

INMUNOTERAPIA ACTIVA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON: IMPLICACIONES Y PAPEL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

Chawar Hayoun, Ana Alvarez Vázquez, Mar Jiménez De La Peña, Manuel Recio Rodríguez, Paula Orenes Castrillo, Vicente Martínez De Vega Fernández. Hospital Universitario Quironsalud Madrid, Madrid, España

OBJETIVOS

- Describir el mecanismo de acción de la inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).
- Detallar los nuevos patrones de respuesta al tratamiento en pacientes que reciben inmunoterapia y discutir los criterios de respuesta.
- Reconocer los hallazgos de imagen correspondientes a los efectos adversos del tratamiento.

INTRODUCCIÓN

- El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo. La mayoría de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada.
- TRATAMIENTO:
 - Quimioterapia → orientada a células de división rápida
 - Terapias dirigidas → interfieren en eventos moleculares que impulsan el crecimiento y la invasión de las células cancerosas.

INMUNOTERAPIA:

- **AYUDA** a reconocer el cáncer como extraño por el sistema inmune del huésped
- **ESTIMULA** el sistema inmune para **INHIBIR** el crecimiento y diseminación tumoral.

Éxito en tratamiento de ca. Avanzados:

- ✓ Mejora el pronóstico
- ✓ aumenta la supervivencia global
- ✓ aumenta supervivencia libre de enfermedad

CRONIFICAR LA ENFERMEDAD TUMORAL

INMUNOTERAPIA

- Cualquier tratamiento del cáncer que **ESTIMULA** el sistema inmune (SI) y le permite **GENERAR** una respuesta más efectiva.

ACTIVA

Modula y **ACTIVA** el SI

Antígeno Específico

Inmunidad humoral y mediada por células
-T citotóxicas
-Anticuerpos
Ag específicos

VACUNAS

Antígeno NO-Específico

Mejora respuesta inmune general
-Citoquinas
-Checkpoint inhibitors

TERAPIA INMUNOMODULADA

PASIVA

Utiliza anticuerpos monoclonales específicos dirigidos

Anticuerpos Monoclonales

- Cetuximab
- Trastuzumab

ANTICUERPOS DIANA

Transferencia adoptiva T cell

- Células dendríticas
- Células anticancerígenas T (CAR-T)
- Virus oncolíticos

INMUNOTERAPIA CELULAR

Anticuerpos Monoclonales Inmunomoduladores

Los Anticuerpos Monoclonales **bloquean los puntos de control inmune** para aumentar la destrucción tumoral mediada por células T.

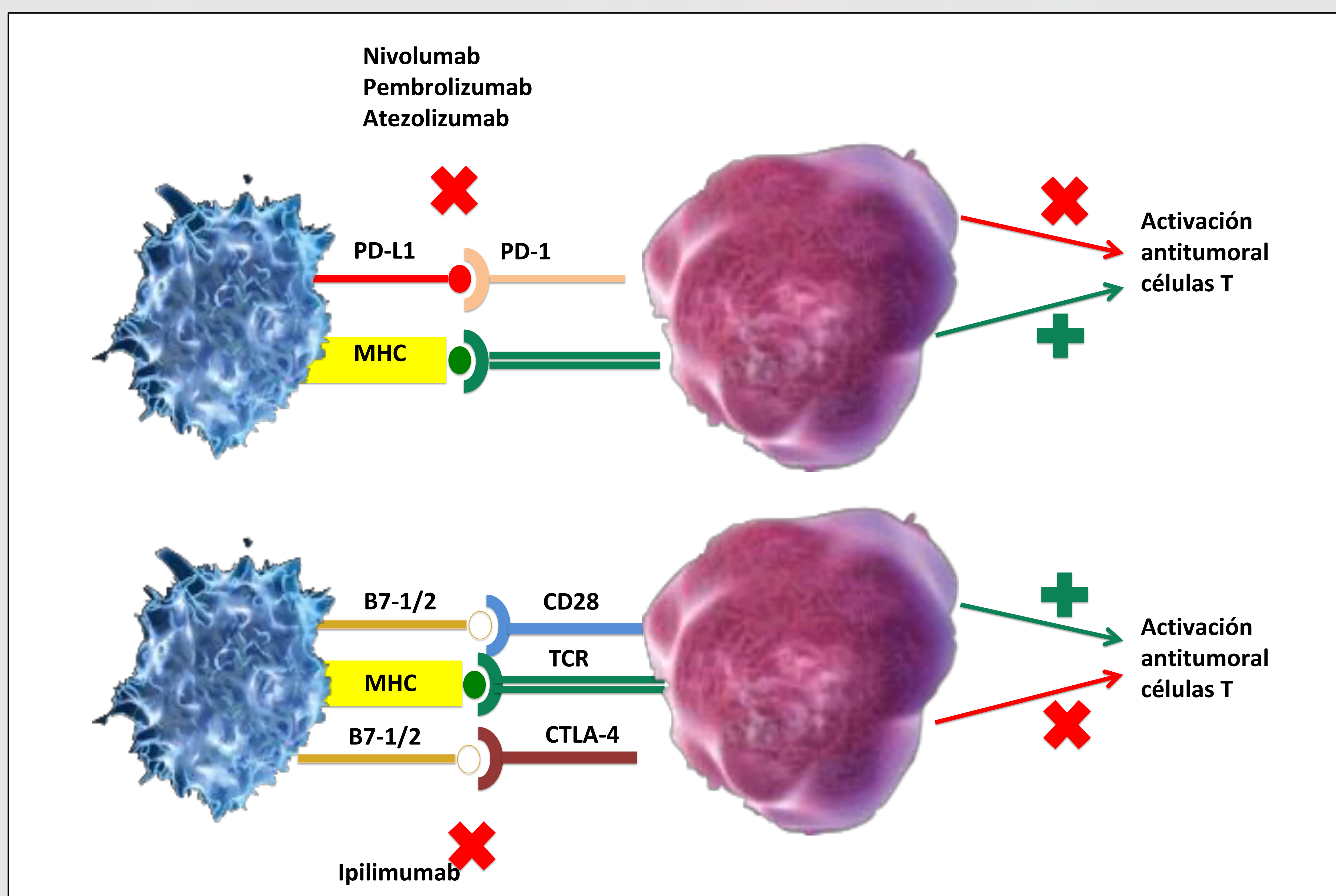
– **CTLA-4: Antígeno-4 citotóxico.**

- Eleva el umbral de activación y atenua la expansión clonal de las células T específicas de tumor → limita la activación de células T por APC

– **PD-1: Proteína 1 de muerte programada**

– **PD-L1: Ligando 1 de muerte programada**

Freno sobre la función de las células T efectoras, mediante APC



- Las células presentadoras de antígeno (CPA) capturan y presentan estos neoantígenos tumorales, no presentes en las células normales, en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) → **receptor células T (TCR) → +++ células T.**
- A través del receptor coestimulante CD28, la ligación de TCR con el complejo MHC-antígeno → **ACTIVA las células T** → eliminación tumoral
- **PUNTOS DE CONTROL INMUNOLÓGICO:**
 - Son vías inhibitorias que equilibran la activación de células T
 - Disminuyen el riesgo de autoinmunidad y
 - Controlan la respuesta del SI.
 - Las **células cancerígenas pueden cooptar estas vías** para escapar de la destrucción tumoral mediada por el SI.

Anticuerpos Monoclonales CPNM: FÁRMACOS

NIVOLUMAB

- Se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1
- Tratamiento 2ª línea CPNM
- Tratamiento del cáncer epidermoide de pulmón avanzado refractario a la quimioterapia
- **NO** requiere pruebas para la expresión de PD-L1
- **Mayor eficacia** en pacientes **PD-L1 +**

PEMBROLIZUMAB

- Anti PD-1
- Tratamiento de 1ª línea para CPNM metastático con expresión de PD-L1 en al menos 50 % de las células tumorales
- Tratamiento de 2ª línea CPNM metastático que ha progresado después de quimioterapia con platino y con expresión de PD-L1 en al menos 1% de las células tumorales.
- Aprobado para usarse con pemetrexed y carboplatino, para pacientes con CPNM no escamoso avanzado sin tratamiento previo, independientemente si el tumor expresa PD-L1.

ATEZOLIZUMAB

- Anti PD-L1
- CPNM localmente avanzado o metastático que ha progresado durante o después de la quimioterapia de primera línea basada en platino, independientemente del nivel de expresión de PD-L1.
- Pacientes con mutación **EGFR** y **ALK positiva** que han progresado tras terapia dirigida.

Evaluación por Imagen de respuesta al tratamiento

* Los criterios para evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia citotóxica, son los criterios RECIST 1.1 y/o OMS:

- Crecimiento tumoral y/o la aparición de nuevas lesiones indican progresión de la enfermedad (PE).
- Disminución de tamaño de las lesiones diana → ↓ carga tumoral → Buena respuesta al tratamiento (RC/RP)

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la respuesta inmune (IRI), pueden **desarrollar nuevas lesiones o aumentar el tamaño** de las preexistentes después del inicio del tratamiento antes de tener una disminución final de la carga tumoral total → **PSEUDOPROGRESIÓN**

* Los criterios OMS y RECIST son inadecuados para la valoración de respuesta en inhibidores del control inmune, debido a:

- La aparición de actividad antitumoral medible con inmunoterapia puede tardar más tiempo que con quimioterapia citotóxica tradicional. Se necesita más tiempo para desarrollar una respuesta inmune adecuada.
- La respuesta al tratamiento pueden aparecer después de identificar PE por los criterios de respuesta convencional, debido a la infiltración de células inmunes e inflamación de lesiones conocidas, radiológicamente ocultas en un inicio.
- La interrupción de los agentes inmunoterapéuticos puede no ser apropiada a menos que se confirme PE
- Se recomienda utilizar el término PE "clínicamente no significativa" (*aparición de nuevas lesiones pequeñas en un paciente con otras lesiones que Sí responden*)
- La Enfermedad Estable (EE) prolongada y duradera puede representar una actividad antitumoral efectiva

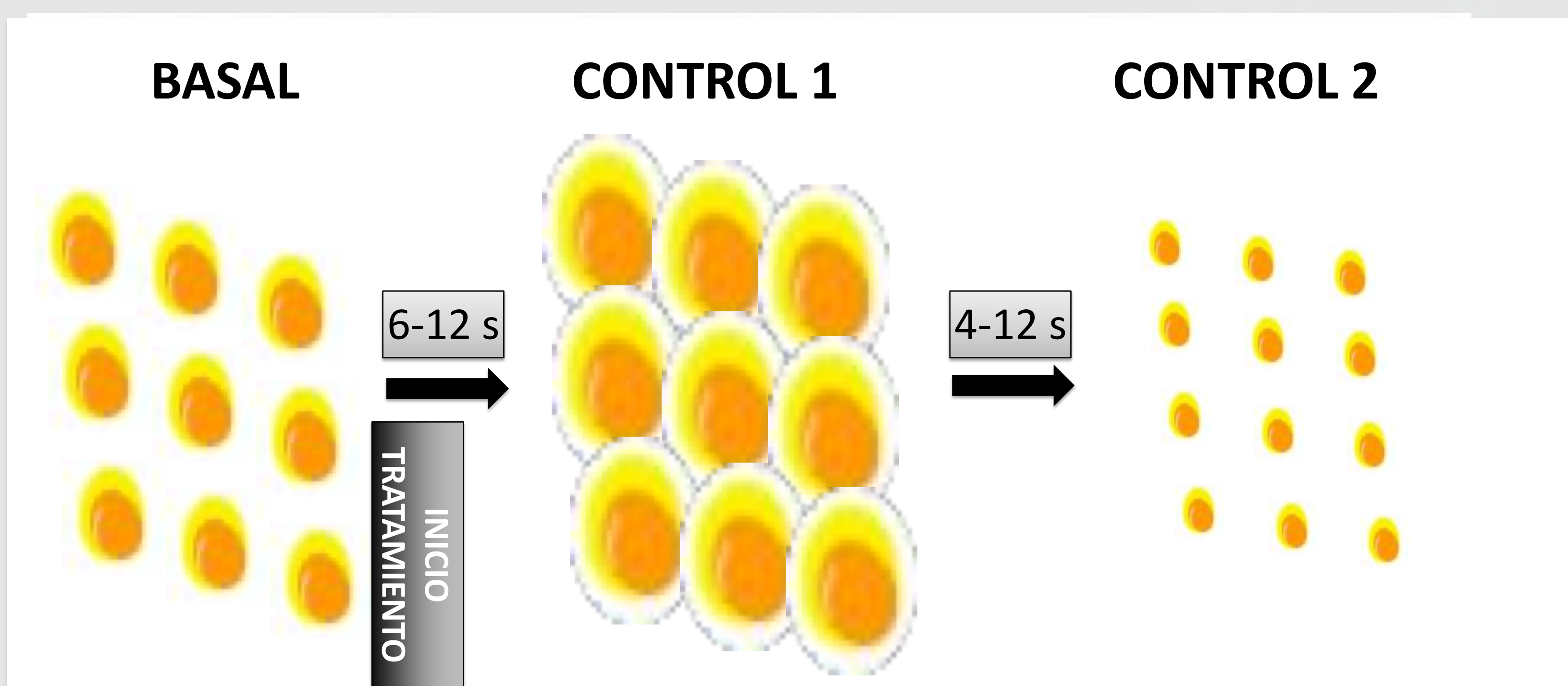


Modificación de los criterios de respuesta → irRC

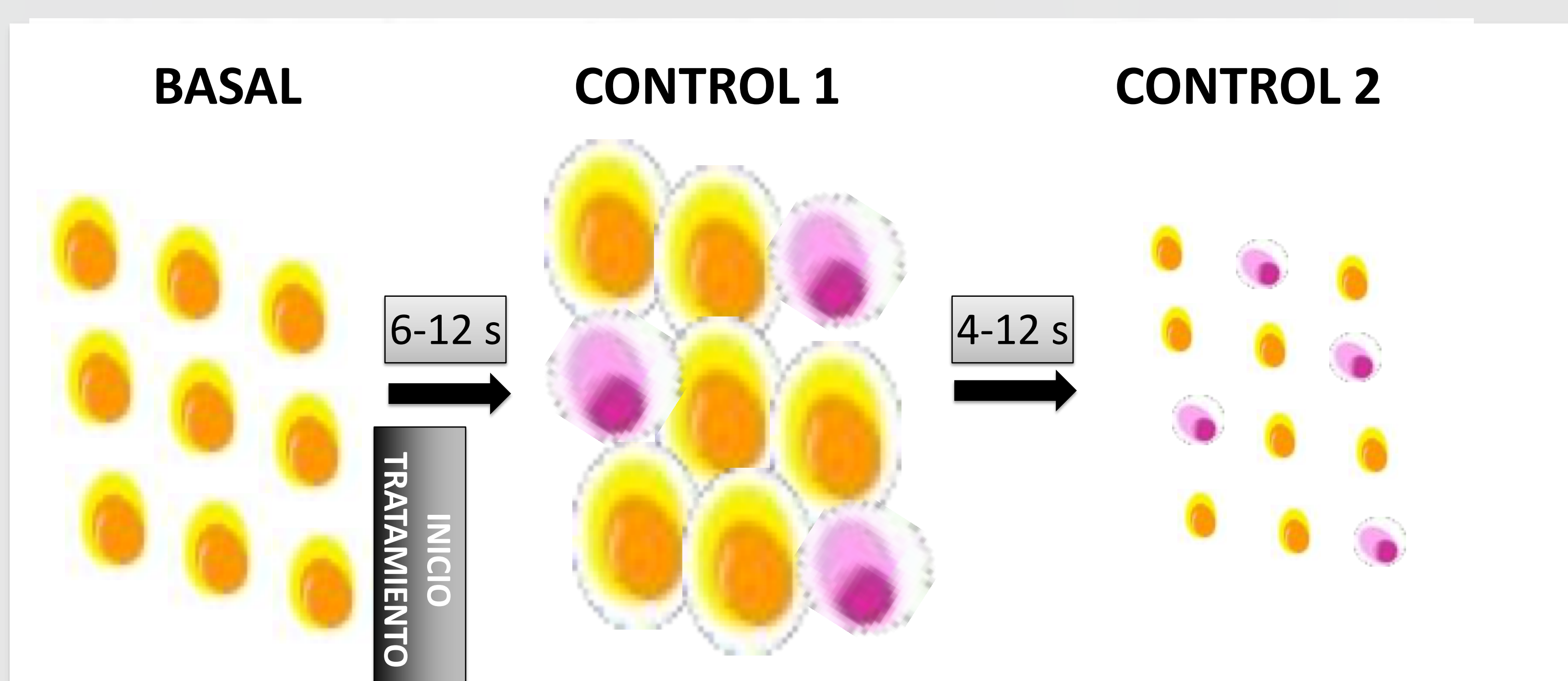
PSEUDOPROGRESIÓN

- * Poco frecuente. 3-7% cánceres de pulmón
- * Fenómeno por el cual los pacientes en tratamiento con inmunoterapia, pueden manifestar **aumento inicial** de las lesiones diana (↑ tamaño del tumor, adenopatías o metástasis) y **posteriormente** evidenciar una **reducción lenta y constante de su enfermedad**.
- * Hay 2 explicaciones para la pseudoprogresión :
 - * **Infiltración transitoria del tumor en las células inmunes ya demostrado histológicamente** → aumento en el tamaño de las imágenes.
 - * **El tumor puede experimentar un crecimiento continuo hasta que el sistema inmunitario esté lo suficientemente activado como para iniciar la destrucción tumoral**
- * La PE requiere que el aumento en el volumen del tumor que se confirme en **2 pruebas de imagen consecutivos al menos 4 semanas de diferencia**, para descartar respuesta tardía.

Solo el seguimiento puede ayudar a distinguir la *pseudoprogresión* de un verdadero *fracaso del tratamiento*.



PSEUDOPROGRESIÓN: crecimiento de las lesiones preexistentes después del inicio del tratamiento inmunoterápico (**control 1**), seguido de una disminución final de la carga tumoral total (**control 2**).



PSEUDOPROGRESIÓN: aparición de nuevas lesiones después del inicio del tratamiento inmunoterápico (**control 1**), seguido de una disminución final de la carga tumoral total (**control 2**).

PSEUDOPROGRESIÓN



Fig: **Pseudoprogresión**. Nódulo pulmonar metastásico de nueva aparición por el que el paciente cambia de línea de tratamiento iniciando NIVOLUMAB. En el primer control (B), se aprecia crecimiento del nódulo pulmonar, de 10 mm a 16 mm, presentando unos contornos más lobulados y espiculados. Se decide mantener tratamiento, ya que la tumoración primaria, no incluida en el estudio, permanece estable. Se realiza control a las 10 semanas, objetivándose reducción de tamaño de la lesión, siendo menor que en el estudio inicial, y desapareciendo completamente en el siguiente control.

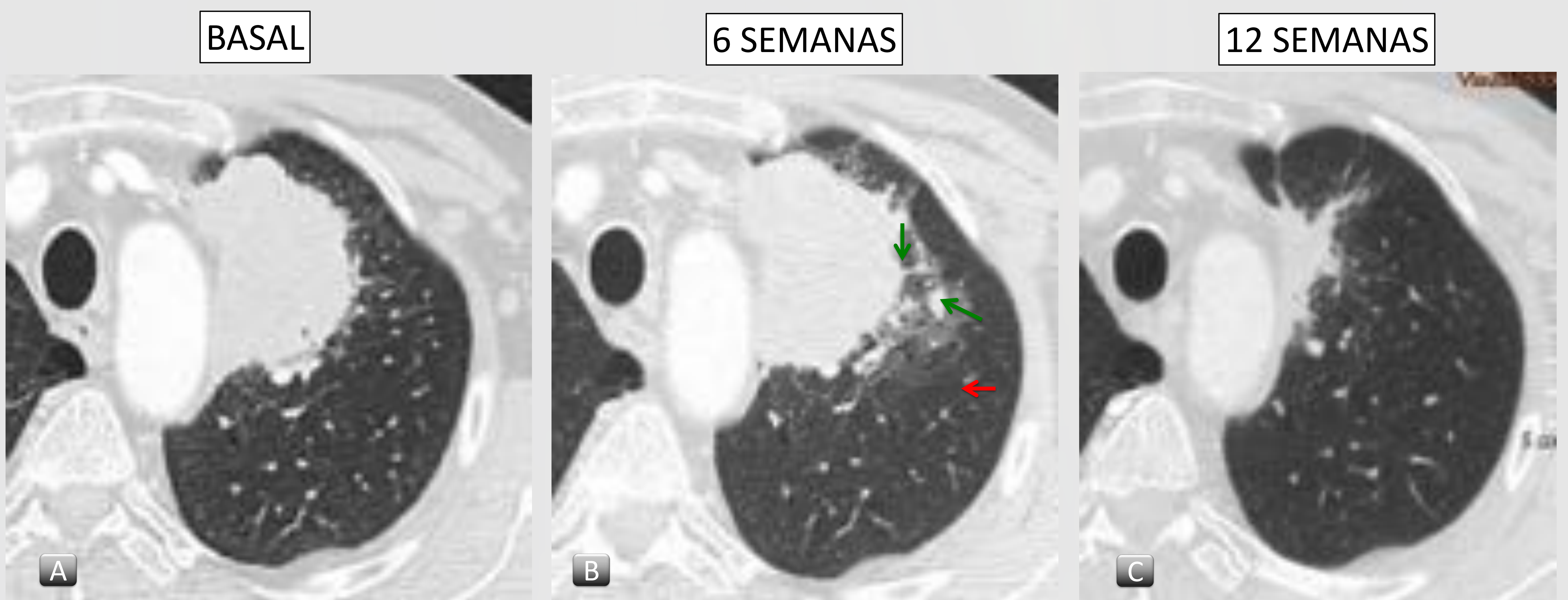


Fig: **Pseudoprogresión**. Masa tumoral primaria en lóbulo superior izquierdo, que infiltra el mediastino, en tratamiento con PEMBOLIZUMAB. En el primer control (B), se aprecia crecimiento de la masa, que se hace más globulosa, estando más próxima a la pleura costal (flecha verde) y asocia varios nódulos de nueva aparición perilesionales (flecha roja). Se decide mantener tratamiento, y realizar control a las 6 semanas (C), en el que se objetiva importante respuesta de la tumoración, apreciándose pequeña masa de partes blandas en contacto con la pleura mediastínica y desaparición completa de los nódulos perilesionales.

PSEUDOPROGRESIÓN

- * El NO tener en cuenta la pseudoprogresión puede dar como resultado la terminación prematura de un tratamiento beneficioso.
- * Aunque la pseudoprogresión es un evento clínicamente significativo, solo un pequeño grupo de pacientes lo experimentará y, en la mayoría de los casos, las lesiones nuevas o en crecimiento representarán una progresión real de la enfermedad.
- * Los cambios de tratamiento deben tener en cuenta otros factores, como los cambios en el estado funcional, los síntomas, las alternativas terapéuticas y el ritmo de crecimiento del tumor.
- * Los pacientes con un aumento de la carga tumoral continúan la terapia con la **esperanza de que esto represente una pseudoprogresión** hasta el punto de no poder recibir quimioterapia de rescate cuando se confirma la progresión de la enfermedad.

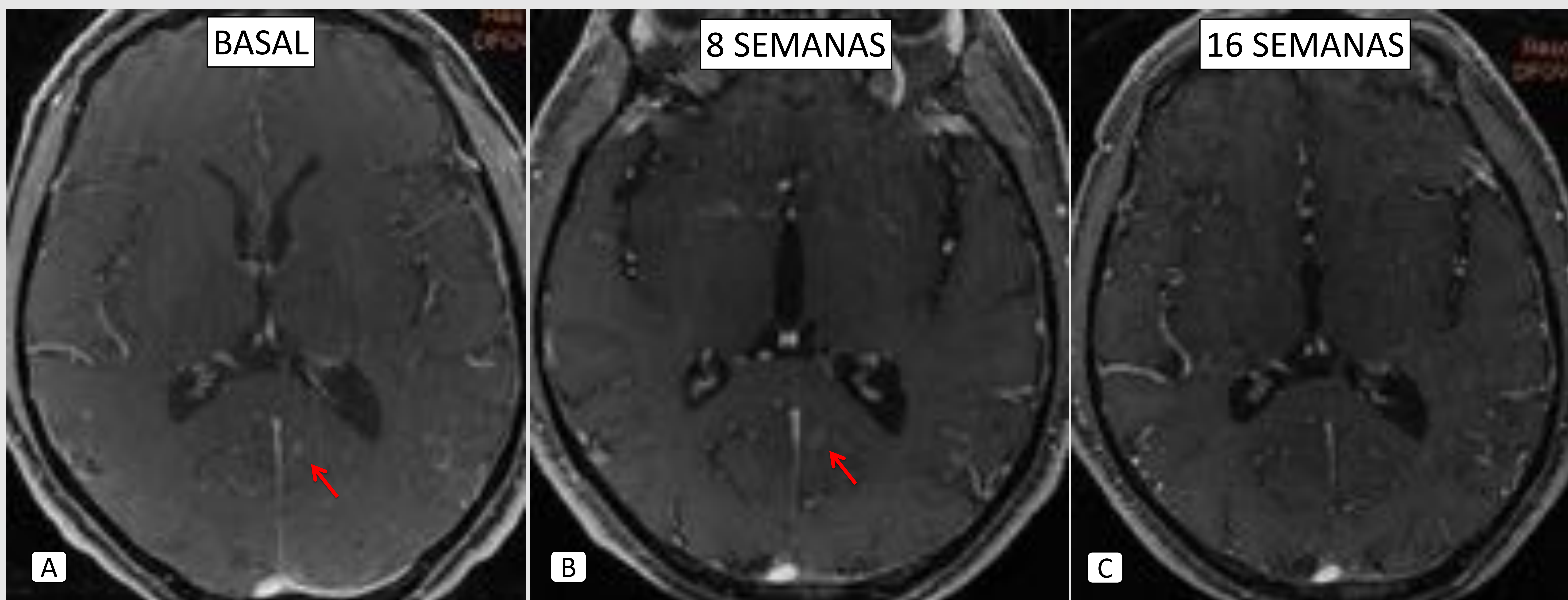


Fig: ***Pseudoprogresión***. Paciente con adenocarcinoma pulmonar en progresión cerebral. Imágenes de RM cerebral tras contraste. En el estudio basal (A) se objetiva unas de las múltiples metástasis cerebrales, localizada en lóbulo occipital izquierdo (flecha roja) con realce sólido. En el control tras 8 semanas con NIVOLUMAB, se aprecia aumento de tamaño de la metástasis con realce en anillo. El paciente presenta buena respuesta a nivel local, por lo que se mantiene tratamiento, evidenciándose en el siguiente control (C), ausencia de visualización de la lesión occipital, con marcada reducción de tamaño del resto de lesiones cerebrales.

PSEUDOPROGRESIÓN

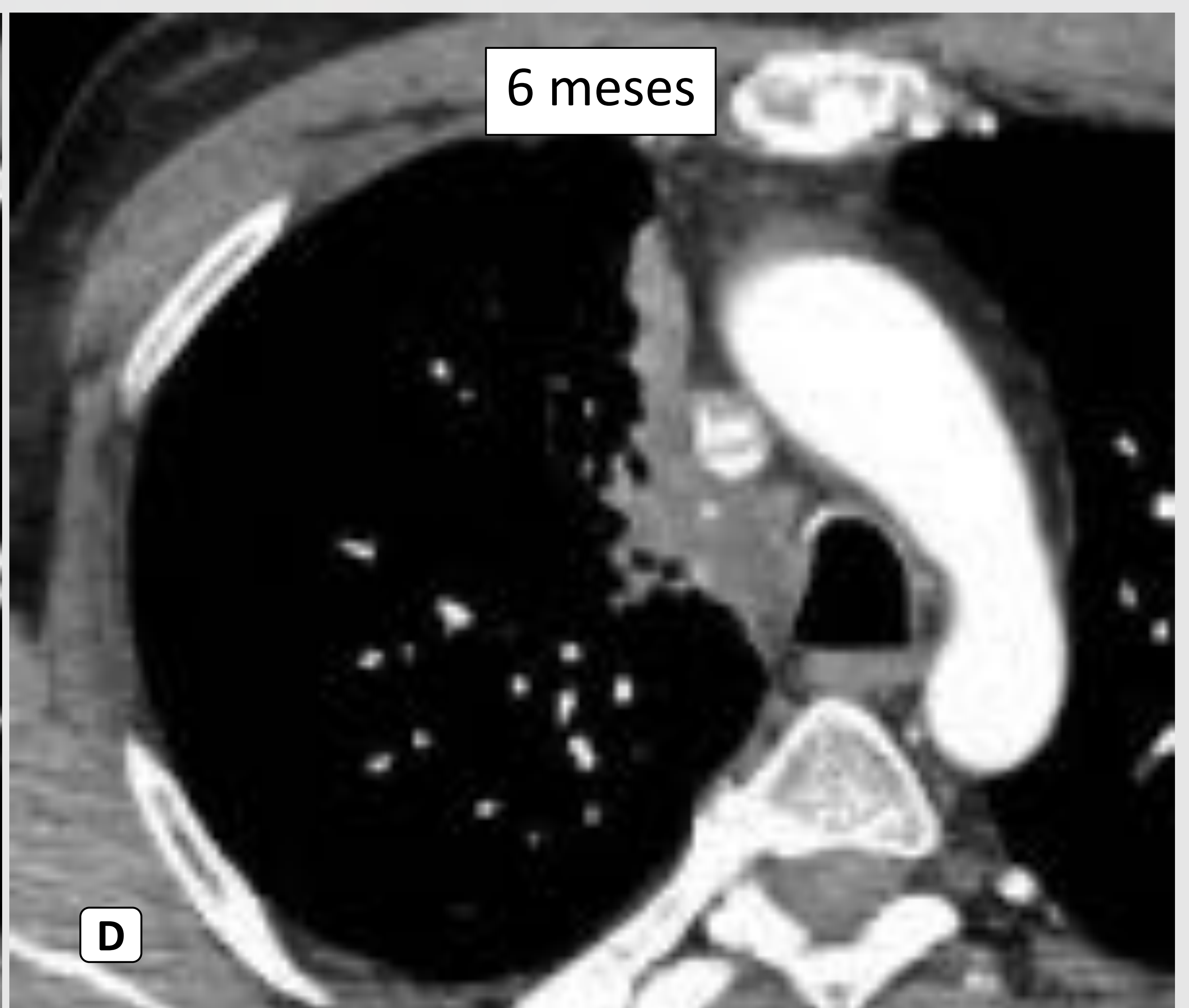
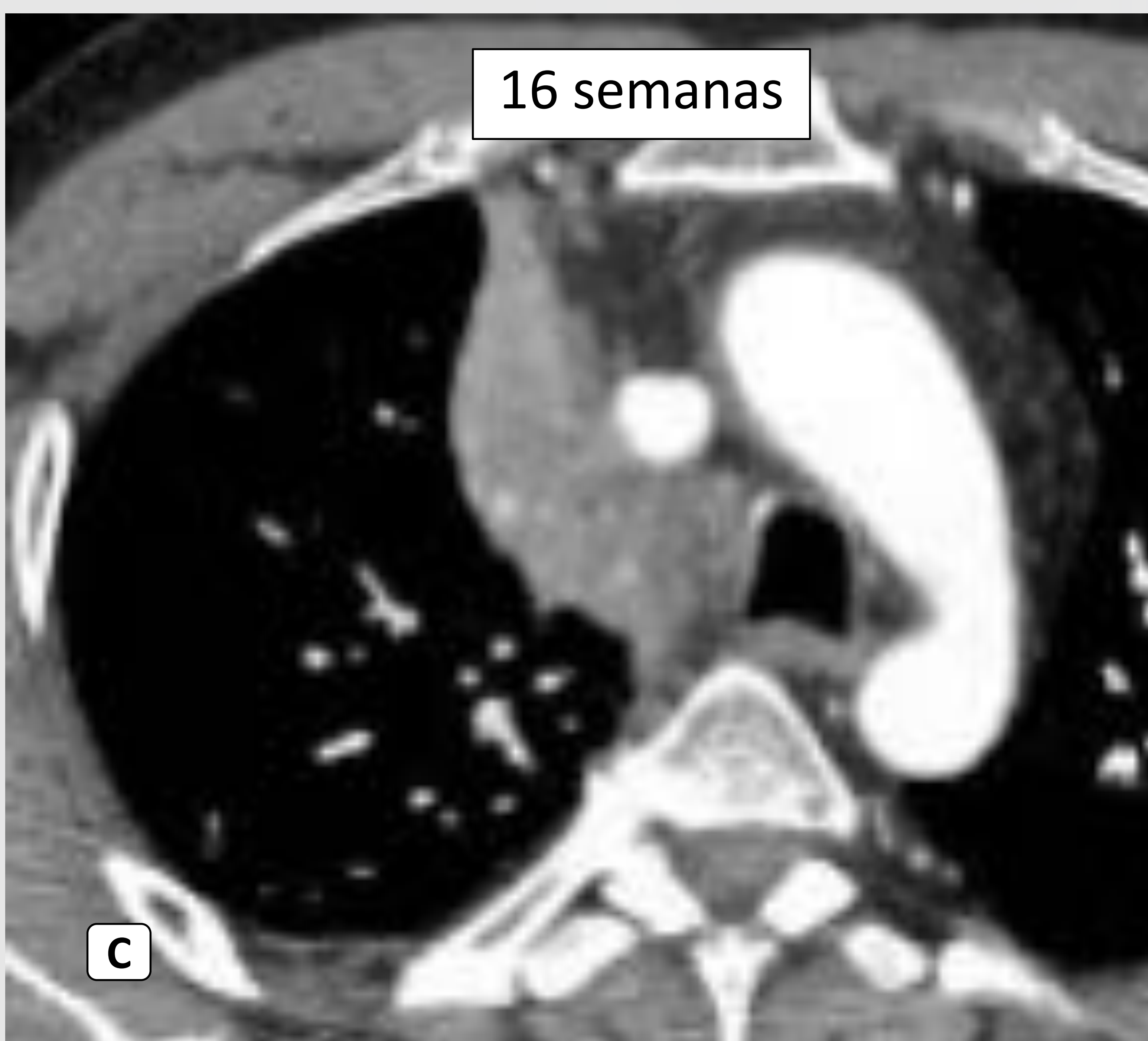
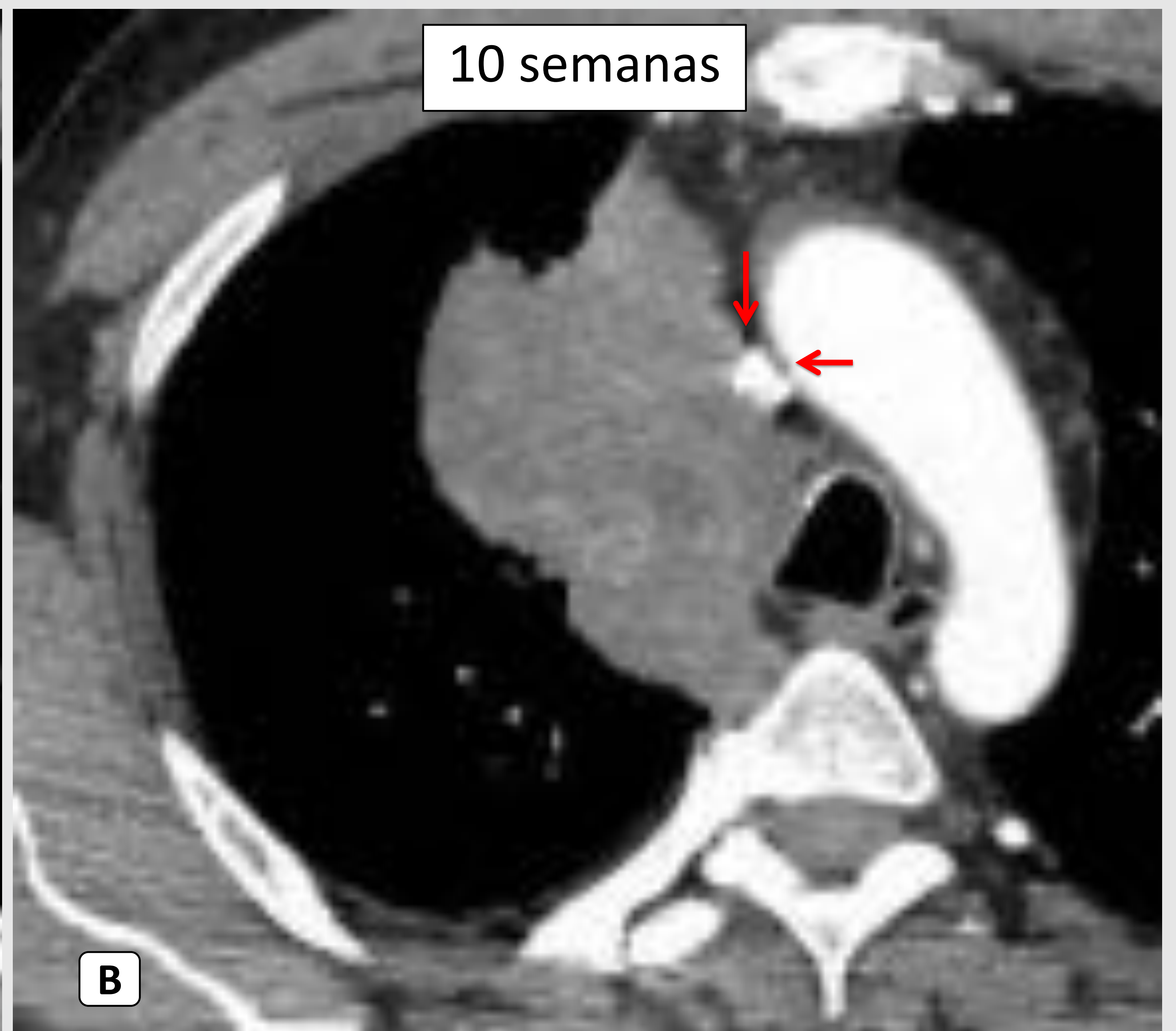
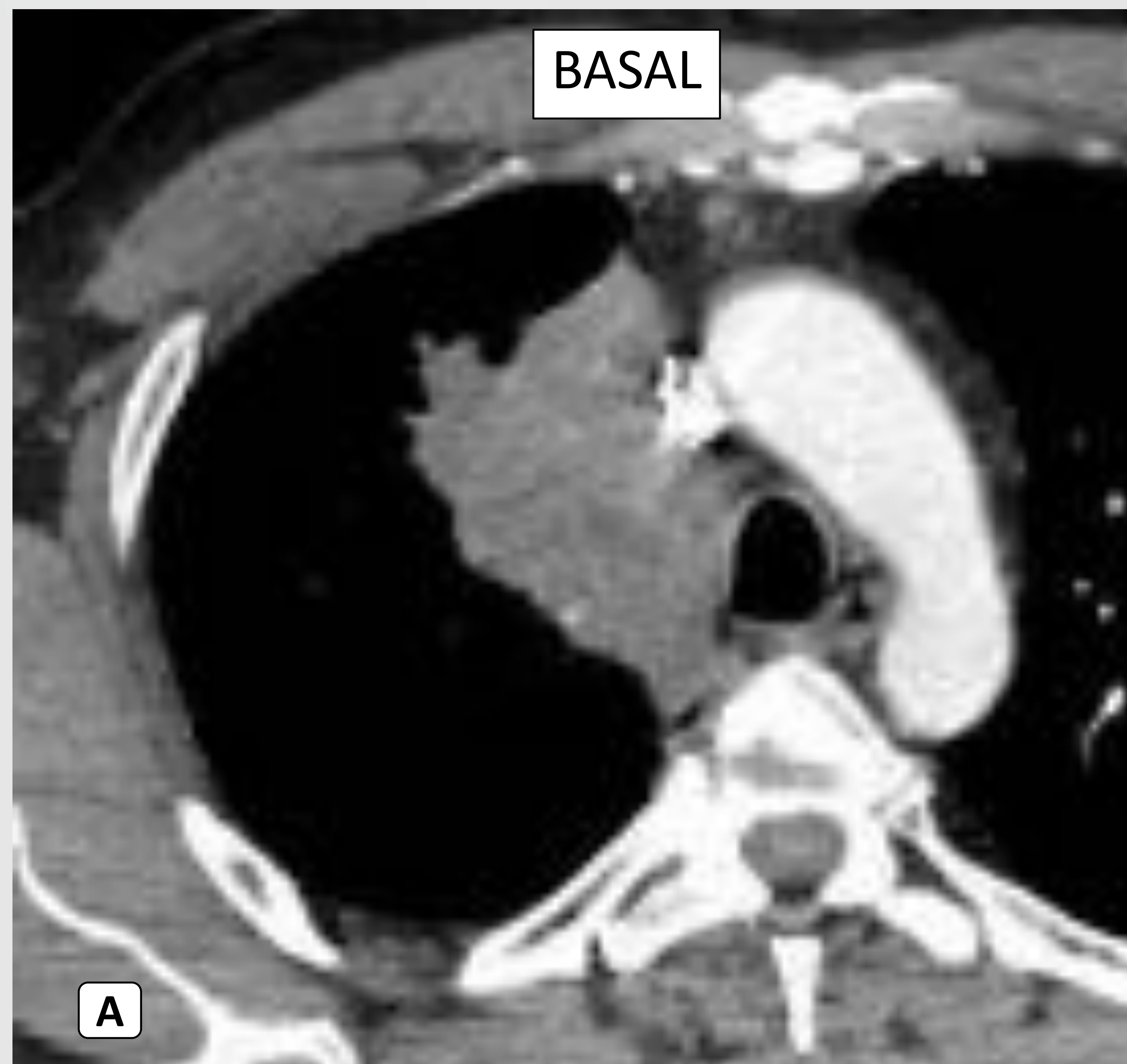


Fig: **Pseudoprogresión**. Voluminosa masa tumoral en LSD que infiltra el mediastino, alcanzando la vena cava superior y contactando con la tráquea (A). La paciente inicia tratamiento con PEMBROLIZUMAB, apreciándose en el siguiente control a las 10 semanas (B), crecimiento de la masa que presenta unos contornos lobulados, con mayor infiltración mediastínica, que rodea y afila la VCS (flecha roja). Se mantiene tratamiento y se realiza nuevo control a las 6 semanas (C), demostrando reducción de tamaño de la mas, con VCS de calibre normal. Control a los 6 meses (D), la masa sigue reduciendo se tamaño.

Criterios irRC y aplicación

- Conjunto de criterios de respuesta adaptados de los criterios de la OMS diseñados para abordar específicamente las recomendaciones apropiadas en el seguimiento por pruebas de imagen, de los pacientes tratados con inmunoterapia.
- Se recomienda que la evaluación de la respuesta se realice **con 2 estudios de imagen consecutivos con al menos 4 semanas de diferencia** debido a una posible respuesta tardía al tratamiento.
- irRC no especifica qué pruebas de imagen se deben usar en la evaluación de la respuesta al tratamiento (TC o PET-TC). Solo se consideran **las mediciones anatómicas**, no metabólicas.
- La implementación del irRC es útil para **evitar la finalización prematura** de tratamientos inmunoterapéuticos efectivos.

- ✓ **CARGA TUMORAL** → Suma de los productos de los 2 diámetros perpendiculares (SPD) más grandes de todas las lesiones diana.
- ✓ Medir en todos los estudio basal y todos los controles sucesivos
 - ✓ **Las lesiones diana deben medir 5 x 5 mm**
 - ✓ **5 lesiones diana por órgano (hasta 10 lesiones viscerales y 5 cutáneas)**

SPD de todas las lesiones diana + SPD nueva lesión medible = CARGA TUMORAL

CRITERIOS DE RESPUESTA irRC

- | | |
|--|---|
| - Respuesta Completa (irRC) | Resolución de todas las lesiones confirmado ≥ 4 sem |
| - Respuesta Parcial (irPC) | $\geq 50\%$ de disminución de la carga tumoral, confirmado ≥ 4 sem |
| - Enfermedad Estable (irEE) | ni irRC ni irPC |
| - Progresión de enfermedad (irPE) | $\geq 25\%$ aumento de la carga tumoral, confirmado ≥ 4 sem |
| - Nuevas lesiones Medibles | Incorporado a la carga tumoral |
| - Nuevas lesiones No-Medibles | No define progresión |

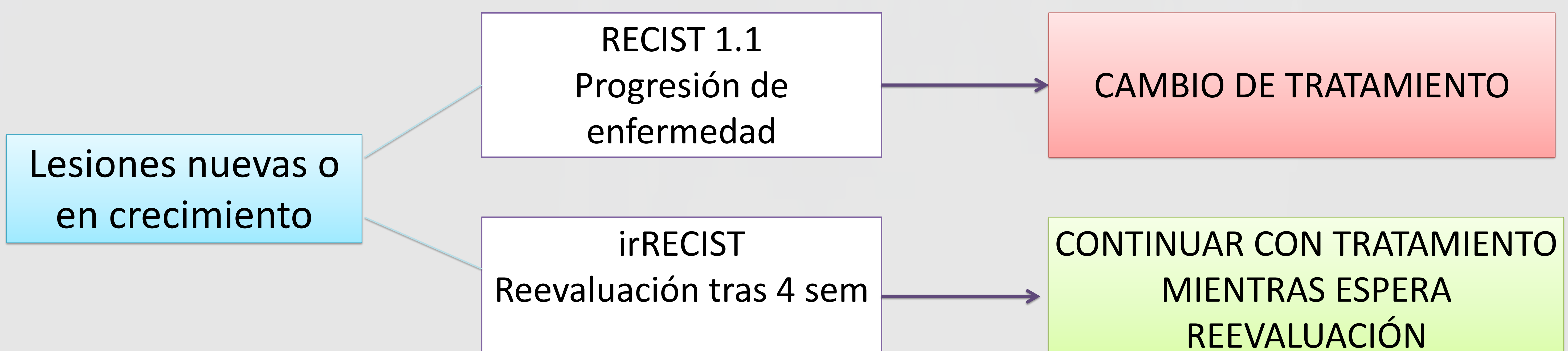
- ✓ Las nuevas lesiones no se consideran automáticamente PE.
- ✓ Todos los pacientes con irRC, irRP e irPE deben someterse a una nueva exploración, por lo menos 4 semanas después para su confirmación.
- ✓ Los pacientes con irEE, particularmente aquellos con una carga tumoral de disminución lenta $\geq 25\%$ desde el estudio basal hasta la última evaluación, se consideran clínicamente significativos porque muestran una reducción, de la carga tumoral, objetivamente medible sin alcanzar el umbral del 50% que define la irPR.

irRECIST

- * **Directrices** para el uso de un algoritmo RECIST 1.1 modificado en tratamientos con inmunoterapia desarrollado por el grupo de trabajo RECIST.
- * Se utiliza junto con los criterios de respuesta tradicionales, en los que el paciente continúa la terapia más allá de la PE sistémica inicial según los criterios RECIST 1.1, siempre que haya un beneficio clínico evaluado por el oncólogo y el paciente tolere adecuadamente el fármaco.
- * La aplicación de irRECIST es muy similar a la de RECIST 1.1 en relación a las pruebas de imagen recomendadas, definiciones de enfermedades medibles y no medibles y criterios para seleccionar lesiones diana y no diana.

Evaluación de respuesta al tratamiento con RECIST 1.1 y irRECIST

	RECIST 1.1	irRECIST
Respuesta Completa (irRC)	Resolución de todas las lesiones, confirmado ≥ 4 sem	Desaparición completa de todas las lesiones medibles y no medibles, \downarrow de los ganglios a < 10 mm de eje corto
Respuesta Parcial (irPC)	$\geq 30\%$ disminución de la carga tumoral, comparado con estudio basal, en ausencia de nuevas lesiones o progresión de lesiones no-diana	$\geq 30\%$ disminución de la carga tumoral, comparado con estudio basal, lesiones no diana son no-RC/no-RP no progresión de lesiones no medibles.
Enfermedad Estable (irEE)	Ni RP ni PE, en ausencia de nuevas lesiones o progresión de lesiones no-diana	Incumplimiento de los criterios para irRC o irRP en ausencia de irPE
Progresión de enfermedad (irPE)	20% aumento de carga tumoral en comparación con basal, progresiones de lesiones no-diana o aparición de nuevas lesiones.	\uparrow mínimo del 20% y \uparrow absoluto mínimo de 5 mm de carga tumoral en comparación con basal, o irPE para lesiones no-diana o nuevas no medibles; <i>se recomienda confirmación de progresión como mínimo 4 sem después de la primera evaluación de irPE</i>
Nuevas lesiones Medibles	PE	Se incorporan a la carga tumoral
Nuevas lesiones No-Medibles	Nuevas lesiones de PE en PET-TC	No definen progresión



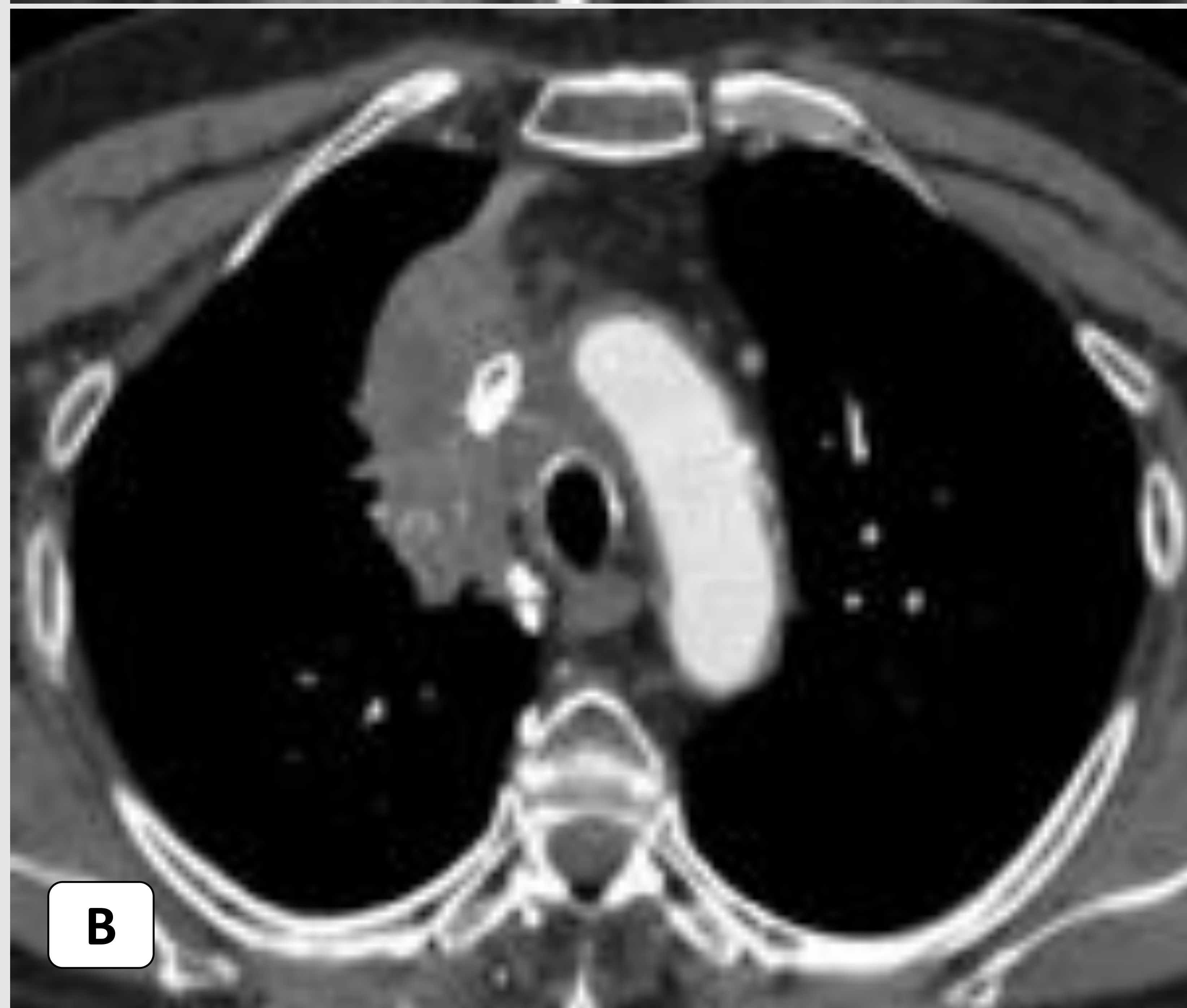
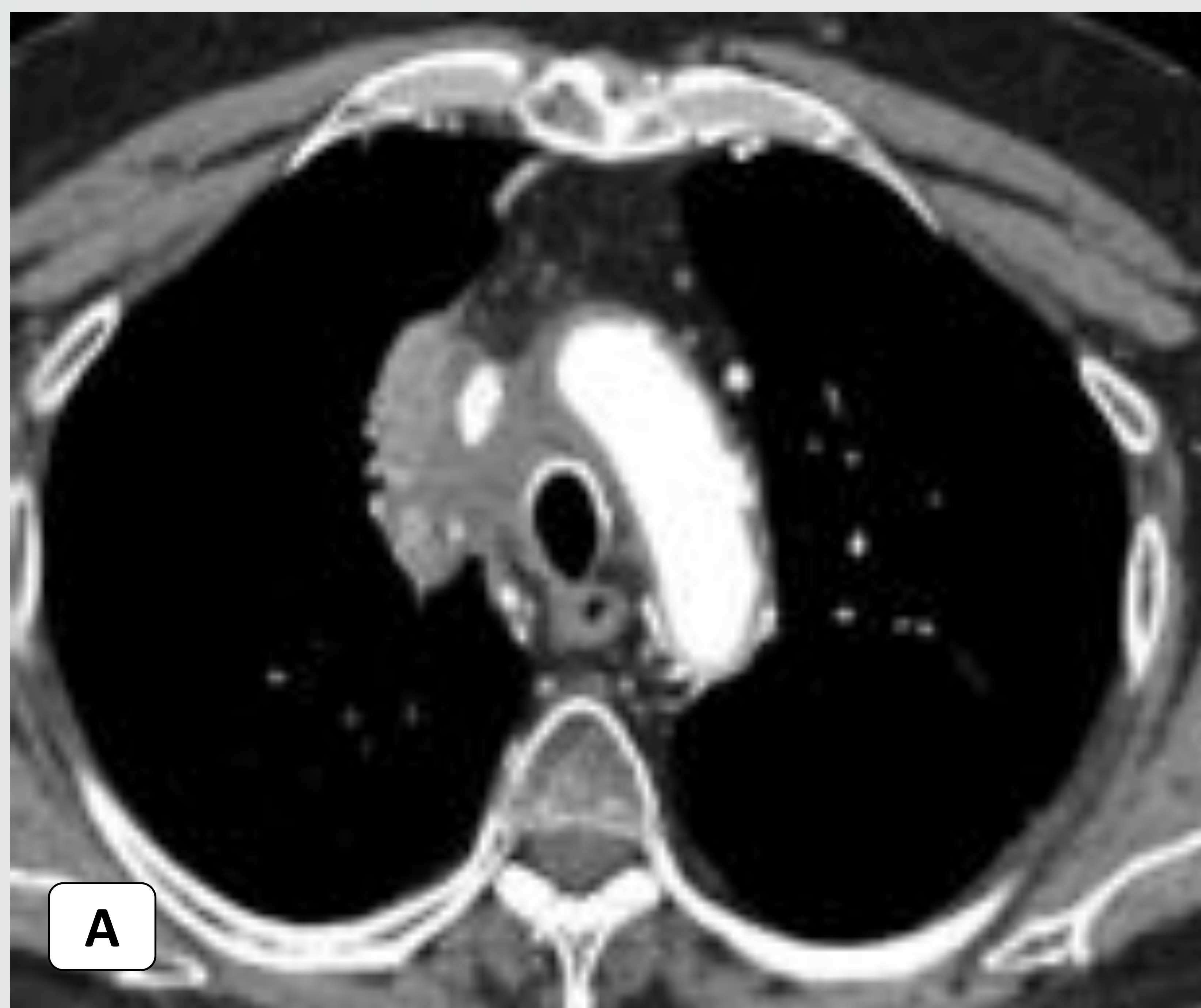


Fig : **PROGRESIÓN ENFERMEDAD.** Paciente con adenocarcinoma pulmonar metastásico, inicia tratamiento con PEMBROLIZUMAB. En la TC basa, presenta masa de partes blandas en LSD, que infiltra mediastino y engloba la vena cava superior (A). El paciente acude a las 8 semanas con clínica de síndrome de VCS, se repite TC (B), en donde se demuestra crecimiento de la tumoración con mayor infiltración de la VCS. Se repite TC a las 6 semanas, apreciando mayor crecimiento de la masa, con mayor componente endovascular.

Complicaciones del tratamiento con Inmunoterapia

- * Los inhibidores del punto de control inmune se asocian con un **espectro único de reacciones adversas** en comparación con la quimioterapia citotóxica.
- * Probablemente resultado de la inducción de la autoinmunidad o de un estado proinflamatorio causada por células T hiperactivadas.
- * Son comunes y pueden afectar a casi todos los sistemas de órganos, siendo la toxicidad dermatológica el evento adverso más común (erupciones, eritema...).
- * La infección oportunista puede ocurrir en el contexto del tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento (neumonía por *Aspergillus fumigatus*, viremia por citomegalovirus, gangrena de Fournier...).
- * **NO se recomienda para pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes.**

Los radiólogos deben ser capaces de reconocer los eventos adversos asociados con la terapia con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores, para guiar el manejo apropiado y evitar malas interpretaciones.

La PET / TC puede ser especialmente beneficiosa ya que puede detectar antes los efectos adversos e incluso precediendo la aparición de síntomas clínicos, permitiendo intervenciones terapéuticas tempranas.

- * Su presentación puede variar desde **leve** y manejable hasta **severa** y **potencialmente mortal**, si no se reconoce tempranamente. Con un diagnóstico precoz, seguimiento clínico cercano y manejo clínico apropiado, los eventos adversos pueden ser manejados con seguridad
- * Las estrategias de tratamiento dependen de la gravedad del efecto adverso:
 - * retrasar una dosis programada de inmunoterapia,
 - * administrar corticoides
 - * suspender el tratamiento, dependiendo de la gravedad del evento adverso.

Se desconoce que pacientes son más susceptibles a los eventos adversos, algunos artículos han demostrado **correlación positiva** entre la **respuesta al tratamiento** y **desarrollo de efectos tóxicos autoinmunes**

Complicaciones del tratamiento con Inmunoterapia

La terapia con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores no se recomienda para pacientes con **enfermedades autoinmunes** preexistentes, especialmente la enfermedad inflamatoria intestinal y la hepatitis autoinmune, o con infecciones crónicas como el VIH o la hepatitis B o C.

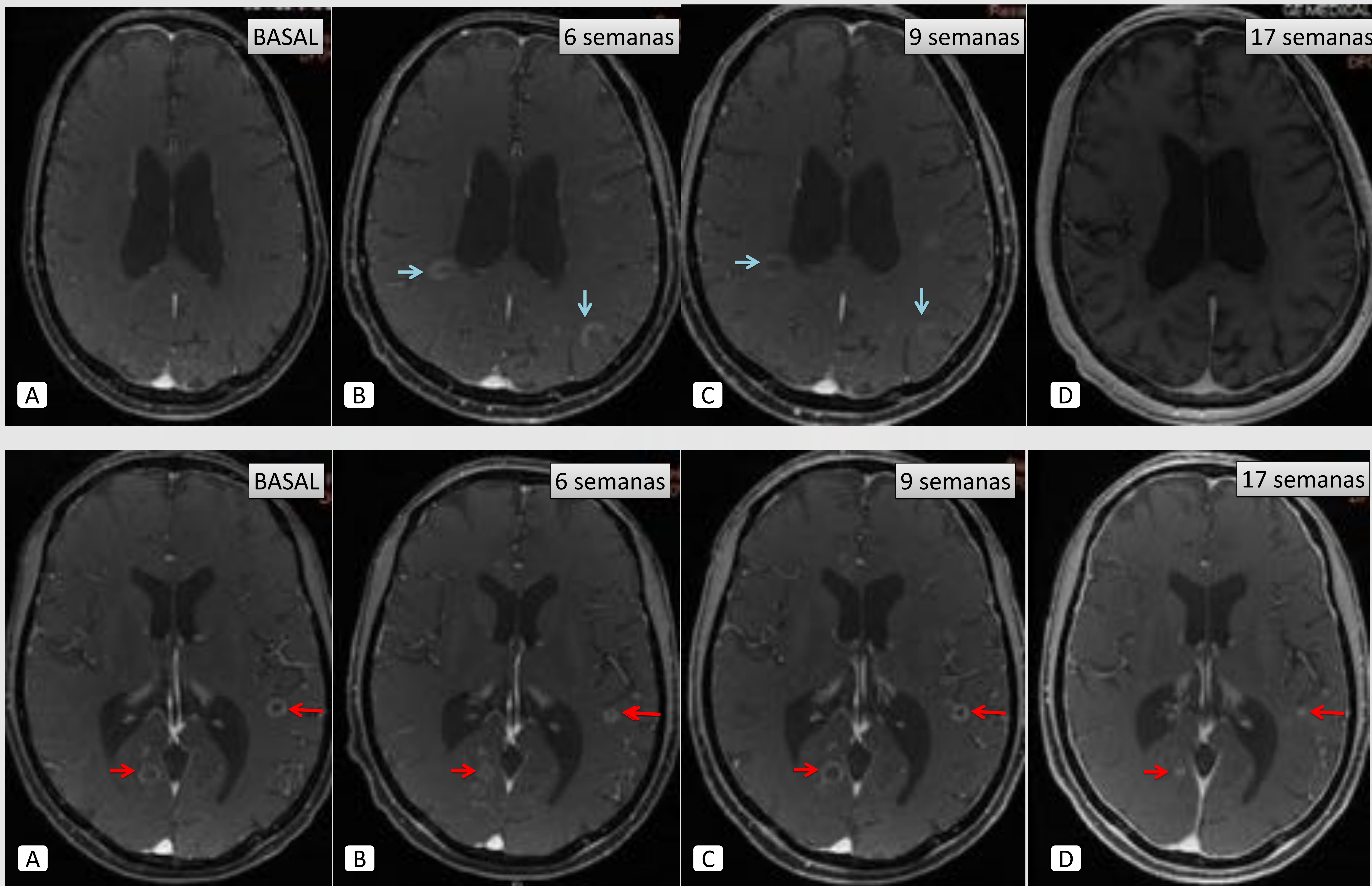


Fig : **REACCIÓN ADVERSA EN ENFERMEDAD AUTOINMUNE**. Mujer joven con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón avanzado. En el estudio de extensión con RM craneal se objetiva lesiones de aspecto desmielinizante (flecha azul) sin realce (A), estando la paciente asintomática. Recibe quimiorradioterapia con mala tolerancia y progresión de la enfermedad local y cerebral (flecha roja), por lo que se decide administrar NIVOLUMAB. Tras el primer ciclo la paciente acude con pérdida de visión, pérdida de fuerza de brazo derecho y disartria. En la RM se objetiva realce anular incompleto de las lesiones desmielinizantes, no presente en previo (B), lo que indica **actividad inflamatoria aguda** (flecha azul). Se retira tratamiento, objetivando en los posteriores controles (C), disminución progresiva del realce de las lesiones desmielinizantes, hasta desaparecer (D) y en paralelo, las metástasis reducen su tamaño con menor necrosis central, siendo más nodulares (flecha roja)

NEUMONITIS

- * Efecto adverso más frecuente en tórax
- * Se han identificado varios patrones de enfermedad:
 - similar a la neumonía organizada criptogénica
 - opacidades en vidrio esmerilado
 - patrón intersticial
 - similar a la neumonía por hipersensibilidad
 - neumonitis no especificada.
- * Algunos de los casos evolucionan como pacientes con neumonitis tipo neumonía organizada criptogénica con extensas opacidades en vidrio esmerilado y otros con un patrón de vidrio esmerilado que más tarde evoluciona a anomalías intersticiales.
- * En algunos ensayos clínicos, la incidencia de neumonitis grave o potencialmente mortal fue del 1% -3%.

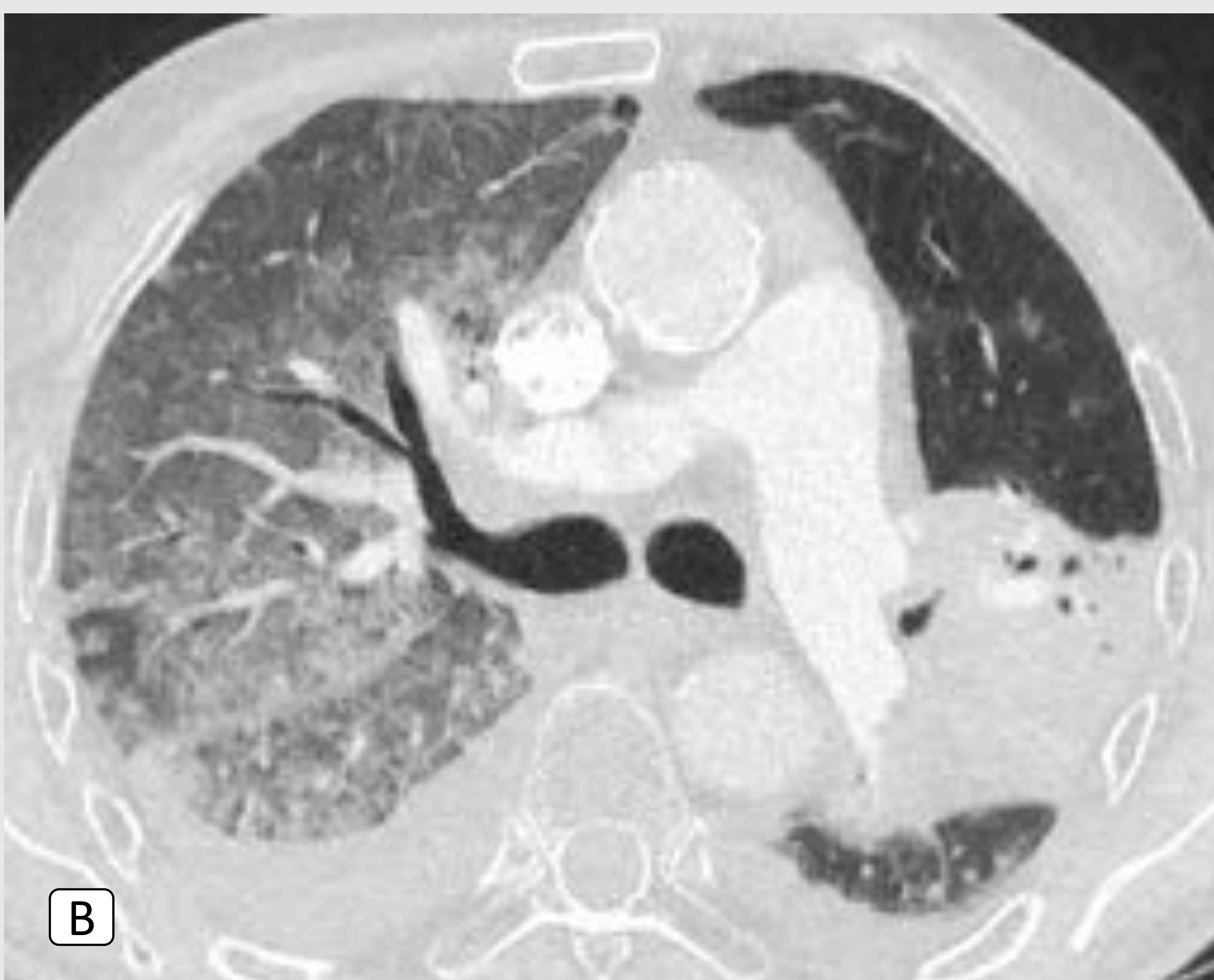
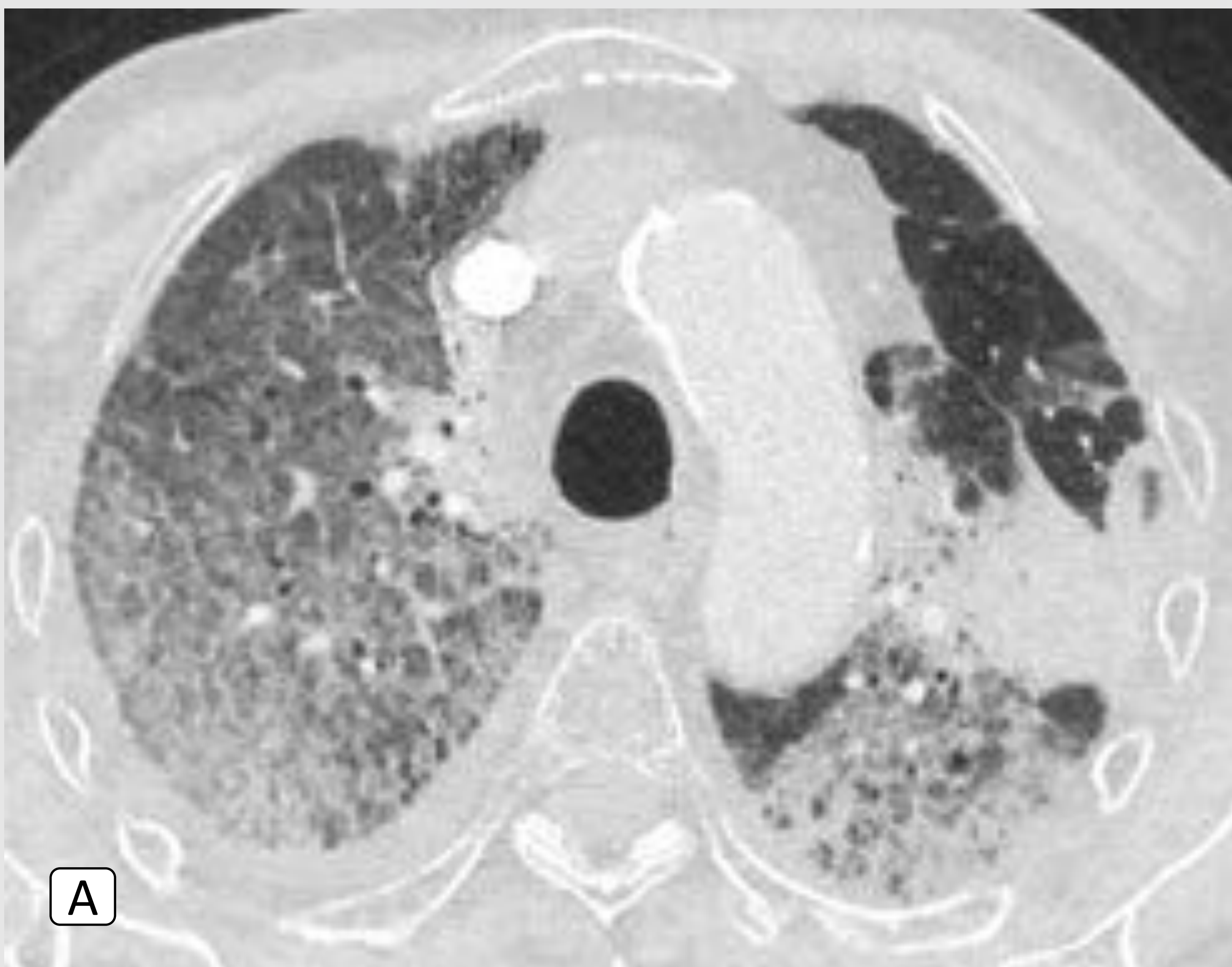


Fig : **NEUMONITIS**. TC axial con contraste de un paciente con adenocarcinoma avanzado hilar izquierdo (flecha verde), tratado con PEMBROLIZUMAB muestra extensas áreas de aumento de densidad en vidrio deslustrado con engrosamiento septal interlobulillar "crazy paving", bilateral de predominio derecho. El paciente acude con insuficiencia respiratoria grave, se descarta origen infeccioso, edema pulmonar...inicia tratamiento con corticoides, si bien fallece por la insuficiencia respiratoria.

NEUMONITIS

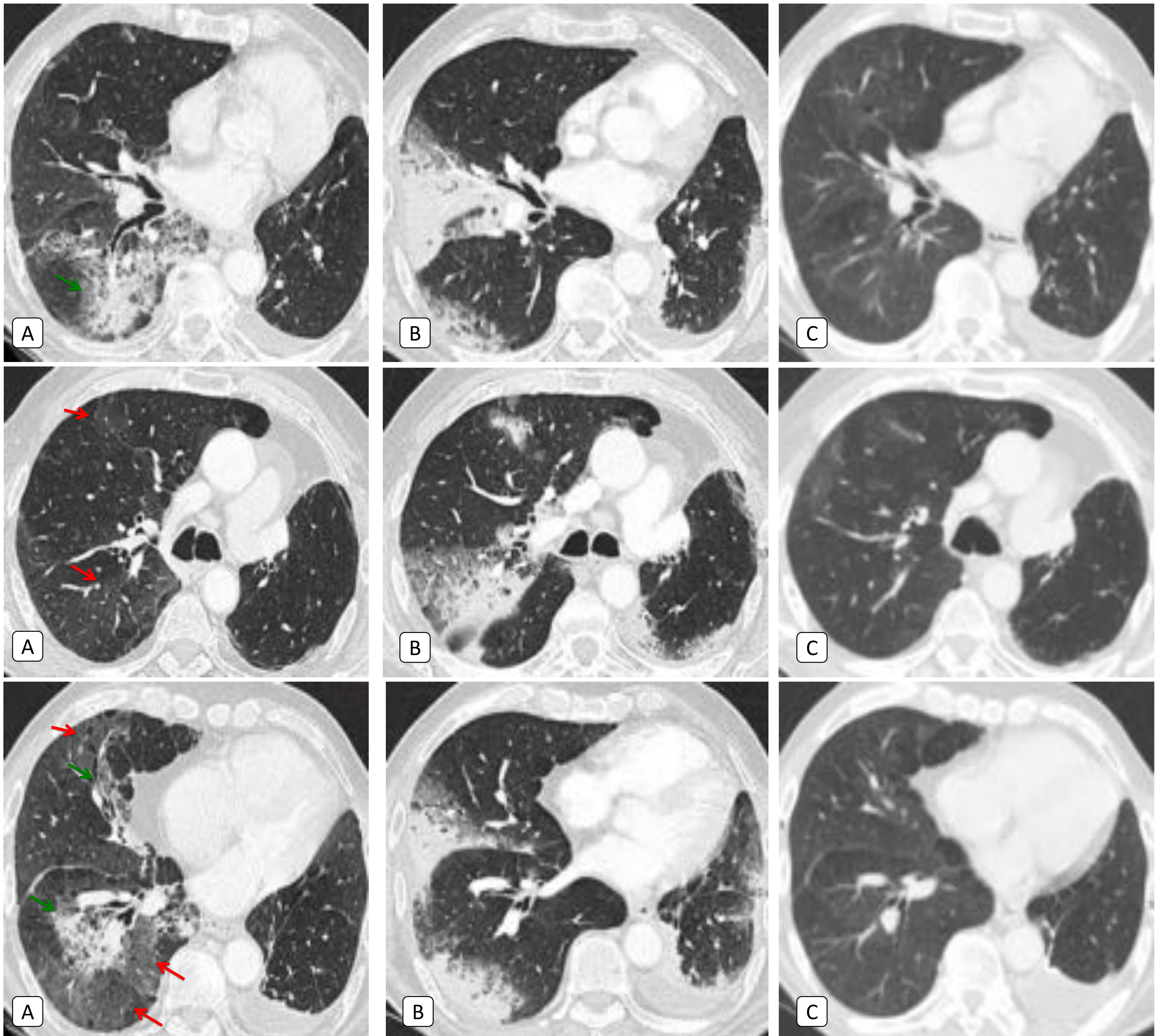
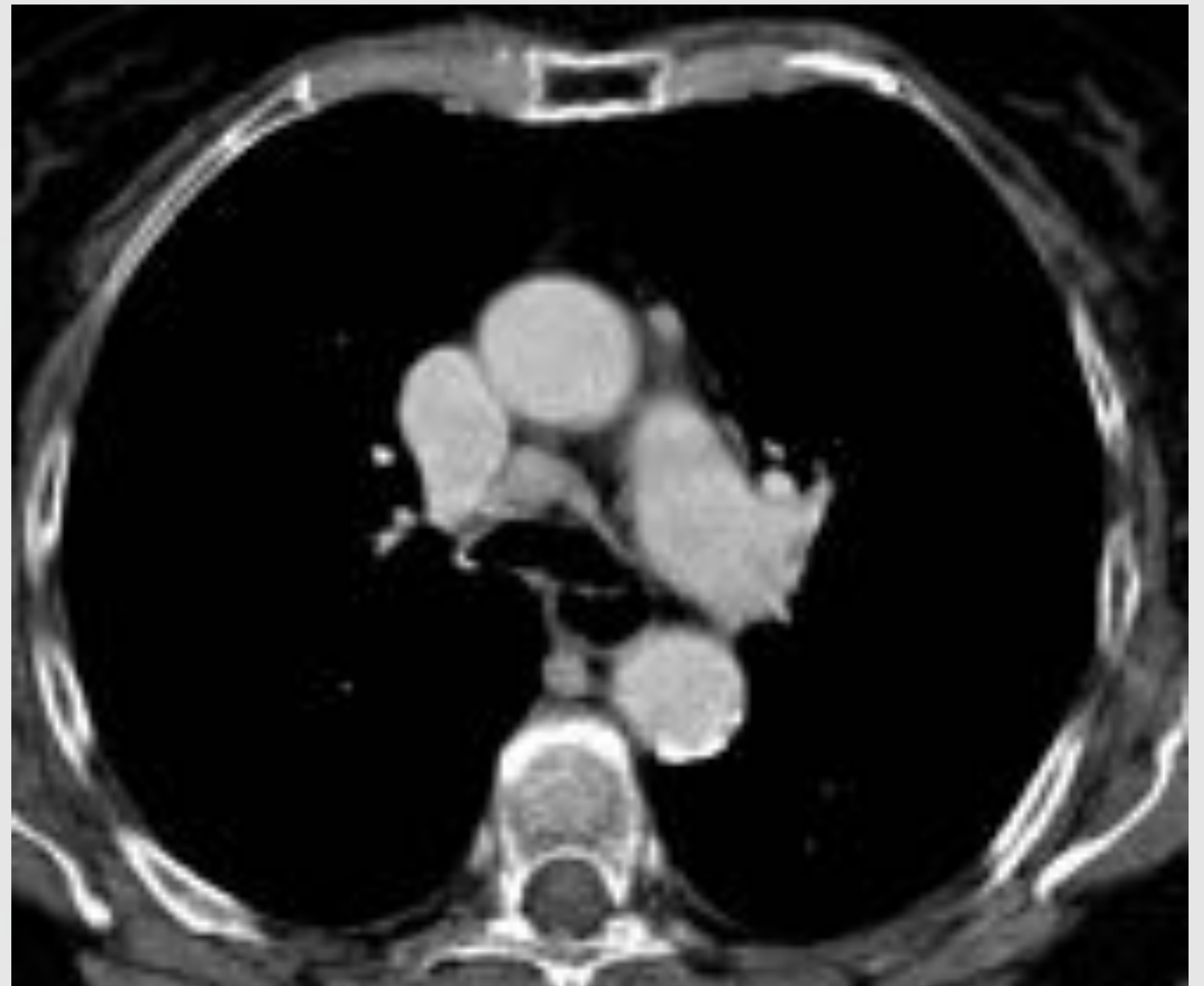
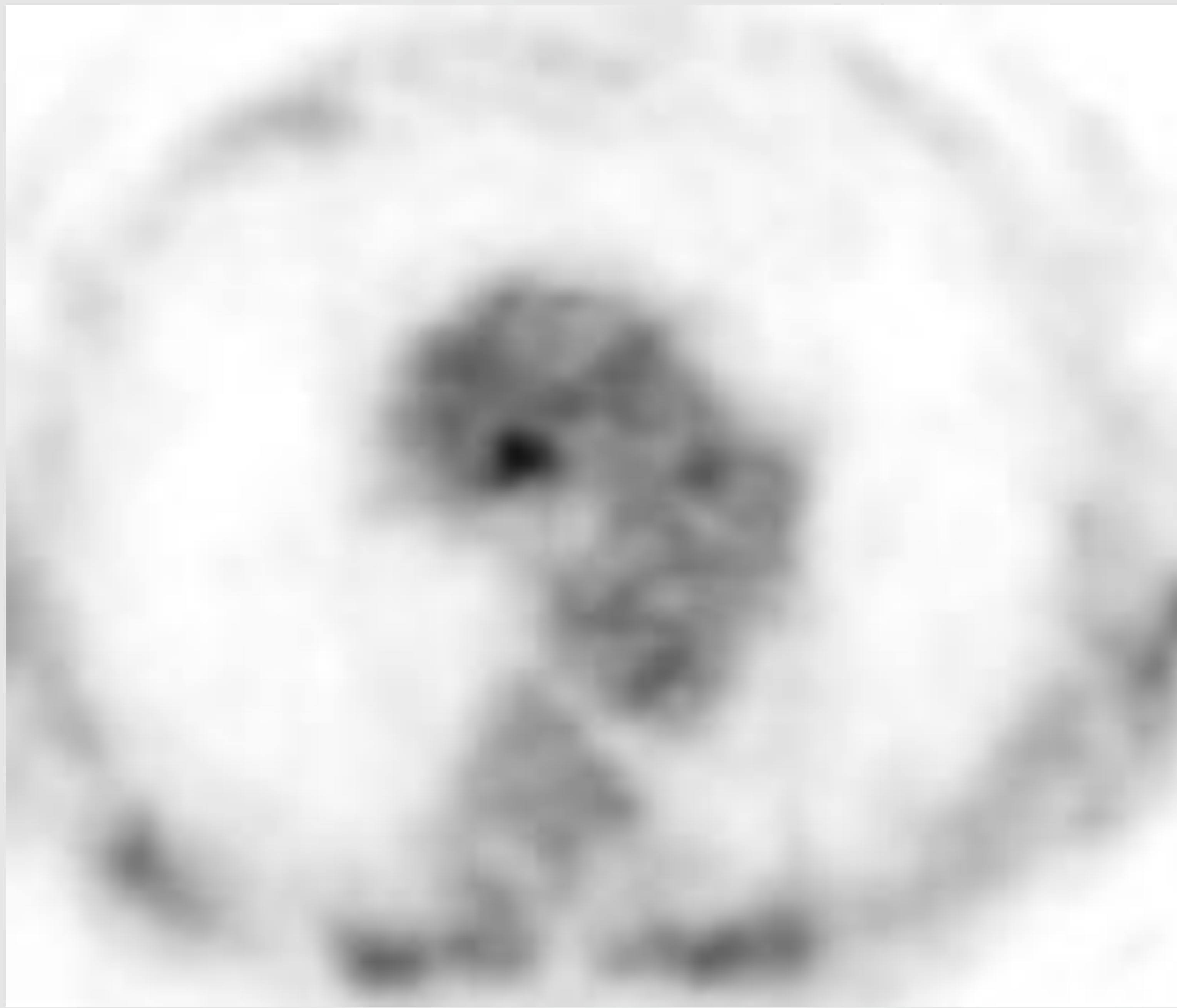


Fig : **NEUMONITIS**. TC axial con contraste de un paciente en tratamiento con NIVOLUMAB, ingresa por deterioro del estado clínico y febrícula. Se realiza TC (A) en la que se objetivan varias áreas de aumento de densidad en vidrio deslustrado (flecha roja) que en algunas localizaciones confluyen en francas consolidaciones con broncograma aéreo (flecha verde) y engrosamiento septal. Se descarta infección y se realiza broncoscopia siendo negativa. Se repite TC a las 6 semanas (B), en el que muestra resolución de las consolidaciones en LM y LID, presentes en A con aparición de otras consolidaciones periféricas en dichos lóbulos y de nueva aparición en LSD.

Con la sospecha radiológica de **neumonitis criptogénica organizada** en el contexto de tratamiento inmunoterápico, se inicia tratamiento con corticoides con resolución completa de la afectación a las 12 semanas (C).

SARCOMATOSIS-LIKE

- * La reacción de tipo sarcomatoa es una complicación rara que puede manifestarse con múltiples micronódulos con o sin opacidades en vidrio deslustrado y / o adenopatías hiliares y mediastínicas



*Fig : **SARCOMATOSIS-LIKE**.* Paciente con ca. Epidermoide de pulmón que inicia tratamiento inmunoterápico, con respuesta al tratamiento y reducción del tamaño de adenopatías mediastínicas. Seis meses después, en el control con PET, se objetva adenopatía paratraqueal derecha aumentada de tamaño y con actividad metabólica elevada. Se realiza EBUS que fue negativo y en medasitinoscpia se demostró una reacción reactiva "sarcomatoide".

TIROIDITIS

- * La enfermedad tiroidea asociada a la inmunoterapia típicamente produce tiroiditis, que puede manifestarse en ecografía y/o en la gammagrafía con yodo 123.
 - * En la TC, la tiroiditis típicamente produce agrandamiento e hipodensificación de la glándula tiroidea
 - * En la PET/CT se puede identificar como un aumento difuso de la captación de FDG

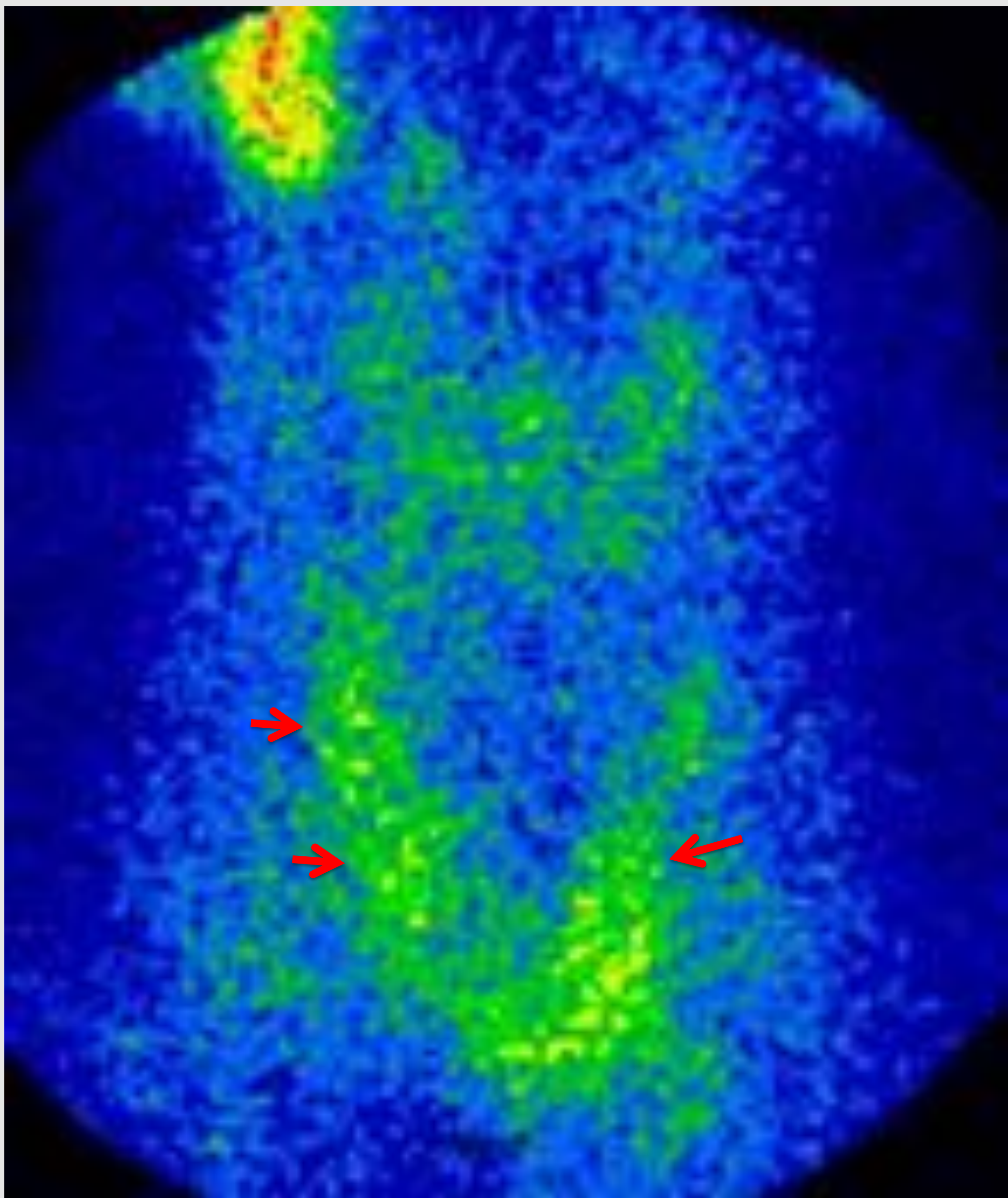


Fig : **HIPOTIROIDISMO.** Gammagrafía en la que se objetiva disminución difusa de la captación del radiotrazador de la glándula tiroidea (flecha roja).

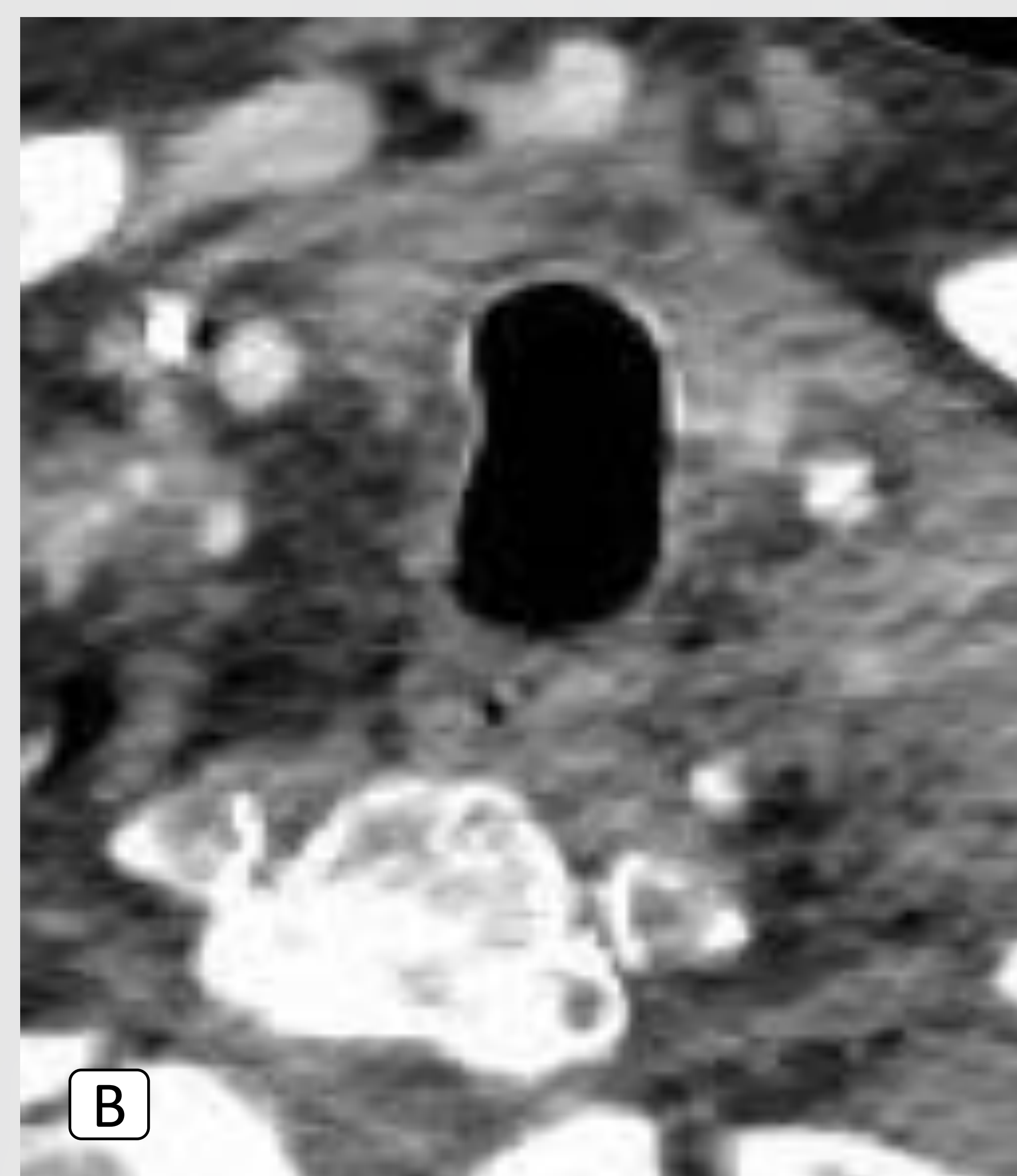


Fig : **HIPOTIROIDISMO.** Paciente con tiroides normal (A), inicia NIVOLUMAB debido a progresión de su enfermedad. En el control analítico tras el primer ciclo se objetiva hipotiroidismo clínico e inicia tratamiento sustitutivo. En el control radiológico a los 20 meses se aprecia disminución difusa de tamaño y densidad del tiroides, siendo prácticamente inapreciable (B)

COLITIS

- * Suelen aparecer 6-7 semanas después del inicio del tratamiento
- * Los hallazgos característicos de la TC incluyen:
 - hiperemia mesentérica,
 - engrosamiento difuso o segmentario de la pared intestinal,
 - Edema submucoso
 - distensión colónica con contenido líquido
 - En raras ocasiones, la colitis puede conducir a la perforación y la muerte
- En el estudio histológico, puede haber un infiltrado neutrofílico, un infiltrado linfocítico o una combinación de ambos.
- La forma difusa generalmente se trata con corticoides, mientras que la forma segmentaria se trata con corticoides y antibióticos

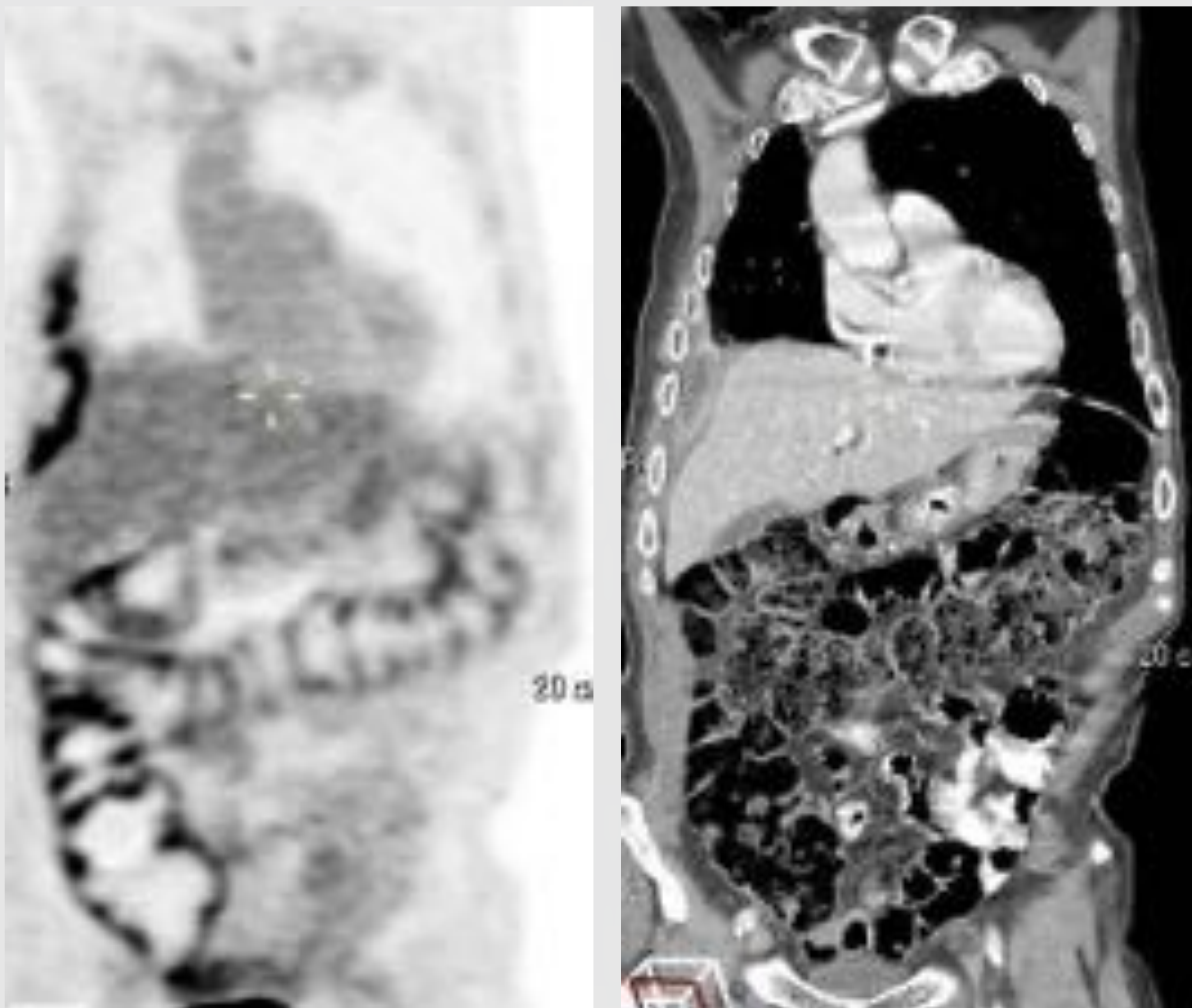


Fig : **COLITIS**. Reconstrucciones coronales de PET y TC (A) que muestran leve engrosamiento concéntrico de la pared de colon derecho y en menor medida de colon transverso con intensa captación de FDG, compatible con la colitis. El paciente refería dolor abdominal y diarrea. Se retrasó el siguiente ciclo de NIVOLUMAB y en el siguiente control se mayor engrosamiento e intensa captación de FDG.

PANCREATITIS

* Los hallazgos de TC de la pancreatitis autoinmune son similares a los de la pancreatitis aguda no relacionada con la inmunoterapia e incluyen agrandamiento y una apariencia edematosa del páncreas con aumento de densidad de la grasa adyacente, edema y líquido libre

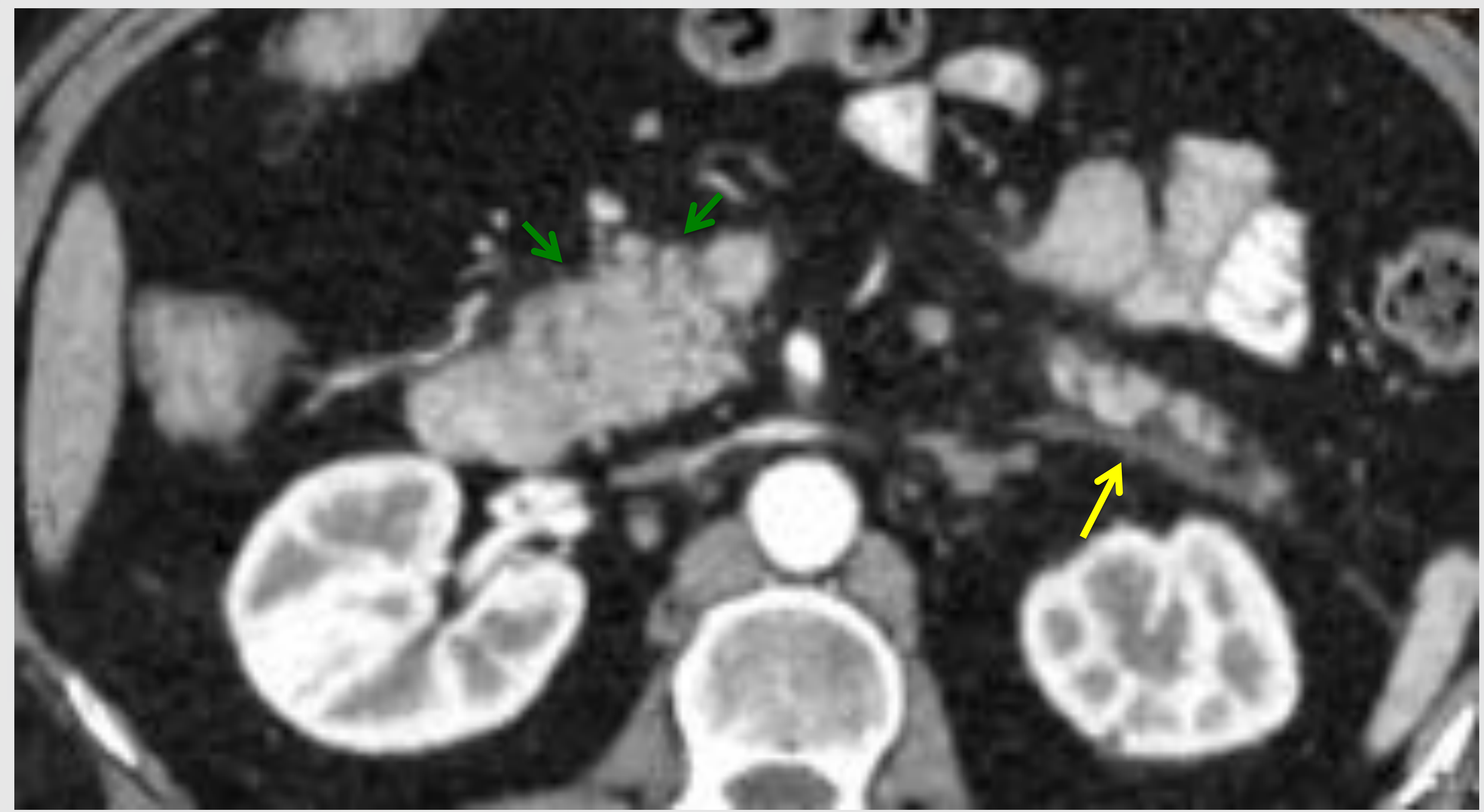
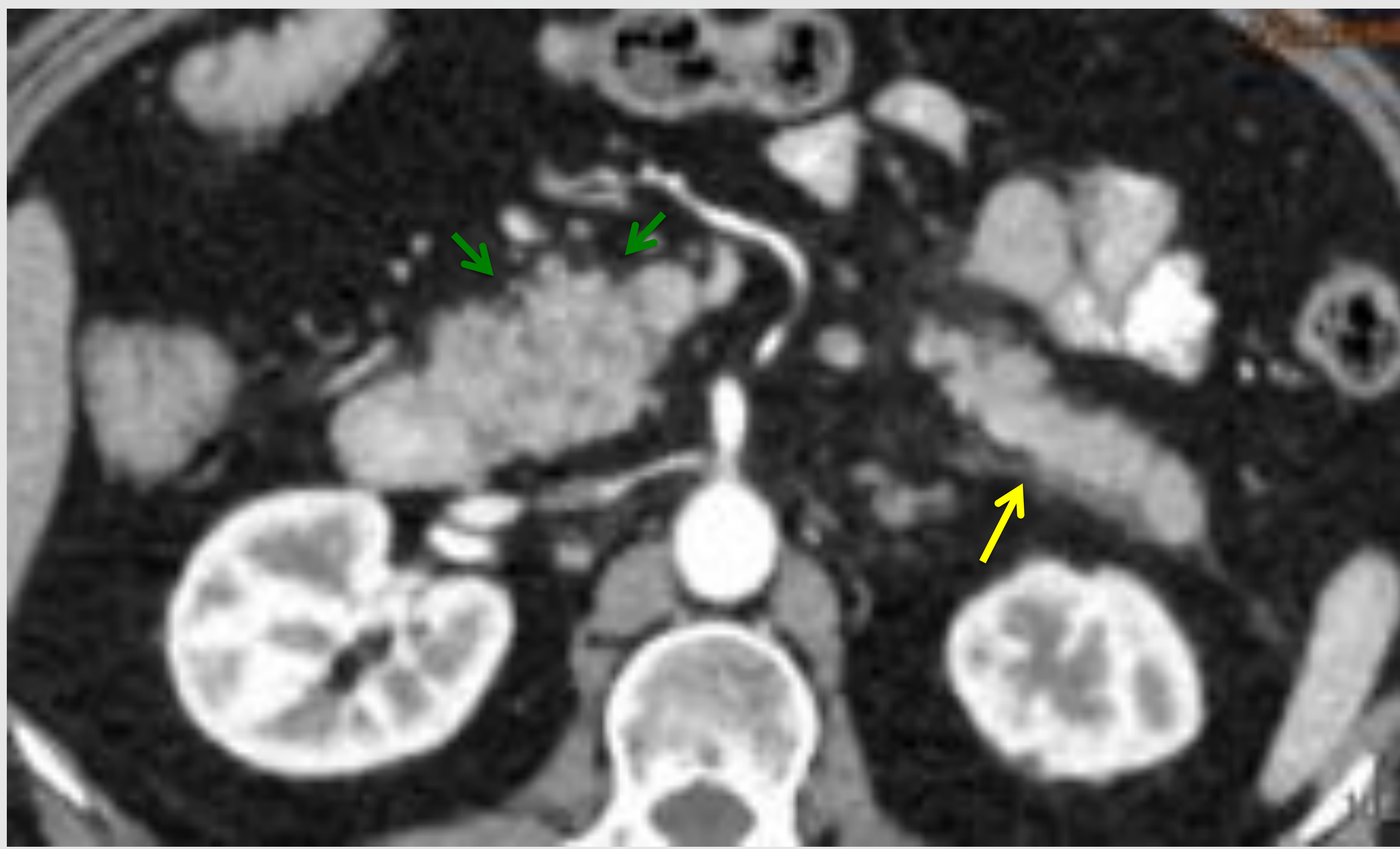


Fig : PANCREATITIS. Paciente que inicia tratamiento con NIVOLUMAB, tras el segundo ciclo presenta elevación de enzimas pancreáticas aunque se mantiene asintomático. En el control con TC con contraste IV, se aprecia leve engrosamiento difuso y edematoso del páncreas (flecha verde, con lengüetas de líquido pancreático). Se suspende un ciclo de NIVOLUMAB, hasta normalizar la analítica y el paciente continúa en tratamiento.

HIPOFISITIS

- * Los pacientes desarrollan hipopituitarismo anterior, con múltiples deficiencias hormonales. En la mayoría, el hipopituitarismo fue persistente en el seguimiento a largo plazo.
- * Las características de imagen en RM incluyen:
 - **Aumento de tamaño** difuso de la hipófisis sin compresión del quisma óptico
 - **Engrosamiento** del tallo hipofisario
 - **Realce** postcontraste de forma homogénea/heterogénea
- * En algunos pacientes el aumento de tamaño de la hipófisis, se puede ver en RM retrospectivamente varias semanas antes del diagnóstico clínico.
- * En los seguimientos con RM, todos los pacientes muestran **reversión del aumento de la glándula pituitaria después del inicio del tratamiento con corticoides.**

HEPATITIS

- * La hepatitis autoinmune, es inespecífica desde el punto de vista de la imagen, si bien los hallazgos deben hacer sospechar una hepatitis autoinmune en el contexto de la inmunoterapia contra el cáncer,
- * Puede detectarse mediante ecografía y / o TC:
 - * **ECO:** Hepatomegalia e hiperecogenicidad del parénquima y periportal en la primera y edema periportal
 - * **TC:** Hipoatenuación del parénquima hepático con edema periportal.

CONCLUSIONES

- Los avances en la inmunoterapia desafían el actual enfoque de imagen para la evaluación de la respuesta al tratamiento del CPNM y las complicaciones relacionadas con el tratamiento.
- El radiólogo debe reconocer los nuevos patrones de respuesta y los efectos tóxicos relacionados para no confundirlos con progresión de la enfermedad.