

seram

Sociedad Española de Radiología Médica

34

Congreso Nacional

**PAMPLONA 24 MAYO
27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

LA INMUNOTERAPIA Y EL RADIÓLOGO

Loreto Vara De Andrés

Socorro Martín Barón

Covadonga Del Riego Fernández-Nespral

Rubén Bernardo Palomar

Jose Antonio Calderón Navarrete

Daniel Rioja Santamaría

HOSPITAL DE FUENLABRADA, MADRID

OBJETIVOS DOCENTES

Los objetivos principales de nuestro trabajo son:

- Entender la inmunoterapia y que tiene que ver con el radiólogo
- Reconocer los nuevos patrones de respuesta por imagen
- Conocer los diferentes criterios de evaluación en este tipo de tratamiento oncológico (irRC, irRECIST e iRECIST) y en que punto nos encontramos actualmente
- Reconocer los efectos adversos más frecuentes

Todo ello para poder hacer una correcta valoración del estado de la enfermedad de los pacientes en tratamientos con este tipo de terapias.

REVISIÓN DEL TEMA

El uso de la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento oncológico a todos los niveles.

Diferentes estudios^(1,2,3) han demostrado que existen patrones de respuestas no vistos con los tratamientos citotóxicos habituales, que han llevado a la necesidad de desarrollar nuevos métodos de evaluación más específicos para estos tratamientos.

Dado que el uso de inmunoterapias continua en aumento es necesario que entendamos los diferentes patrones de respuesta, así como los métodos de evaluación aplicados hasta el momento y los efectos secundarios más frecuentes.

¿QUE ES LA INMUNOTERAPIA?

La inmunoterapia es un conjunto de formas de tratamiento destinadas a potenciar o mejorar el sistema inmunológico del paciente de forma que sea este el que desarrolle la actividad antitumoral.

Se basa en el principio de que las células tumorales producen antígenos que el sistema inmune reconoce como extraños provocando la activación de los linfocitos T y con ello una respuesta celular.

El problema es que los tumores desarrollan mecanismos para evadir esa respuesta inmune permitiendo que el tumor crezca y progrese.

Su acción, por tanto, es estimular el sistema inmunitario del enfermo para que sea el propio sistema inmunitario el que ataque y destruya el tumor.

Se puede dividir en dos grandes bloques:

- **INMUNOTERAPIA PASIVA**

El organismo no tiene que activarse inmunológicamente, sino que recibe el anticuerpo desde fuera.

- **INMUNOTERAPIA ACTIVA**

Pretende activar *in vivo* el sistema inmunitario e inducirlo a elaborar una respuesta específica contra los antígenos.

INMUNOTERAPIA PASIVA

✓ Anticuerpos monoclonales:

Son anticuerpos específicos de algún receptor de la célula tumoral o de algún factor que necesita para su crecimiento.

Por ejemplo los antiangiogénicos como el Belalizumab

INMUNOTERAPIA ACTIVA

✓ Vacunas

Se expone al organismo a un antígeno (proteína o fragmento del patógeno /célula tumoral) de forma que la reconozca y se produzca una respuesta inmunológica.

✓ Citoquinas

La acción no es específica, si no que estimulan de forma global el sistema inmunológico.
Por ejemplo interferón , interleuquina...

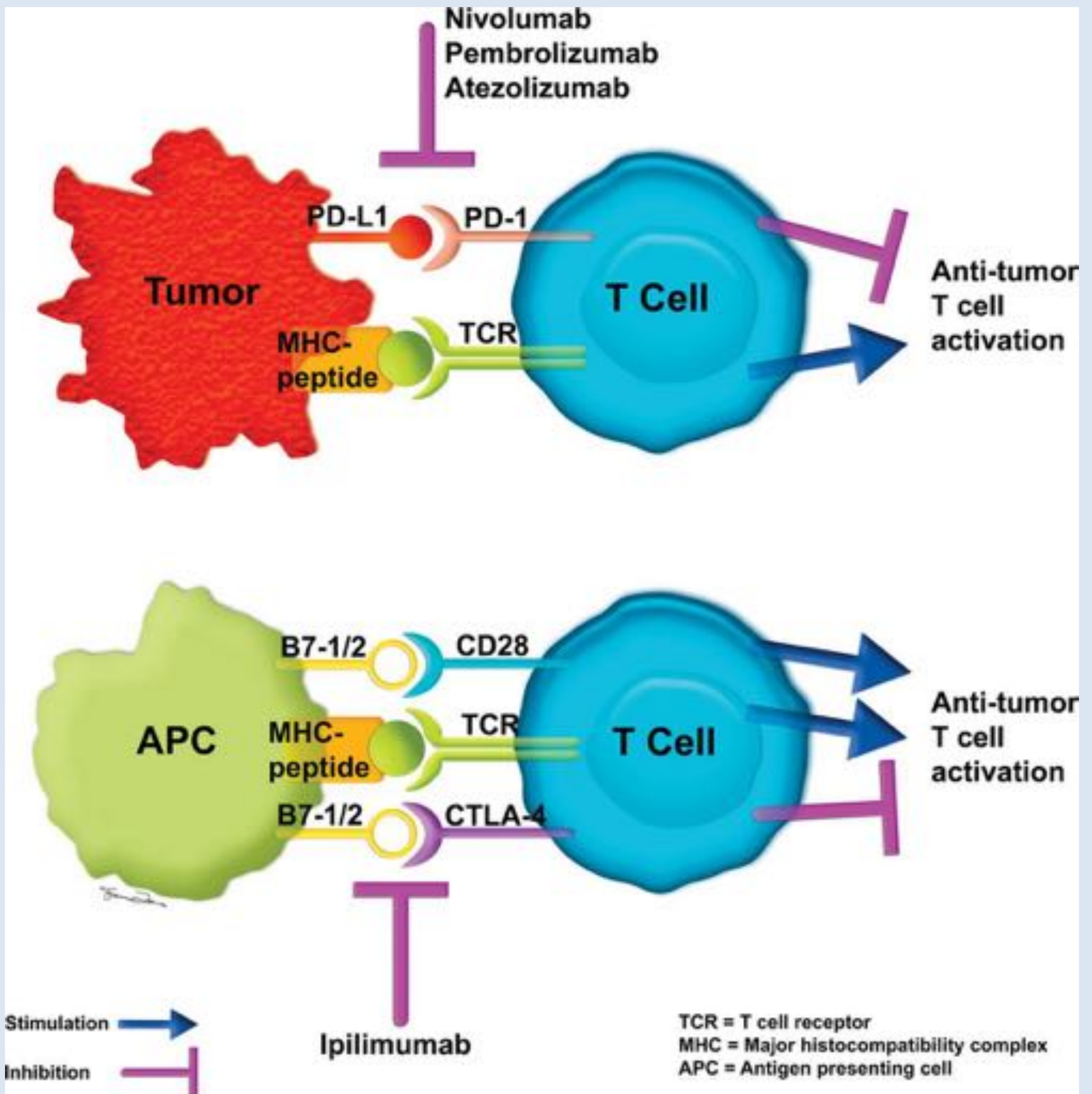
✓ Proteínas de control inmunológico

Actúan en momentos claves de la regulación del sistema inmunológico de forma que permiten controlar la respuesta inmunológica.

Son los nuevos tratamientos objeto de esta revisión, por ejemplo:

- Anti CTLA-4 (Ipilimumab),
- Anti PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab)
- Anti-PD-L1 (Atezolizumab)

PROTEINAS DE CONTROL INMUNOLÓGICO



En 2004-2005 hubo una reunión de expertos para discutir su experiencia con la inmunoterapia⁽¹⁾.

Dieron como resultado 4 conclusiones principales:

- La aparición de la actividad antitumoral puede demorarse más que en las terapias citotóxicas
- Pueden ocurrir respuestas a las terapias inmunológicas después de una progresión tumoral convencional
- En los casos anteriores, la interrupción de la terapia inmune puede no ser apropiada
- La aparición de nuevas lesiones no siempre implica progresión tumoral

Recomendaron por tanto redefinir los criterios de respuesta tumoral

Como resultado a un estudio clínico ⁽²⁾ de pacientes con melanoma que recibieron ipilimumab (anti-CTLA-4) se crearon en 2009 los criterios **“Immune-Related Response Criteria” (irRC)**, basados en los criterios de evaluación de respuesta tumoral de la OMS.

	OMS	irRC
Lesiones medibles	<p>Medida bidimensional: diámetros perpendiculares</p> <p>Se miden todas las lesiones medibles</p> <p>No se especifica tamaño mínimo de las lesiones</p>	<p>Medida bidimensional: diámetros perpendiculares</p> <p>Máximo cinco lesiones por órgano, hasta un máximo de 10 lesiones viscerales y 5 cutáneas</p> <p>Mayores o iguales a 5 x 5 mm</p>
Lesiones nuevas medibles (>5 x 5mm)	Siempre representa PT	Se incorporan a la carga tumoral total
Lesiones nuevas no medibles (>5 x 5mm)	Siempre representa PT	No definen progresión tumoral
RESPUESTA COMPLETA (RC)	Desaparición de todas las lesiones en dos estudios con al menos 4 semanas de diferencia	Desaparición de todas las lesiones diana en dos estudios con al menos 4 semanas de diferencia
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Disminución de >50% de la carga tumoral en ausencia de nuevas lesiones	Disminución de >50% de la carga tumoral en ausencia de nuevas lesiones
PROGRESIÓN TUMORAL (PT)	Crecimiento de >25% de la carga tumoral o aparición de nuevas lesiones	Crecimiento de >25% de la carga tumoral o aparición de nuevas lesiones
ESTABILIDAD TUMORAL (ET)	No se cumple ninguno de los dos criterios anteriores	No se cumple ninguno de los dos criterios anteriores

CONCLUSIÓN CRITERIOS irRC

-La aparición de nuevas lesiones durante la inmunoterapia no debe considerarse como progresión tumoral sino que la suma de sus diámetros deben añadirse a la suma total de las lesiones originalmente identificadas para evaluar la carga tumoral

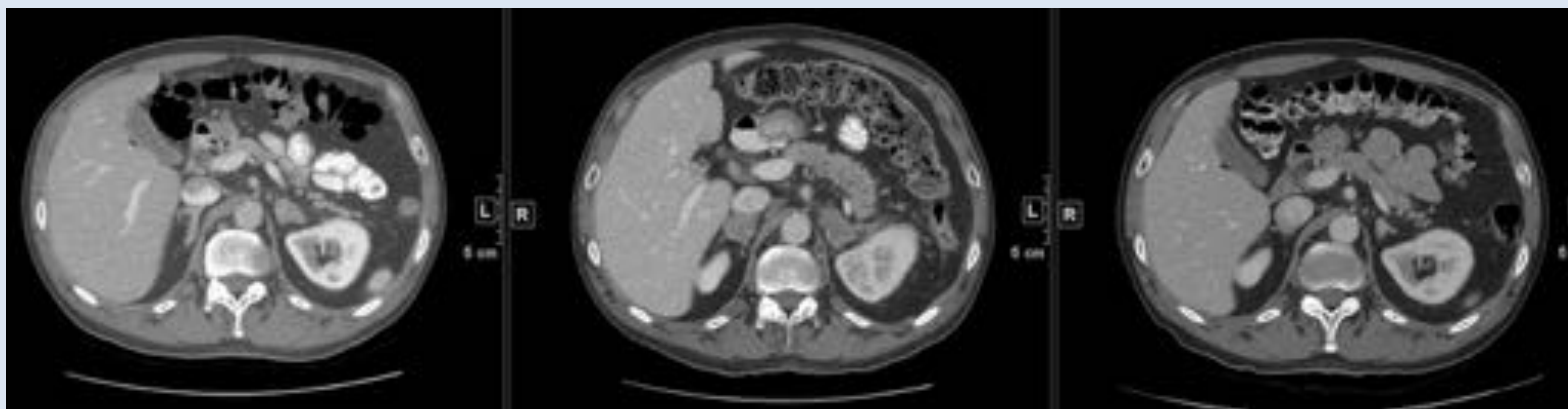
-Es necesario confirmar la progresión de la enfermedad con una reevaluación en no menos de 4 semanas tras la evidencia de progresión inicial.

Se observaron **4 patrones** de respuesta que finalmente concluyeron en respuesta tumoral parcial o completa:

1. Disminución del tamaño del tumor sin evidencia de nuevos tumores después de la finalización del tratamiento.
2. Estabilidad tumoral después de la finalización del tratamiento.
3. Respuesta tardía al tratamiento después de un aumento inicial en la carga tumoral que se manifiesta como un aumento del tamaño del tumor.
4. Aparición de nuevas lesiones que preceden a una disminución en la carga tumoral en los exámenes de seguimiento posteriores.

Los dos últimos patrones son patrones específicos de inmunoterapia y son el motivo de tanta controversia.

Se introdujo así el concepto de **Pseudoprogresión** que consiste en un aumento inicial de la carga tumoral o en la aparición de nuevas lesiones que preceden a una disminución en la carga tumoral.



Inicio tratamiento

12 semanas

18 semanas

Pseudoprogresión de metástasis en glándulas suprarrenales de adenocarcinoma de pulmón en paciente de 55 años en tratamiento con Nivolumab.

Los cortes axiales de TC muestran metástasis en ambas glándulas suprarrenales que aumentaron de tamaño tras el inicio del tratamiento con Nivolumab, con disminución del tamaño de las mismas observada en el TC de control a las 18 semanas.

En un estudio posterior se comparó los criterios irRC con los criterios RECIST 1.1 ⁽³⁾

	RECIST 1.1	irRC
Lesiones medibles	Medida unidimensional Máximo 5 lesiones >5 x 5 mm	Medida bidimensional Máximo 15 lesiones (10 viscerales/ 5 cutáneas) >10 mm
Lesiones nuevas	Representa PT	Se incorporan a la carga tumoral total
RESPUESTA COMPLETA (RC)	Desaparición de las lesiones diana y de las lesiones no diana.	Desaparición de las lesiones diana y de las lesiones no diana.
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Disminución de >30% de la carga tumoral en ausencia de nuevas lesiones	Disminución de >50% de la carga tumoral en ausencia de nuevas lesiones
PROGRESIÓN TUMORAL (PT)	Crecimiento de >20% de la carga tumoral o aparición de nuevas lesiones	Crecimiento de >25% de la carga tumoral o aparición de nuevas lesiones que se añaden a la carga tumoral total
ESTABILIDAD TUMORAL (ET)	No se cumple ninguno de los dos criterios anteriores	No se cumple ninguno de los dos criterios anteriores

CONCLUSIONES

- Los criterios RECIST 1.1 pueden subestimar el beneficio del tratamiento con inmunoterapia
- Los criterios irRC podrían evitar la suspensión prematura de un tratamiento potencialmente efectivo.

LIMITACIONES CRITERIOS irRC

Sin embargo, los criterios irRC tienen limitaciones importantes:

- Se basan en los criterios OMS ya obsoletos y reemplazados por los criterios RECIST 1.1
- Usan medidas bidimensionales en lugar de unidimensionales, que introducen una mayor variabilidad y dificultan la comparación de las respuestas.
- Se permite el uso de un número mayor de lesiones diana.

Por ese motivo en 2013 apareció inmune related RECIST (iRECIST) que combina ambos criterios

	irRC	RECIST 1.1	irRECIST
Lesiones medibles	Bidimensional Máximo 15 lesiones >5 x 5 mm	Unidimensional Máximo 5 lesiones >10 mm	Unidimensional Máximo 5 lesiones >10 mm
Lesiones nuevas	Se incorporan a la carga tumoral total	Siempre representan PT	Se incorporan a la carga tumoral total
RESPUESTA COMPLETA (RC)	Desaparición de las lesiones diana y de las lesiones no diana	Desaparición de las lesiones diana y de las lesiones no diana	Desaparición de las lesiones diana y de las lesiones no diana
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Disminución de >50% de la carga tumoral	Disminución de >30% de la carga tumoral	Disminución de >30% de la carga tumoral
PROGRESIÓN TUMORAL (PT)	Crecimiento de >25% de la carga tumoral	Crecimiento de >20% de la carga tumoral	Crecimiento de >20% de la carga tumoral
ESTABILIDAD TUMORAL (ET)	No se cumple ninguno de los dos criterios anteriores	No se cumple ninguno de los dos criterios anteriores	No se cumple ninguno de los dos criterios anteriores

La diferencia fundamental es que la aparición de nuevas lesiones, al igual que en los criterios irRC no se consideran directamente progresión tumoral, si no que se suman a la carga tumoral total
No tuvo consenso global

Debido a la necesidad de estandarizar y validar los criterios de respuesta, el grupo de trabajo RECIST⁽⁴⁾ se reunió para consensuar el uso de criterios de evaluación tumoral modificados para inmunoterapia (iRECIST) con el fin de :

- Estandarizar los próximos ensayos clínicos que se realicen
- Poder hacer recopilaciones de datos que puedan compararse entre sí
- Garantizar diseños coherentes

Todo ello para poder valorar mejor las respuestas tumorales con estos tratamientos.

CONCLUSIONES PRINCIPALES

iRECIST (4)

- Tras una primera progresión por criterios radiológicos, se habla de progresión no confirmada (iUPD), el tratamiento se continua y se hace un nuevo control en 4-8 semanas, donde se confirma o no progresión
- La aparición de nuevas lesiones que por criterios RECIST 1.1 serían catalogadas de progresión tumoral, necesitan también de confirmación en un control posterior en 4-8 semanas.
- La progresión se diagnostica si en la siguiente evaluación se confirman nuevas lesiones o existe un aumento adicional en el tamaño de más de 5 mm en la nueva lesión.
- En cualquier caso, la decisión de continuar o no con el tratamiento va a depender de la situación clínica del paciente y de la opinión de su oncólogo.

EFECTOS SECUNDARIOS

Son el resultado de la inducción de la autoinmunidad, e implican a múltiples órganos.

La frecuencia con que aparecen los fenómenos autoinmunes puede ser elevada, hasta en más de la mitad de los pacientes, pero afortunadamente en pocos casos son de intensidad suficiente para requerir tratamiento o suponer una amenaza.

Ocurren en cualquier momento incluso después del primer tratamiento.

En el caso de ipilimumab, la mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la inducción de tratamiento de 12 semanas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

-Los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones cutáneas.

-También es frecuente la colitis, además por su pronóstico es importante hacer un diagnóstico precoz.



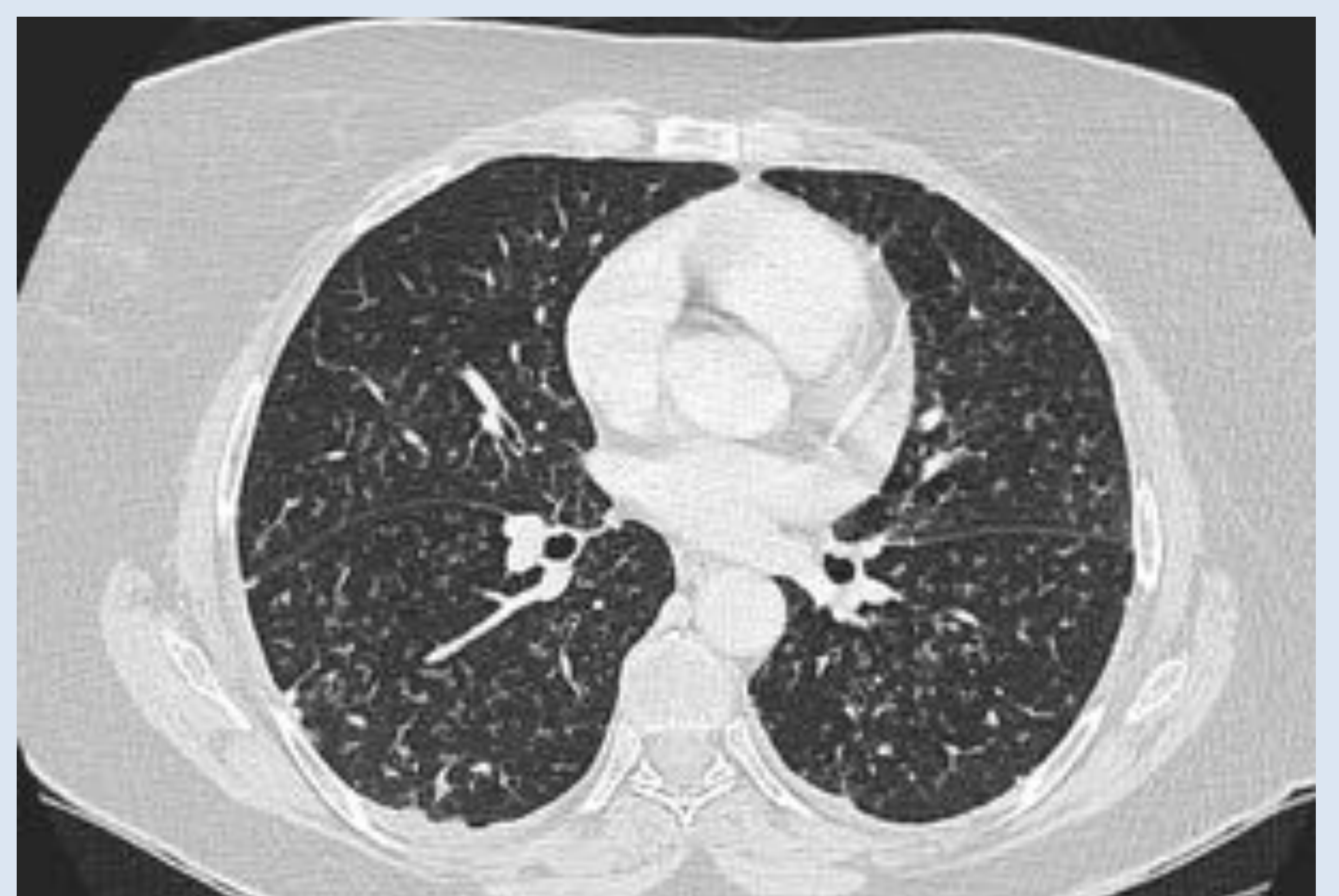
Engrosamiento concéntrico difuso de toda la pared colónica, sobretodo del colon ascendente y del recto

También pueden verse :

-Endocrinopatías, en especial las tiroiditis y las hipofisitis

-Neumopatías Sarcoidosis-Like

-Neumonitis



Neumopatía sarcoidosis like

CONCLUSIONES

- El uso de inmunoterapias va a aumentar en los próximos años, lo que pone de manifiesto la necesidad de que los médicos obtengan experiencia en los patrones de respuesta tumoral.
- Se necesitan más estudios que consensuen y acuerden el uso de unos criterios de evaluación para los nuevos patrones que se observan con estos tratamientos.
- Es importante que los radiólogos nos habituemos a su evaluación, conociendo además los posibles efectos adversos para poder hacer una catalogación correcta de la respuesta tumoral y por tanto una mejor evaluación del proceso de enfermedad

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother* 2007;30:1–15.
2. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412–7420.
3. Hodi FS et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1510-1517.
4. 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:e143e52.
5. Gary X. Wang, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. *RadioGraphics* 2017; 37:2132–2144.
6. Jennifer J. Kwak et al. Cancer Immunotherapy: Imaging Assessment of Novel Treatment Response Patterns and Immune-related Adverse Events. *RadioGraphics* 2015; 35:424–437.
7. Matteo Bauckneht et al, Evaluation of response to immune checkpoint inhibitors: Is there a role for positron emission tomography? *World J Radiol* 2017 February 28; 9(2): 27-33.
8. Victoria L. Chiou and Mauricio Burotto, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 33, No 31, 2015: pp 3541-3543.