

PATRONES DE RESPUESTA RADIOLÓGICOS A LA INMUNOTERAPIA Y REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS



Ana Ezponda Casajús, Marta Calvo Imirizaldu,
Alejandra García Baizán, Ignacio González de la Huebra
Rodríguez, María Arraiza Sarasa, Gorka Bastarrika Alemañ

aezponda@unav.es

Clínica Universidad de Navarra
Pamplona, España

OBJETIVO DOCENTE

-
- Repasar los nuevos criterios radiológicos de respuesta al tratamiento inmunoterápico.
 - Conocer las manifestaciones radiológicas de las principales reacciones adversas inmunomediadas.
-

REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN



A la derecha, William Coley (1862-1936), considerado el “padre de la inmunoterapia”.

A la izquierda, el paciente Zola, el primero en que Coley testó la idea de inyectar la toxina de Streptococo pyogenes (erisipela) directamente en el tumor. Cambió su esperanza de supervivencia de unas semanas a 8 años.

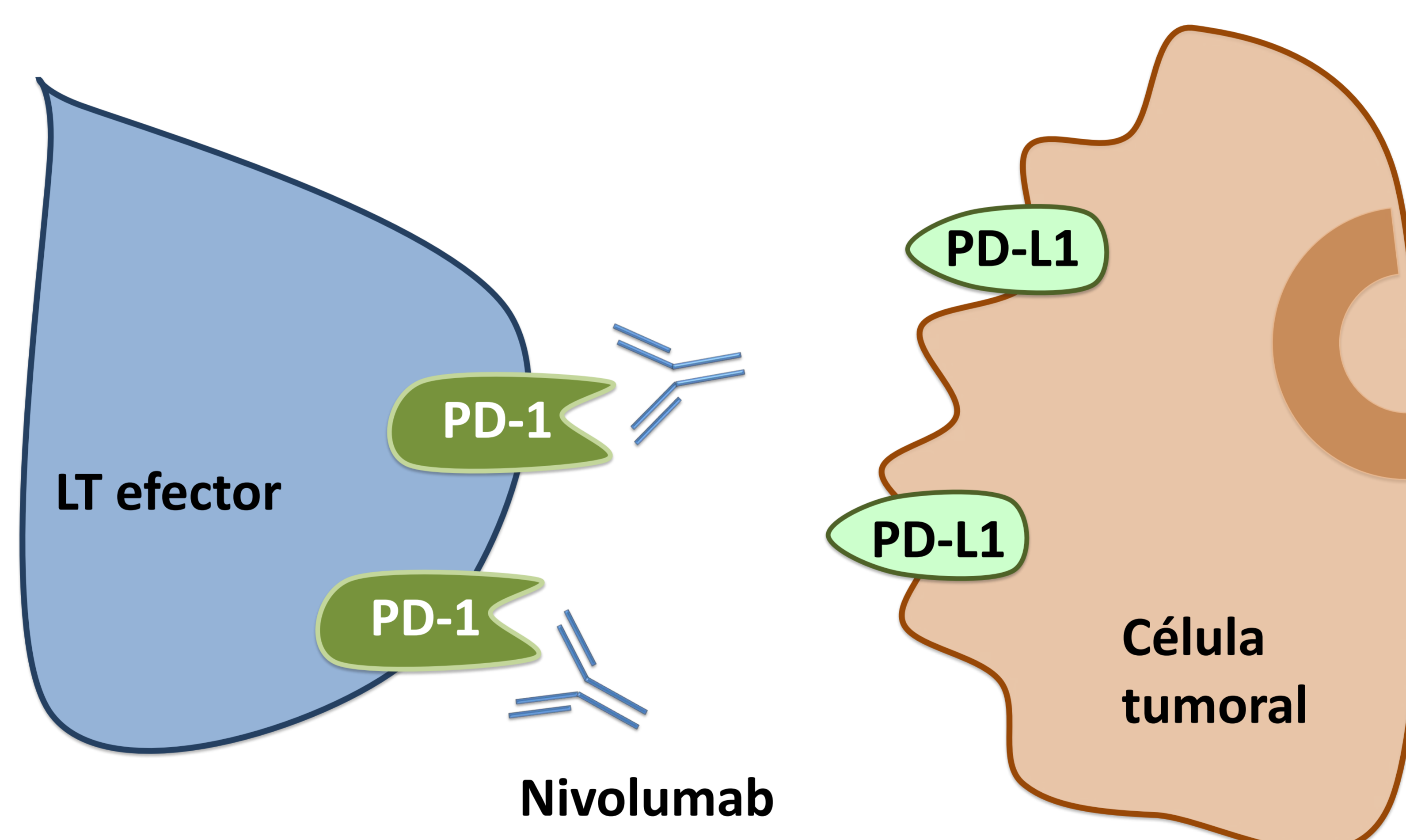
Durante 40 años Coley trató cientos de pacientes con esta novedosa técnica, consiguiendo remisiones duraderas.

La no comprensión del funcionamiento de este “experimento” llevó a las sucesivas generaciones a dejar de lado el avance de Coley.

INTRODUCCIÓN

“De la era del escepticismo al mayor avance del 2013”
(*Science*)

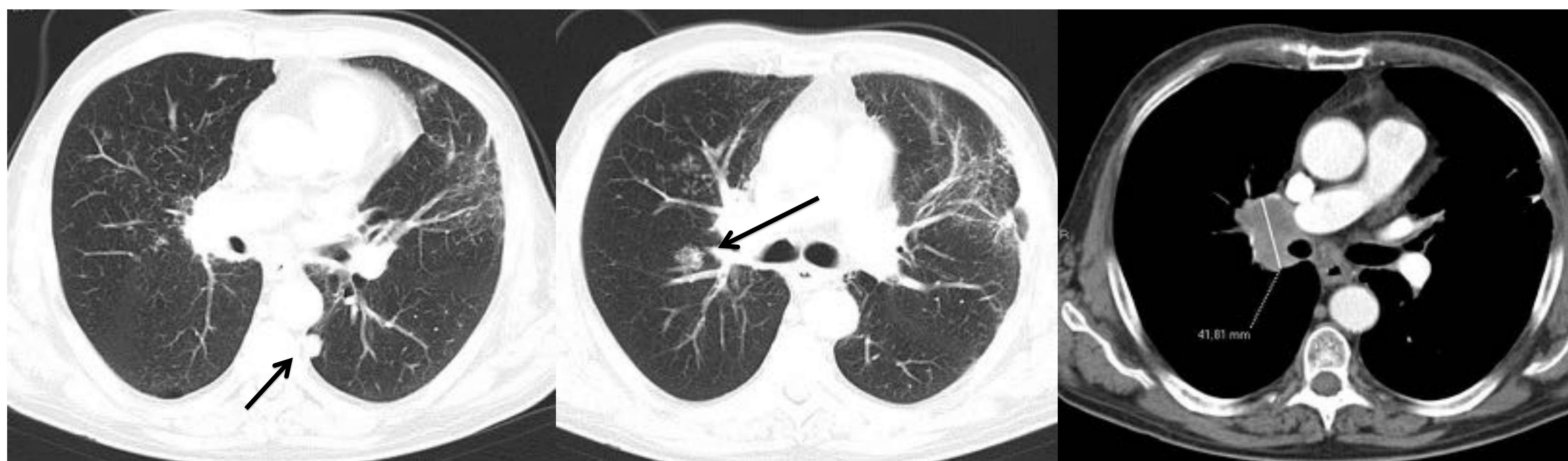
Ipilimumab fue el primer inmunoterápico en demostrar un aumento de la supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado [1]. Ipilimumab, anticuerpo monoclonal IgG1 que bloquea CTLA4 [molécula de superficie que impide la activación de los linfocitos T (LT)].



Por su parte la interacción PD-1 y PDL-1 produce inhibición de la activación del LT (*figura*). **Nivolumab** es un anticuerpo monoclonal IgG4 que actúa inhibiendo PD-1 y permitiendo la activación de los LT.

Nivolumab ha revolucionado el tratamiento de muchos tumores. Inicialmente se aprobó la combinación de ipilimumab y nivolumab para el tratamiento del melanoma metastático y posteriormente, en 2015, se aprobó para el cáncer de pulmón no microcítico ya tratado; así como en carcinomas renales avanzados que ya han recibido tratamiento antiangiogénico [1].

4/09/2015. Pre-nivolumab



16/10/2015. Primer control tras inicio de nivolumab



Adenocarcinoma de células grandes y pequeñas que había recibido tratamiento con cisplatino y etopósido.

**TASA DE RESPUESTA A NIVOLUMAB DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO**

20%

CRITERIOS DE RESPUESTA

CRITERIOS RECIST 1.1 (2009)

Lesiones “medibles” (TC axial, corte máximo de 5 mm):

- Tumoraes: ≥ 10 mm de diámetro mayor.
- Adenopatías: ≥ 15 mm, solo en eje corto.

Lesiones “no medibles”:

- Tumoraes < 10 mm.
- Adenopatías ≥ 10 y < 15 mm.
- Realmente no medibles: ascitis, linfangitis, carcinomatosis leptomenígea...

Selección de lesiones diana:

Hasta un máximo de 5 lesiones (máximo dos por órgano afectado). Las de mayor tamaño (sumar los diámetros de las lesiones diana).

CRITERIOS RECIST 1.1 (2009) [2]

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones diana. Ganglios de < 10 mm (tanto diana como no diana).

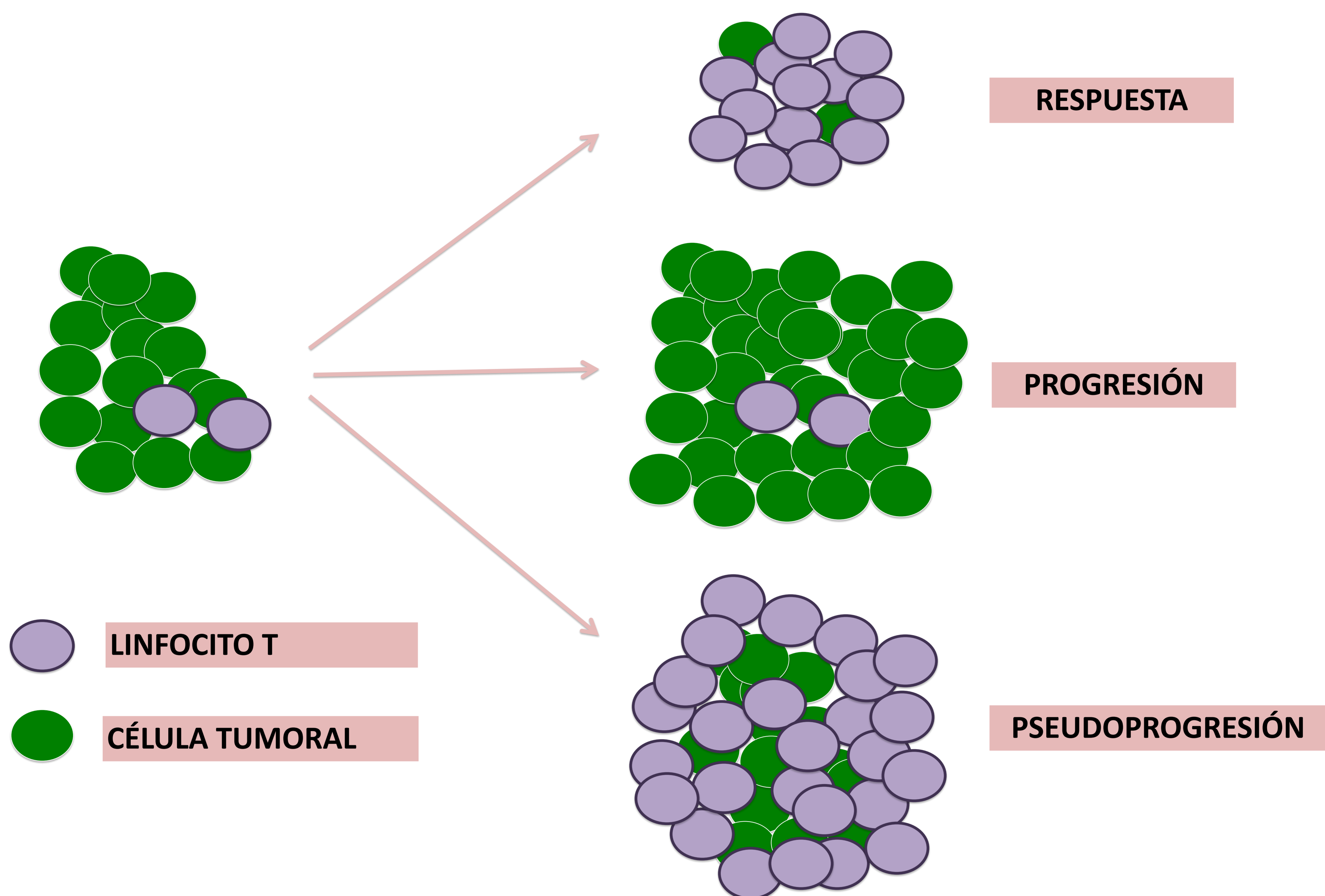
Respuesta parcial (RP): disminución de $\geq 30\%$ de la suma de diámetros de lesiones diana.

Progresión (P): $> 20\%$ y un aumento de 5 mm en valores absolutos de la suma de diámetros. Aparición ≥ 1 lesión.

Estable: no criterios de RP ni P.

PATRONES DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

Los clásicos criterios RECIST para evaluar la respuesta a tratamientos de los tumores sólidos no son válidos para valorar la respuesta al tratamiento inmunoterápico. La respuesta a la inmunoterapia puede tardar más que los agentes citotóxicos, pudiéndose manifestarse después, incluso, de un aumento paradójico en el tamaño o número de las lesiones.

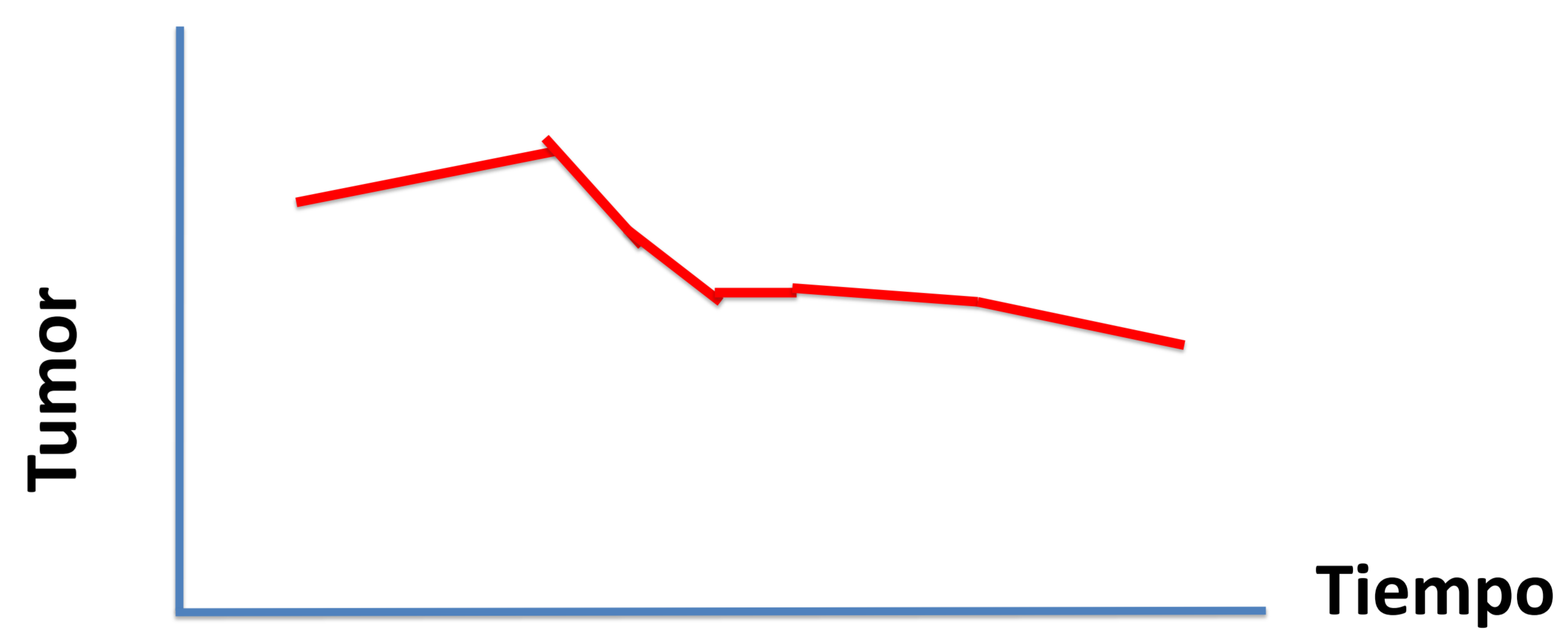


Se acuña así el término “pseudoprogresión” para referirse al aumento paradójico del tamaño tumoral por una mayor infiltración de linfocitos. La pseudoprogresión suele ir seguida de una respuesta verdadera en un tiempo variable de 6 semanas a 6 meses. Por ello, salvo que se confirme la progresión de la enfermedad, la interrupción del tratamiento no es conveniente [3].

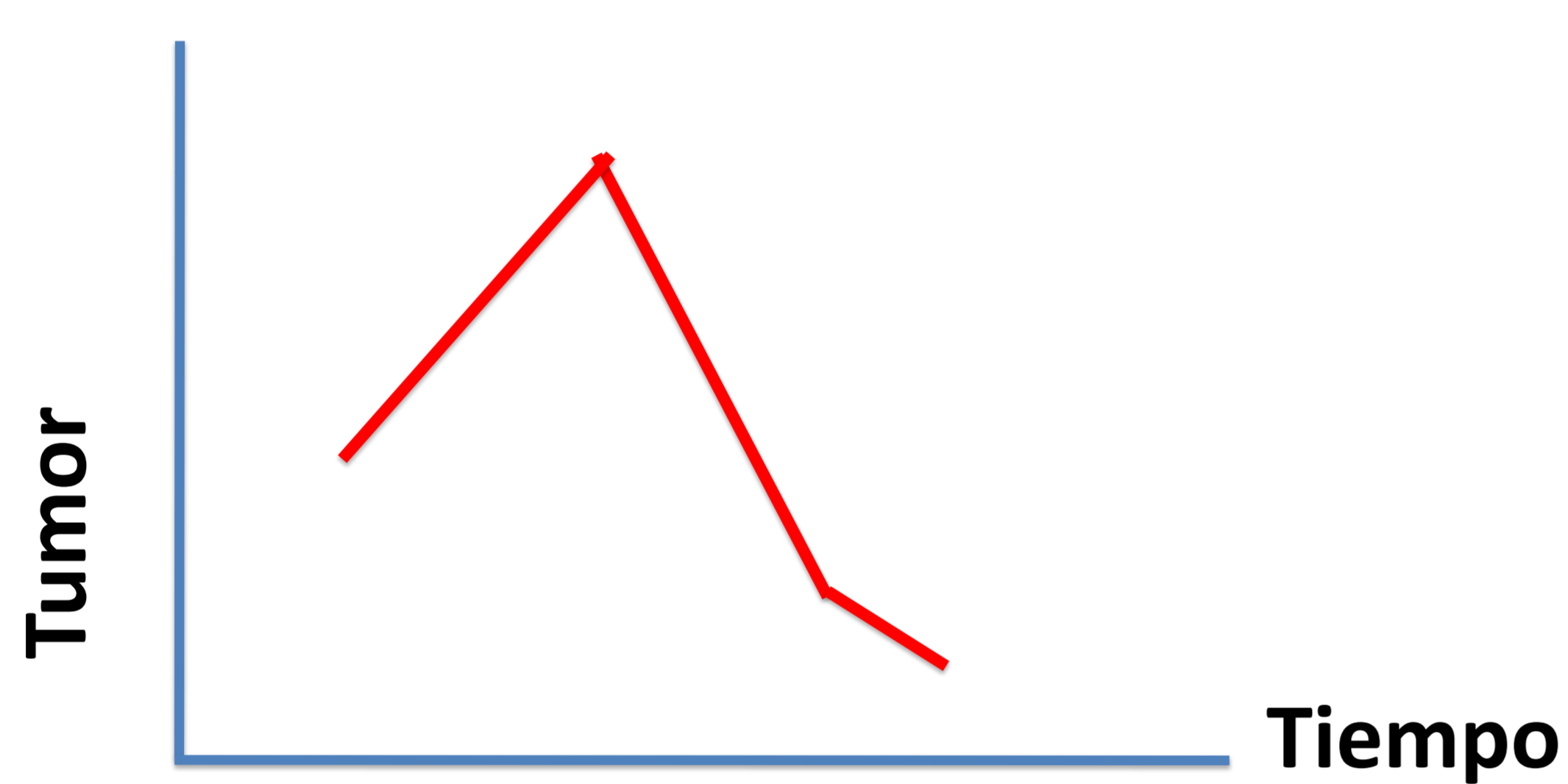
PATRONES DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA



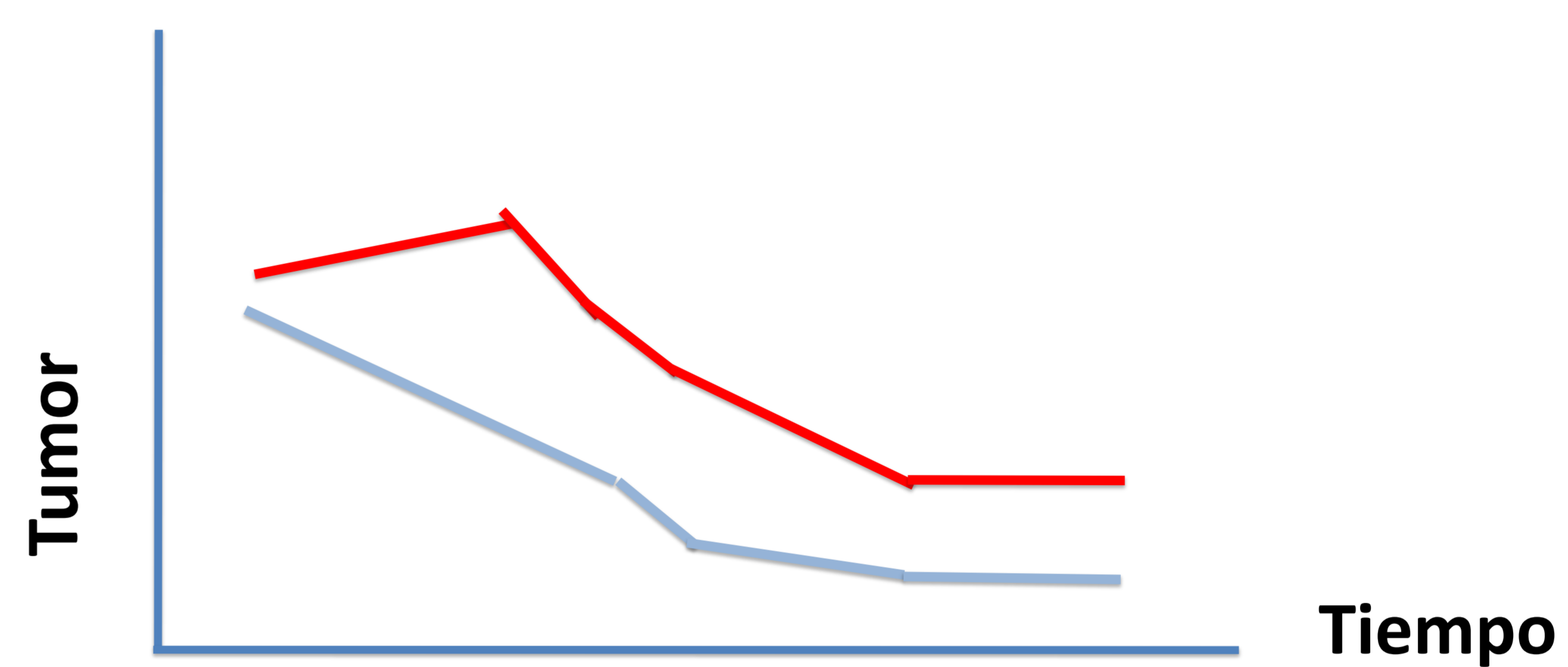
A) Respuesta en lesiones basales



B) Enfermedad estable



C) Pseudoprogresión



D) Disminución de la carga tumoral total

— Lesiones basales
 — Lesiones nuevas

En las gráficas se representan los cuatro posibles patrones de respuesta favorable propuesto por Wolchock y colaboradores [3]. La **gráfica A** representa el patrón de respuesta clásico, la rápida disminución de las lesiones basales. La **gráfica B** constituye la “respuesta estable” en la que se produce una disminución lenta y progresiva de la carga tumoral total. Los patrones que introducen mayor novedad al concepto de “respuesta favorable” son los representados en las gráficas C y D.

El **patrón de respuesta C** es el que corresponde con la “**pseudoprogresión**”: el aumento inicial del tamaño de las lesiones basales va seguido de una rápida disminución de las mismas, alcanzando respuesta favorable.

En la **gráfica D**, se introduce el concepto de “**carga tumoral total**” conformada por las lesiones iniciales más las lesiones de nueva aparición.

PATRONES DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

CRITERIOS DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA (irRC)

Respuesta completa (irCR): desaparición de todas las lesiones, medibles y no medibles. No nuevas lesiones.

Respuesta parcial (irPR): disminución de $\geq 50\%$ de la carga tumoral basal.

Progresión (irPD): $>25\%$ del nadir tumoral.

Estable (irSD): no criterios de irRP ni irPD.

La aparición de nuevas lesiones no implica progresión

Concepto de CARGA TUMORAL

Carga Tumoral = SPD lesiones índices + SPD lesiones nuevas

Hay un 10% más de pacientes que se beneficiarán del tratamiento comparado con RECIST

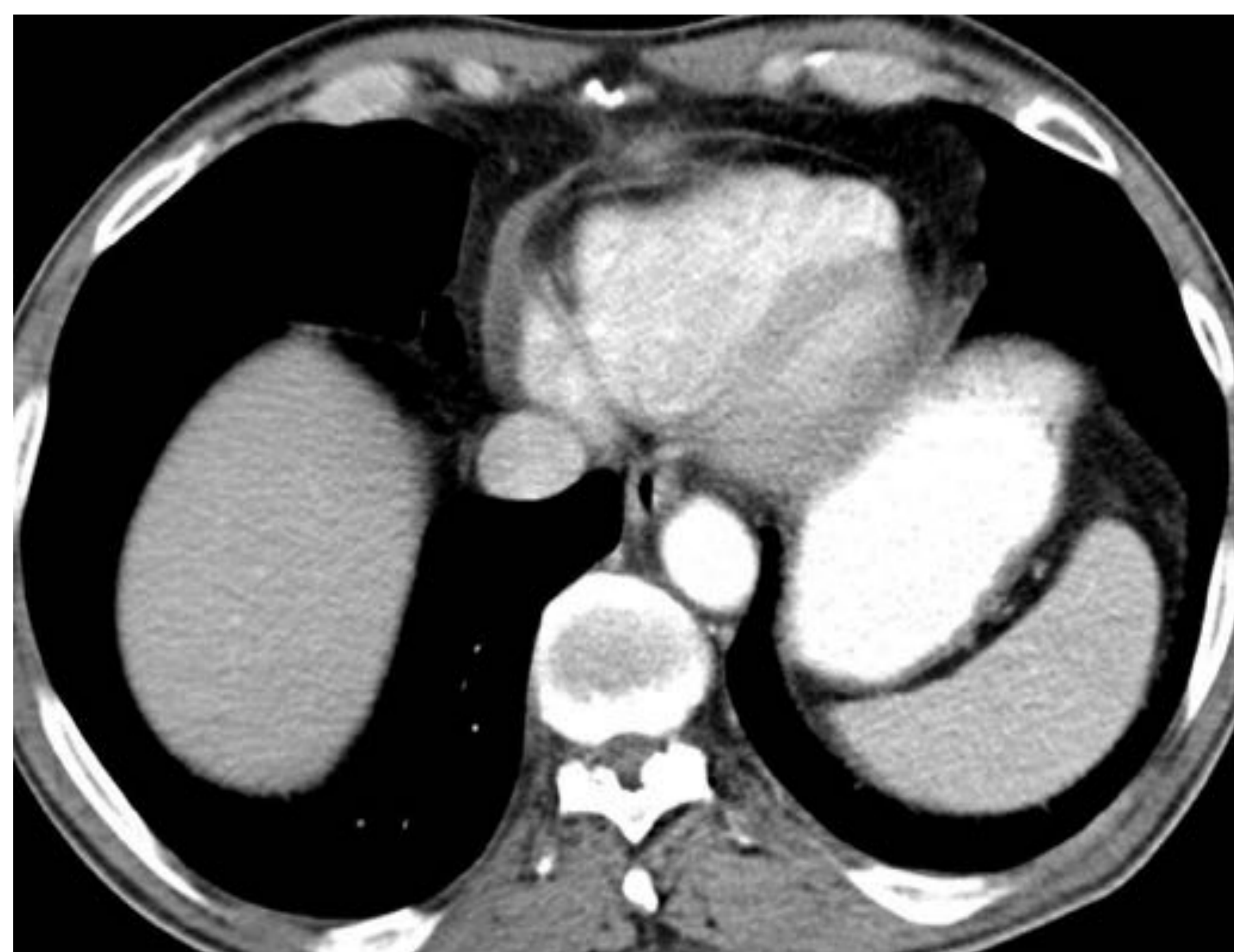
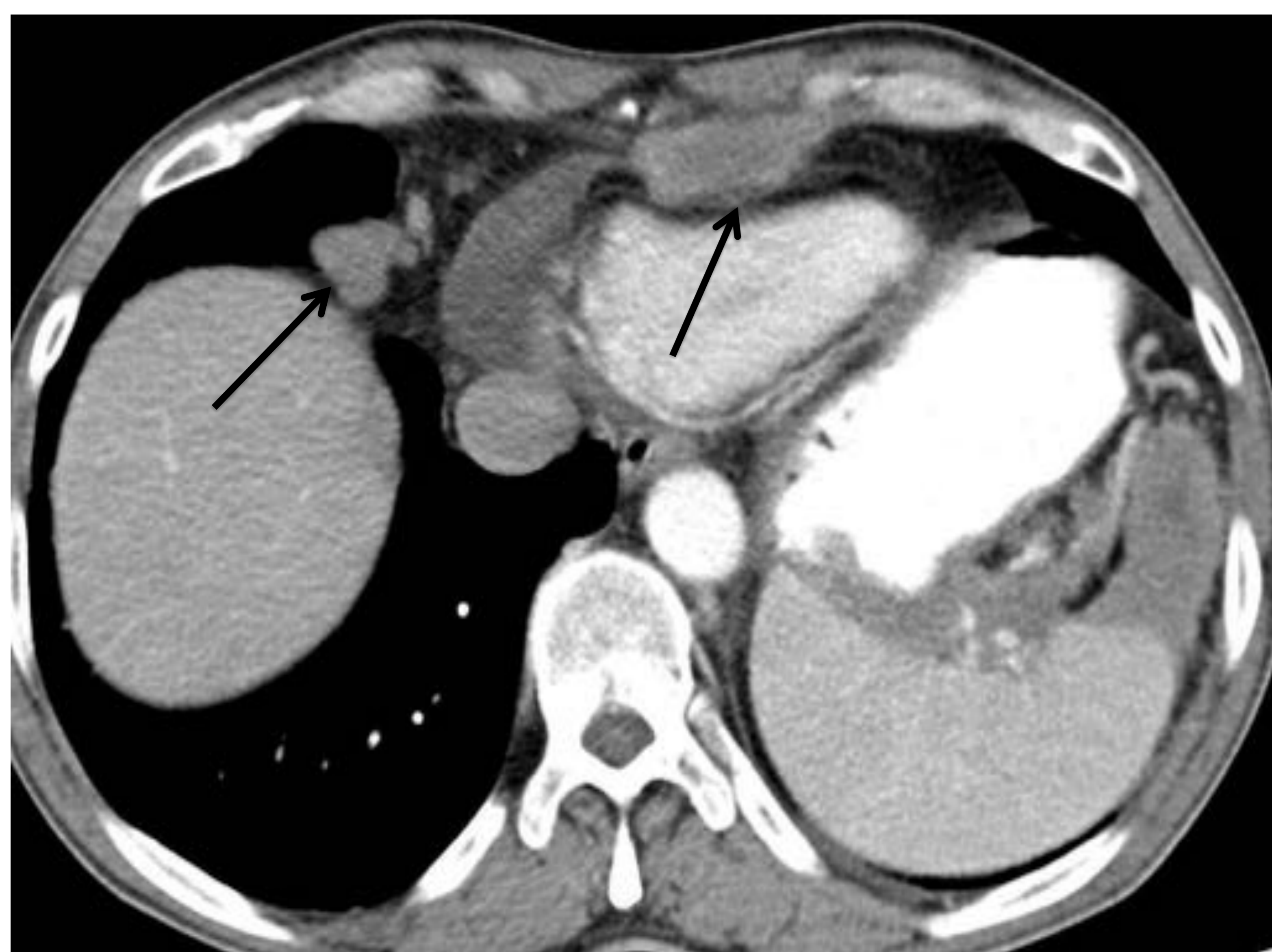
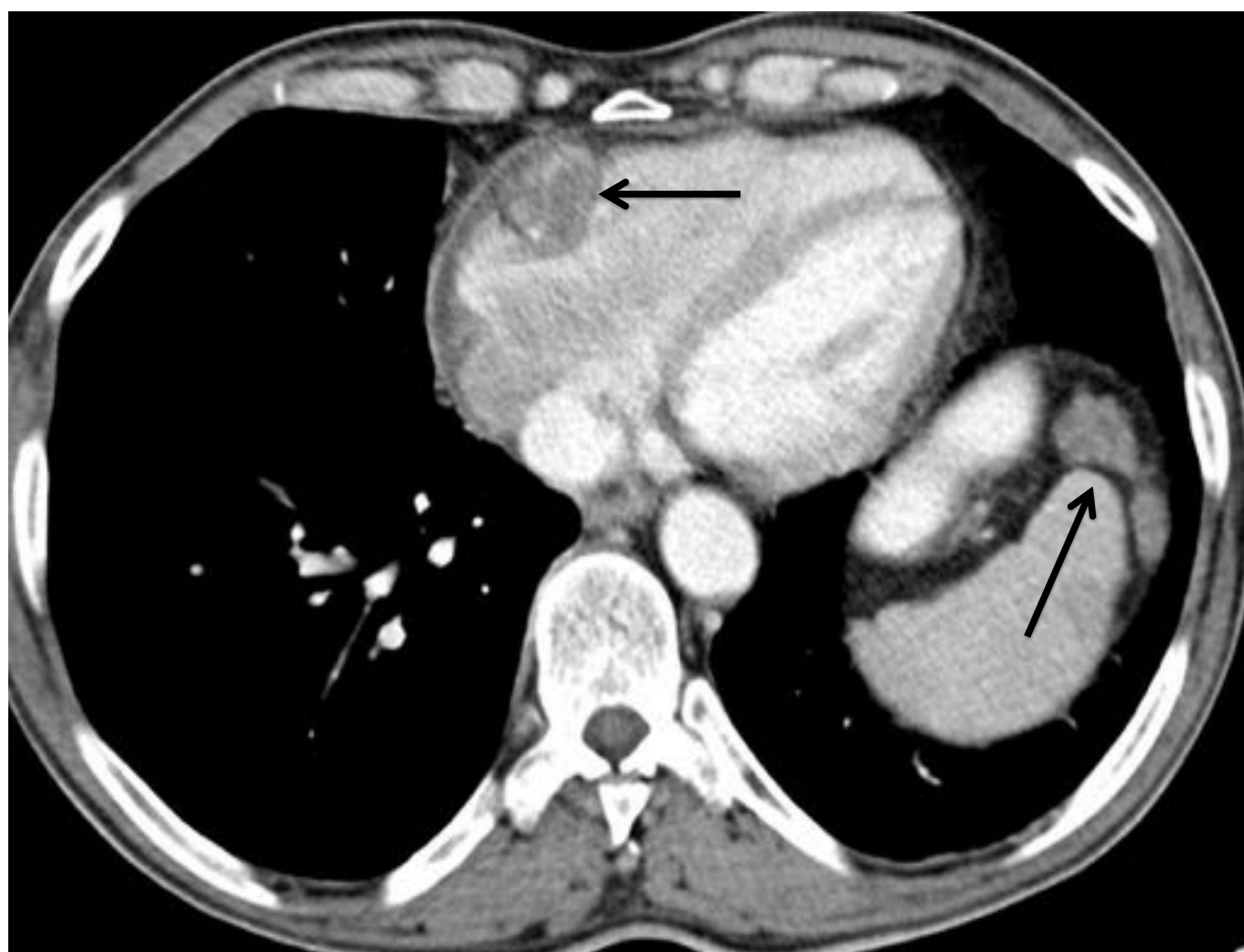
**SPD= Suma de Productos de los Diámetros*

PATRONES DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

Respuesta completa a nivolumab. Afectación adenopática próxima al tabique interventricular, en seno cardiofrénico e implante en la pared interna de la cara anterior del pericardio.

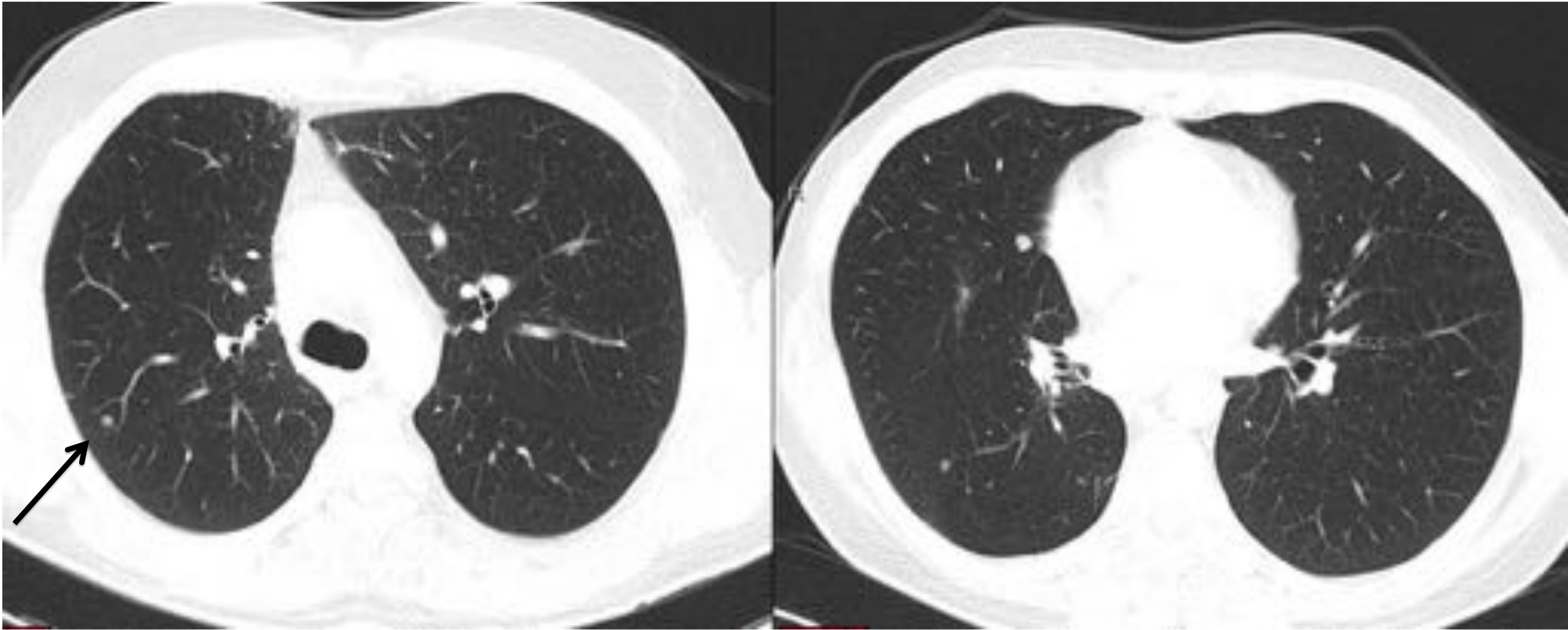
Pre-nivolumab melanoma metastásico. 10-2016

Post-nivolumab 03-2017

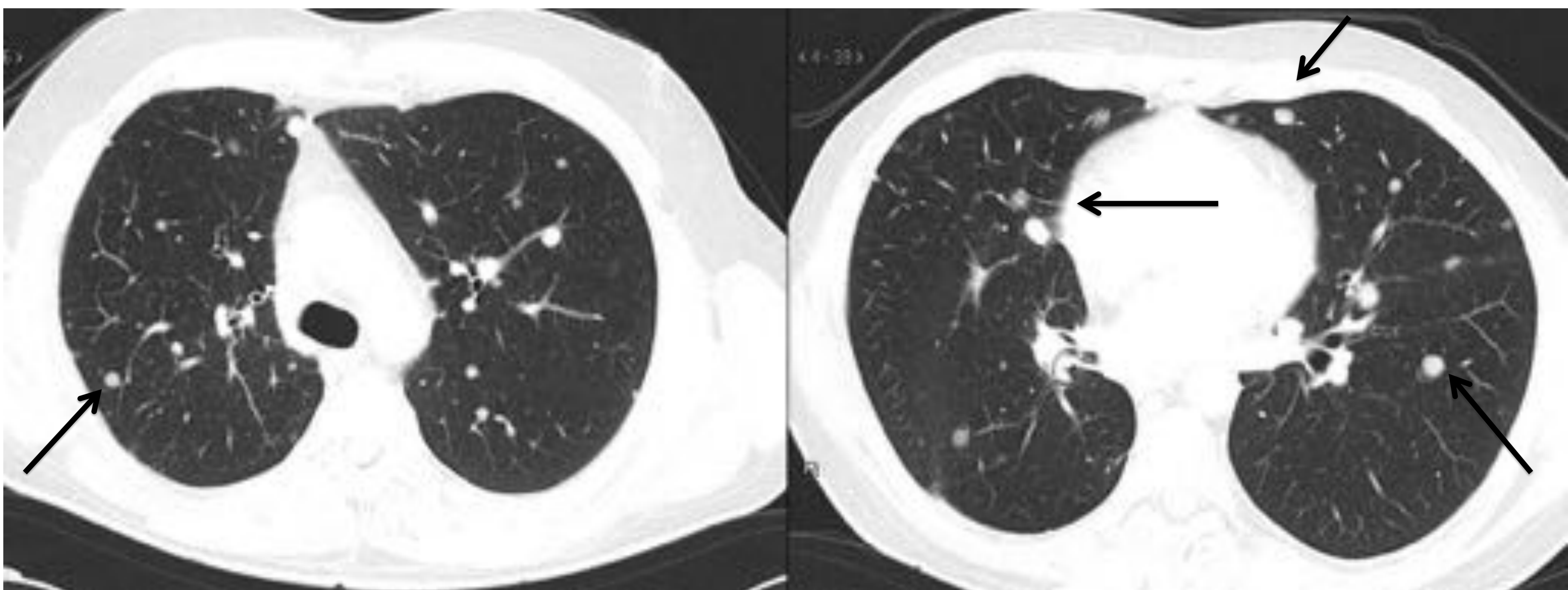


PATRONES DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

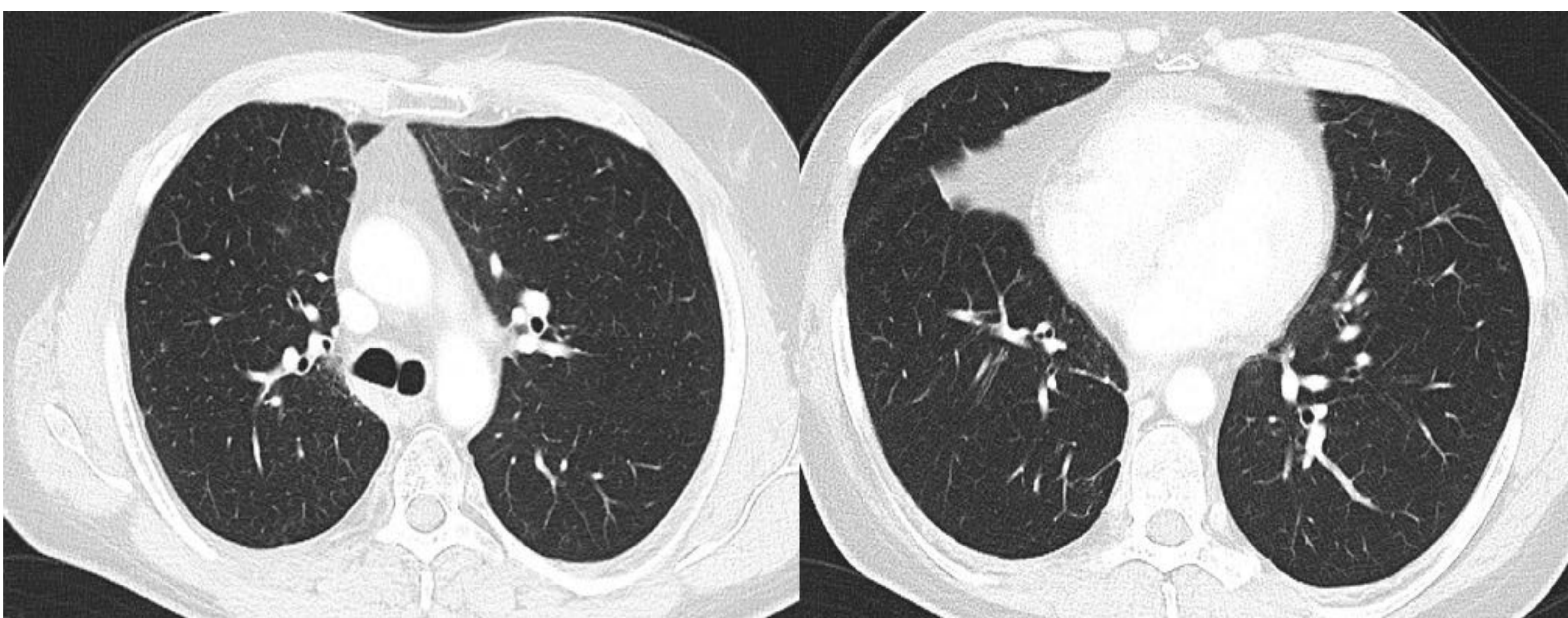
TC inicial



1ª reevaluación



2ª reevaluación



Adenocarcinoma de pulmón metastásico en tratamiento con nivolumab. En la TC realizada en la primera reevaluación se observan pequeños nódulos de nueva aparición y crecimiento de los ya presentes en el estudio previo. El aumento inicial del tamaño de las lesiones y aparición de nuevas, se consideró como posible pseudoprogresión, confirmada posteriormente en la 2ª reevaluación (alcanzó irCR).

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA INMUNOTERAPIA (irAE)

Reacciones adversas

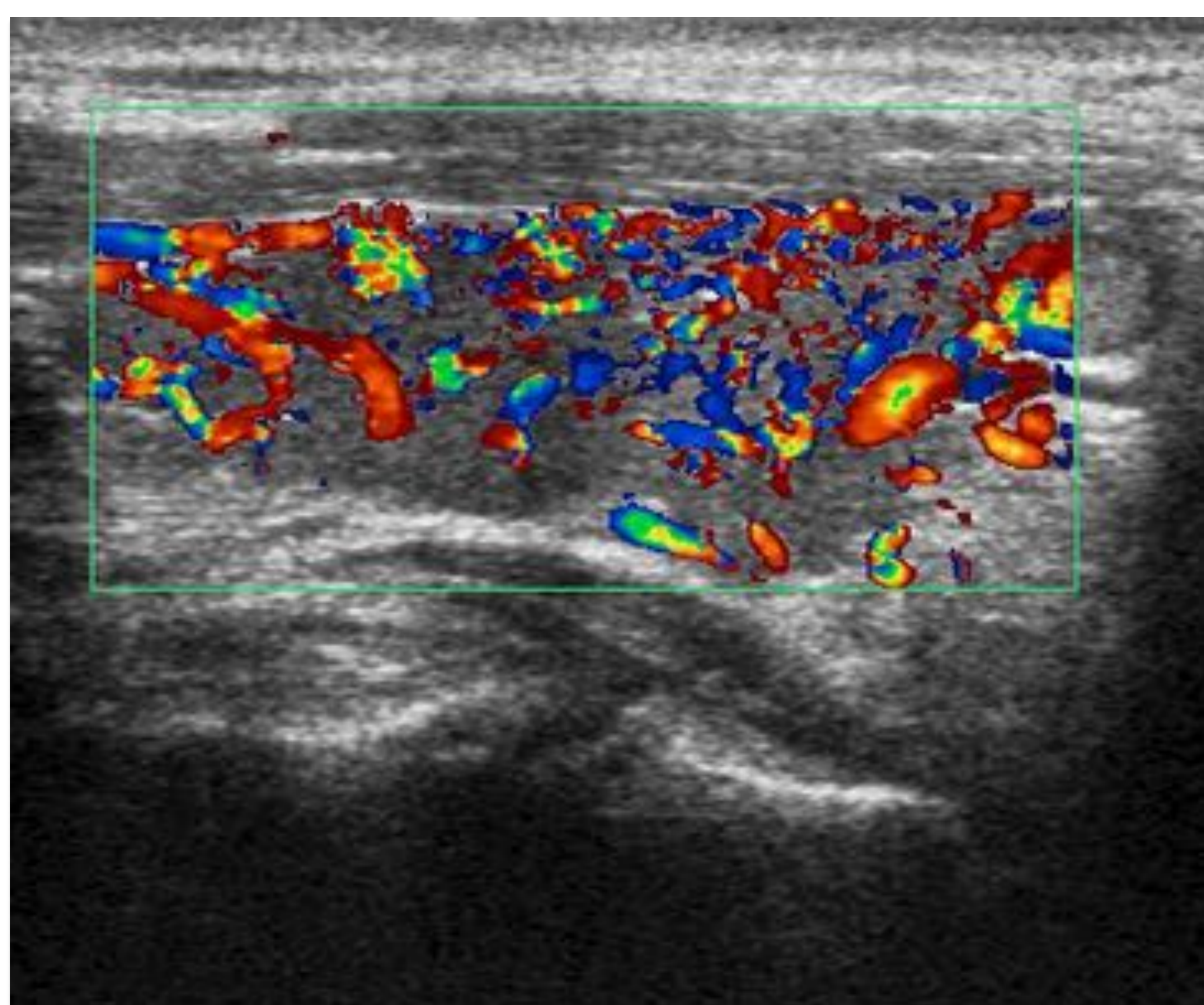
- *Inducción de autoinmunidad* → enterocolitis, hepatitis, dermatitis y endocrinopatías.
- *Estado proinflamatorio.*

La presencia de irAE predice una mejor respuesta a la inmunoterapia. Sin embargo, si los efectos son muy severos pueden llevar a la suspensión del tratamiento. Muchos de los eventos, asintomáticos al inicio, se pueden detectar de forma precoz por técnicas de imagen [4-6].

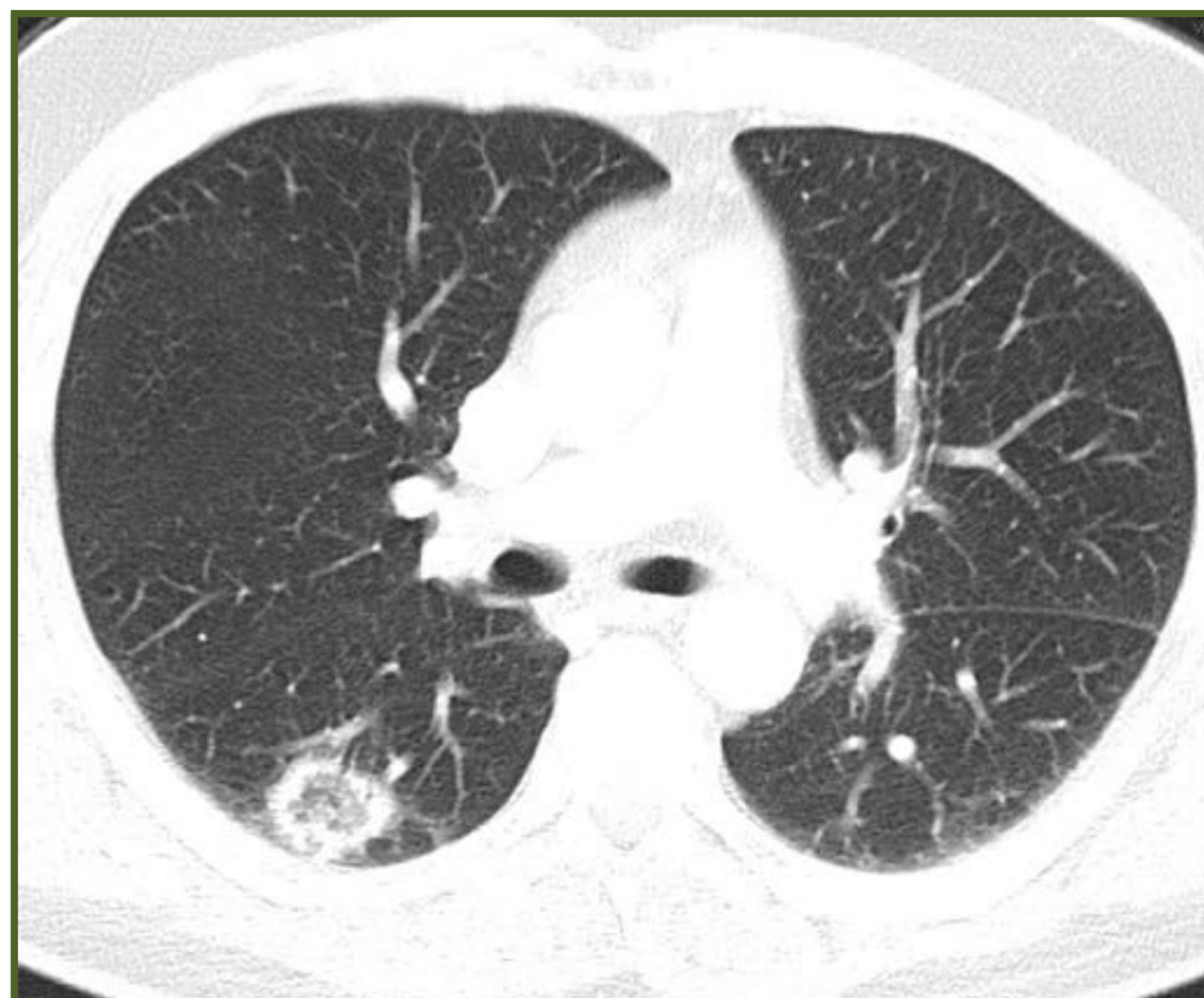
Los eventos adversos inmunes son reportados hasta en el 50% de pacientes tratados con nivolumab [5,6].

- Cutáneo (5-16%, rash y prurito).
- Gastrointestinal (8-12%).
- Neumonitis (3-6%).
- Endocrinopatías, disfunción hepática, nefrotoxicidad y reacciones infusionales.

El efecto adverso inmune más común debido a interrupción del nivolumab es la NEUMONITS.



Tiroiditis



Neumonía organizada críptogénica

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA INMUNOTERAPIA (irAE)

EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS CON NIVOLUMAB E IPILIMUMAB

ENDOCRINOS

<i>Muy frecuentes</i>	Hipotiroidismo.
<i>Frecuentes</i>	Insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, tiroiditis.

HEPATOBILIARES

<i>Frecuentes</i>	Hepatitis.
<i>Poco frecuentes</i>	Colestasis.

CARDÍACOS

<i>Poco frecuentes</i>	Arritmia (incluyendo ventricular), miocarditis.
------------------------	---

GASTROINTESTINALES

<i>Muy frecuentes</i>	Diarrea, náuseas, colitis, dolor abdominal.
<i>Frecuentes</i>	Estomatitis, gastritis, estreñimiento, xerostomía.
<i>Poco frecuentes</i>	Pancreatitis, perforación intestinal, duodenitis.

RESPIRATORIOS Y TORÁCICOS

<i>Frecuentes</i>	Neumonitis, disnea, tos, embolismo pulmonar.
<i>Poco frecuentes</i>	Derrame pleural.
<i>Raros</i>	Infiltración pulmonar.

NEUROLÓGICOS

<i>Frecuentes</i>	Cefalea, mareo, neuropatía periférica.
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome Guillain-Barré, neuritis.
<i>Raros</i>	Síndrome miasténico

VASCULARES

<i>Frecuentes</i>	Hipertensión
<i>Poco frecuentes</i>	Vasculitis

MUSCULOESQUELÉTICO Y DEL TEJIDO CONECTIVO

<i>Muy frecuentes</i>	Artralgias
<i>Frecuentes</i>	Dolor muscular, artritis.
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome de Sjögren, miopatía, espondiloartropatía.

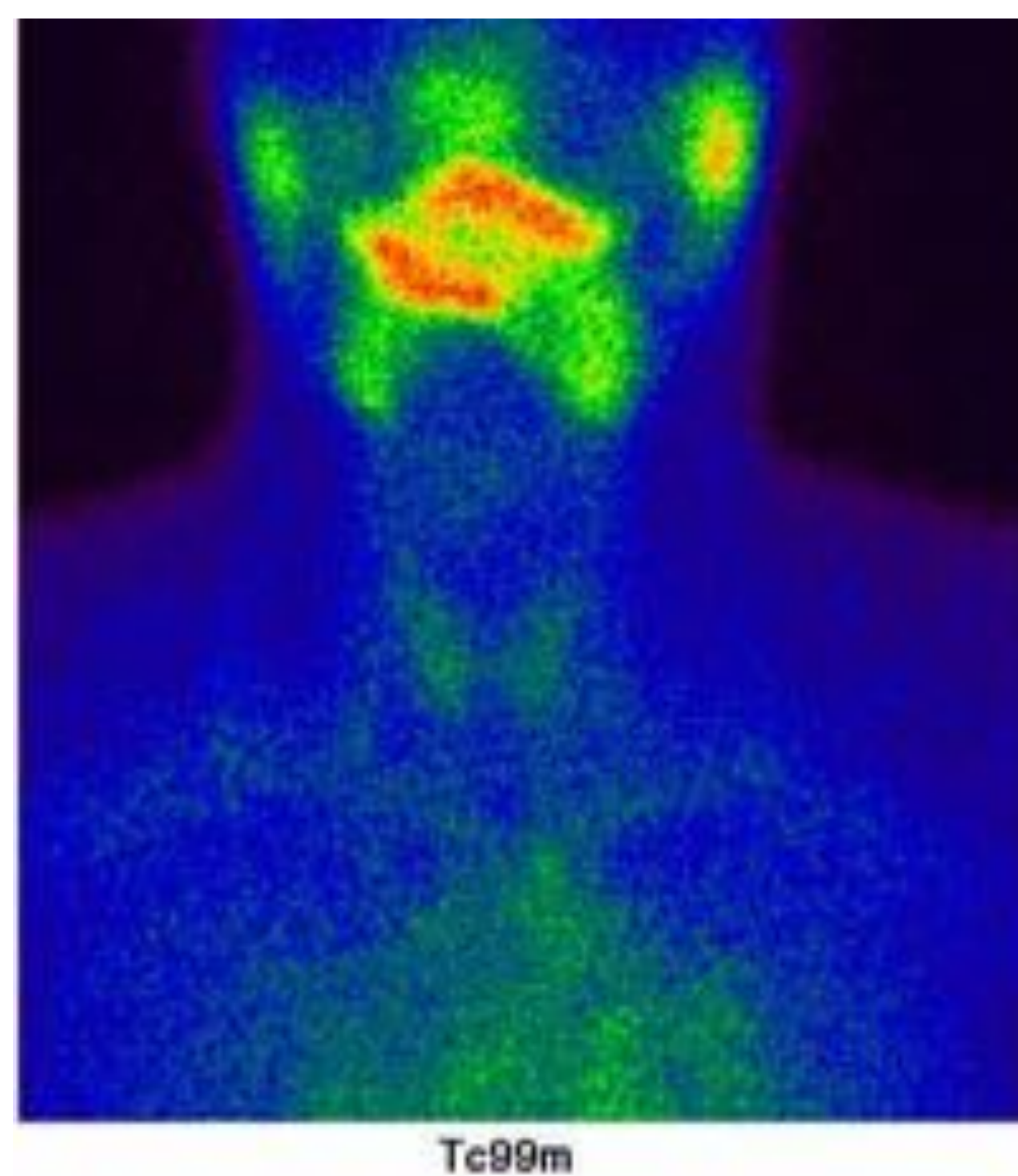
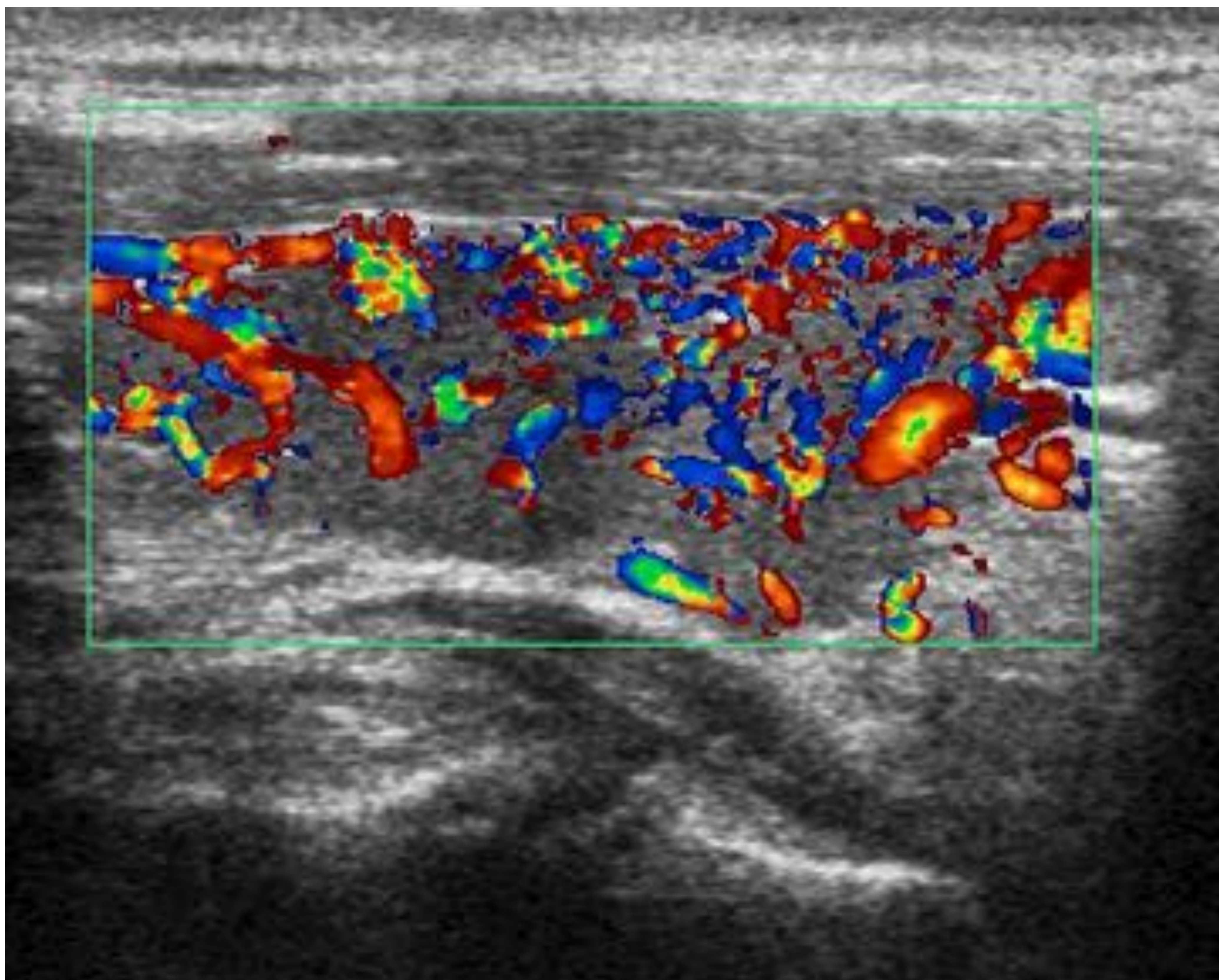
PIEL Y TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO

<i>Muy frecuentes</i>	Erupción cutánea, prurito.
<i>Frecuentes</i>	Vitíligo, piel seca, eritema, alopecia.
<i>Poco frecuentes</i>	Psoriasis, eritema multiforme, rosácea.

OCULARES

<i>Frecuentes</i>	Ojo seco, uveítis.
-------------------	--------------------

1. TIROIDITIS

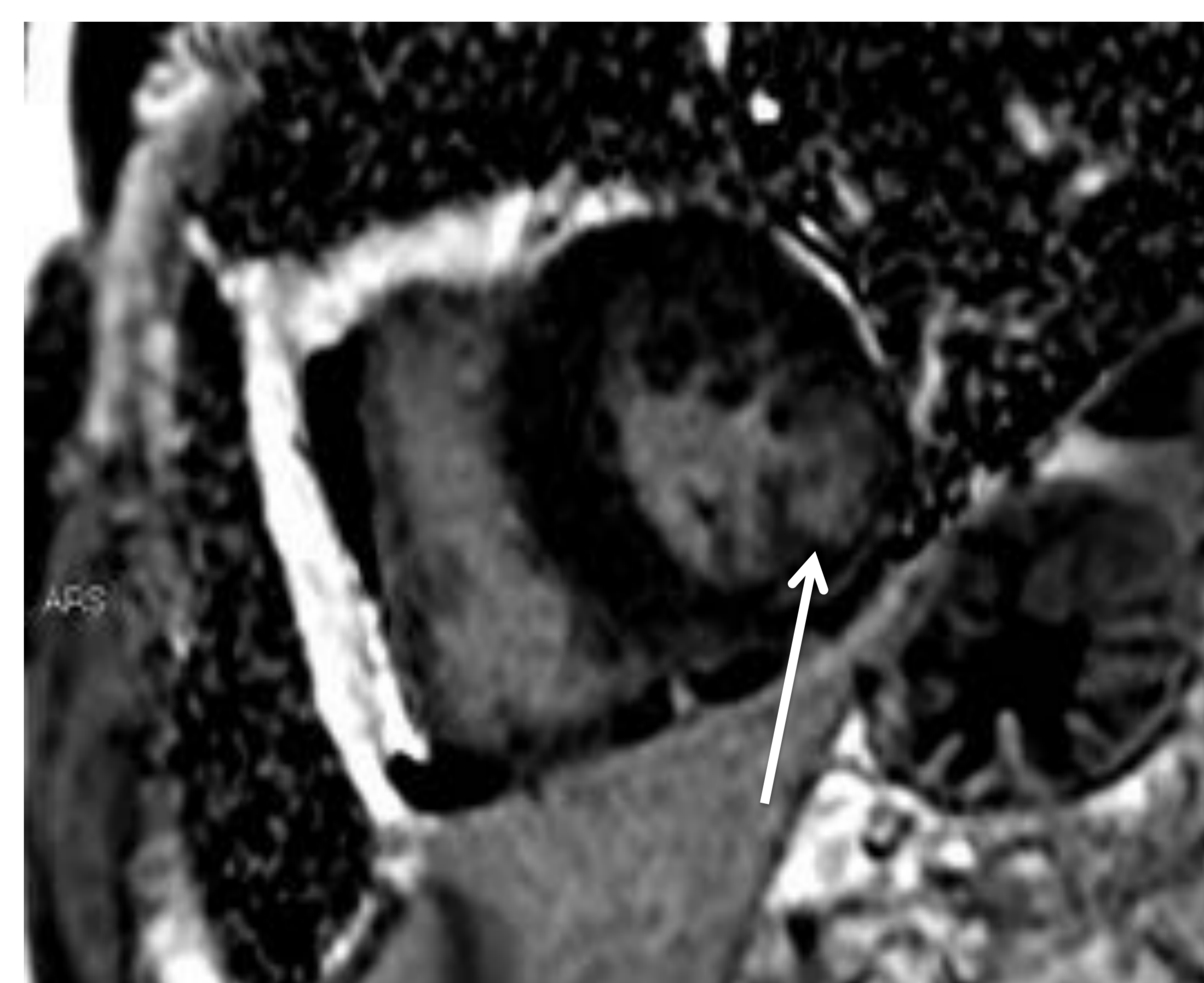
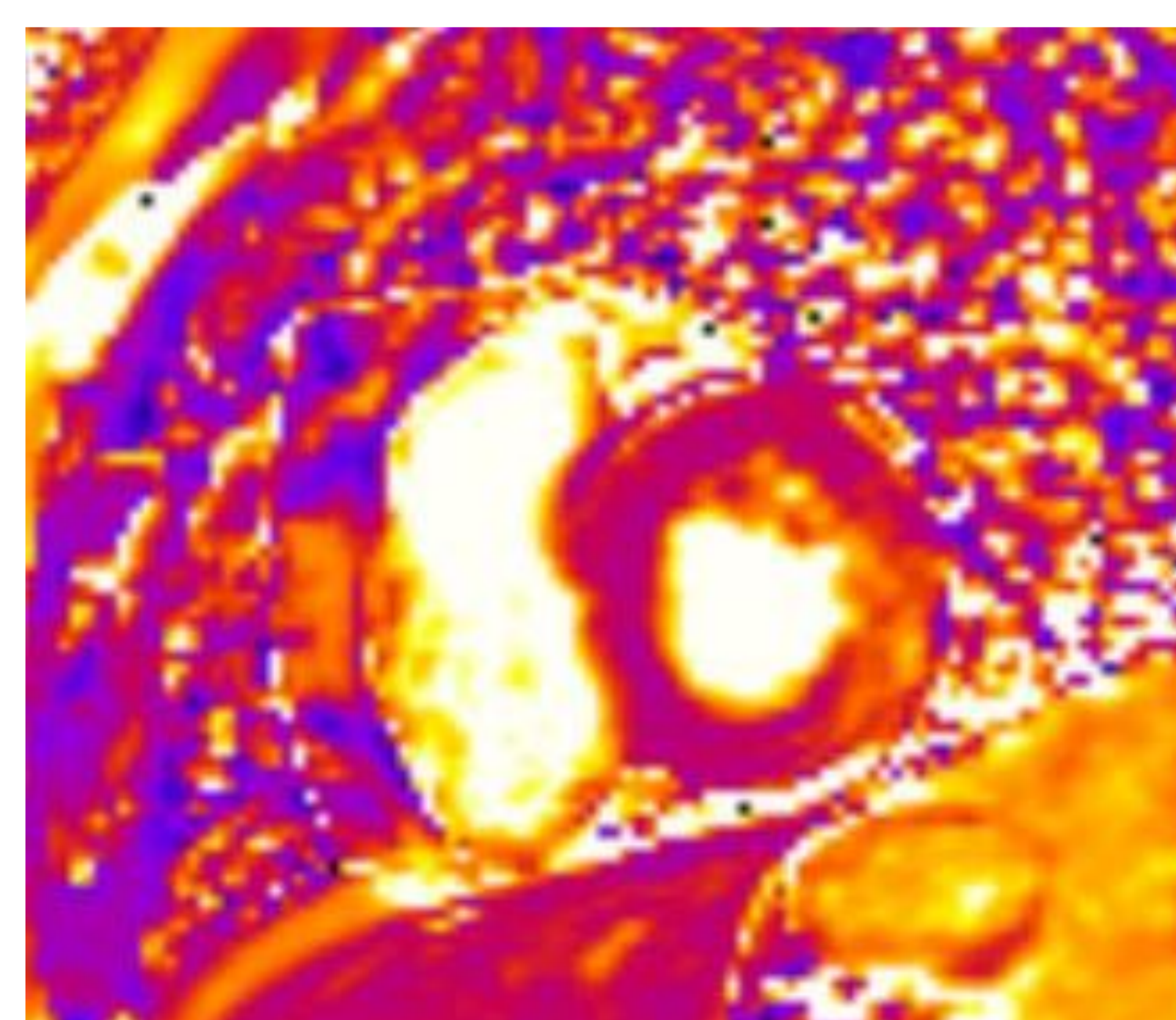
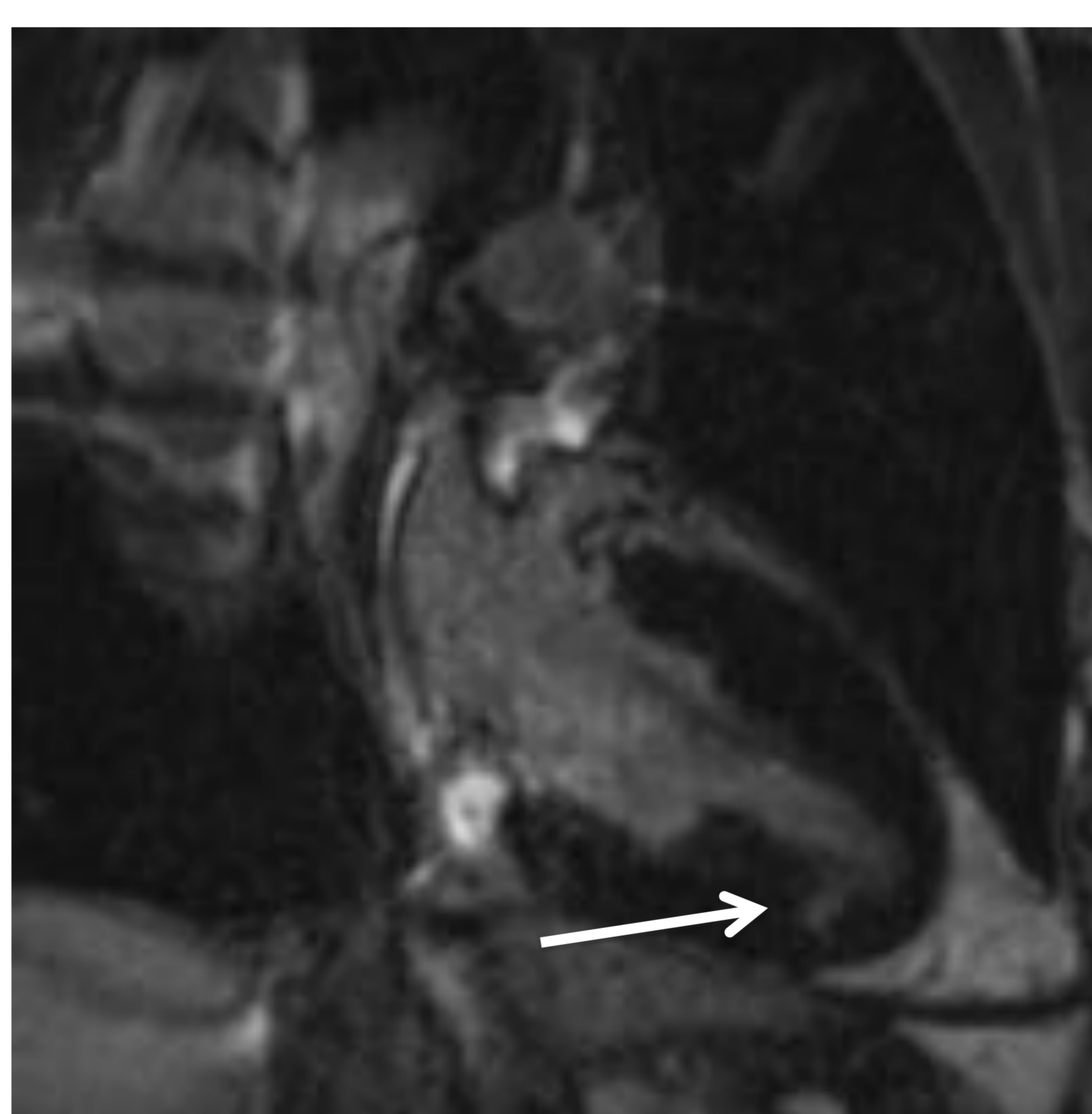
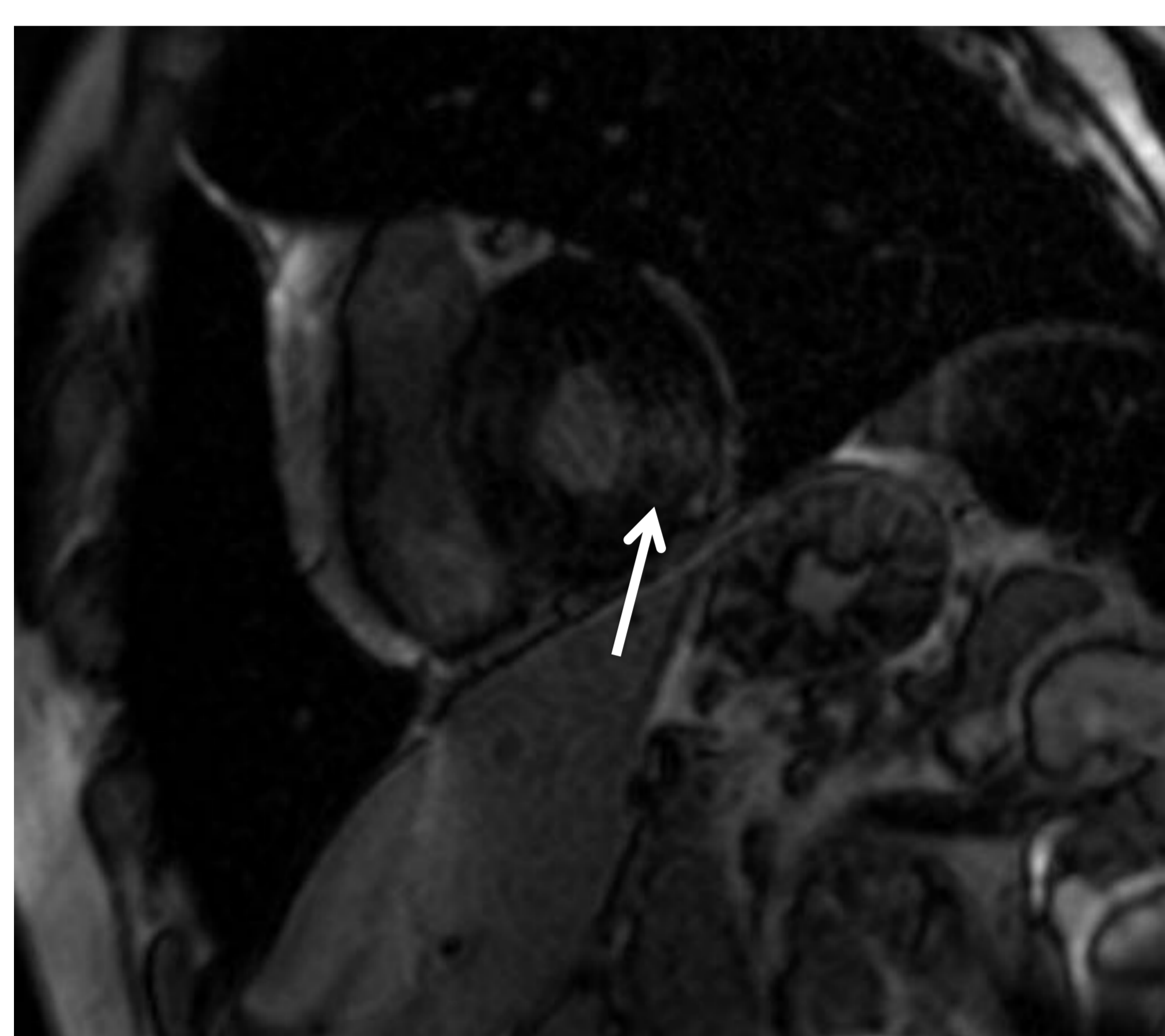


Signos ecográficos de tiroiditis. Disminución difusa de la ecogenicidad de la glándula tiroidea, junto con un aumento de la vascularización. En la gammagrafía, se confirma la hipocaptación del tiroides propia de procesos inflamatorios.

2. MIOCARDITIS

- Más frecuente con la combinación nivolumab-ipilimumab
- Tratamiento precoz con corticoterapia a altas dosis.

Un estudio con ratones publicado por Grabie y colaboradores [4] muestra cómo ratones deficientes en PD1 se encuentran genéticamente predispuestos a fenómenos autoinmunes. En concreto, se centraron en el estudio miocárdico, observando la presencia de infiltrado linfocítico en el músculo cardíaco, deduciendo el papel clave de PD1 en la protección del corazón del daño mediado por LT. La inhibición del ligando PDL-1 parece inducir la miocarditis autoinmune, fenómeno compartido con los agentes inmunoterápicos.



Tenue realce tardío de gadolinio en los segmentos inferolateral medio y lateral apical en secuencias potenciadas en T1 en relación con aumento de volumen extracelular por miocarditis.

2. MIOCARDITIS

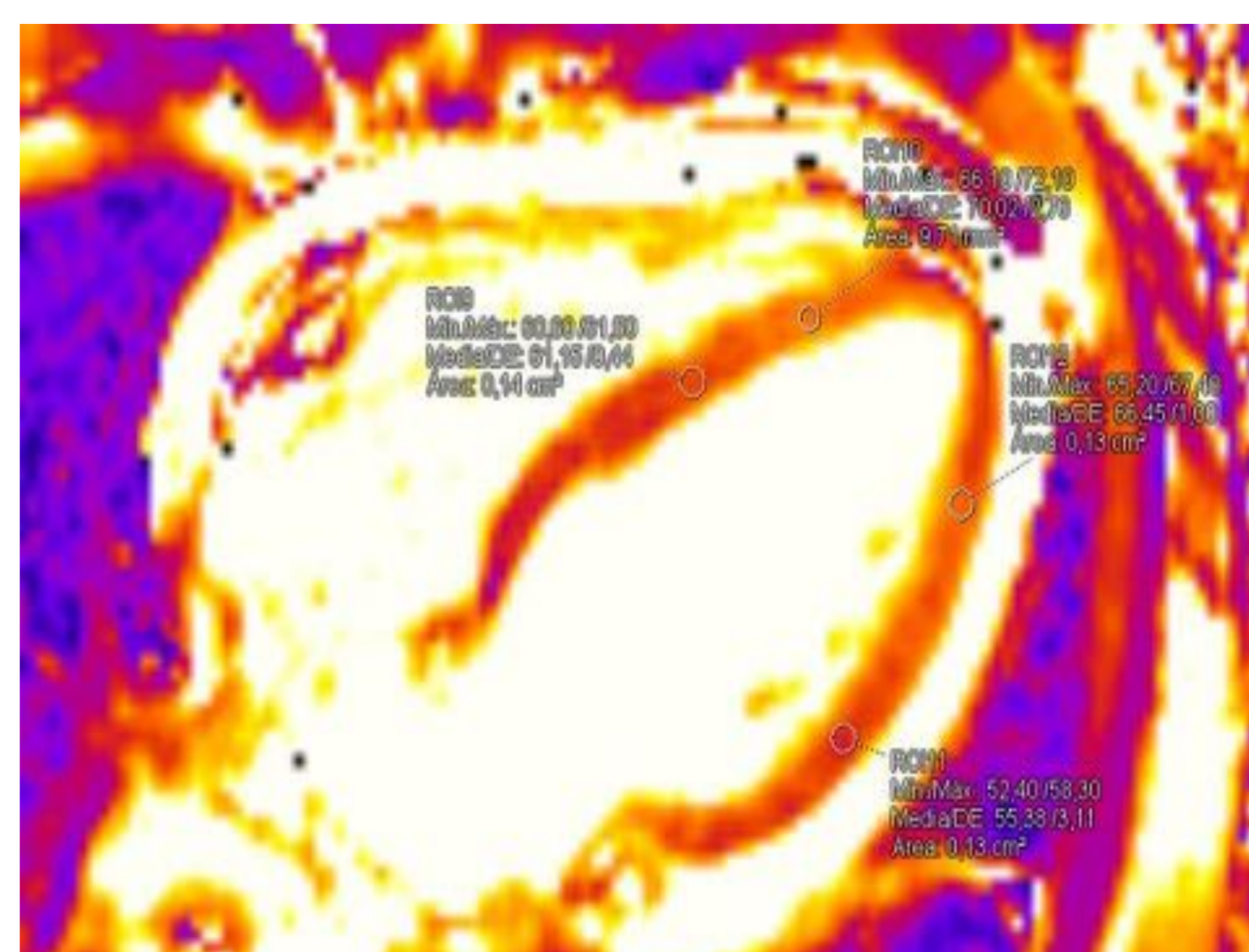
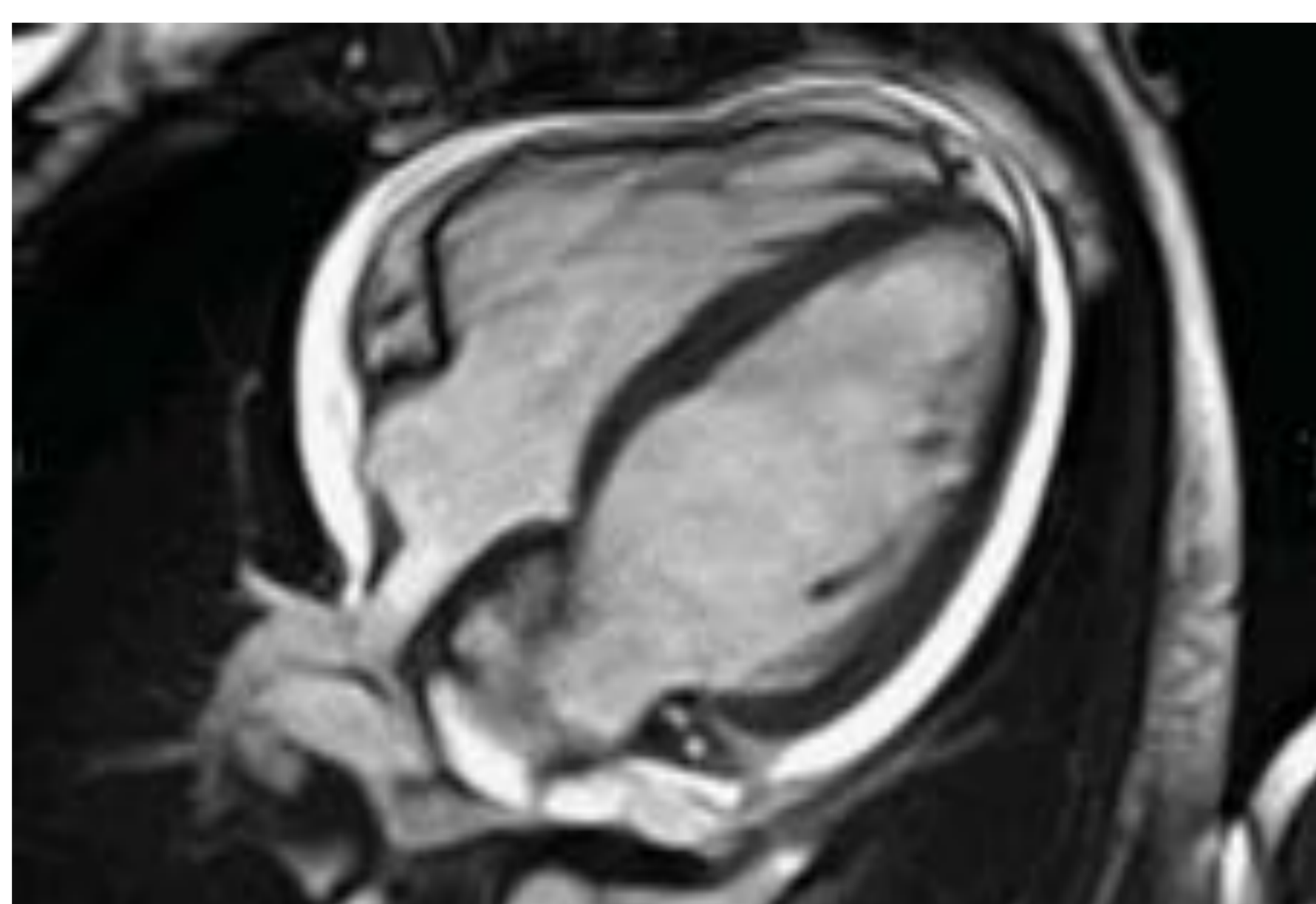
Miocarditis:

- Aumento de troponinas y pro-BNP.
- Electrocardiograma: descenso ST o sin alteraciones.
- Ecocardiograma: posibles áreas de hipoquinesia.
- Cardio-RM: prueba de elección. Creciente importancia del **T1 y T2 mapping**.

Pueden ser útiles los criterios de RM cardíaca de Lake-Louise para el diagnóstico de miocarditis (no específicos de miocarditis por quimioterapia).

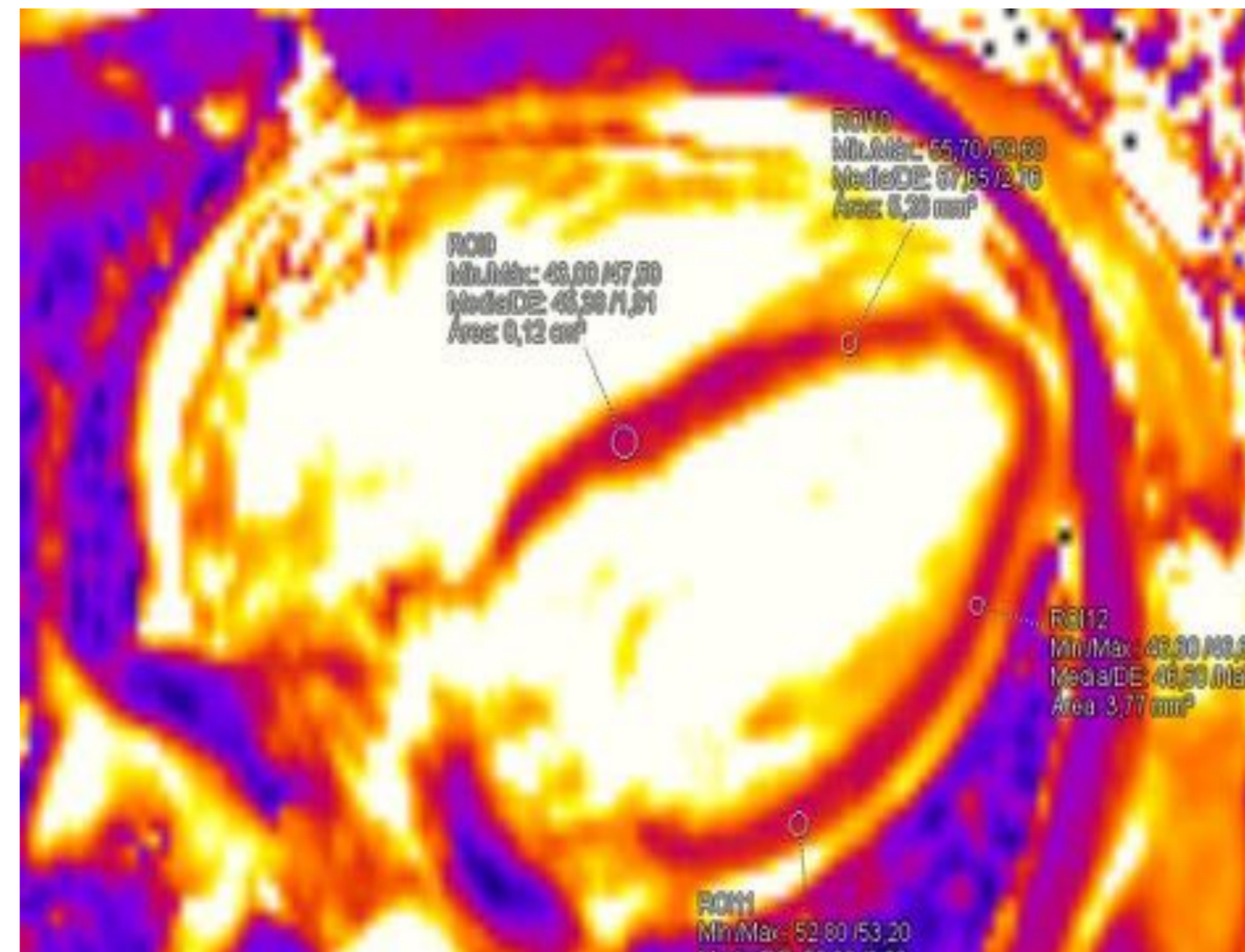
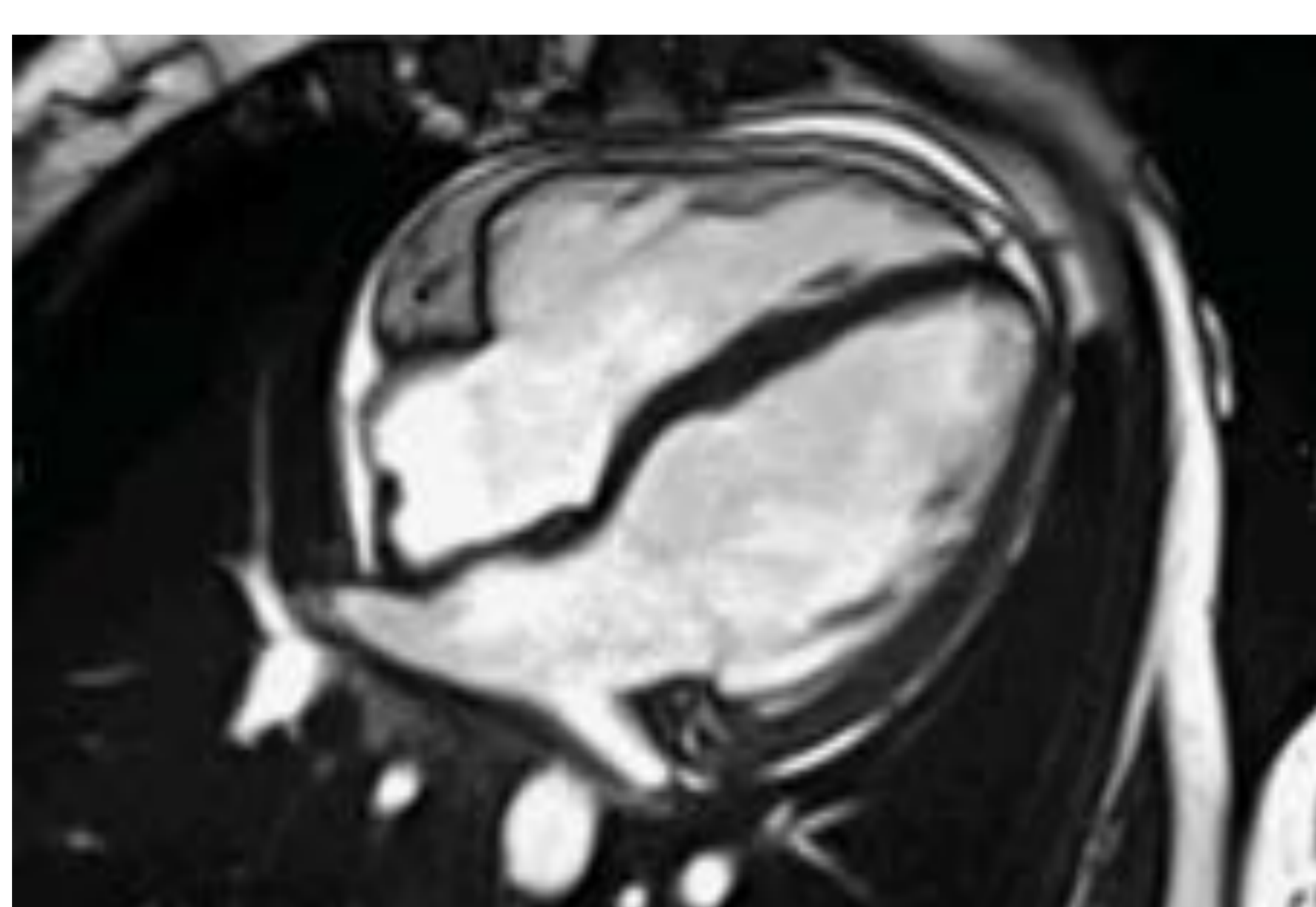
En la **RM cardíaca**, se puede observar:

- 1) Aumento del grosor miocárdico de forma transitoria y de la masa miocárdica. A veces, se acompaña de un aumento del VTDVI (volumen telediastólico del ventrículo izquierdo) y reducción de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo).
- 2) En secuencias potenciadas en T2: **edema**, muchas veces parcheado, con predominio subepicárdico o mesocárdico.
- 3) **Realce tardío**: 44-88% miocarditis agudas. Lo más frecuente: inferolateral.
- 4) Derrame pericárdico.



T2: 61-70 ms

Basal nivolumab

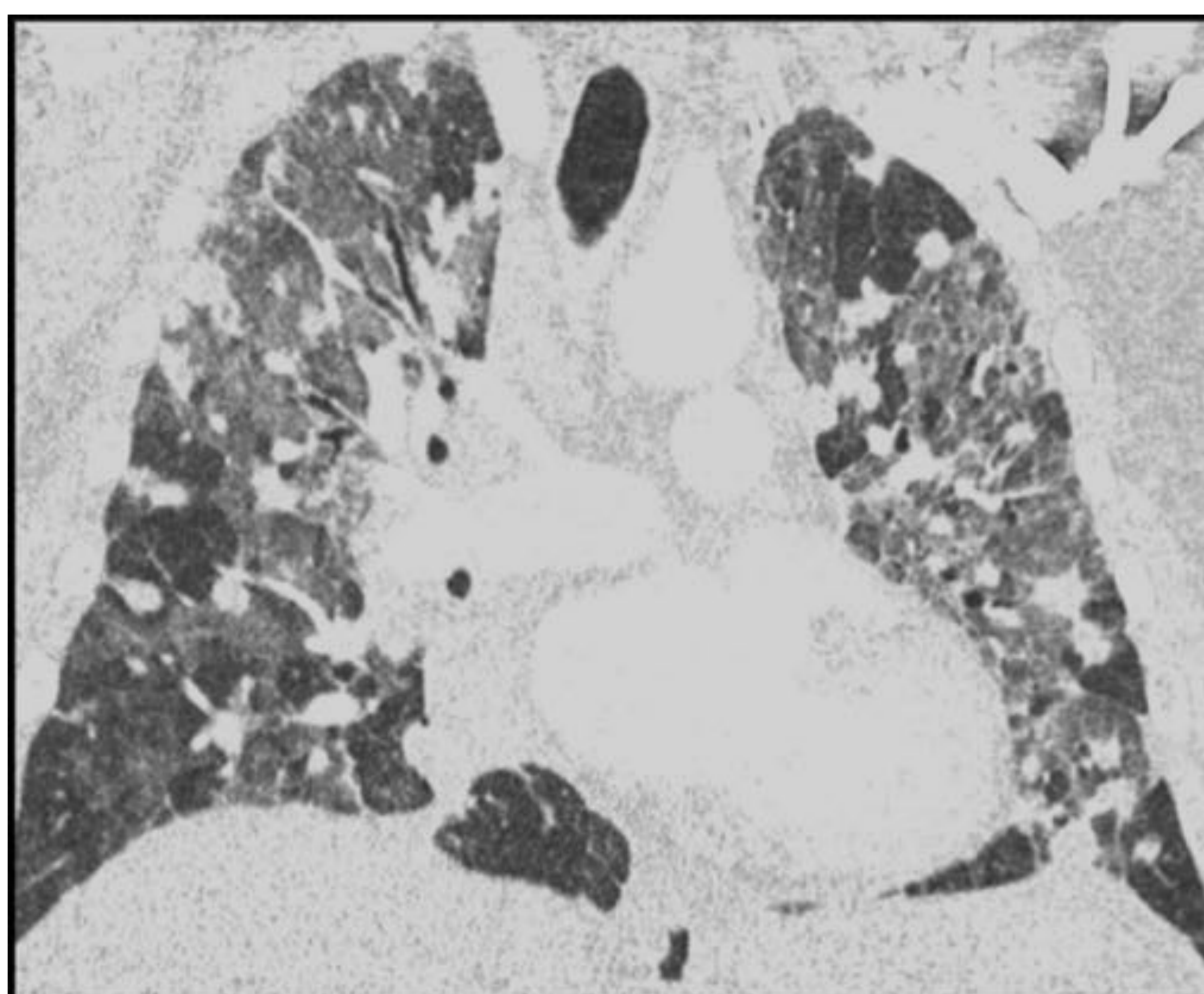


T2: 43-57 ms

2 meses

3. NEUMONITIS

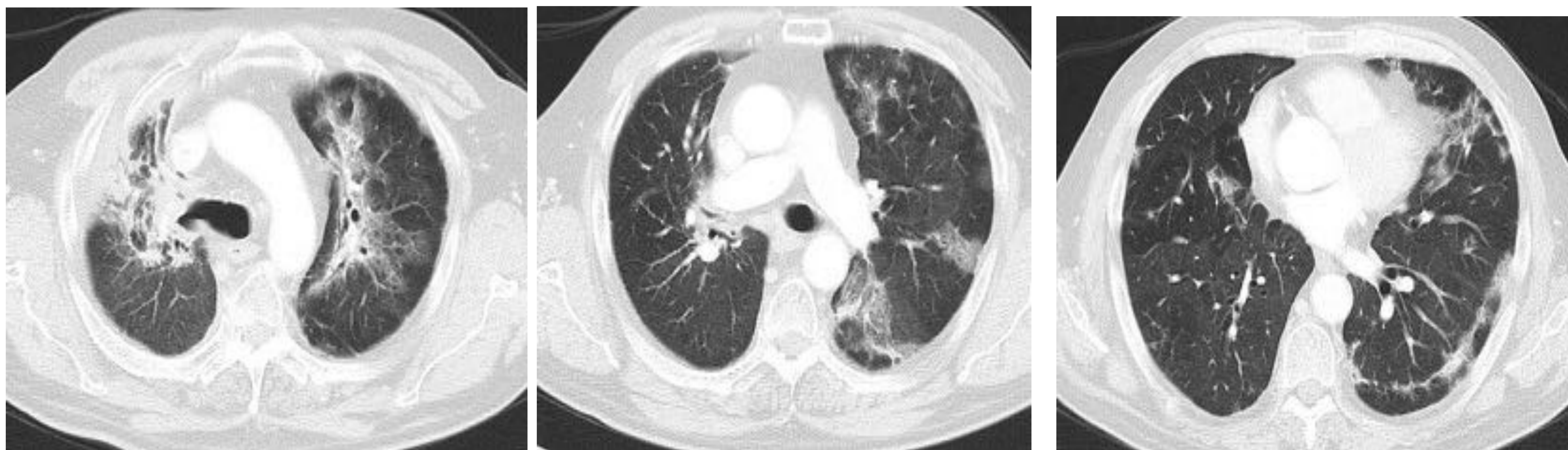
- 3,4-5% de incidencia (todos los grados).
- Más frecuente con combinación de fármacos.
- Mediana de tiempo de instauración de 2,8 a 7,2 meses (desde 9 días a 19 meses).
- Se suele resolver en dos meses [6,7].



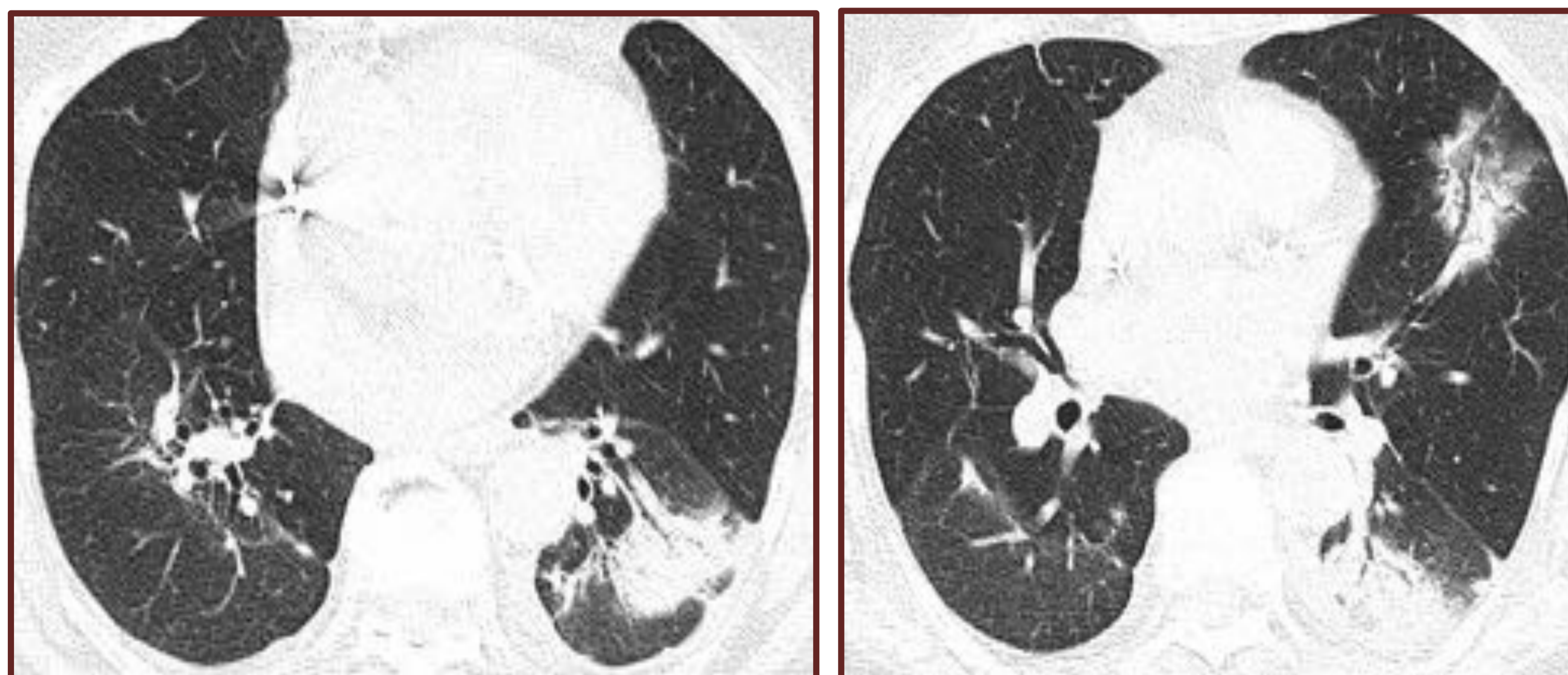
NEUMONITIS POR INMUNOTERAPIA. 5 patrones radiológicos:

1. Neumonía organizada criptogénica (NOC)
2. Opacidades en vidrio deslustrado
3. Intersticial-NINE
4. Por hipersensibilidad
5. Indeterminada

NEUMONÍA ORGANIZADA CRIPTOGÉNICA (NOC)



Infiltrados pulmonares migratorios en paciente con cáncer de pulmón. Posible neumopatía por fármacos, NOC o eosinófila crónica.



Otro paciente en tratamiento con inmunoterapia con consolidaciones pulmonares compatibles con NOC

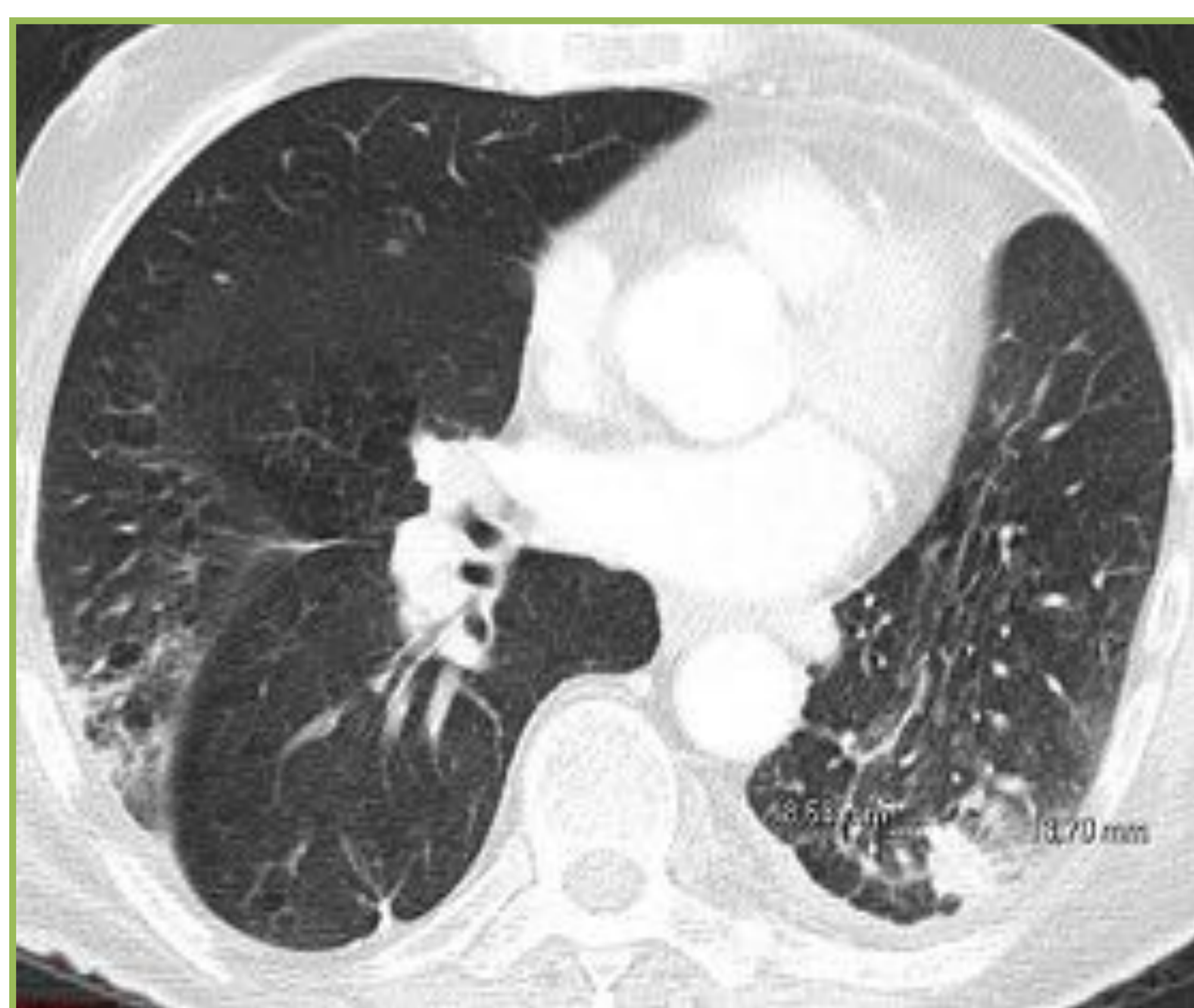


Signo del "halo reverso" en un paciente con NOC.

OPACIDADES EN VIDRIO DESLUSTRADO

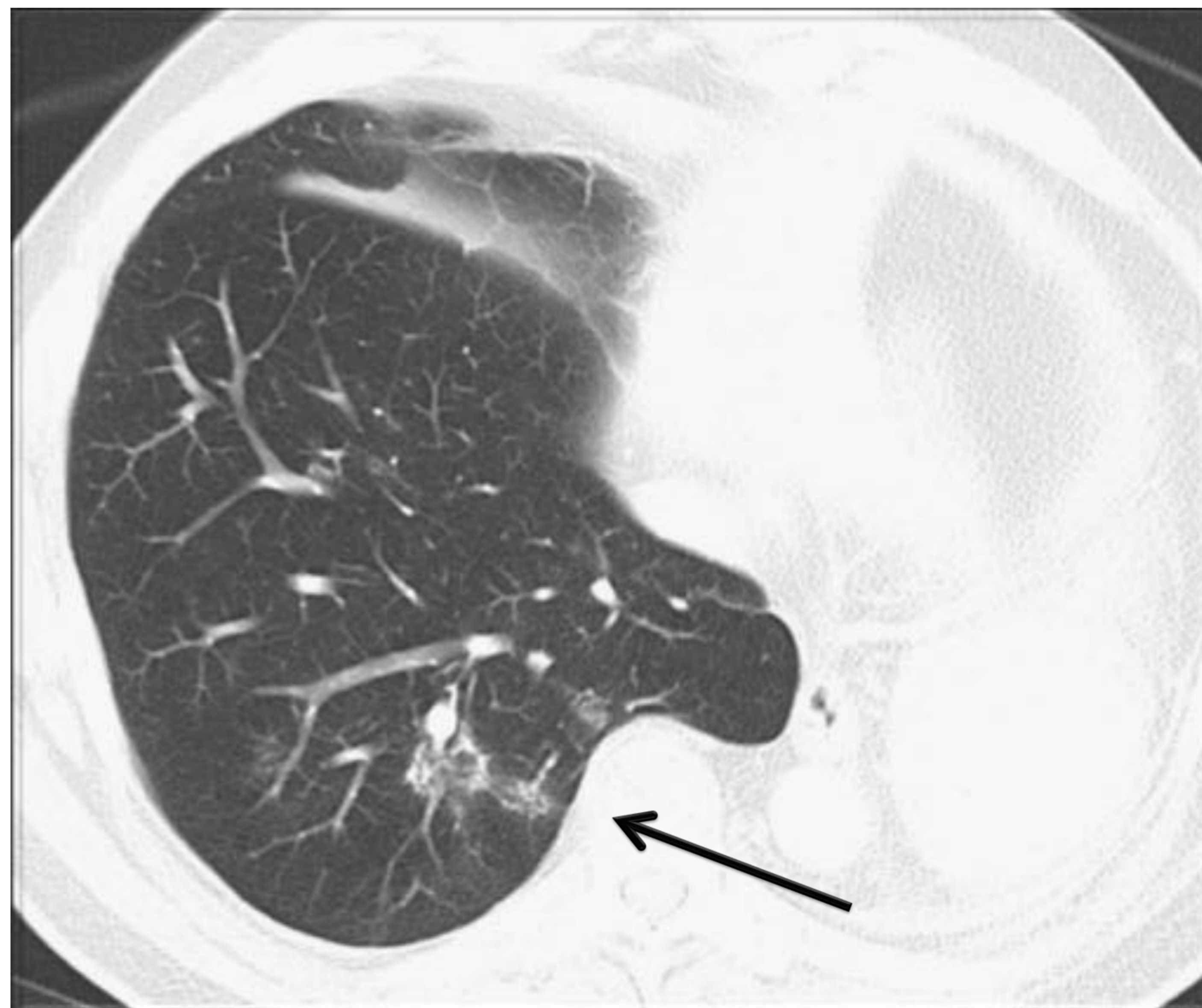


Nódulos pulmonares y adenopatías hiliares derechas, antes del inicio del tratamiento con nivolumab.



Crecimiento de los nódulos pulmonares y adenopatías (¿pseudoprogresión?). Asocian áreas en vidrio deslustrado de nueva aparición, por probable neumonitis.

OPACIDADES EN VIDRIO DESLUSTRADO



Opacidades en vidrio deslustrado como manifestación de neumonitis por fármacos.

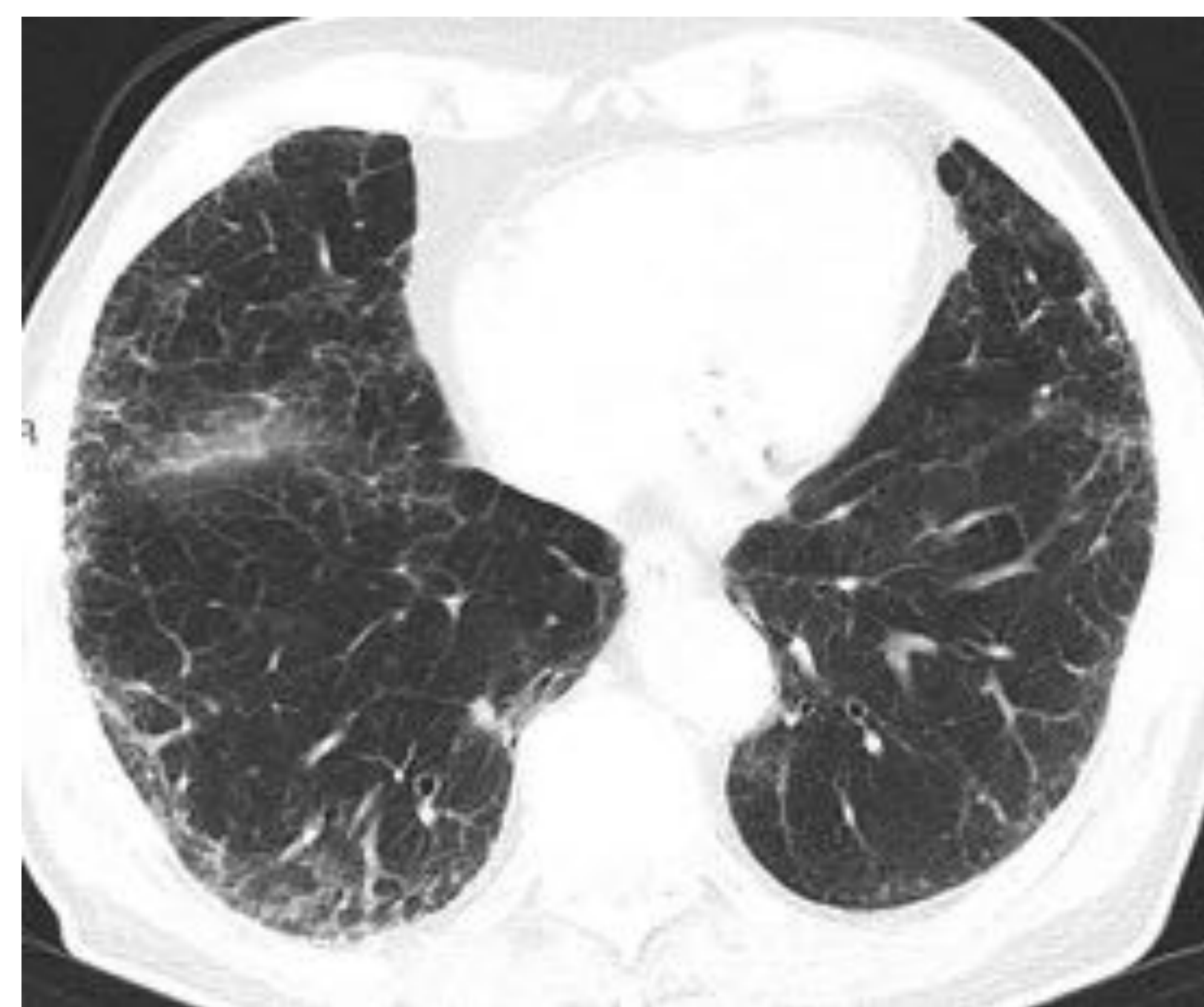
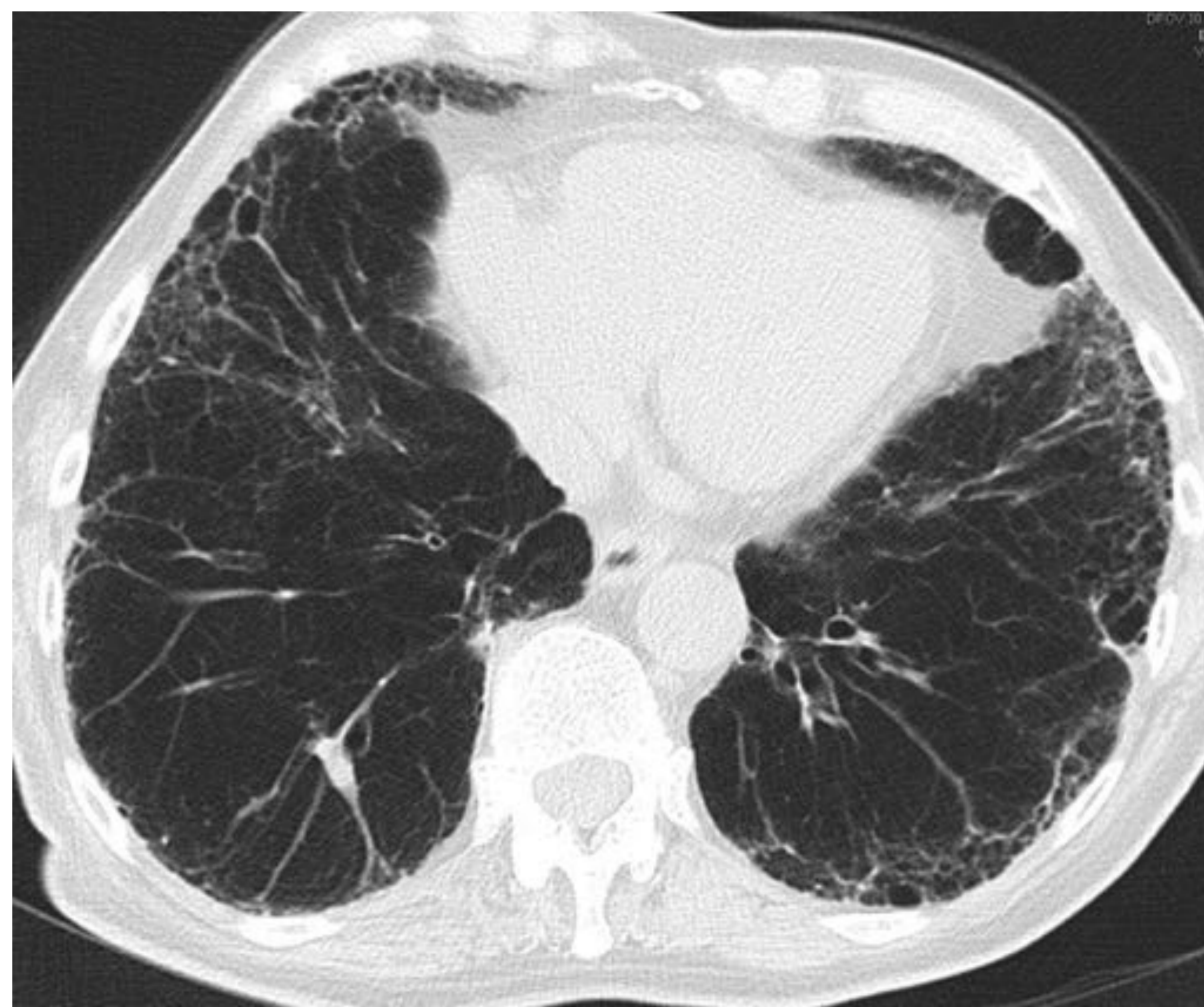
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD



Afectación bilateral y difusa en vidrio deslustrado en relación con neumonitis por hipersensibilidad subaguda en una paciente con cáncer de cérvix en tratamiento con ipilimumab.

NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA. NINE

- Opacidades en vidrio deslustrado y patrón reticular de predominio periférico y en lóbulos inferiores.
- A veces engrosamiento septal asociado.



Patrón reticular grueso de predominio en lóbulos inferiores, con bronquiectasias por tracción asociadas y tenues áreas en vidrio deslustrado. Los hallazgos, en un paciente con tratamiento con pembrolizumab, sugieren neumopatía intersticial no específica.

GRADOS DE NEUMONITIS

GRADOS DE NEUMONITIS. MANEJO

Grado 1: solo manifestaciones radiográficas.

Considerar discontinuar el tratamiento.

Radiografía de tórax cada 3 días.

Grado 2: síntomas leves-moderados.

Discontinuar el tratamiento + corticoides.

Control radiológico diario.

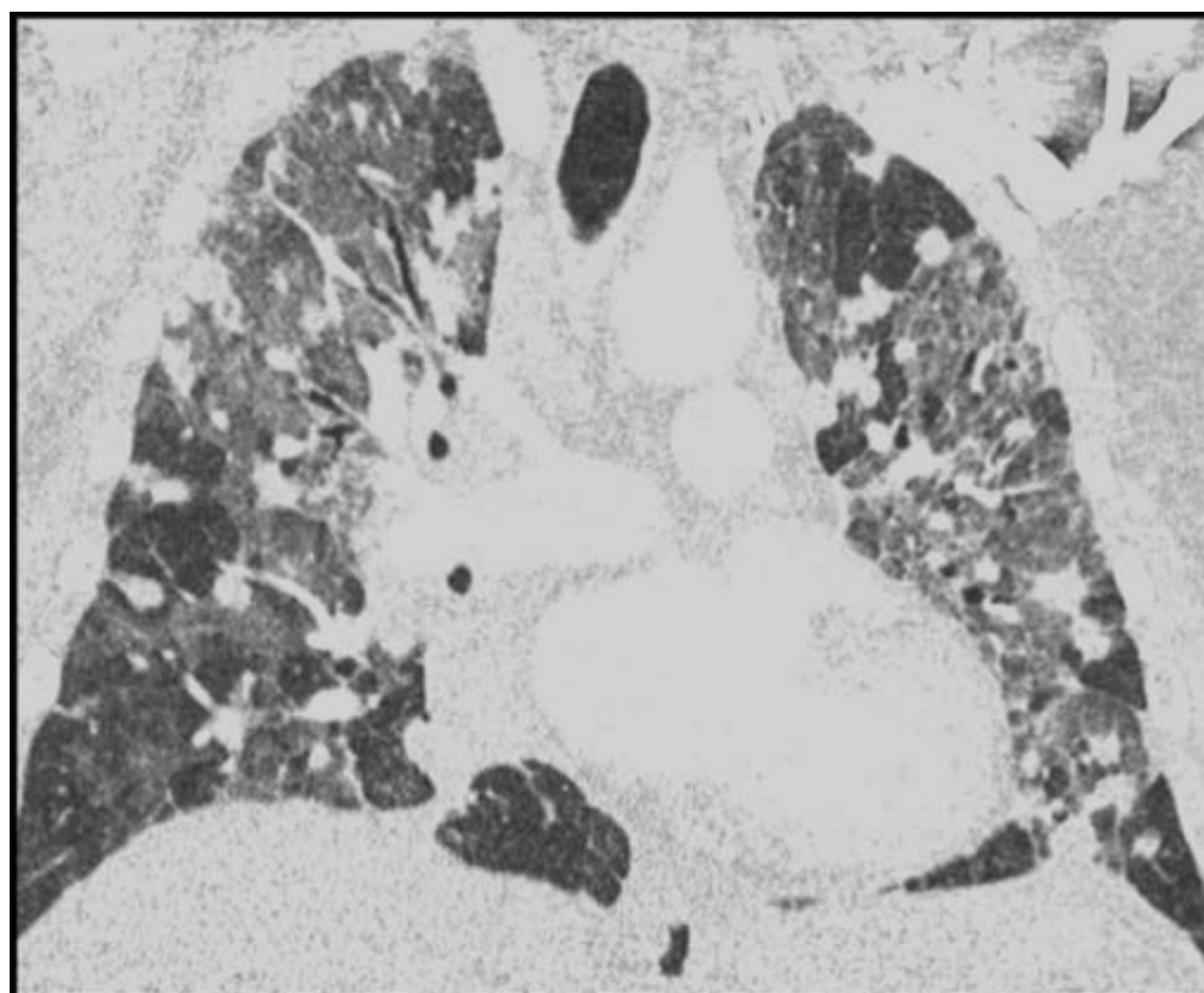
Valorar broncoscopia.

Grado 3-4: síntomas severos. Aparición o empeoramiento de la hipoxia. Riesgo vital. Ingreso.

Suspensión permanente del tratamiento + corticoides.

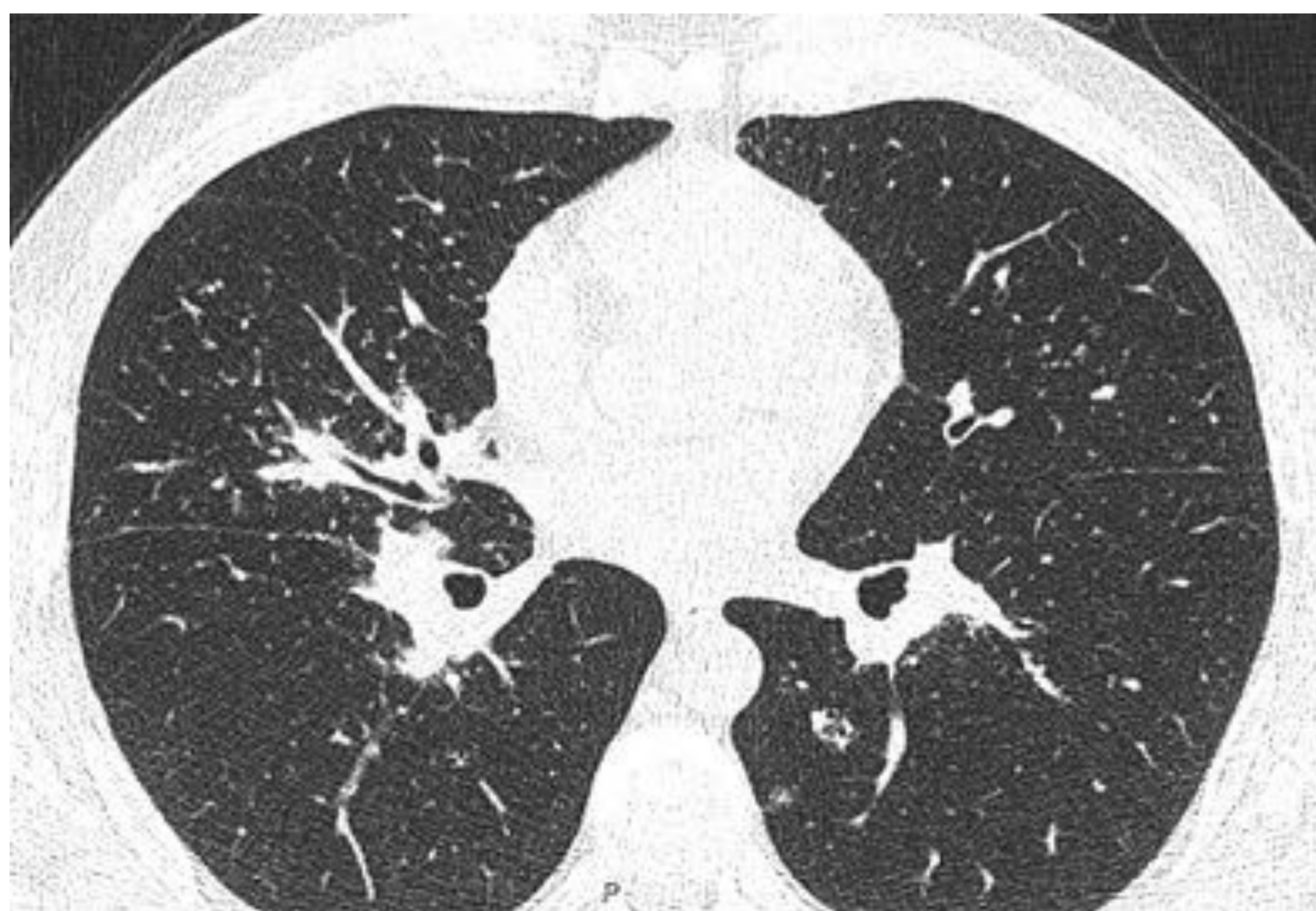
Control radiológico diario.

Broncoscopia.



4. REACCIÓN SARCOIDOSIS-LIKE

- Asintomáticos.
- Afectación pulmonar a veces asociada.
- Biopsia/seguimiento. Clave diferenciar la afectación adenopática granulomatosa de la maligna (PET puede ser útil).
- Resolución en 3 meses [6,7].

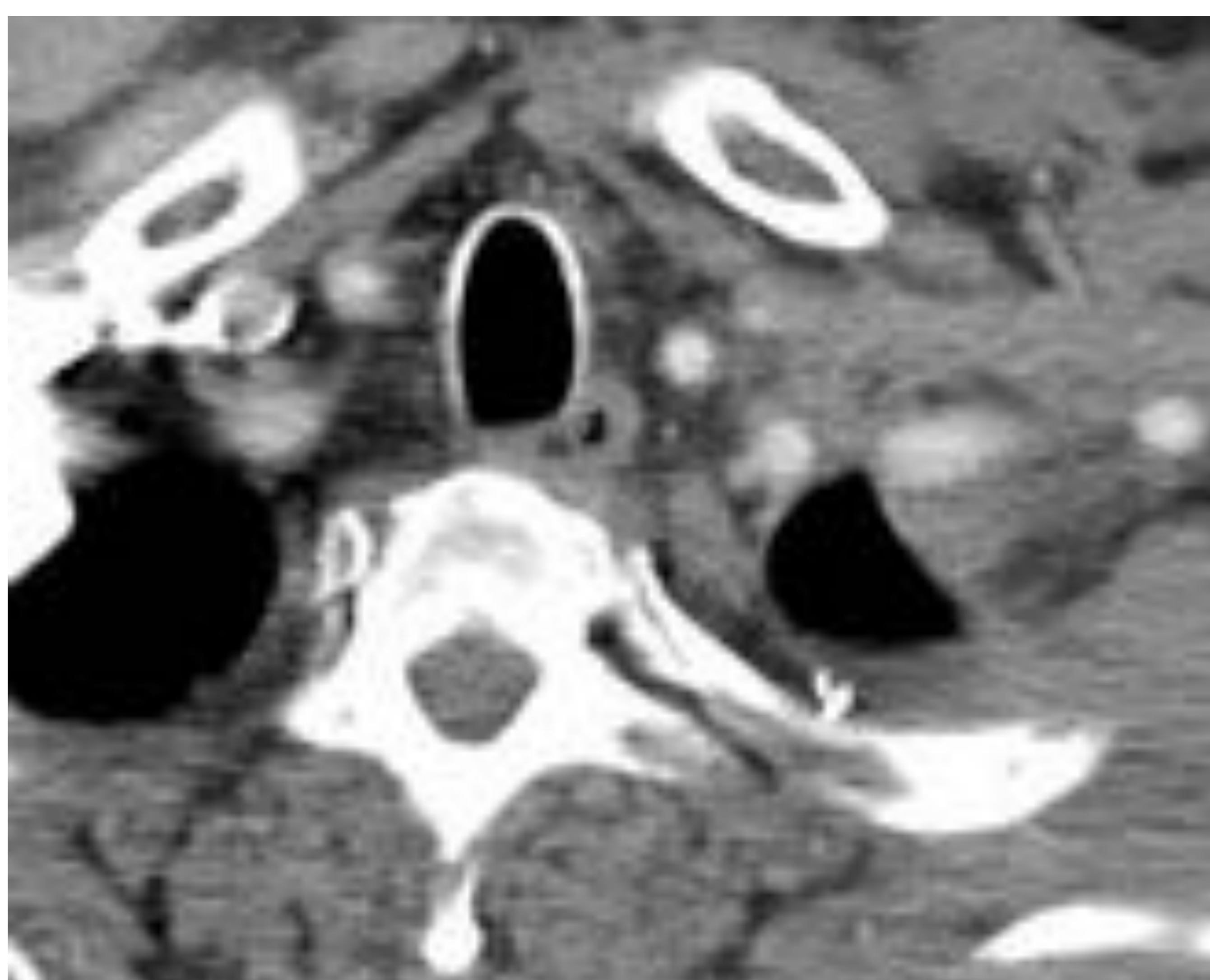


Afectación adenopática hilar bilateral típica de la sarcoidosis. Algunas de las adenopatías pueden, incluso, calcificar.

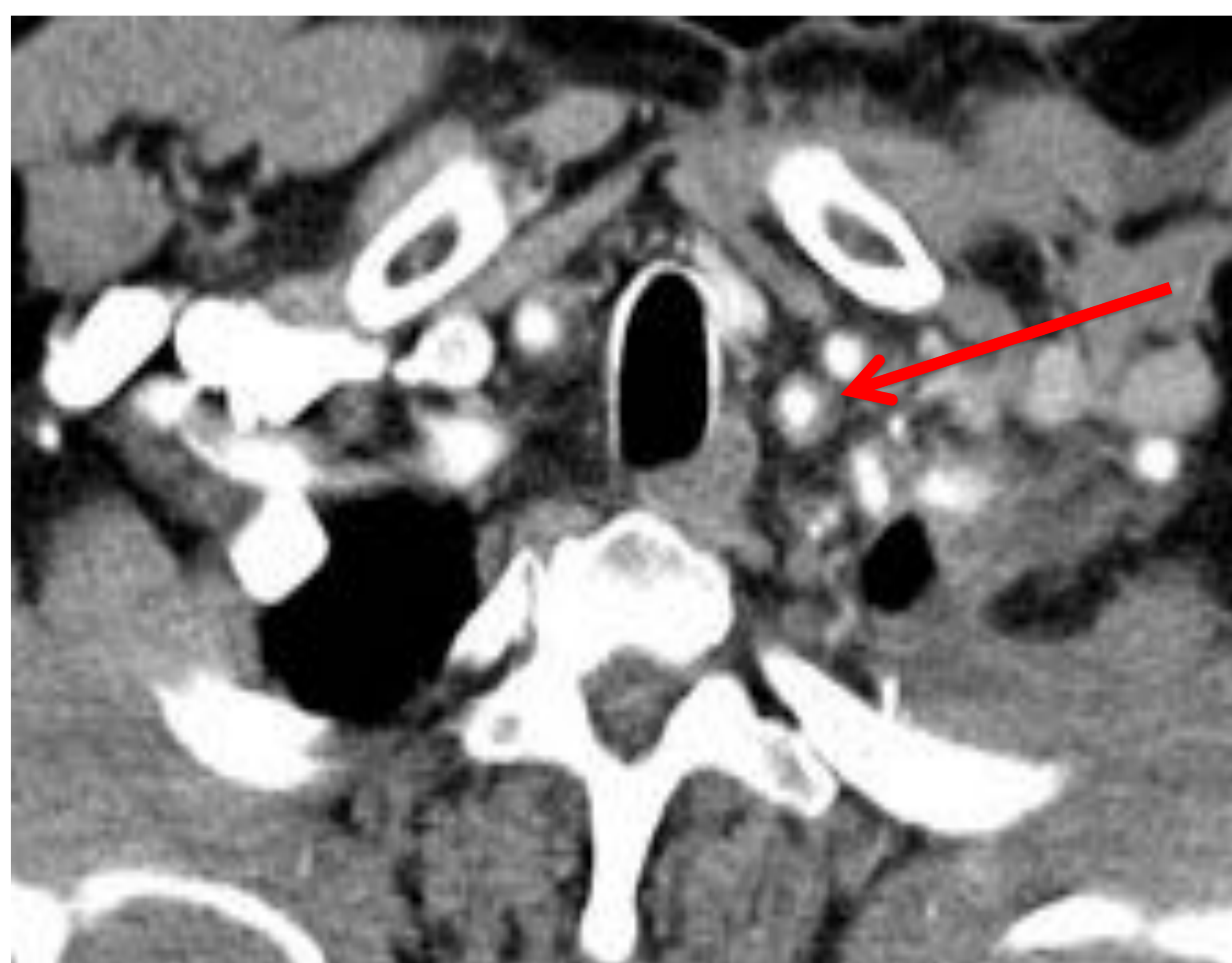
A la derecha, patrón retículo-nodular en lóbulo medio e inferior derecho, en el mismo contexto.

5. VASCULITIS

02/11/2016



06/02/2017



Engrosamiento de la pared de la carótida izquierda en un paciente con cáncer de pulmón, que ha recibido tratamiento quimioterápico y radioterápico. En diciembre empezó tratamiento con inmunoterapia.

6. COLITIS AUTOINMUNE

Pincipal síntoma: dolor con diarrea.

Más frecuente la afectación difusa que focal [7].

1. Engrosamiento de la pared del colon.
2. Realce mucoso.
3. Hiperemia mesentérica.
4. Líquido libre (más raro).

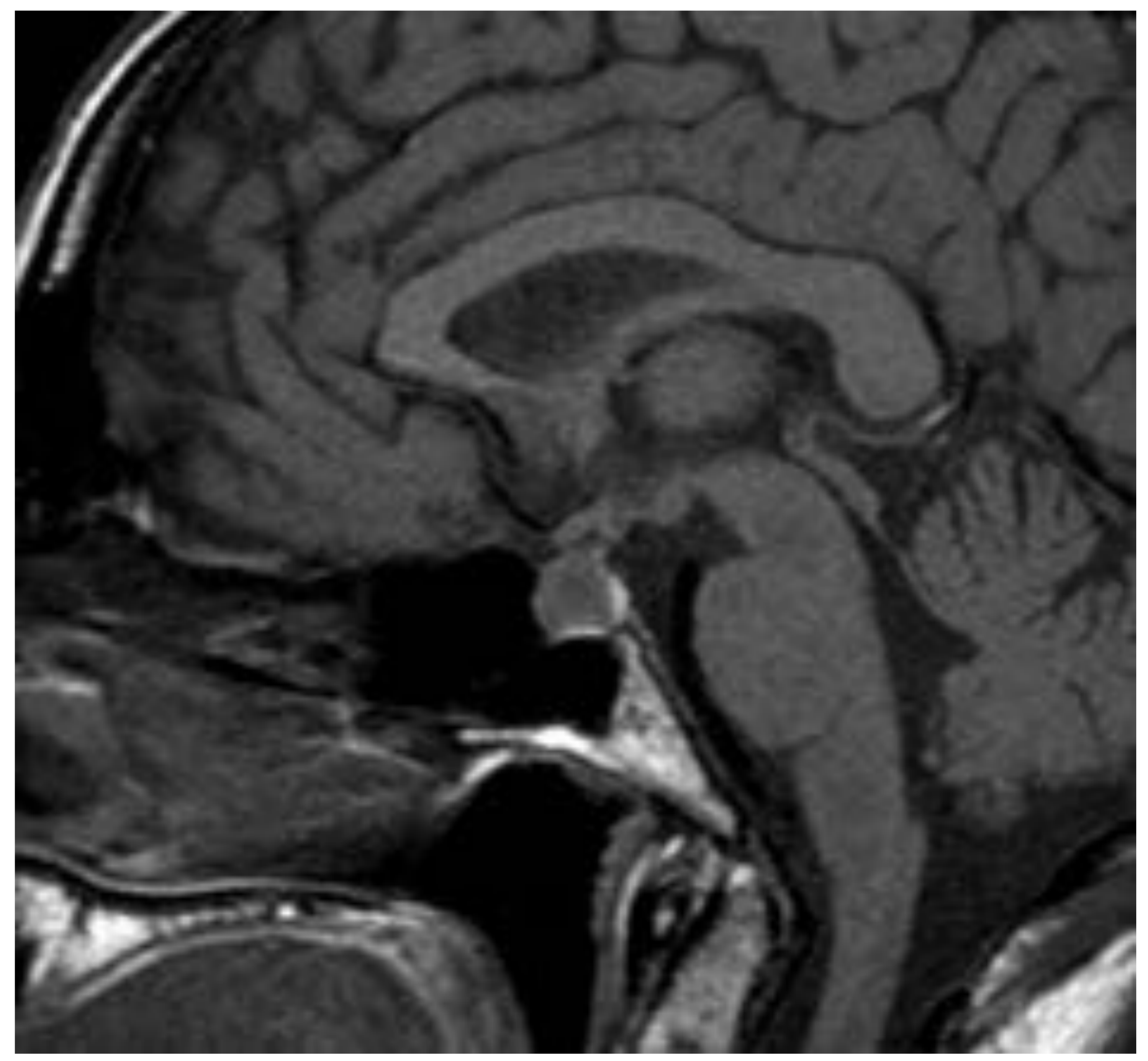
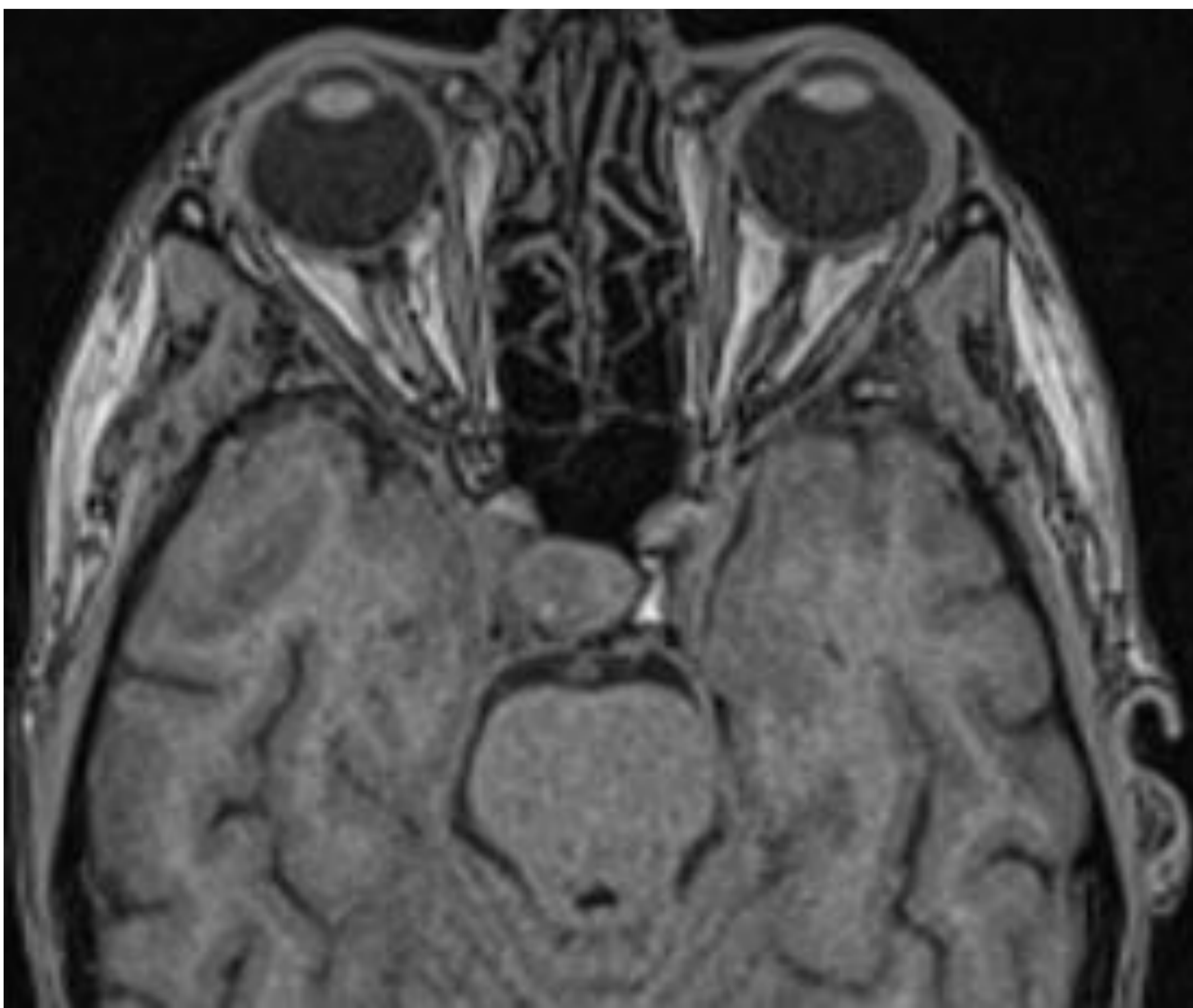


Engrosamiento de la pared del recto-sigma (rectosigmoiditis) en un paciente en tratamiento con nivolumab.

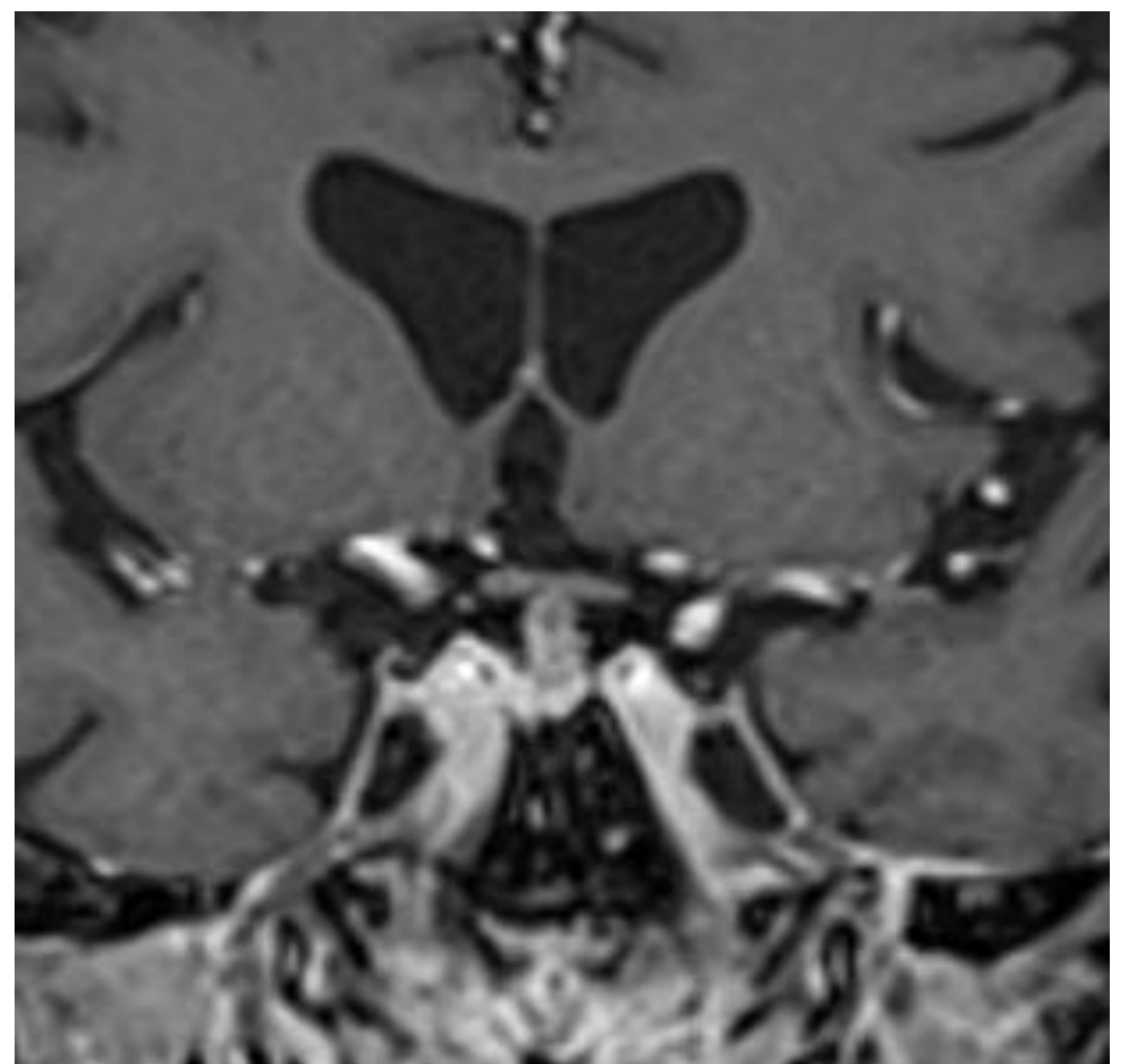
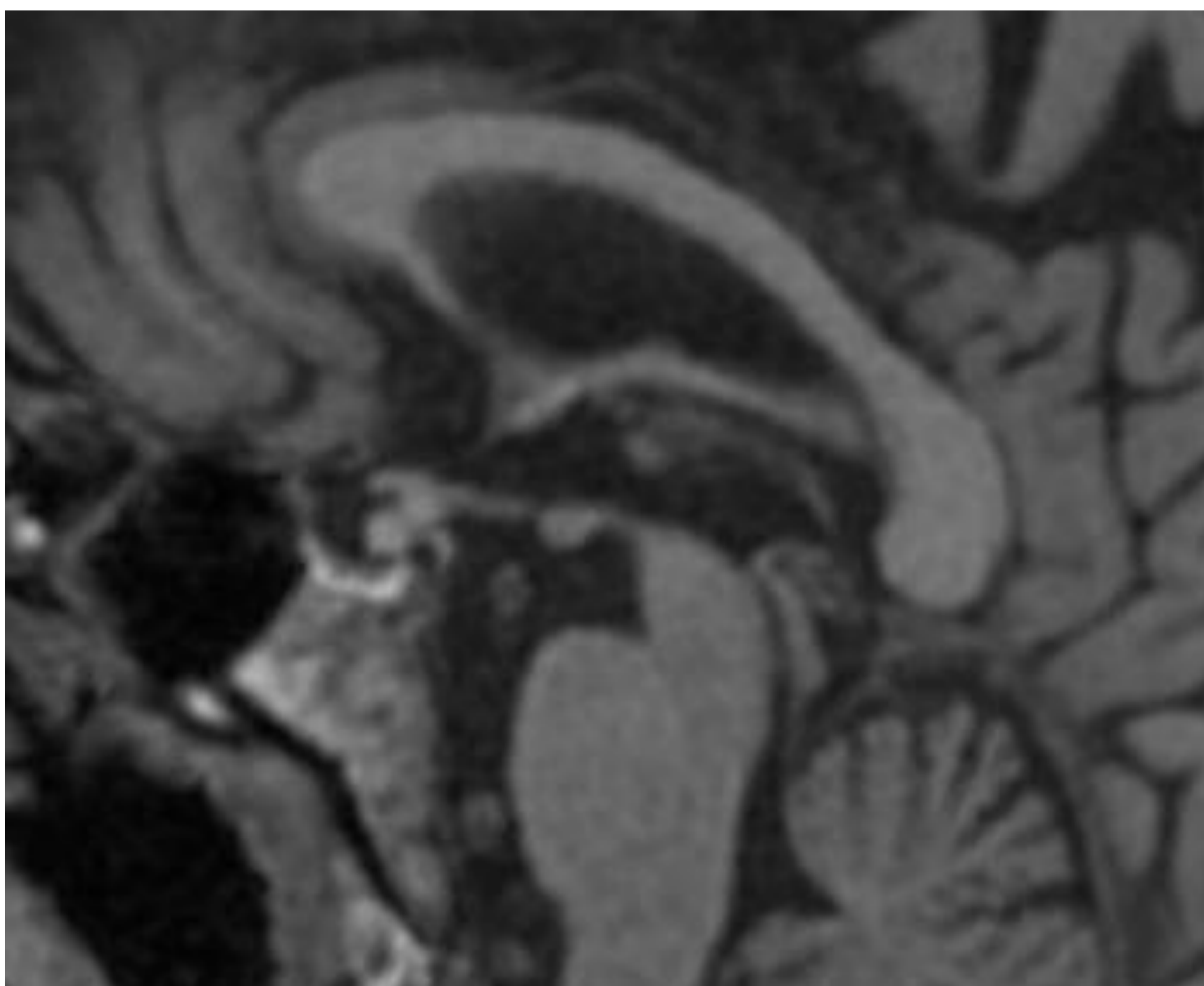
5. HIPOFISITIS

Signos de hipofisitis [7]:

- Aumento del tamaño de la glándula hipofisaria.
- Engrosamiento del tallo hipofisario, con intenso realce, de forma homogénea.



Aumento de tamaño de la glándula hipofisaria en paciente con cáncer urotelial en tratamiento con atezolizumab.



Engrosamiento del tallo hipofisario, con ligero realce tras contraste paramagnético, en un paciente con sospecha de hipofisitis.

CONCLUSIONES

1. Nuevos patrones de respuesta favorable:
 1. La aparición de nuevas lesiones no implica progresión.
 2. Conceptos de carga tumoral total y pseudoprogresión.
2. Nuevos criterios de respuesta: irRC.
3. La aparición de irAE predice una mejor respuesta al tratamiento inmunoterápico.
4. Además de las reacciones cutáneas, la colitis, tiroiditis y neumonitis son las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes.
5. Importancia de la radiología en pacientes asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwak J. et al. *Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. Radiographics, 2015.*
2. Eisenhauer E.A, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 2009; 45:228-247.*
3. Wolchock et al. *Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: ImmuneTherapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clinical Cancer Research 2009; 15:7412-7420*
4. H. Semper et al. *Drug induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1-negative squamous cell carcinoma of the lung. Lung cancer 99 (2016)117-119*
5. Zago G, Muller M, van den Heuvel M, et al. *New targeted treatments for non-small-cell lung cancer - role of nivolumab. Biologics 2016*
6. Nishino el al. *Anti-PD1 related pneumonitis during cancer immunotherapy. NEJM 2016; 373;3.*
7. Bronstein et al. *Radiologic Manifestations of Immune-Related Adverse Events in Patients With Metastatic Melanoma Undergoing Anti-CTLA-4 Antibody Therapy. AJR 2011; 197:W992-W1000.*