20\%$ (con respecto al estudio basal/nadir).

Criterios de respuesta:

Tabla 1. Abreviaturas: **SDM**, suma de diámetros máximos; **PD**, progresión de enfermedad (*progressive disease*); **SD**, enfermedad estable (*stable disease*); **CR**, respuesta completa (*complete response*); **PR**, respuesta parcial (*partial response*); **irPD**, progresión de enfermedad relacionada con la inmunidad (*immune-related progressive disease*); **irSD**, enfermedad estable relacionada con la inmunidad (*immune-related stable disease*); **irCR**, respuesta completa relacionada con la inmunidad (*immune-related complete response*); **irPR**, respuesta parcial relacionada con la inmunidad (*immune-related partial response*); **irNN**, ni respuesta completa (irCR) ni progresión (irPD) (*non-irCR and non-irPD*); **iUPD**, progresión de enfermedad no confirmada (*immune unconfirmed progressive disease*); **iCPD**, progresión de enfermedad confirmada (*immune confirmed progressive disease*); **iPR**, respuesta parcial inmune (*immune partial response*); **iCR**, respuesta completa inmune (*immune complete response*); **iSD**, enfermedad estable inmune (*immune stable disease*).

* Metástasis óseas y leptomeníngicas, derrame pleural o pericárdico malignos, ascitis maligna, linfangitis carcinomatosa...

Patrones atípicos de respuesta

- Con los criterios convencionales (RECIST, WHO) de respuesta se asume que un aumento de la carga tumoral (o la aparición de lesiones nuevas) implican invariablemente PD, y por tanto conllevan la suspensión del tratamiento
- Sin embargo, con la IT se observó que a pesar de un incremento inicial/transitorio en la carga tumoral o de la aparición de una lesión nueva podía alcanzarse (en algunos pacientes) una CR, una PR o una SD. Esta respuesta atípica recibe el nombre de **pseudoprogresión** y, según los criterios convencionales, implicaría erróneamente PD. Otras respuestas atípicas que pueden observarse con IT son las **respuestas disociadas/paradójicas** y las **hiperprogresiones**
- La importancia de conocer estas respuestas atípicas en pacientes con CP radica en que la aplicación de los criterios convencionales (p. ej., RECIST) infraestiman el beneficio de los ICIs en un 11% de los casos, ya que estos criterios no interpretan correctamente los fenómenos de pseudoprogresión y de respuesta disociada/paradójica

Patrones atípicos de respuesta

Pseudoprogresión (Fig. 1 y 2):

- Es un fenómeno bien documentado caracterizado por una respuesta o estabilidad tras un aumento inicial de la carga tumoral o a pesar de la aparición de lesiones nuevas en pacientes tratados con IT. Representa una falsa progresión tumoral e implica que un crecimiento inicial/transitorio radiológico de la carga tumoral (o la aparición de lesiones nuevas) en pacientes tratados con IT deba confirmarse en un plazo de tiempo antes de asignar una progresión “real” de la enfermedad y de retirar el tratamiento (la mayor parte de los autores sugieren confirmar dicha progresión en un plazo de 4-8 semanas tras constatar una primera progresión radiológica). El mecanismo subyacente parece deberse al reclutamiento e infiltración transitoria de las lesiones tumorales por células inflamatorias, especialmente por linfocitos T
- Este fenómeno suele aparecer en los primeros tres meses desde el comienzo de la IT, aunque se han descrito presentaciones tardías. La incidencia de pseudoprogresión es variable (0.6-15.8%) en función del tipo de fármaco (más frecuente con anti-PD-1) y del tipo de cáncer tratado (mayor incidencia en melanoma); en CP afecta sólo al 0.6-5.8% de los pacientes, por lo que la mayor parte de los pacientes con CP tratados con IT que presentan progresión radiológica inicial van a experimentar una progresión real
- La implicación más importante de la pseudoprogresión es que los pacientes tienen beneficio clínico y muestran una supervivencia mayor que los pacientes con progresiones verdaderas. En un estudio reciente de 160 pacientes con CP tratados con ICIs se observó pseudoprogresión en el 5%, presentando todos ellos beneficio clínico. Algunos autores sugieren biopsiar las lesiones tumorales que muestran progresión para intentar diferenciar progresiones reales de pseudoprogresiones; aunque la presencia de células inflamatorias en el material de biopsia sugiere pseudoprogresión, no está claro cuál es el momento idóneo para la obtención de la muestra histológica ni cómo debe interpretarse la coexistencia de células tumorales e inflamatorias en una misma muestra tisular. Además, no siempre es posible obtener material histológico en todos los pacientes con CP con sospecha de pseudoprogresión. En los pacientes que experimentan pseudoprogresión no suele haber deterioro clínico, por lo que aparte de la información radiológica e histológica debe tenerse en cuenta la información clínica

Patrones atípicos de respuesta

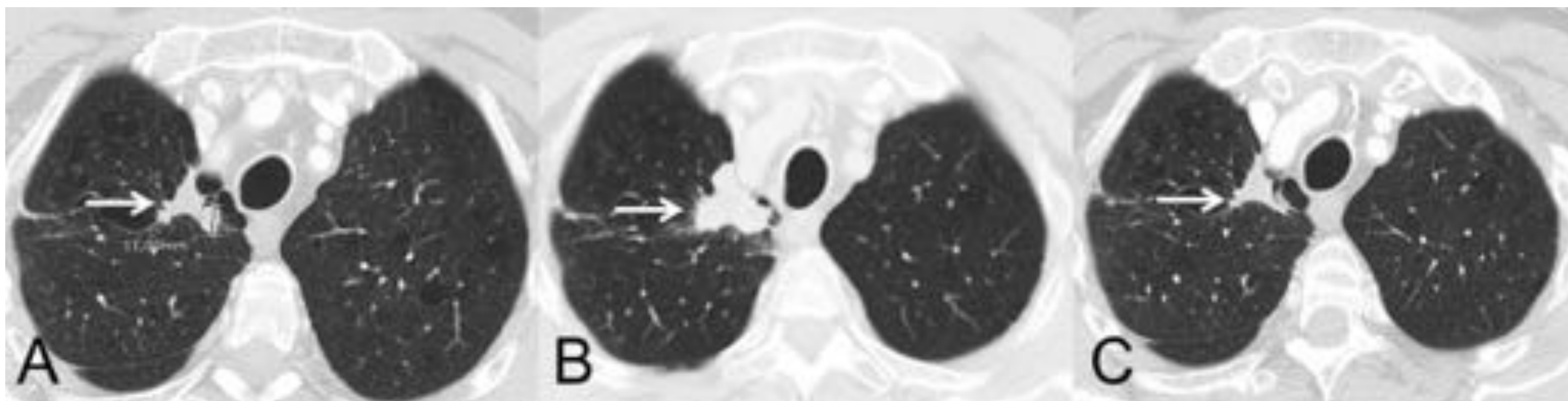


Figura 1. Ejemplo de pseudoprogresión: Paciente de 59 años con CP en progresión que inicia tratamiento de segunda línea con IT (nivolumab). (A) Imagen axial basal (pre-IT) de TC de tórax en la que se identifica una lesión tumoral primaria en vértice pulmonar derecho (flecha). (B) Imagen axial de TC de tórax a las 8 semanas del inicio de tratamiento con IT en la que se aprecia una progresión radiológica de la lesión tumoral pulmonar (flecha); esta aparente progresión tumoral no se acompaña de empeoramiento clínico, por lo que se decide continuar con el tratamiento. (C) Imagen axial de TC de tórax obtenida 6 semanas después en la que se demuestra una reducción significativa del tamaño de la lesión (flecha), confirmándose una pseudoprogresión. Según criterios convencionales de respuesta (RECIST), el tratamiento se habría interrumpido en cuanto se demuestra progresión radiológica



Figura 2. Ejemplo de pseudoprogresión: Paciente de 63 años con CP en progresión que inicia tratamiento de segunda línea con IT (nivolumab). (A) Imagen axial basal (pre-IT) de TC de abdomen en la que se identifican 2 metástasis adrenales. (B) Imagen axial de TC de abdomen a las 8 semanas del inicio de la IT en la que se aprecia una leve progresión radiológica de las lesiones adrenales; esta aparente progresión tumoral no se acompaña de empeoramiento clínico, por lo que se decide continuar con el tratamiento. (C) Imagen axial de TC de tórax obtenida 5 semanas después en la que se demuestra una reducción significativa del tamaño de las dos lesiones adrenales, confirmándose una pseudoprogresión. Según criterios convencionales de respuesta (RECIST), el tratamiento se habría interrumpido en cuanto se demuestra progresión radiológica

Patrones atípicos de respuesta

Respuesta disociada/paradójica (Fig. 3 y 4):

- La respuesta disociada/paradójica consiste en una respuesta dispar de lesiones tumorales en un mismo paciente, observándose progresión en unas lesiones y respuesta en otras. En pacientes con CP se han descrito tanto progresiones de lesiones tumorales primarias (la lesión pulmonar) con respuesta favorable de lesiones metastásicas como respuesta de lesiones primarias con progresión de lesiones secundarias. Es un fenómeno menos estudiado que la pseudoprogresión, aunque también suele aparecer en los primeros meses tras el comienzo de la IT
- La implicación más importante de la respuesta disociada/paradójica es que los pacientes obtienen cierto beneficio clínico, aunque menor que en los pacientes con pseudoprogresión (suelen mostrar una supervivencia mayor que los pacientes con progresiones verdaderas). En un estudio reciente de 160 pacientes con CP tratados con ICIs se observaron respuestas disociadas en el 8% de los casos, presentando beneficio clínico la mitad de ellos. Este escenario plantea dilemas diagnósticos y terapéuticos, ya que en un mismo paciente coexisten signos de respuesta favorable y de progresión tumoral; en algunos casos se puede proponer realizar una biopsia o un tratamiento local (cirugía, radioterapia estereotáxica...) de la lesión tumoral que progresa, si bien cada caso exige una valoración multidisciplinar

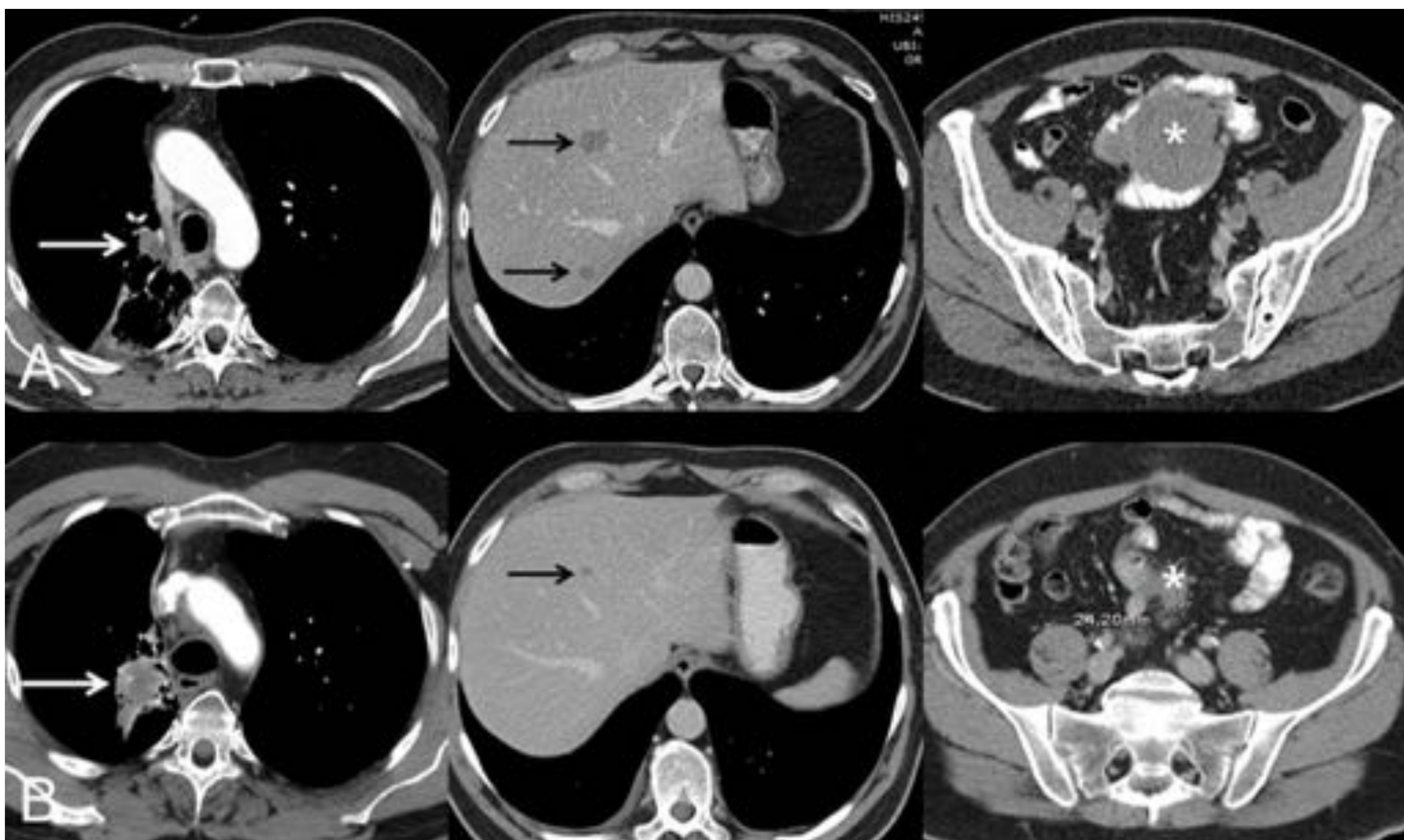


Figura 3. Ejemplo de respuesta disociada/paradójica: Paciente de 57 años con CP en progresión que inicia tratamiento de segunda línea con IT (pembrolizumab); la fila superior (A) corresponde a la TC basal (pre-IT) mientras que la fila inferior (B) corresponde a la TC obtenida a las 8 semanas del inicio del tratamiento. (A) Imágenes basales (pre-IT) de TC de tórax, abdomen y pelvis (de izquierda a derecha, respectivamente) en las que se observa el tumor pulmonar primario (flecha blanca), metástasis hepáticas (flechas negras) y una masa mesentérica (asterisco). (B) Imágenes de TC a las 8 semanas del inicio de tratamiento de tórax, abdomen y pelvis (de izquierda a derecha, respectivamente) en las que se aprecia una respuesta discordante de las lesiones tumorales: progresión pulmonar (flecha blanca) pero respuesta favorable de las metástasis hepáticas (flecha negra) y mesentérica (asterisco). Dado el buen estado general del paciente, se decidió resecar la lesión pulmonar, lográndose una respuesta completa del paciente en estudios radiológicos posteriores

Patrones atípicos de respuesta

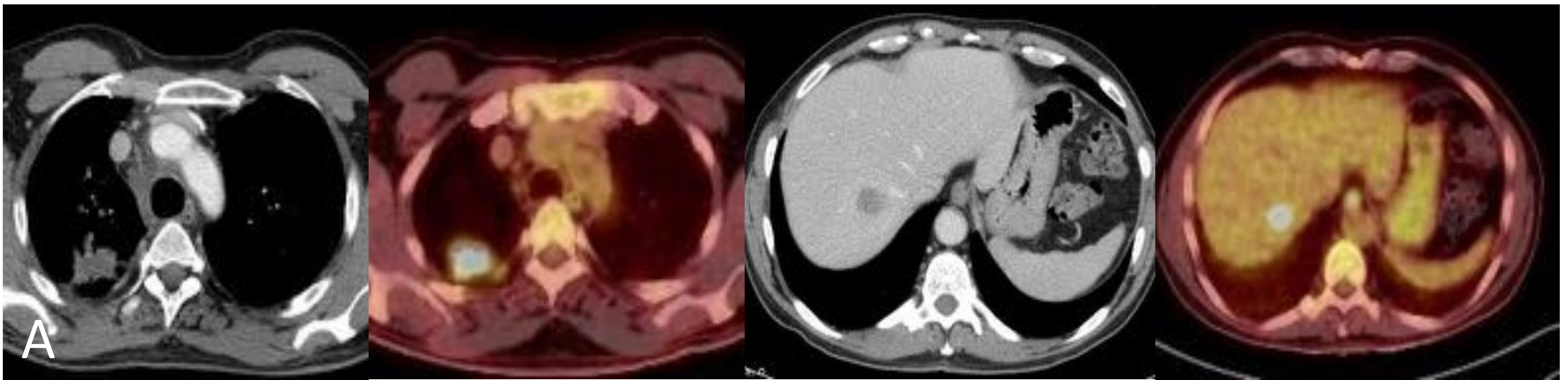


Figura 4. Ejemplo de respuesta disociada/paradójica: Paciente de 59 años con CP en progresión que inicia tratamiento de segunda línea con IT (pembrolizumab); la fila superior (A) corresponde a la PET/TC basal (pre-IT), la fila intermedia (B) corresponde a la PET/TC obtenida a las 12 semanas del inicio del tratamiento, mientras que la fila inferior (C) corresponde a la TC post-lobectomía superior derecha. (A) Imágenes basales (pre-IT) de PET/TC en las que se observa el tumor pulmonar primario en LSD y una metástasis hepática. (B) Imágenes de PET/TC a las 12 semanas del inicio de tratamiento en las que se aprecia una respuesta discordante de las lesiones tumorales: progresión pulmonar morfológica y metabólica pero respuesta favorable (completa) de la metástasis hepática. Dado el buen estado general del paciente, se decidió resear la lesión pulmonar (imagen C), lográndose una respuesta completa del paciente en estudios radiológicos posteriores

Patrones atípicos de respuesta

Hiperprogresión (Fig. 5):

- Consiste en una progresión dramática de la carga tumoral, generalmente con mal pronóstico, en un paciente que inicia tratamiento con IT. En la hiperprogresión se observa una progresión a un “ritmo” mayor del esperable o conocido para ese cáncer tras la instauración del tratamiento con IT
- Esta respuesta atípica no es exclusiva de la IT, pero se ha documentado con mayor frecuencia que con otras terapias (9-16%). A diferencia de la pseudoprogresión y de la respuesta disociada/paradójica, la implicación más importante es que los pacientes presentan una supervivencia mucho peor, falleciendo por lo general a las pocas semanas. En un estudio de 406 pacientes con CP tratados con ICIs la hiperprogresión se describió en el 13.8% de los pacientes, falleciendo la mayoría en las 8 semanas siguientes al comienzo del tratamiento con IT. No están bien definidos los predictores para que un paciente desarrolle esta temible respuesta

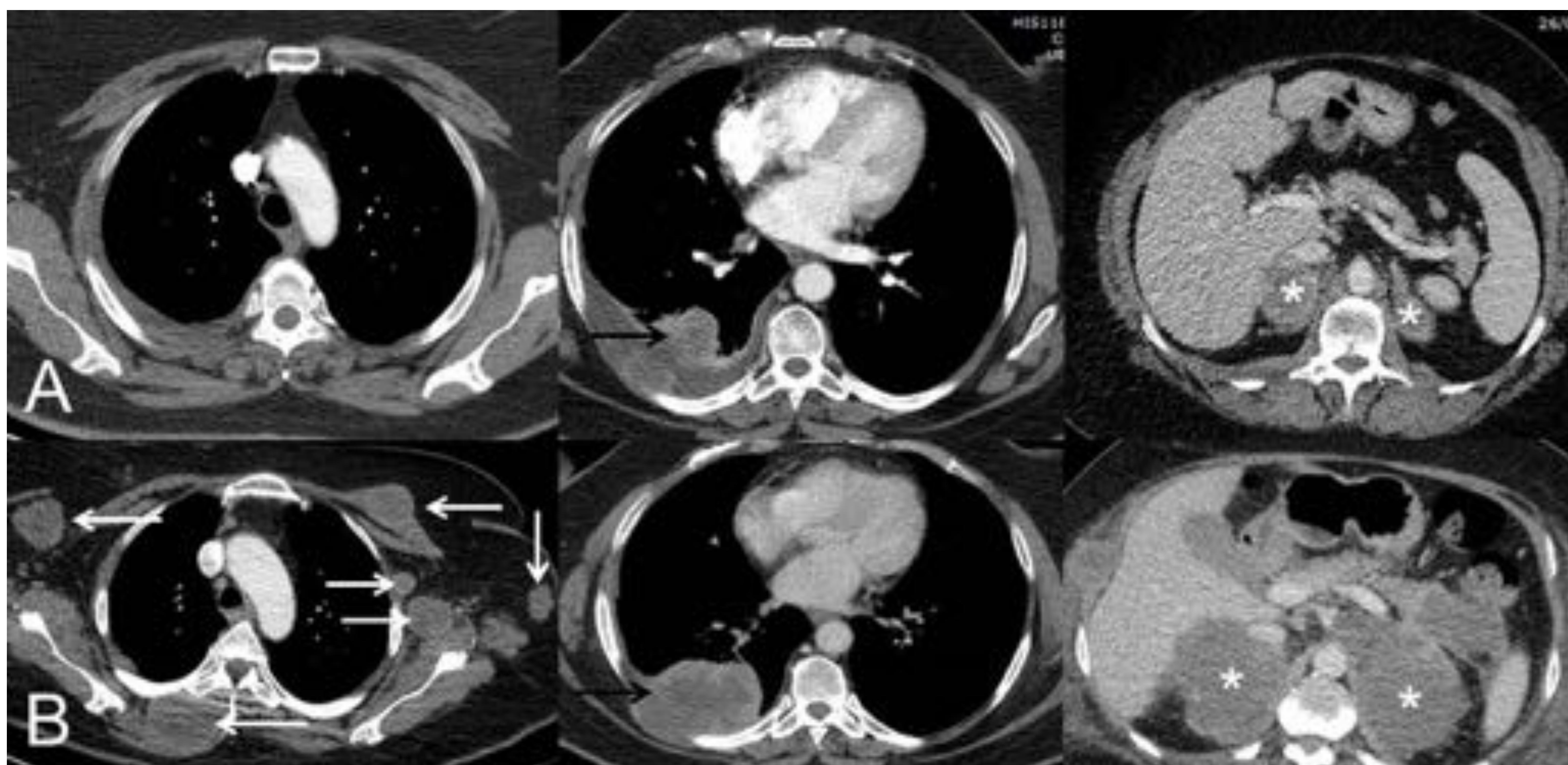


Figura 5. Ejemplo de hiperprogresión: Paciente de 73 años con CP en progresión que inicia tratamiento de segunda línea con IT (pembrolizumab); la fila superior (A) corresponde a la TC basal (pre-IT) mientras que la fila inferior (B) corresponde a la TC obtenida a las 8 semanas del inicio del tratamiento. (A) Imágenes axiales basales (pre-IT) de TC de tórax superior, tórax inferior y abdomen (de izquierda a derecha, respectivamente) en las que se observa el tumor pulmonar primario (flecha negra) y metástasis adrenales bilaterales (asteriscos). (B) Imágenes axiales de TC a las 8 semanas del inicio de tratamiento de tórax superior, tórax inferior y abdomen (de izquierda a derecha, respectivamente) en las que se aprecia una llamativa progresión de las lesiones tumorales conocidas (flecha negra y asteriscos blancos) así como aparición de múltiples masas de partes blandas en partes blandas y axila izquierda (flechas blancas). La paciente falleció tres semanas después

Efectos adversos de la inmunoterapia (irAE)

- Debido a su particular mecanismo de acción, los ICIs (*immune checkpoint inhibitors*, fármacos “prototipo” de la IT) se asocian a un espectro de reacciones adversas (*immune-related adverse events*, **irAEs**) que difieren de los efectos adversos de la quimioterapia citotóxica
- Las **irAEs** son atribuibles a la provocación de un estado proinflamatorio/autoinmune secundario a la potenciación indiscriminada del sistema inmunitario (especialmente linfocitos T), y pueden afectar a cualquier órgano, desde la piel y el tubo digestivo hasta el hígado, órganos endocrinos o pulmón
- Algunas irAEs son evidentes en la exploración física (como un *rash* cutáneo) pero otras pueden ser silentes y manifestarse radiológicamente (como una reacción sarcoidea, una fascitis, o un desflecamiento de la grasa mesentérica o retroperitoneal) antes de detectarse clínicamente. Por tanto, es crucial que los radiólogos detecten precozmente estas reacciones y las comuniquen en sus informes, pues las irAEs suelen tratarse retirando la IT (de forma transitoria o definitiva, según su gravedad) y añadiendo corticoides (u otros inmunosupresores)
- Además, la importancia de su identificación radica también en la interesante observación de que la aparición de una irAE conlleva un mejor control de la enfermedad con respecto a los pacientes que no las desarrollan. La incidencia, gravedad y tipo de las irAEs varían en función del tipo de fármaco, pero oscilan entre el 54% con los anti-CTLA-4 y el 14% con los anti-PD-L1. Por su potencial impacto en la interpretación de las imágenes radiológicas en pacientes con CP, trataremos preferentemente las irAEs que afectan al parénquima pulmonar

Efectos adversos de la inmunoterapia (irAE)

Neumonitis (Fig. 6)

- Esta irAE potencialmente mortal se ha descrito con cualquier tipo de IT, aunque es más frecuente con los anti-PD-1 (pembrolizumab y nivolumab), documentándose una incidencia de hasta el 6%. Un metaanálisis reciente demostró que ocurre más frecuentemente en pacientes con CP y carcinoma de células renales que en sujetos con melanoma, y con un tiempo medio de aparición de 3.8-7.8 meses desde la administración del fármaco
- Se han descrito **cuatro patrones en TC** de neumonitis por ICIs: patrón de neumonía organizada (el más frecuente, consistente en la aparición de consolidaciones peribronquiales), patrón de neumonía intersticial no específica (aparición de opacidades bilaterales en vidrio deslustrado con o sin bronquiectasias de tracción), patrón de neumonitis por hipersensibilidad (nódulos centrolobulillares con o sin atenuación en mosaico del parénquima pulmonar), y patrón de neumonía intersticial aguda (el menos habitual, consistente en opacidades bilaterales parcheadas con atenuación en vidrio deslustrado)
- En pacientes con CP una neumonitis puede simular, clínica y radiológicamente, una progresión tumoral o una infección pulmonar. El diagnóstico se realiza combinando datos clínicos, analíticos y radiológicos, por lo que resulta imprescindible una estrecha colaboración multidisciplinar

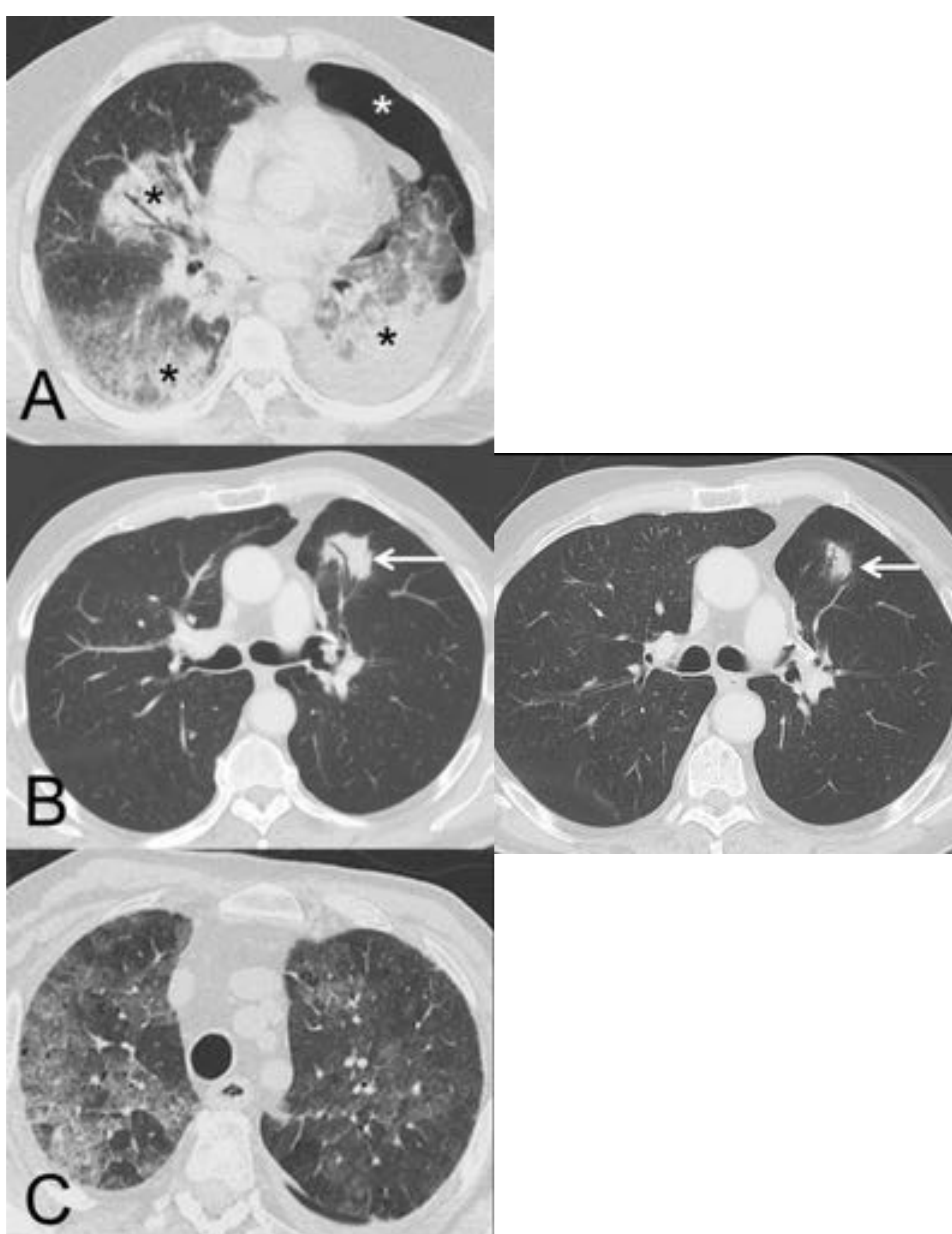


Figura 6. Ejemplos de neumonitis (toxicidad pulmonar): (A) Paciente de 64 años con CP metastásico en tratamiento con IT (nivolumab) en el que se observa la aparición en una TC de consolidaciones peribronquiales bilaterales (asteriscos negros). En este caso se decidió realizar una biopsia pulmonar con aguja gruesa de una consolidación dominante en lóbulo inferior izquierdo, la cual demostró focos de neumonía organizada y ausencia de células tumorales; la biopsia se complicó con un neumotórax izquierdo (asterisco blanco). (B) Paciente de 68 años con CP localmente avanzado en tratamiento adyuvante con IT (nivolumab); la imagen de la izquierda muestra la aparición en una TC de una lesión (flecha) con broncograma aéreo en pulmón izquierdo. En este caso se decidió tratamiento empírico con corticoides sistémicos y repetición de TC de tórax en 4 semanas (imagen de la derecha), en la que se confirmó una resolución parcial de la opacidad pulmonar (flecha). El patrón radiológico sugirió una neumonía organizada. (C) Paciente de 76 años con CP metastásico en tratamiento con IT (pembrolizumab) que consultó por disnea. La TC de tórax mostró extensas opacidades bilaterales de atenuación en vidrio deslustrado (patrón de neumonitis intersticial no específica). El paciente mejoró tras la suspensión de la IT y la administración de corticoides sistémicos

Efectos adversos de la inmunoterapia (irAE)

Reacciones sarcoideas (Fig. 7 y 8)

- Es una complicación sistémica poco frecuente cuya importancia radica en que puede simular PD en los pacientes con CP tratados con IT
- Radiológicamente se caracteriza por la aparición de adenopatías y pequeños nódulos pulmonares perilinfáticos, por lo que puede confundirse con una PD o una linfangitis carcinomatosa
- El diagnóstico de confirmación requiere la demostración de granulomas, aunque no siempre es factible y a menudo se realiza combinando datos clínicos y radiológicos tras haber descartado causas alternativas (como infecciones o progresión tumoral). En general los pacientes con reacciones sarcoideas tienen buena situación general, signos de respuesta tumoral en otros órganos, y responden rápidamente a los corticoides. A diferencia de la neumonitis, una reacción sarcoidea no requiere la suspensión de la IT

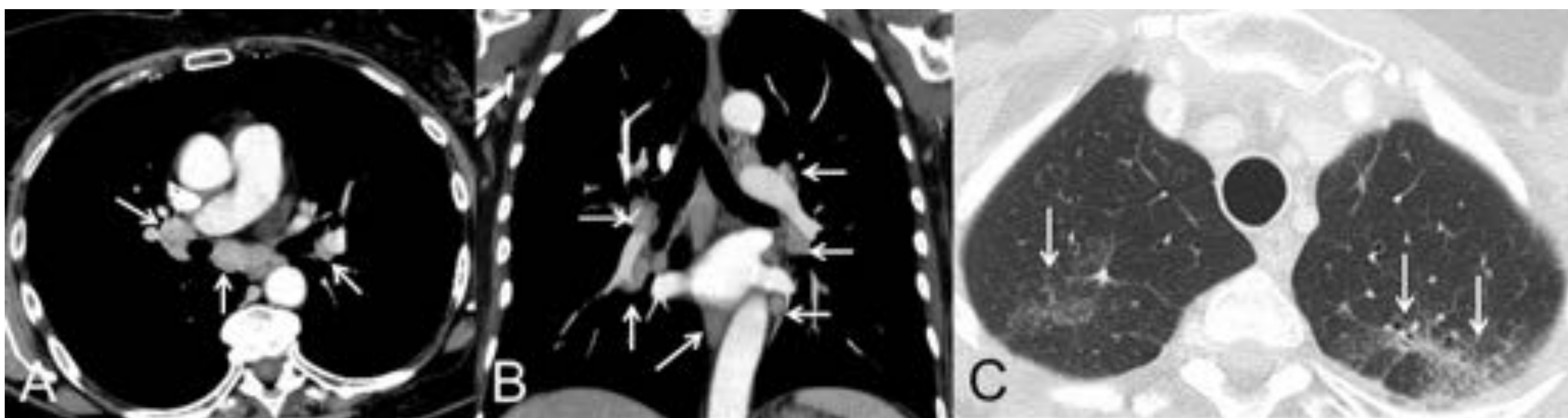


Figura 7. Ejemplos de reacción sarcoidea: Paciente de 68 años diagnosticada de CP metastásico en tratamiento con IT (atezolizumab). La paciente presentaba una buena situación clínica y no había datos clínicos de progresión tumoral, aunque se quejaba de una tos seca de varias semanas de evolución. Durante el seguimiento con TC se observó la aparición de varias adenopatías en mediastino y en ambos hilos pulmonares (flechas) con una distribución relativamente simétrica (A y B, ventana de mediastino) y de varios nódulos pulmonares milimétricos (C, ventana de pulmón) con una distribución perilinfática en lóbulos superiores (flechas), sugiriéndose el diagnóstico radiológico de reacción sarcoidea. Una ecobroncoscopia confirmó la presencia de granulomas y descartó progresión tumoral. En este caso se decidió administrar corticoides pero no se suspendió la IT , mejorando el cuadro clínico-radiológico

Efectos adversos de la inmunoterapia (irAE)

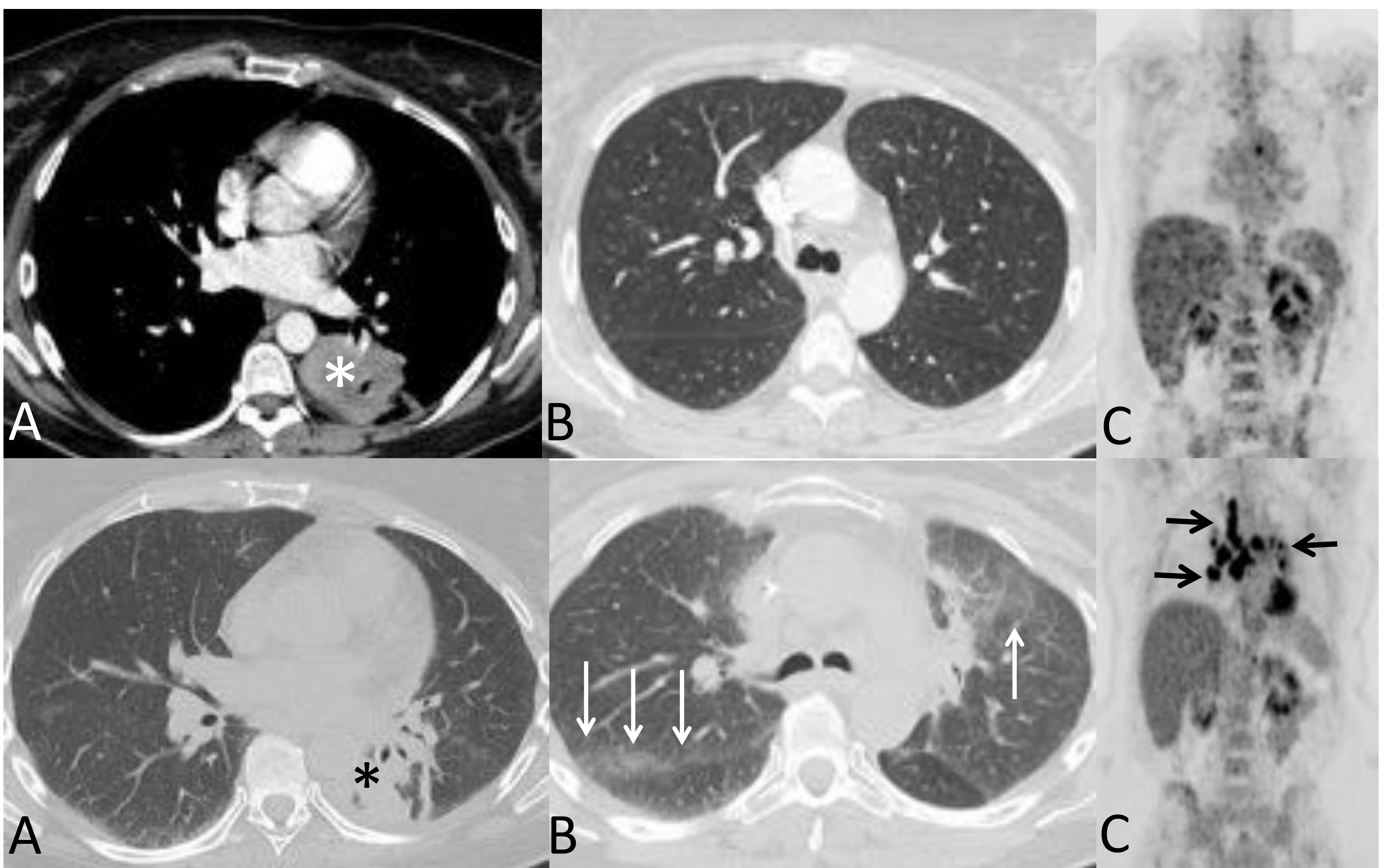


Figura 8. Ejemplos de reacción sarcoidea: Paciente de 47 años diagnosticada de CP localmente avanzado en tratamiento con IT (durvalumab); la fila superior corresponde a la TC y PET/TC basal (pre-IT) mientras que la fila inferior corresponde a la TC y PET/TC obtenidas a las 12 semanas del inicio del tratamiento. En la fila superior se observa una masa en lóbulo inferior izquierdo (A, asterisco), un parénquima pulmonar (a nivel de la carina traqueal) sin alteraciones significativas (B), y una ausencia de adenopatías en la imagen de PET coronal (C). En la fila inferior se observa, coincidiendo con una mejoría clínica de la paciente y con una disminución del tamaño de la masa pulmonar (A, asterisco), la aparición de múltiples nódulos perilinfáticos subpleurales en ambos pulmones (B, flechas) y de múltiples adenopatías hipermetabólicas en mediastino y ambos hilios pulmonares (C, flechas). La paciente presentaba una buena situación clínica y no había datos clínicos de progresión tumoral, aunque en ambas rodillas aparecieron lesiones eritematosas sobreelevadas compatibles con un eritema nodoso. Los informes de la TC y de la PET/TC sugirieron el diagnóstico radiológico de reacción sarcoidea, confirmándose la presencia de granulomas sarcoideos en una ecobroncoscopia y en la biopsia de las lesiones cutáneas. En este caso se decidió administrar corticoides pero no se suspendió la IT , mejorando el cuadro clínico-radiológico.

Efectos adversos de la inmunoterapia (irAE)

Tiroiditis (Fig. 8 y 9)

Se trata de una complicación endocrinológica relativamente frecuente en pacientes con CP tratados con IT, por lo que el oncólogo suele diagnosticar esta entidad en los análisis rutinarios a los que son sometidos los pacientes antes de presentar síntomas. No obstante, los radiólogos podemos detectar alteraciones en el tamaño y/o en la atenuación de la glándula tiroidea en las pruebas radiológicas de los pacientes tratados con IT. Desde el punto de vista radiológico, las tiroiditis secundarias a IT muestran los hallazgos habituales (disminución del tamaño, heterogeneidad difusa de su densidad/ecogenicidad, alteración difusa de la vascularización, etc.) en ecografía y/o TC. El diagnóstico de confirmación suele ser clínico-analítico

Si aparece una lesión focal (no difusa) en la glándula tiroidea durante el tratamiento con IT, debe realizarse el manejo diagnóstico habitual de nódulo tiroideo para descartar una lesión tumoral primaria o metastásica

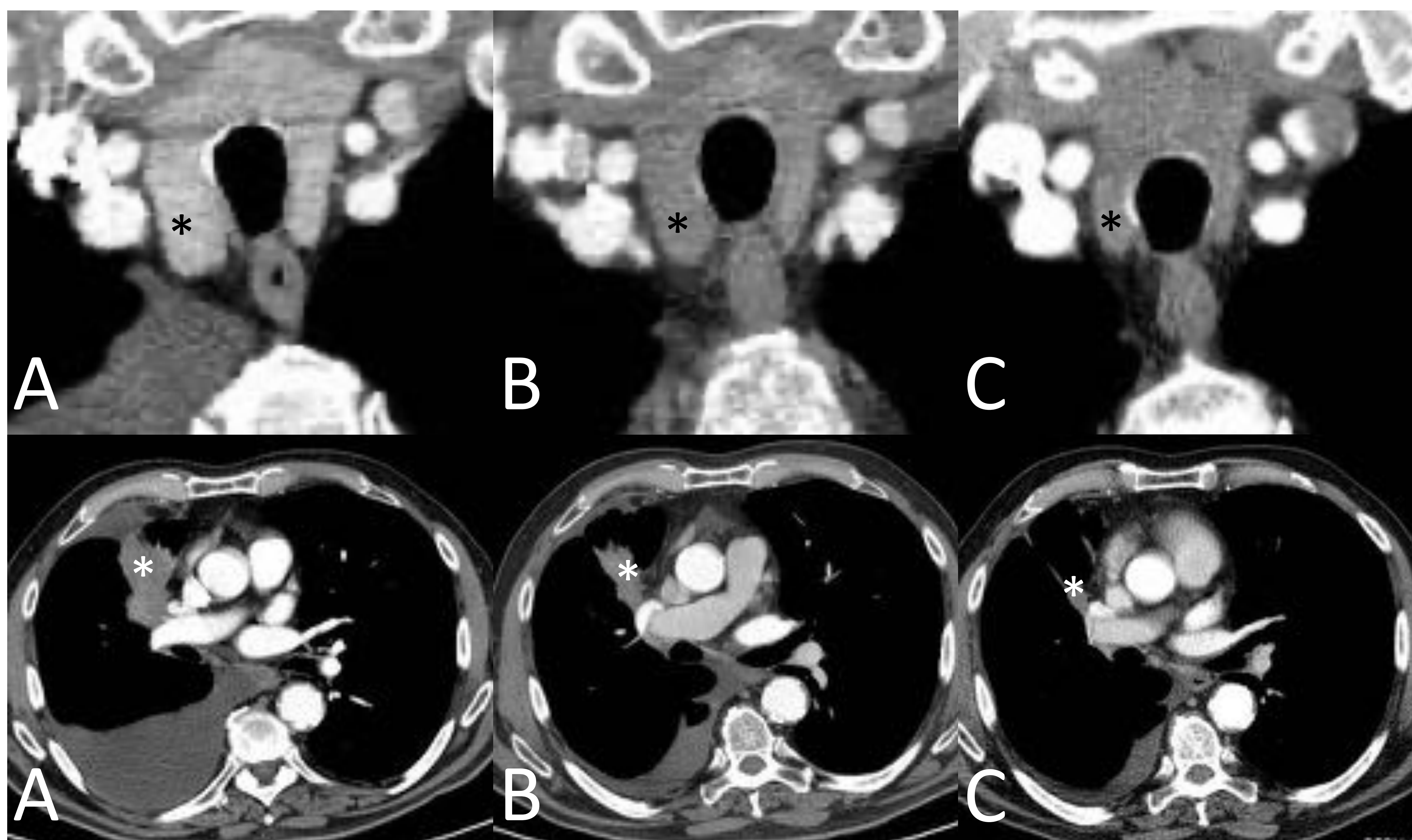


Figura 9. Ejemplo de tiroiditis : Paciente de 75 años diagnosticado de CP metastásico (M1a) en tratamiento con IT (atezolizumab). A medida que la carga tumoral (asterisco blanco) respondía favorablemente al tratamiento con IT (A corresponde a Abril 2019; B corresponde a Septiembre 2019; C corresponde a Enero 2020), el paciente desarrolló un hipotiroidismo que requirió tratamiento hormonal sustitutivo. Nótese la disminución progresiva del tamaño y de la atenuación de la glándula tiroidea (asterisco negro). En este caso no se suspendió el tratamiento con IT

Efectos adversos de la inmunoterapia (irAE)

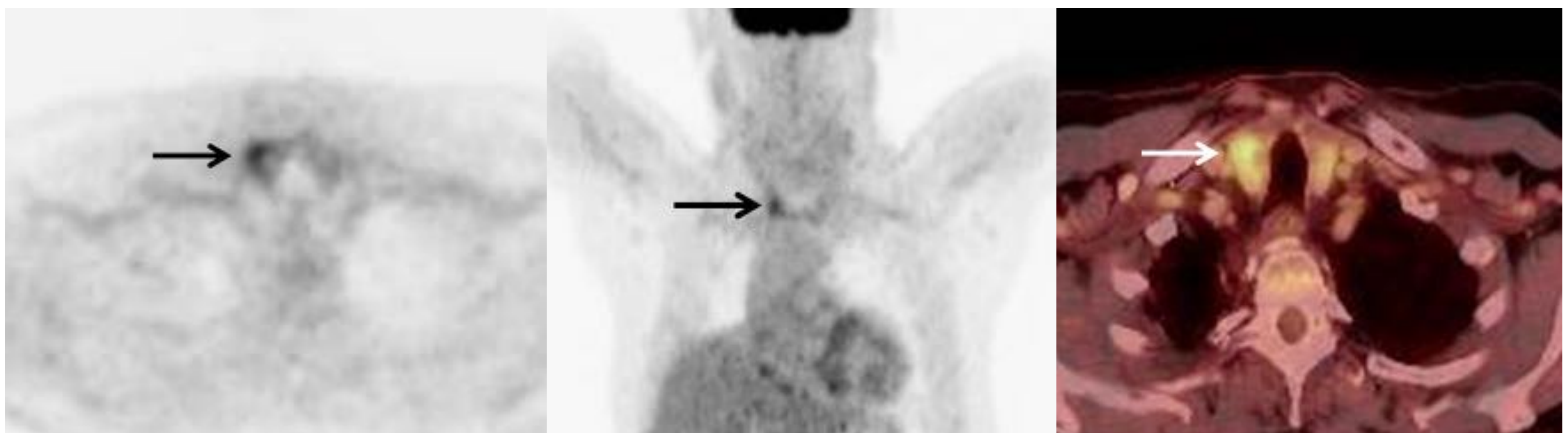
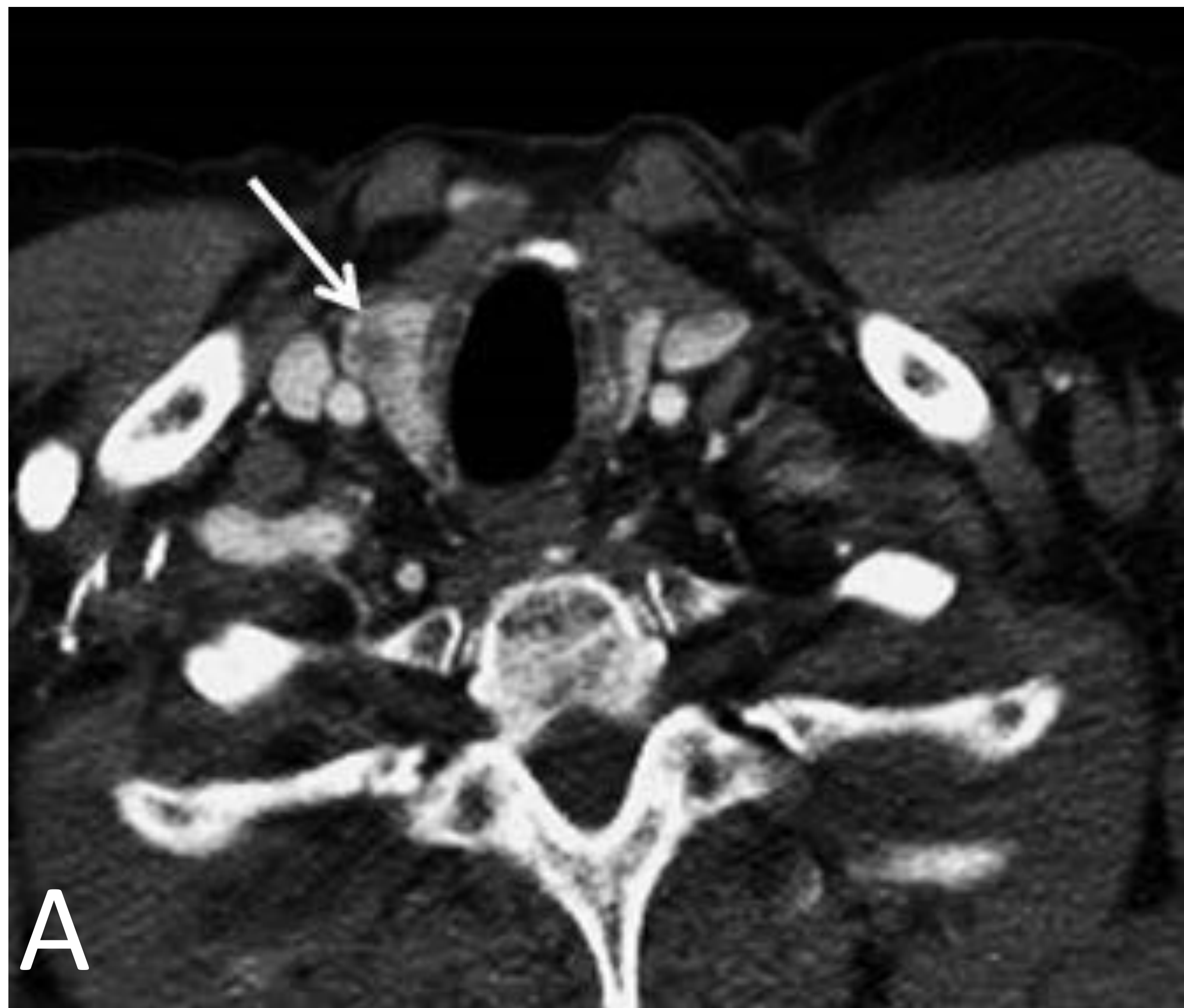


Figura 9. Ejemplo de aparición de cáncer papilar de tiroides durante el tratamiento con IT: Paciente de 63 años diagnosticado de CP localmente avanzado en tratamiento con IT (pembrolizumab, 200 mg/3 semanas), con respuesta parcial mantenida. A, Durante el seguimiento radiológico y encontrándose el paciente asintomático se detectó la aparición de un nódulo de baja atenuación de 9 mm en lóbulo tiroideo derecho (flecha). No había datos clínicos ni analíticos de tiroiditis. Se recomendó realizar una PAAF de dicho nódulo, que sugirió una posible metástasis del cáncer de pulmón del paciente. B-D, Un estudio de PET/TC confirmó una lesión focal hipermetabólica sospechosa en el lóbulo tiroideo derecho (flecha), en ausencia de otras lesiones con avidéz por la FDG, por lo que se decidió realizar una tiroidectomía. La pieza quirúrgica definitiva confirmó un carcinoma papilar de tiroides. Este caso resulta interesante por 3 motivos: 1) se trata de la primera documentación de la aparición de un cáncer primario de tiroides durante el tratamiento con IT; 2) refuerza el mensaje de que la aparición de una lesión focal tiroidea en un paciente con CP debe estudiarse para descartar una posible lesión metastásica o primaria tiroidea; y 3) la aparición de una lesión tiroidea focal en un paciente que recibe IT no debe interpretarse erróneamente como un foco de tiroiditis

Retos y perspectivas futuras

- La IT ya es parte del arsenal terapéutico en pacientes con CP, pero existen numerosos retos que afrontar. Uno de los desafíos es conseguir una **correcta evaluación radiológica de la carga tumoral** mediante el desarrollo de unos **criterios unificados** de valoración de respuesta tumoral. El desarrollo de estos criterios se complica si se tiene en cuenta que los pacientes con CP podrán ser tratados con una combinación de terapias sistémicas (IT mezclada o no con quimioterapia convencional, antiangiogénicos y/o terapias dirigidas) y de tratamientos locorregionales (radioterapia estereotáxica, radiofrecuencia...), por lo que radiólogos y médicos nucleares tendrán que enfrentarse a desafíos interpretativos cada vez más complejos. Estos criterios deberán tener en cuenta no sólo el tamaño de las lesiones sino también información volumétrica y metabólica/funcional de las mismas
- En este sentido, debe destacarse el desarrollo de **nuevos radiotrazadores** (más allá de la 18F-fluorodeoxiglucosa) que permitirán estudiar procesos metabólicos como la replicación celular, el consumo de oxígeno, o la muerte celular. Entre estos radiotrazadores se encuentran anticuerpos monoclonales marcados con radioisótopos (que evalúan la expresión de los marcadores de superficie celular PD-1/PD-L1) y otras moléculas (marcadas con 64Cu o 89Zr) que posibilitan el marcaje de linfocitos T. Estos radiotrazadores permitirán identificar de forma no invasiva pacientes respondedores antes de comenzar la IT (en función de la expresión de PD-1/PD-L1) o diferenciar una pseudoprogresión de una progresión real (en función de la activación o no de linfocitos T)
- La **radiómica** podrá correlacionarse con características moleculares y genéticas subyacentes (radiogenómica) y con el fenotipo de diferentes tumores, y ayudar en un futuro a desarrollar mejores biomarcadores
- La superación progresiva de estos retos mejorará el manejo diagnóstico de los pacientes y probablemente impactará positivamente en su supervivencia y calidad de vida; tal vez, permitirá vislumbrar también que la curación del CP metastásico no es sólo un sueño

Conclusiones

La IT puede presentar unos patrones de respuesta y unos efectos secundarios diferentes a los tratamientos convencionales en los pacientes con CP. El radiólogo debe conocer estas particularidades y los criterios de respuesta específicos de esta prometedora terapia

Bibliografía

1. Wolchok J. Putting the Immunologic Brakes on Cancer. *Cell*. 2018;175:1452-54.
2. Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2017;18:444-59.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
5. Gerwing M, Herrmann K, Helfen A, Schliemann C, Berdel WE, Eisenblätter M, et al. The beginning of the end for conventional RECIST - novel therapies require novel imaging approaches. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 doi: 10.1038/s41571-019-0169-5.
6. Nishino M. Tumor Response Assessment for Precision Cancer Therapy: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:1019-29.
7. Lalchandani UR, Sahai V, Hersberger K, Francis IR, Wasnik AP. A Radiologist's Guide to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2018 pii: S0363-0188(18)30139-7. doi: 10.1067/j.cpradiol.2018.07.016.
8. Carter BW, Bhosale PR, Yang WT. Immunotherapy and the role of imaging. *Cancer*. 2018;124:2906-22.
9. Morgan RL, Camidge DR. Reviewing RECIST in the Era of Prolonged and Targeted Therapy. *J Thorac Oncol*. 2018;13:154-64.
10. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*. 2016;62:138-45.
11. Somarouthu B, Lee SI, Urban T, Sadow CA, Harris GJ, Kambadakone A. Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review. *Br J Radiol*. 2018;91:20170457. doi: 10.1259/bjr.20170457.
12. Nishino M, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. 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.
13. 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;19:3936-43.
14. 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-e52.
15. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, 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;36:850-8.
16. Lee L, Gupta M, Sahasranaman S. Immune Checkpoint inhibitors: An introduction to the next-generation cancer immunotherapy. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:157-69.
17. Queirolo P, Spagnolo F. Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:71-8.
18. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30:385-96.
19. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2018;88:38-47.
20. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33:3541-3.
21. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, Goel S, Le Tourneau C. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:169-78.
22. Kumagai T, Kimura M, Inoue T, Tamiya M, Nishino K, Imamura F. Delayed pseudoprogression of lung adenocarcinoma accompanied with interstitial lung disease during chemotherapy after nivolumab treatment. *Thorac Cancer*. 2017;8:275-77.
23. Wang GX, Kurra V, Gainor JF, Sullivan RJ, Flaherty KT, Lee SI, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. *Radiographics*. 2017;37:2132-44.
24. Ferrara R, Caramella C, Besse B, Champiat S. Pseudoprogression in Non-Small Cell Lung Cancer upon Immunotherapy: Few Drops in the Ocean? *J Thorac Oncol*. 2019;14:328-31.
25. Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M, Tanaka K, Takeda M, Shimizu S, et al. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer*. 2016;102:44-8.

Bibliografía

26. Teixidor E, Sais E, Vázquez CA, Carbajal W, Hernández A, Sánchez G, et al. Immune-related adverse events and atypical radiological response with checkpoint inhibitor immunotherapy in an elderly patient with high PD-L1 expressing lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2018;9:33043-9.
27. Ferretti GR, Giaj Levra M, Jankowski A, Toffart AC, Moro Sibilot D. Hyperprogressive disease of non-small-cell lung adenocarcinoma under immune-checkpoint inhibitors: A new response pattern to be recognized by the radiologist. *Diagn Interv Imaging*. 2019;100:313-5.
28. Kurman JS, Murgu SD. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer on immunotherapy. *J Thorac Dis*. 2018;10:1124-8.
29. Champiat S, Derclé L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23:1920-8.
30. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;4:1543-52.
31. Popat V, Gerber DE. Hyperprogressive disease: a distinct effect of immunotherapy? *J Thorac Dis*. 2019;11:S262-5.
32. King GT, Sharma P, Davis SL, Jimeno A. Immune and autoimmune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54:103-22.
33. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;28:2377-85.
34. Wang GX, Guo LQ, Gainor JF, Fintelmann FJ. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Imaging Considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:567-75.
35. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017;6:51-71.
36. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu WJ. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:W992-W1000.
37. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R, Tang SC. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;119:1-12.
38. Su Q, Zhu EC, Wu JB, Li T, Hou YL, Wang DY, et al. Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019;10:108. doi: 10.3389/fimmu.2019.00108.
39. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:709-17.
40. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016;22:6051-60.
41. Reed VA, Rizvi N. Managing Pulmonary Toxicities Associated with Immunotherapy: A Case Discussion. *Oncologist*. 2019;24:730-4.
42. Firwana B, Ravilla R, Raval M, Hutchins L, Mahmoud F. Sarcoidosis-like syndrome and lymphadenopathy due to checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23:620-4.
43. Gkiozos I, Kopitopoulou A, Kalkanis A, Vamvakaris IN, Judson MA, Syrigos KN. Sarcoidosis-Like Reactions Induced by Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1076-82.
44. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest*. 2018;154:664-77.
45. Nishino M, Sholl LM, Awad MM, Hatabu H, Armand P, Hodi FS. Sarcoid-Like Granulomatosis of the Lung Related to Immune-Checkpoint Inhibitors: Distinct Clinical and Imaging Features of a Unique Immune-Related Adverse Event. *Cancer Immunol Res*. 2018;6:630-5.
46. Calandri M, Solitro F, Angelino V, Moretti F, Veltri A. The role of radiology in the evaluation of the immunotherapy efficacy. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 13):S1438-S46.
47. Solinas C, Porcu M, Hlavata Z, De Silva P, Puzzone M, Willard-Gallo K, et al. Critical features and challenges associated with imaging in patients undergoing cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:13-21.
48. Tunali I, Gray JE, Qi J, Abdalah M, Jeong DK, Guvenis A, et al. Novel clinical and radiomic predictors of rapid disease progression phenotypes among lung cancer patients treated with immunotherapy: An early report. *Lung Cancer*. 2019;129:75-9.
49. Lee G, Bak SH, Lee HY, Choi JY, Park H, Lee SH, et al. Measurement Variability in Treatment Response Determination for Non-Small Cell Lung Cancer: Improvements Using Radiomics. *J Thorac Imaging*. 2019;34:103-15.