

Inmunoterapia: un nuevo desafío radiológico

Autores: A. Bustos Fiore, A. Banguero Gutiérrez, R. Ramos de la Rosa, C. Segura Cros, I. Ortiz de Orruño, L. Guerrero Acosta.
Hospital Universitario Quirón Dexeus. Barcelona. España.

Introducción:

La inmunoterapia utiliza la respuesta inmune pasiva y activa para el tratamiento del cáncer, en contraste con los tratamientos oncológicos tradicionales que combaten las células tumorales mediante cirugía, radiación y quimioterapia citotóxica. La inmunoterapia pasiva está establecida en algunos tumores seleccionados; en los que se administran anticuerpos (Ac) preformados que interactúan directamente con antígenos (Ag) asociados al tumor y que son destruidos por el sistema inmunológico.

La inmunoterapia activa es una modalidad de tratamiento emergente que aprovecha la respuesta adaptativa del sistema inmune para destruir las células tumorales y que tiene patrones de respuesta y efectos adversos diferentes.

El **objetivo** de este trabajo es valorar los patrones radiológicos de respuesta al tratamiento "inmune related response criteria (irRC)" y describir los efectos tóxicos asociados.

Revisión del tema

Mecanismos de acción molecular de los agentes inmunoterápicos

Estas terapias están desarrolladas en base al concepto de vigilancia inmunológica, que es la capacidad del sistema inmune de detectar células tumorales y desarrollar una respuesta capaz de destruirlas. No obstante el cuerpo no es capaz de generar una cantidad suficiente de respuesta antitumoral, lo que les permite a las células crecer y metastatizar. El objetivo de la inmunoterapia es potenciar el sistema inmune para que este genere una respuesta más efectiva.

Inmunoterapia activa:

Existen diferentes modalidades como las citoquinas, terapia bioquímica y la terapia inmunomoduladora con Ac monoclonales.

Esta última modalidad en la que nos centraremos utiliza fármacos que actúan bloqueando “puntos” de inhibición del sistema inmunológico permitiendo una activación del sistema inmune mediado por linfocitos T.

Estos agentes son: el inhibidor de CTLA-4 (Ipilimumab) (Fig. 1) inhibidor PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) y el inhibidor PD-L1 (Atezolizumab y Durvalumab) (Fig.2).

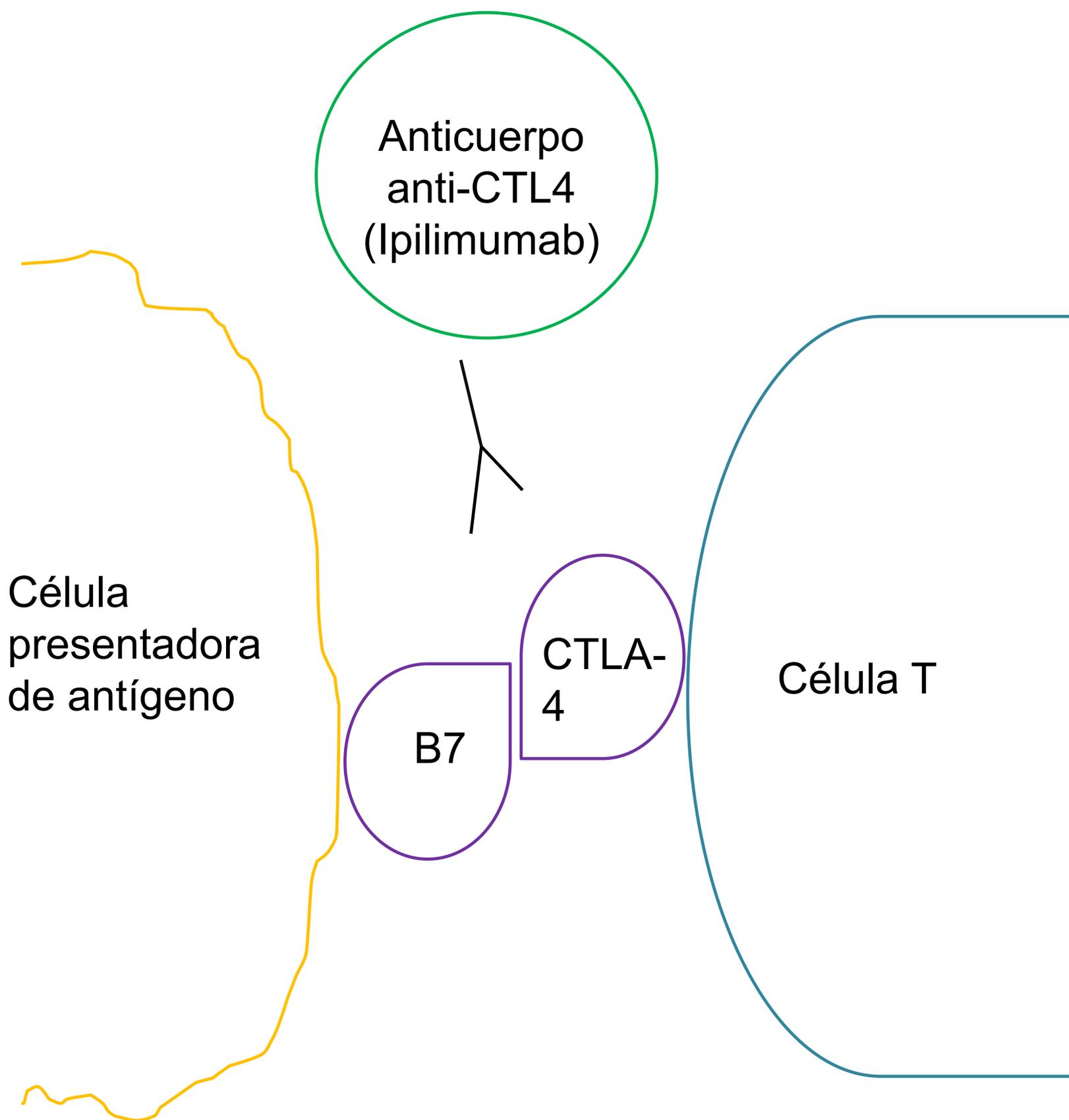


Fig. 1 Mecanismos moleculares para la inhibición inmune por tumores y su bloqueo por anticuerpos anti-CTLA 4.

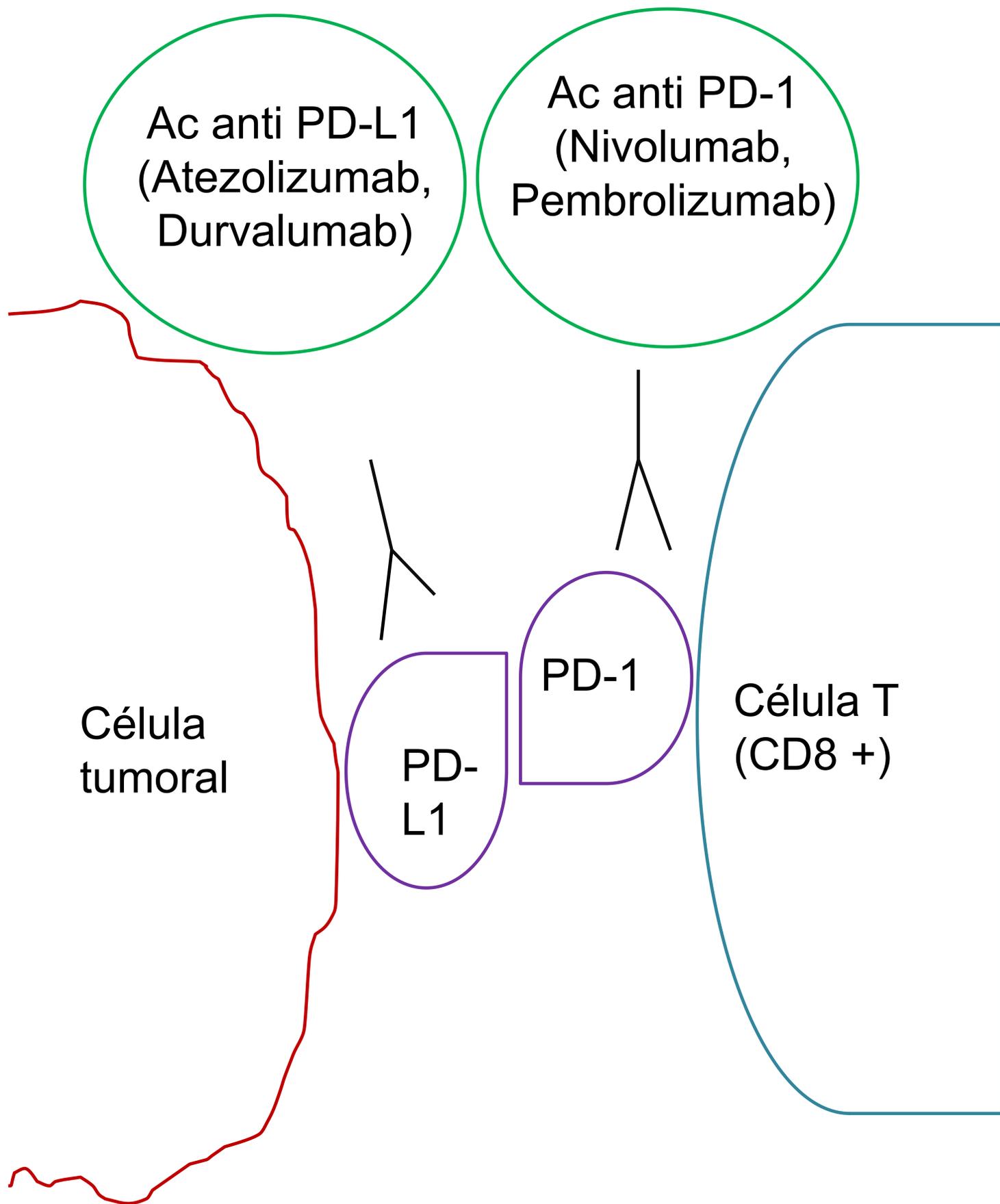


Fig. 2 Mecanismo de inmunomodulación por Ac anti PD-1 y PDL-1.

Aplicaciones clínicas

Estos fármacos están indicados para el tratamiento del melanoma avanzado, el carcinoma pulmonar no células pequeñas y el carcinoma de células renales. Además se está extendiendo su uso a algunas neoplasias hematológicas como el linfoma Hodgkin refractario.

Nuevos patrones de respuesta al tratamiento

En tumores tratados con quimioterapia citotóxica se usan los criterios RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors) y se considera una respuesta favorable cuando existe una disminución del tamaño tumoral a las pocas semanas de iniciado el tratamiento.

Por el contrario un crecimiento del tumor o la presencia de nuevas lesiones se consideran progresión de la enfermedad y la estabilidad tumoral una vez finalizado el tratamiento suele ser transitoria e indicar fracaso del tratamiento. Con la inmunoterapia activa estos criterios no son útiles y se postulan los criterios IrRC (immune related response criteria) (Fig. 3).

Uno de los puntos claves de estos criterios es la necesidad de evaluación de la respuesta una vez finalizado el tratamiento con dos estudios consecutivos separados por al menos cuatro semanas. El aumento del tamaño tumoral y/o la aparición de nuevas lesiones no necesariamente implican progresión de la enfermedad y pueden ser debidos a un retraso en la respuesta.

Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones, incluidas las no medibles en al menos dos estudios consecutivos (separados por al menos 4 semanas)
Respuesta parcial	Disminución del 50 % de la carga tumoral (confirmada a las 4 semanas)
Progresión	Incremento del 25 % de la carga tumoral, nuevas lesiones medibles que se suman al total de la carga tumoral (confirmada a las 4 semanas)
Estabilidad	Ninguno de los anteriores

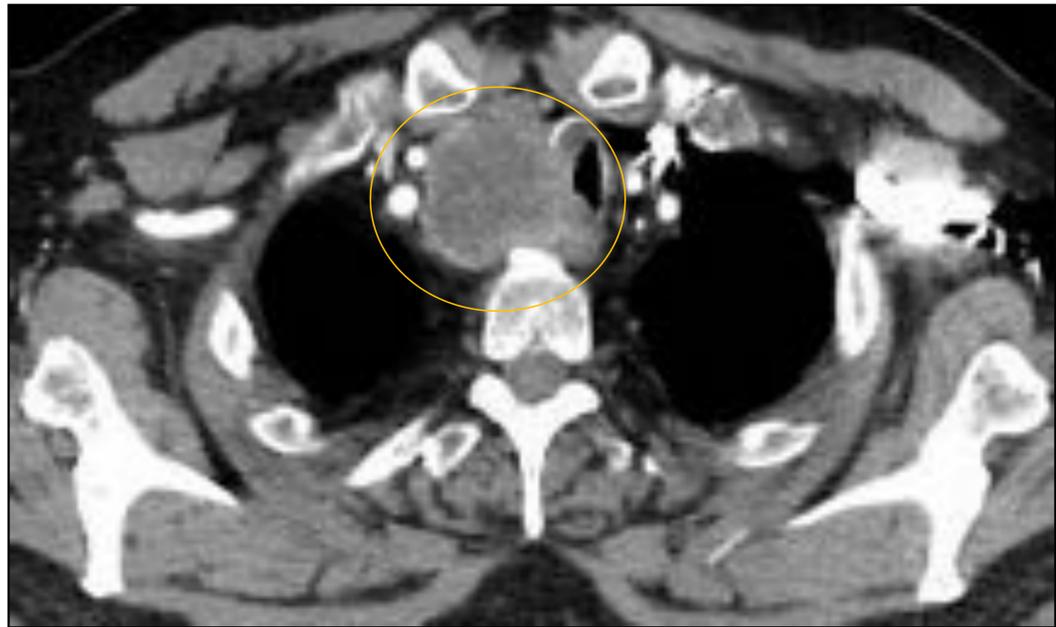
Fig. 3 Criterios IrRC (immune related response criteria).

Estos criterios incorporan las nuevas lesiones medibles dentro de la “carga tumoral total” que se compara con respecto a la línea de base. Para calcularla se usan medidas bidireccionales; la suma del producto de los diámetros (SPD) de todas las lesiones diana (5 lesiones por órgano) con un máximo de 10 viscerales y 5 cutáneas. En controles posteriores se suman las lesiones nuevas a la carga tumoral total y no se interpretan sistemáticamente como progresión de la enfermedad evitando que se retire el tratamiento precozmente (2).

Se incorpora el concepto de “**pseudoprogresión**” que es un aumento inicial de la carga tumoral total que posteriormente disminuye en controles sucesivos y que se debe a edema peri-tumoral y a persistencia del crecimiento tumoral debido a un retraso inicial en la respuesta (3). La “pseudoprogresión” aparece aproximadamente a las 12 semanas de iniciado el tratamiento y ocurre en un pequeño número de pacientes (Fig.4).

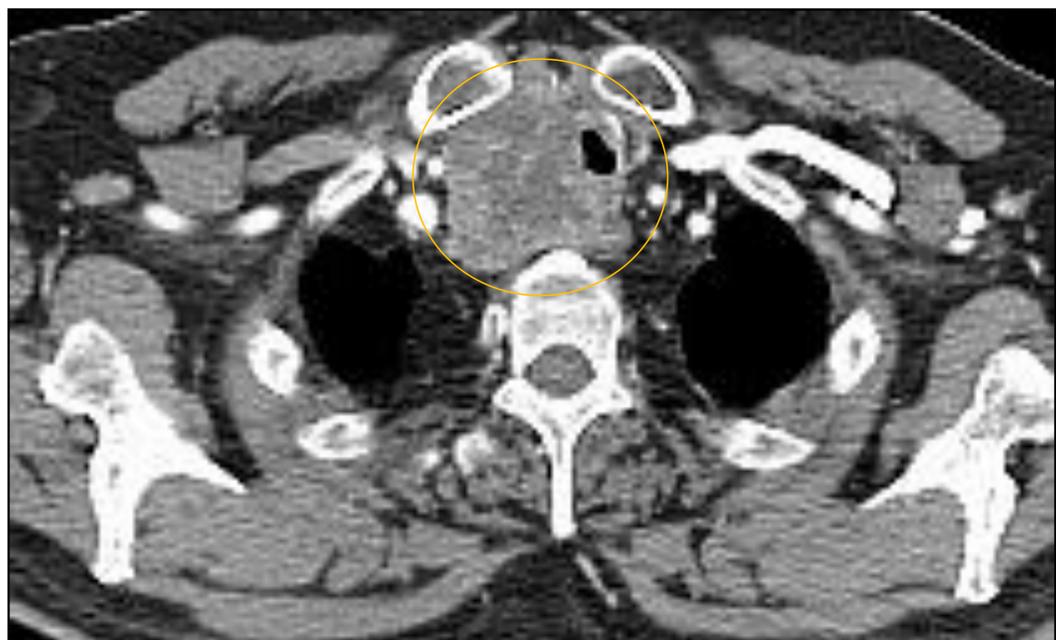
6 ciclos
Nivolumab

a



9 ciclos
Nivolumab

b



15 ciclos
Nivolumab

c

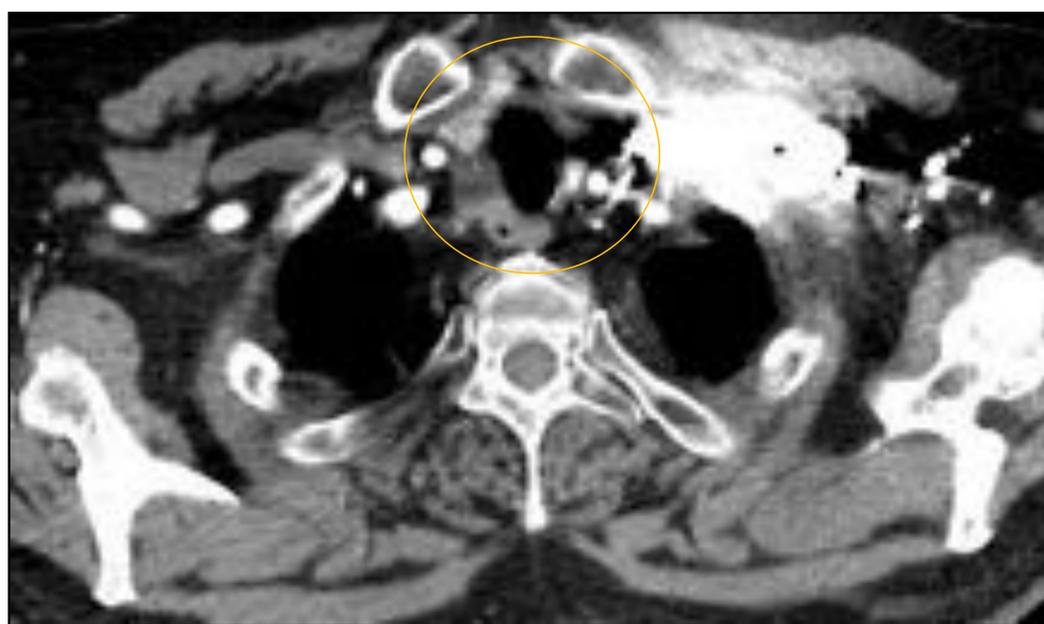
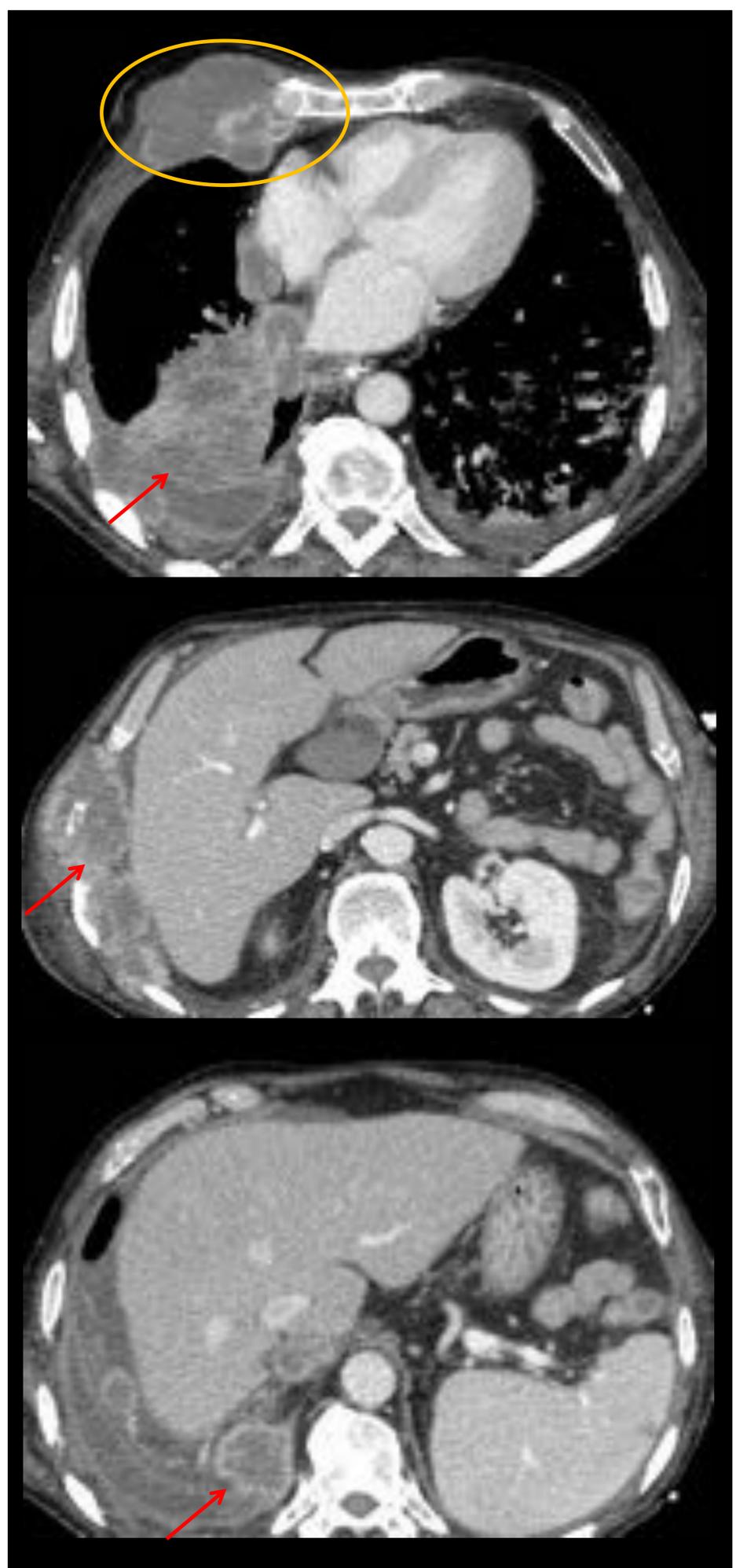
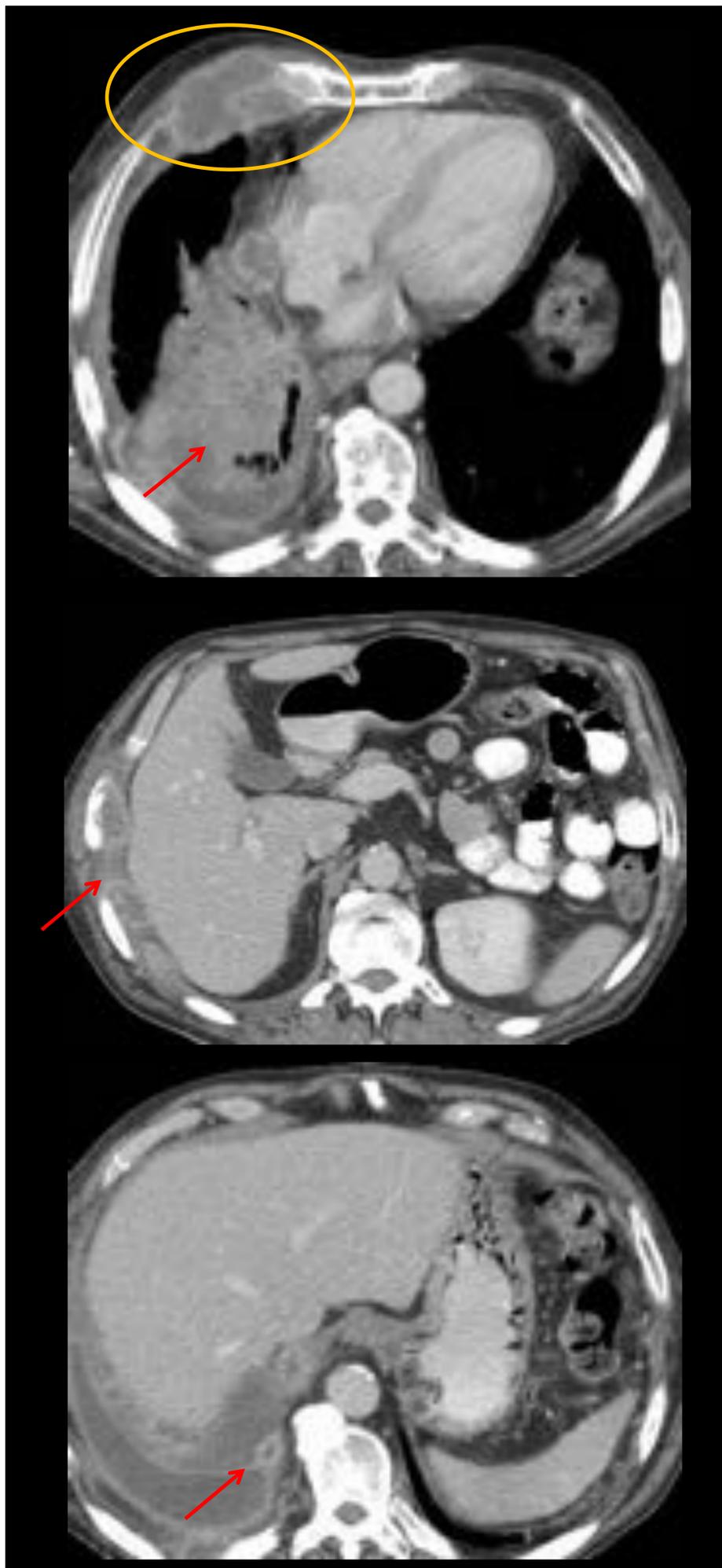


Fig 4 Varón de 72 años con cáncer de pulmón NSCLC tipo neuroendocrino de célula grande en “pseudoprogresión”. b) Se observa un aumento del tamaño del conglomerado adenopático derecho tras 9 ciclos de Nivolumab que disminuye en el control posterior (círculos amarillos).

En la mayoría de los pacientes las lesiones nuevas o que aumentan de tamaño representan una verdadera progresión (fig. 5) (4).

Estos criterios tienen limitaciones: las mediciones bidireccionales consumen más tiempo y mayor variabilidad intra e inter-observador que la medición unidireccional. Es difícil comparar estudios evaluados con RECIST 1.1 y luego con IrRC en el curso del tratamiento de pacientes que reciben quimioterapia citotóxica en primeras líneas y luego inmunoterapia (5).

Se están desarrollando investigaciones radiológicas con el fin de unificar estrategias y los resultados apuntan hacia el (immune related RECIST 1.1) que ayudaría a comparar respuestas. Otra línea de investigación es la que intenta incorporar marcadores adicionales que podrían optimizar la evaluación de la respuesta como: la densidad del tumor medida en Unidades Hounsfields (UH), el volumen o la actividad metabólica (6). Es importante destacar que el tiempo promedio que se usa para determinar respuesta completa a estos tratamientos biológicos es de 30 meses (Fig. 6, 7 y 8) (3).



a

b

Fig 5 Varón de 58 años con cáncer de pulmón célula pequeña en progresión tumoral. a) imágenes axiales de TC de tórax con ventana de mediastino con visualización de una masa en el LID, derrame pleural, engrosamientos pleurales derechos con compromiso de arcos costales y masa de partes blandas antes del inicio de atezolizumab. b) aumento de las lesiones tras 1º ciclo de tratamiento (flechas rojas y círculos amarillos).

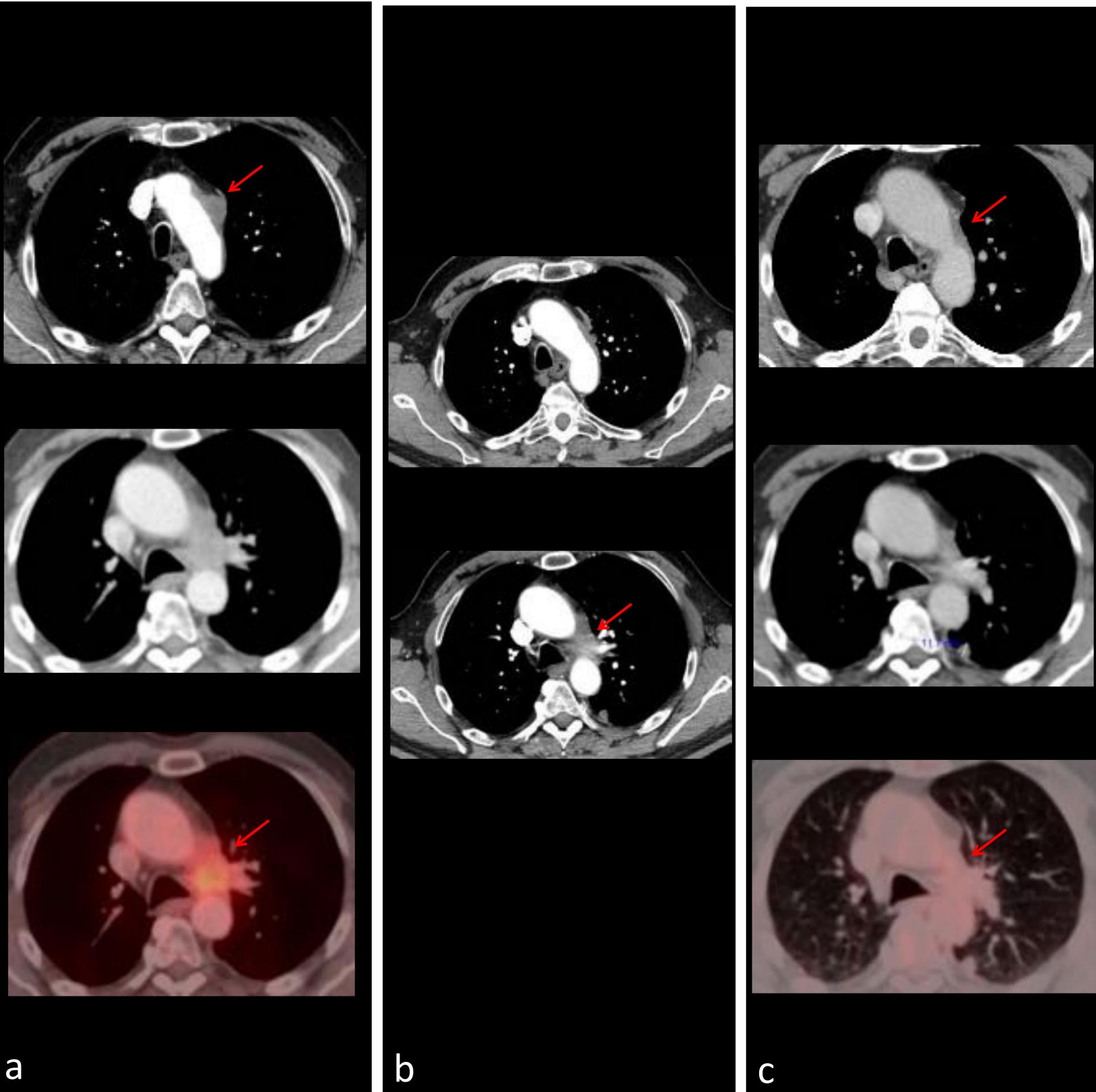


Fig 6 Varón de 63 años con adenocarcinoma de pulmón estadio IV en respuesta completa metabólica. a) imágenes axiales de TC de tórax con ventana de mediastino e imagen axial de PET-TC con adenopatías pre-vasculares y en ventana aortopulmonar antes del inicio Nivolumab b) Disminución del tamaño de las adenopatías tras 6 ciclos c) Desaparición de las adenopatías con respuesta metabólica completa tras 28 ciclos (flechas rojas).



a

b

Fig 7 Varón de 63 años con adenocarcinoma de pulmón estadio IV en respuesta completa metabólica. a) imágenes axiales de TC de tórax con ventana de pulmón con nódulos sólidos en LM y LII subpleurales antes del inicio de Nivolumab. b) Imágenes axiales de PET-TC con disminución del tamaño y ausencia de actividad metabólica tras 28 ciclos (círculos amarillos).

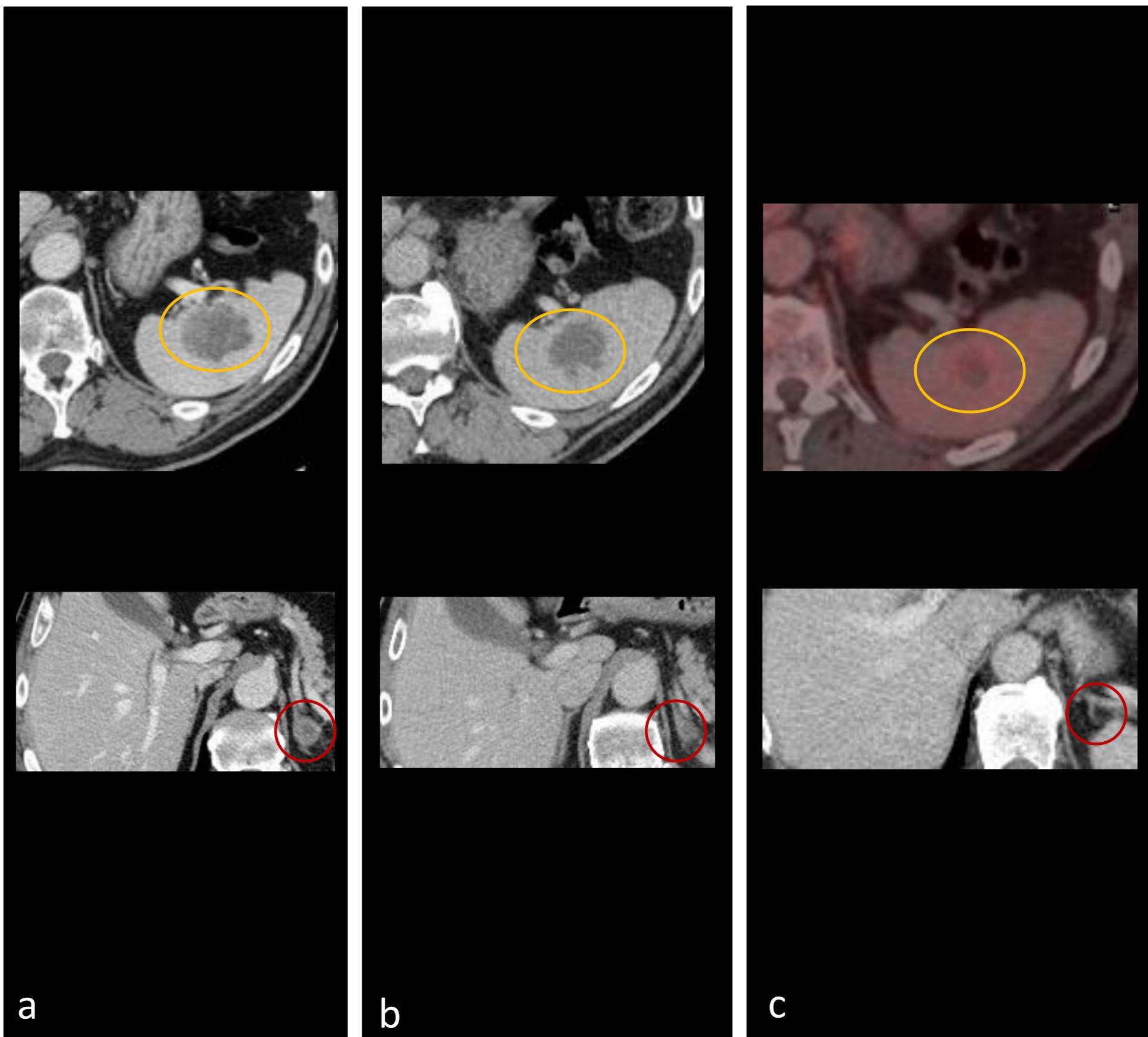


Fig 8 Varón de 63 años con adenocarcinoma de pulmón estadio IV con respuesta completa metabólica. a) imágenes axiales de TC de abdomen con lesión focal esplénica y nódulo suprarrenal izquierdo en relación con M1 antes del inicio de Nivolumab. b) Disminución de las lesiones tras 6 ciclos. c) imágenes axiales de TC de abdomen y PET-TC con disminución del tamaño y sin evidencia de actividad metabólica de la lesión focal esplénica y desaparición del nódulo suprarrenal izquierdo tras 28 ciclos (círculos amarillos y rojos).

Efectos adversos

Existen una gran cantidad de efectos adversos autoinmunes que se describirán a continuación. Estos se pueden presentar en pacientes asintomáticos y detectarse en el seguimiento radiológico por lo que es importante diagnosticarlos de forma temprana y dependiendo de la severidad de los mismos suspender el tratamiento (7). En el melanoma alguno de estos efectos adversos se ha asociado con beneficio clínico y se considera un marcador de respuesta (5). Además hay evidencia de que estos pacientes tienen mayor tiempo libre de enfermedad y supervivencias más prolongadas (8).

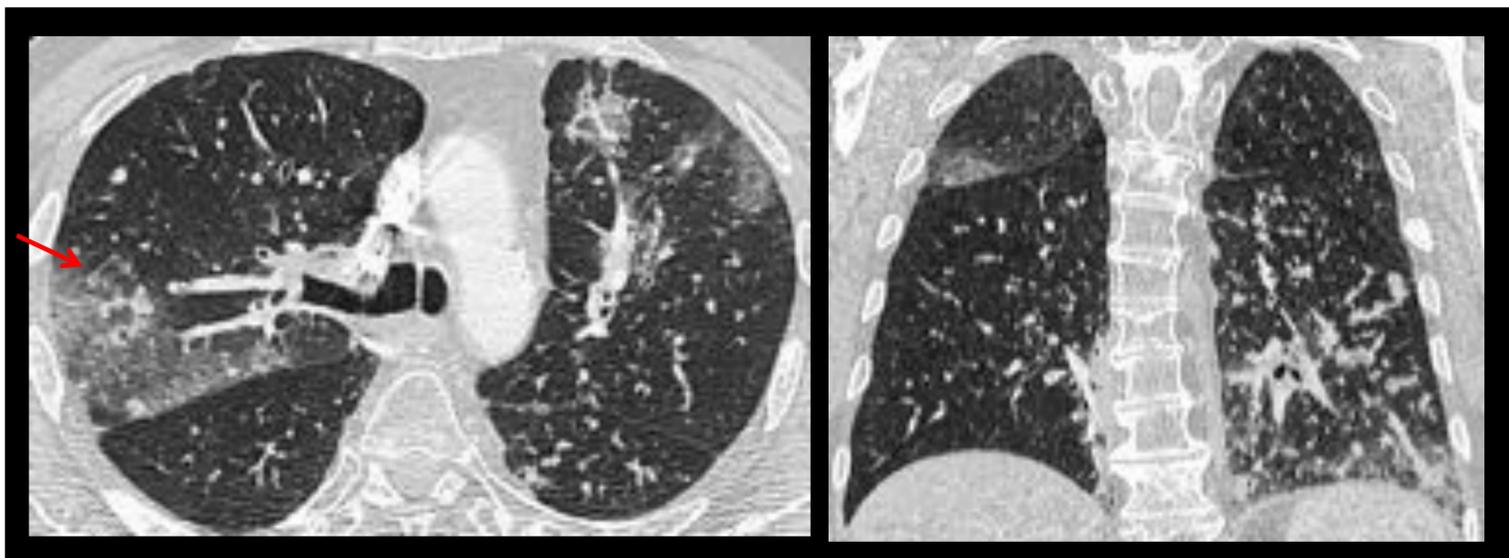
Hay que destacar que aunque estos efectos tóxicos se tratan con altas dosis de corticoides, estos no parecen alterar la duración de la respuesta tumoral (9).

1-Alteraciones pulmonares y mediastínicas:

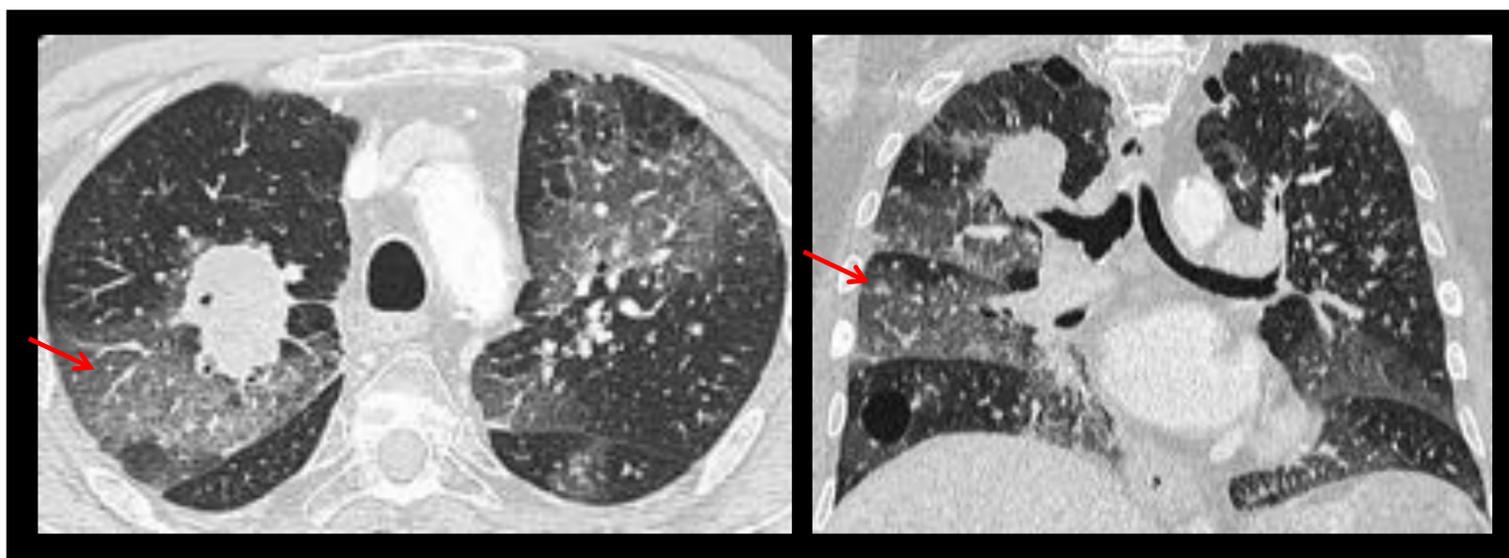
Neumonitis: Las neumonitis por estos fármacos son raras pero potencialmente mortales. Las cifras de neumonitis son más altas en cáncer de pulmón y en carcinoma renal comparado con melanoma. La presentación radiológica es inespecífica y se puede visualizar: patrón en vidrio deslustrado difuso, consolidaciones difusas o parcheadas, bronquiectasias por tracción, pérdida de volumen pulmonar, derrame pleural e incluso un patrón que simula una linfangitis carcinomatosa (10). En pacientes tratados con Nivolumab la neumonitis se presenta a los 2,6 meses (media entre 0,5 y 11,5 meses) y los patrones de presentación en orden decreciente de frecuencia son: neumonía organizativa criptogenética, neumonía intersticial no específica (NINE), neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial aguda y distres.

El tratamiento para la neumonitis autoinmune es la suspensión del tratamiento y la administración de corticoides por vía oral o EV y en los pacientes que no respondan se deberán administrar inmunosupresores (mofetil-micofenolato, ciclofosfamida o infliximab). Hasta en el 30 % de los pacientes se puede reintroducir el tratamiento una vez resuelto el cuadro y de estos el 25-28% presentaran recurrencia de la neumonitis. También se ha descrito recurrencia de la neumonitis autoinmune con el mismo patrón radiológico luego de suspendido el tratamiento con corticoides y sin que se reintroduzca la inmunoterapia, por lo que se trataría de una neumonitis recurrente por mecanismo autoinmune basal. Aunque también podría deberse a la larga vida media del Nivolumab que se estima en 27 días con un tiempo de eliminación completa de los tejidos de hasta 4 meses (Fig. 9, 10 y 11).

Tras 18 ciclos
Nivolumab



A los 15 días



A los 21 días

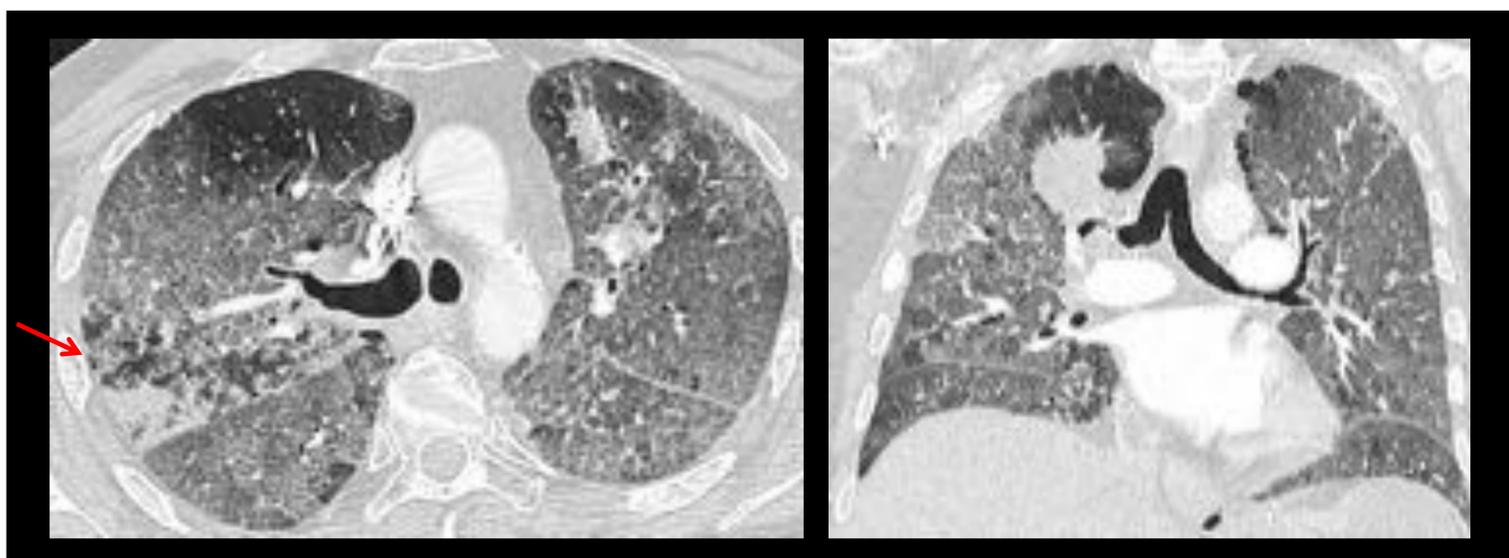


Fig 9 Varón de 63 años con adenocarcinoma pulmonar metastásico con neumonitis autoinmune tras 18 ciclos de Nivolumab. Imágenes axiales y reconstrucciones coronales de TC de tórax con ventana de pulmón con patrón en vidrio deslustrado en ambos lóbulos superiores, engrosamientos de las paredes bronquiales en LII con áreas parcheadas de consolidación adyacentes que aumenta progresivamente (flechas rojas).

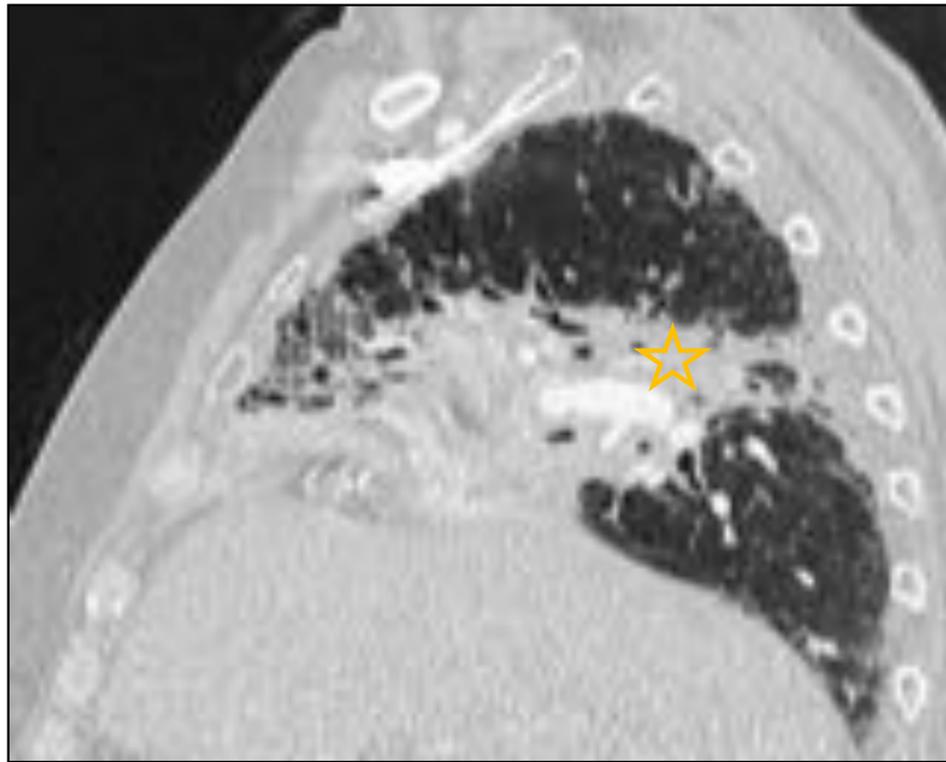


Fig 10 Varón de 61 años con carcinoma de célula pequeña de pulmón. Imágenes axiales y reconstrucciones coronales y sagitales de TC de tórax con ventana de pulmón con pérdida de volumen del pulmón derecho y área de consolidación perihiliar compatible con neumonitis tras 9 ciclos de tratamiento con Nivolumab (asteriscos amarillos).

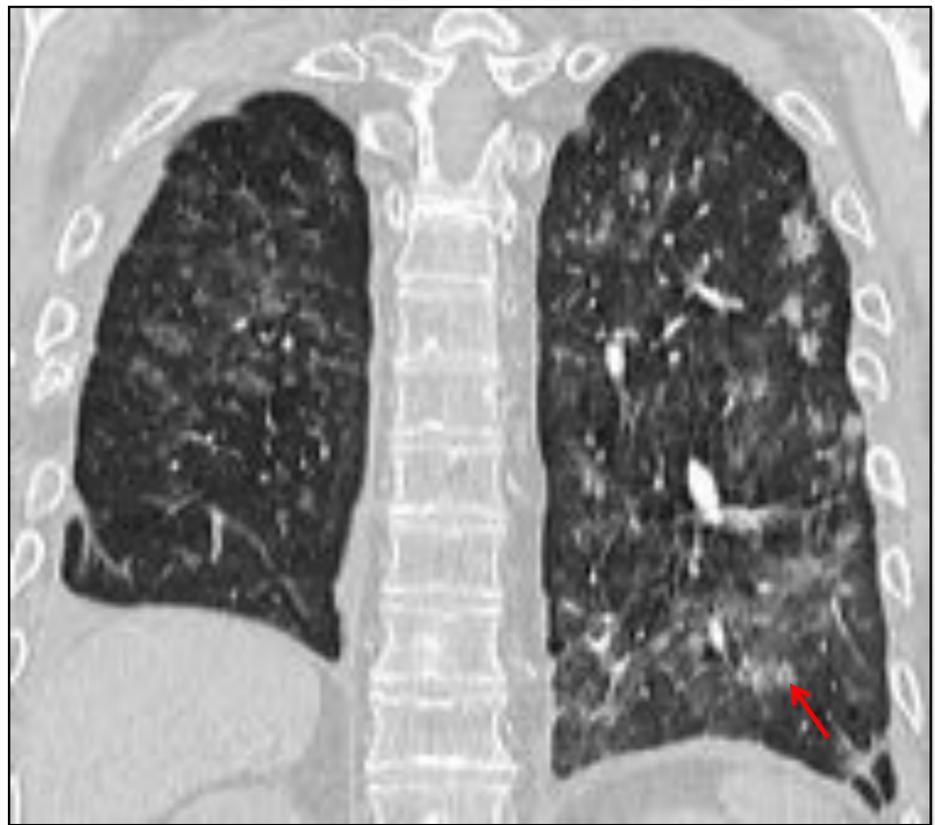
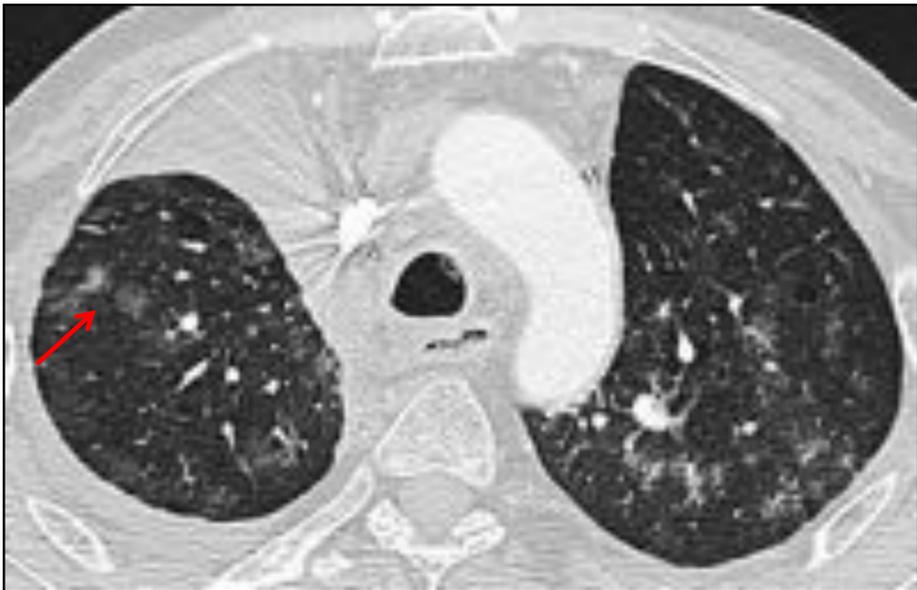


Fig 11 Varón de 55 años de edad con adenocarcinoma de pulmón con metástasis pulmonares. Imágenes axiales y reconstrucción coronal de TC de tórax con ventana de pulmón con opacidades en vidrio deslustrado bilaterales y derrame pleural derecho en relación con neumonitis tras 8 ciclos de Nivolumab (flechas rojas).

Síndrome sarcoidosis-like: se presenta en el 5-7 % de los pacientes con melanomas tratados con Ipilimumab con adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales y opacidades nodulares pulmonares peri-bronquiales de predominio en lóbulos superiores que puede ser asintomática y resolverse espontáneamente sin tratamiento aunque es difícil diferenciarla de enfermedad metastásica o de progresión.

2-Alteraciones digestivas:

Colitis: Es uno de los efectos adversos que se asocia con más frecuencia al uso de Ipilimumab y su frecuencia y severidad depende de la dosis. En el TC se valora la extensión comprometida del colon, el engrosamiento de la pared, la distensión y la ingurgitación vascular de los vasos mesentéricos. La complicación más severa es la perforación que ocurre en menos del 1% de los casos y tiene una mortalidad del 5% (Fig. 12).

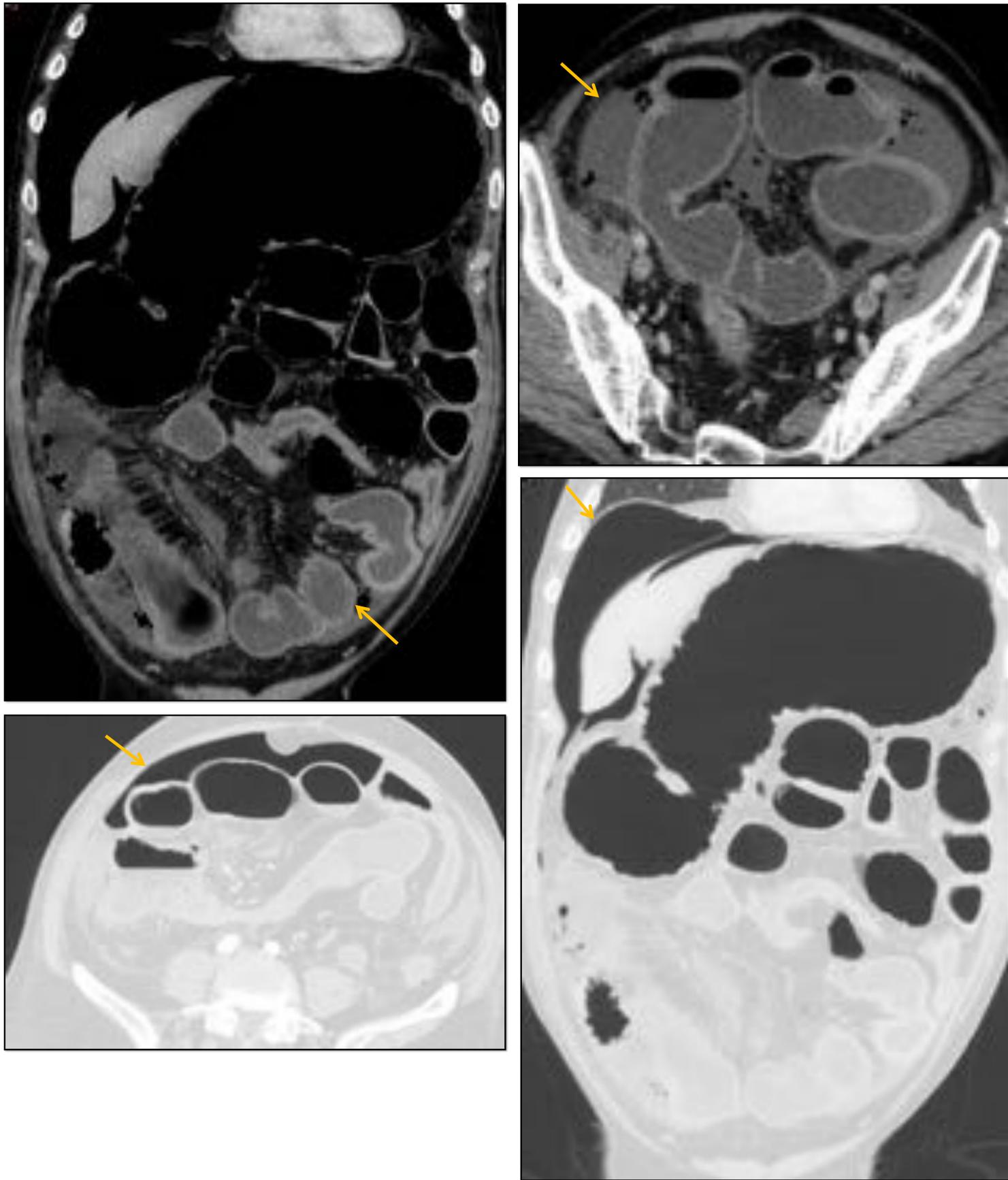


Fig 12 Varón de 64 años con melanoma metastásico en tras recibir Ipilimumab. Imágenes axiales de TC de abdomen con ventana de mediastino y pulmón con edema y realce de la pared del colon, severa dilatación a nivel del colon transverso, desdibujamiento de la grasa de vecindad, líquido libre intra-abdominal y neumoperitoneo en relación con colitis autoinmune perforada (flechas amarillos).

La colitis autoinmune suele afectar al colon descendente y se han descrito dos patrones diferentes:

- Colitis difusa con leve engrosamiento de la pared que se suele presentar con diarrea acuosa y responde al tratamiento con corticoides.
- Colitis segmentaria asociada a diverticulosis que se presenta con diarrea y hematoquecia por lo que se requiere tratamiento con corticoides y antibióticos.

Neumatosis y perforación intestinal: la neumatosis intestinal se caracteriza por la presencia de aire sub-seroso, submucoso o en la pared intestinal y la perforación intestinal es la presencia de aire en el peritoneo. Es importante pensar que estas dos entidades que suelen ser patologías severas se pueden manifestar en paciente oncológicos tratados con estas terapias.

Hepatitis: es rara y se detecta por elevación enzimática; las manifestaciones radiológicas son esteatosis, hepatomegalia, edema y adenopatía peri-portal (7, 9).

Pancreatitis: pueden manifestarse como una elevación enzimática asintomática hasta una pancreatitis necrotizante. El TC permite detectar pancreatitis aguda tempranamente en pacientes sintomáticos con resultados bioquímicos ambiguos, ya que las enzimas pueden ser normales hasta en el 46 % de los casos. Es importante destacar que es un cuadro reversible con la suspensión del tratamiento y que tiene tendencia a la recurrencia hasta en el 44% de los casos (Fig.13 y 14).

3-Alteraciones endocrinas: se observan hasta en el 22 % de los pacientes tratados con Ipilimumab o Nivolumab y las más frecuentes son tiroiditis y disfunción de las glándulas suprarrenales (Fig. 15) (5).

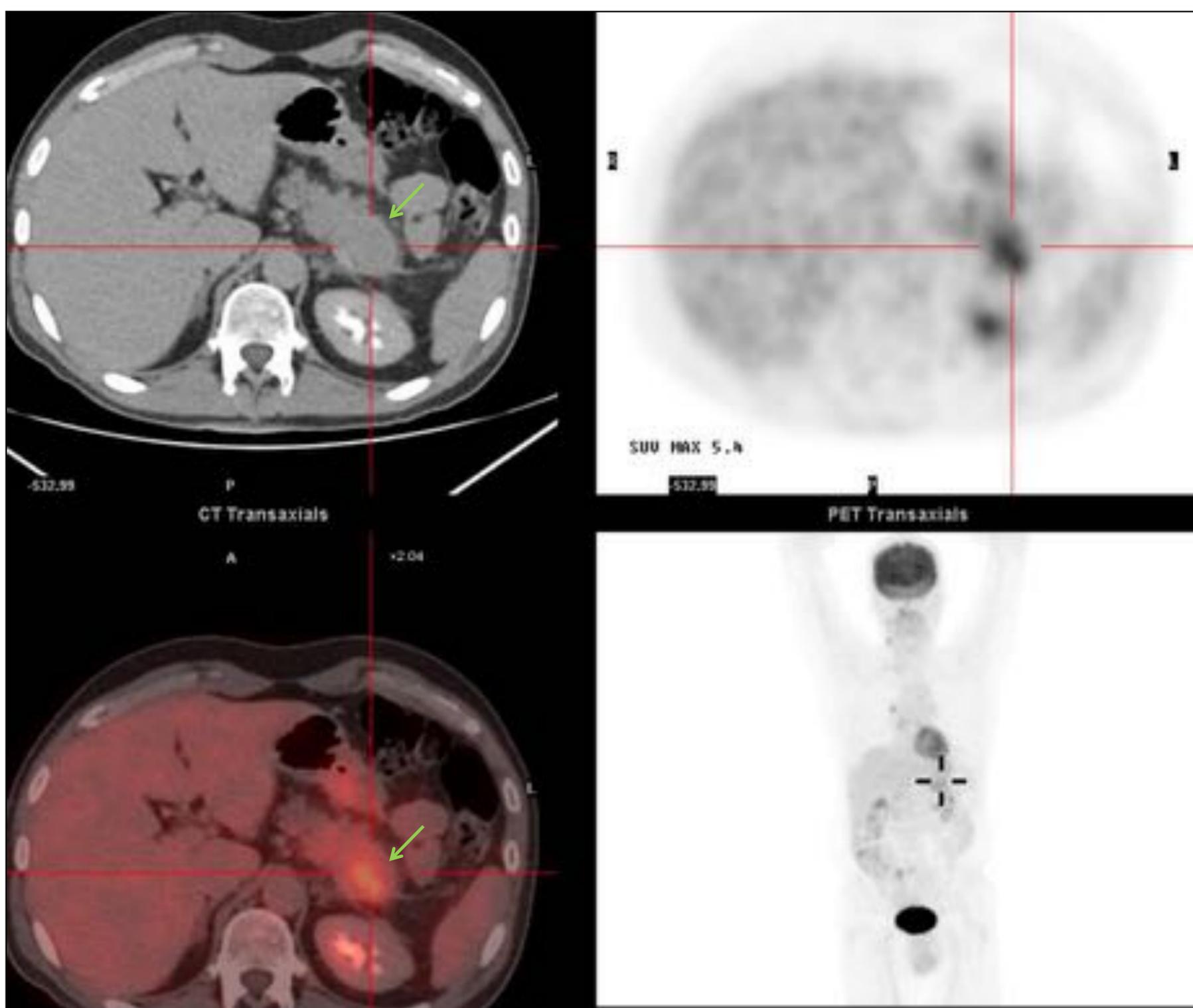


Fig 13 Varón de 61 años con adenocarcinoma orbitario derecho de origen lagrimal y adenopatías metastásicas. Imágenes axiales y reconstrucciones coronales de PET-TC con edema de la cola del páncreas y aumento de la actividad metabólica compatible con pancreatitis aguda autoinmune tras 6 ciclos de Nivolumab (flechas verdes).

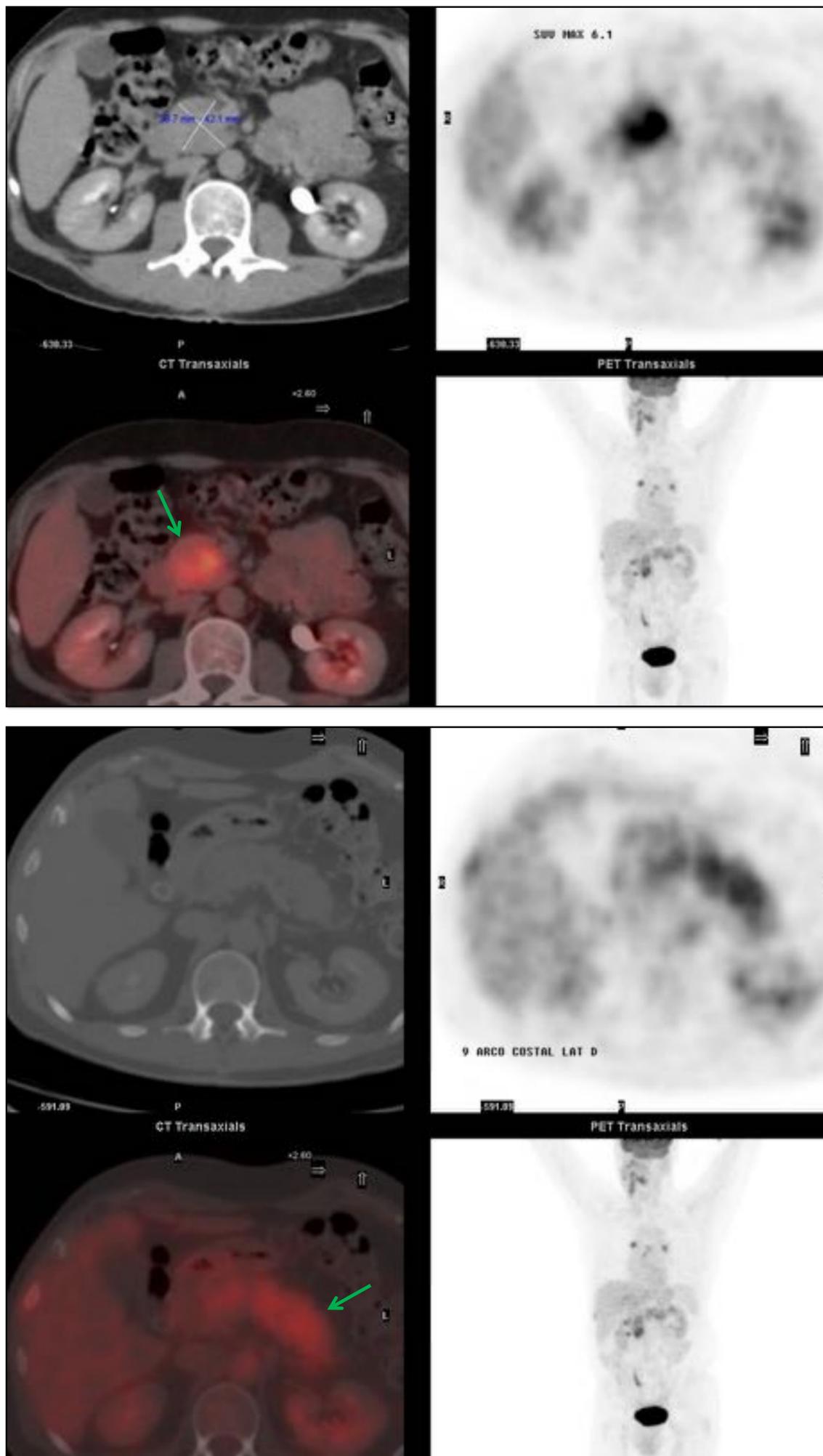


Fig 14 Varón de 61 años con adenocarcinoma orbitario derecho de origen lagrimal y adenopatías metastásicas. Imágenes axiales y reconstrucciones coronales de PET-TC con edema de la cabeza y del cuerpo del páncreas y aumento de la actividad metabólica en relación con pancreatitis aguda autoinmune de repetición (2 meses posteriores)(flechas verdes).

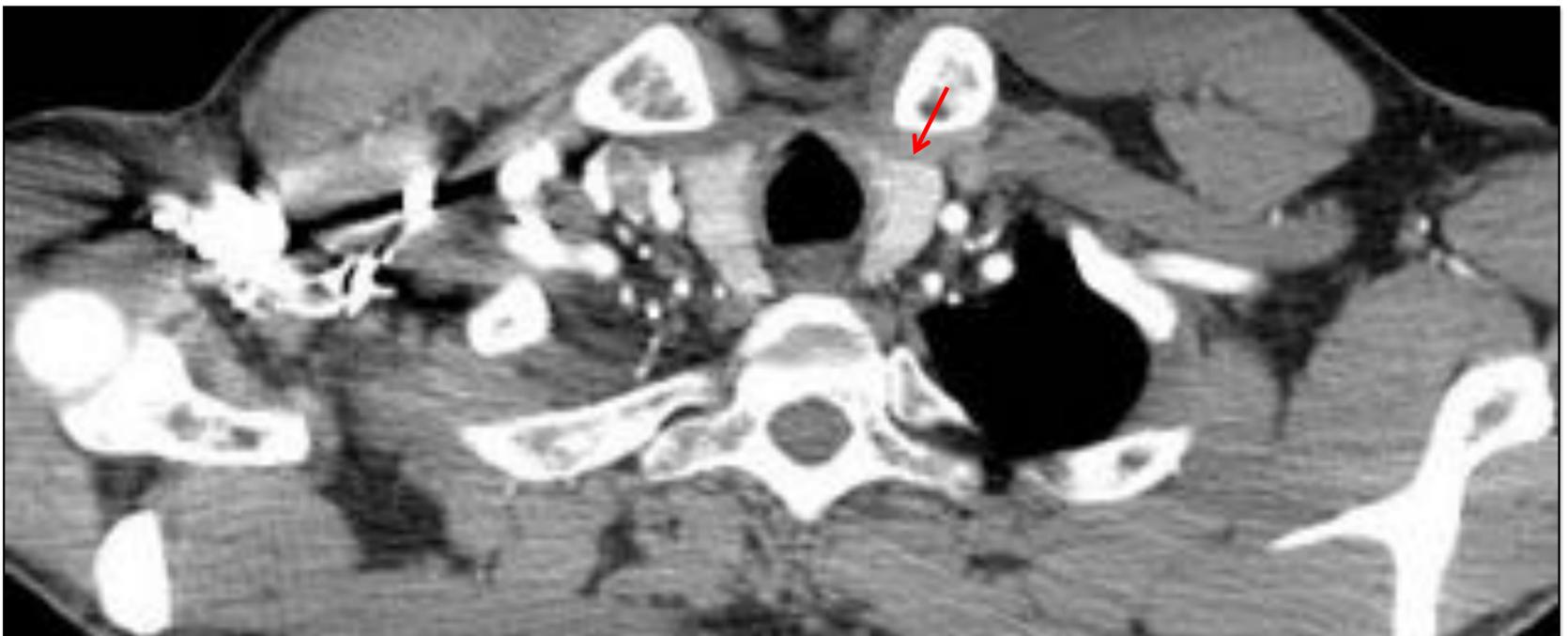


Fig 15 Varón de 55 años de edad con adenocarcinoma pulmonar y metástasis pulmonares. a) Imagen axial de TC de tórax con ventana de mediastino en la que se observa edema y disminución difusa de la densidad de la glándula tiroides compatible con tiroiditis autoinmune. b) Imagen axial de TC de tórax con ventana de mediastino tres meses antes con visualización de la glándula tiroides de características normales (flechas rojas).

4-Alteraciones neurológicas:

Hipofisitis autoinmune: ocurre en el 5 % de los casos y se manifiesta con cefalea, defectos visuales e hipopituitarismo. En la RM se puede observar un aumento del tamaño de la glándula pituitaria con extensión supraselar.

Meningitis aséptica y aracnoiditis están descritas, aunque son entidades raras.

5-Alteraciones musculoesqueléticas:

Miositis: Es un aumento de la actividad metabólica muscular que se puede visualizar en la TC como realce muscular tras la administración de contraste o como focos hipermetabólicos en PET-TC (3).

Artritis: se postula que ocurre por una inflamación de la sinovial de causa autoinmune.

Fascitis abdominal.

6- Alteraciones cutáneas:

Rash maculopapular que aparece aproximadamente a las 5 semanas de iniciado el tratamiento y que mejora con corticoides.

Vitíligo que no desaparece tras terminar el tratamiento y tiende a coalescer con el tiempo asociándose a mejores respuestas y menor riesgo de progresión y muerte.

7-Misceláneas:

En algunos casos se han descrito opacidades en la grasa retroperitoneal y en el espacio perirreal que sugiere infiltración por linfocitos (8).

Inmunoterapia y PET-TC: El PET-TC es una técnica útil para estadificar la enfermedad tumoral avanzada, valorar la respuesta y detectar las recurrencias en pacientes asintomáticos. En pacientes tratados con inmunoterapia es difícil diferenciar progresión de la enfermedad tumoral de los efectos adversos autoinmunes ocasionados por estos tratamientos.

Conclusión

La imagen juega un rol fundamental en la detección precoz, monitorización y recurrencia en pacientes oncológicos. La inmunoterapia es un desafío en el enfoque radiológico tanto para la valoración de la respuesta al tratamiento como para la correcta detección de los efectos tóxicos asociados. La oportunidad para la radiología en este campo es muy amplia y dependerá de la capacidad de los radiólogos de adaptarse a las nuevas terapias emergentes y a la incorporación de conocimientos de varias disciplinas.

Bibliografía

1. Kwak J, Tirumani S, Van Den Abbeele A, Koo P, Jacene H. Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune related adverse events. *Radiographics* 2015;35:424-37.
2. Tirkes T, Hollar M, Tann M, Kohli M, Skisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: Review of traditional and new criteria. *Radiographics* 2013;33:1323-41.
3. Chang ST, Menias CO, Lubner MG, Mellnick VM, Hara AK, Desser TS. Molecular and clinical approach to intra-abdominal adverse effects of targeted cancer therapies. *Radiographics*. 2017;37:1461-82.
4. Wang GX, Guo LQ, Gainor JF, Fintelmann FJ. Immune checkpoints inhibitors in lung cancer: imaging considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:567-75.
5. Shinagore AB, Krajewsky KM, Braschi-Amirfarzan M, Ramaiya NH. Advance renal cell carcinoma: role of the radiologist in the era of precision medicine. *Radiology*. 2017;284:333-51.

6. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune related-response assessment: the role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *Eur J Radiol* 2015;84(7):1259-1268.
7. O' Regan KN, Jagannathan JP, Ramaiya N, Hodi FS. Radiologic aspects of immune related tumor response criteria and patterns of immune-related adverse events in patients undergoing ipilimumab therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:W241-46.
8. 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.
9. Holler Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, Tirumani SH, Shinagare AB, Ramaiya NH. A new look at toxicity in the era of precision oncology: imaging findings their relationship with tumor response, and effect on metastasectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 207:4-14.
10. Fiset PO, Shapera S, Butler MO, Tsao MS. Anti-PD-1 associated organizing pneumonia in a responding melanoma patient. *Ann Oncol* 2016;27(8):1649-1650.