

REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN, RENAL Y MELANOMA COMO PREDICTORAS DE RESPUESTA FAVORABLE A LA INMUNOTERAPIA



Ana Ezponda Casajús, Marta Calvo Imirizaldu,
Alejandra García Baizán, María Arraiza Sarasa, Isabel
Vivas Pérez, Gorka Bastarrika Alemañ

aezponda@unav.es

Clínica Universidad de Navarra
Pamplona, España

OBJETIVOS

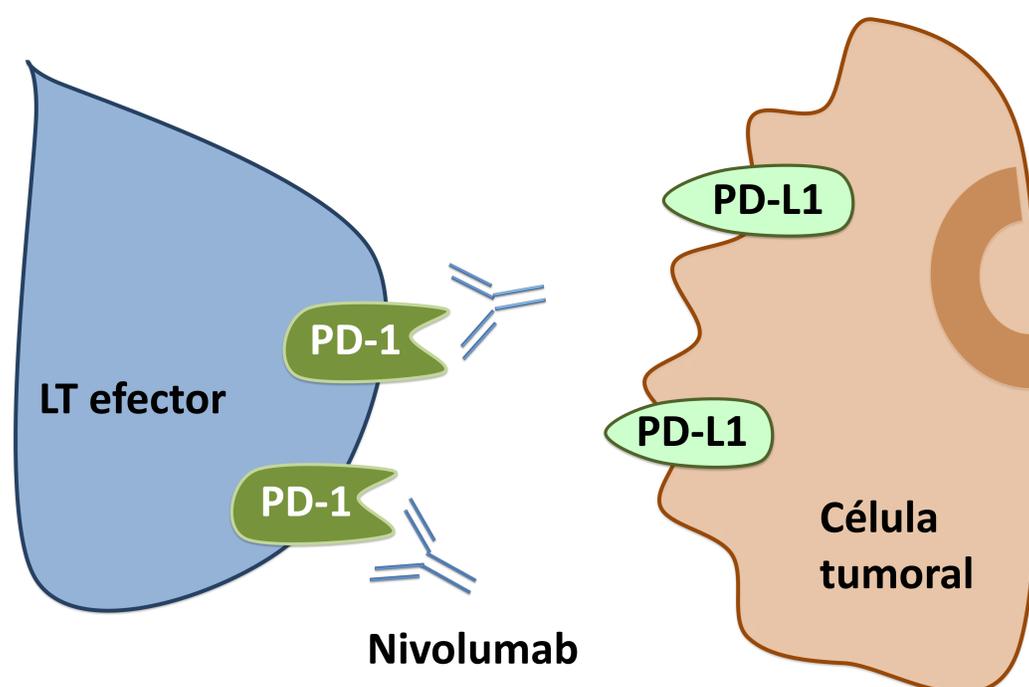
Identificar la incidencia de manifestaciones radiológicas en pacientes con reacciones adversas inmunomediadas (irAE) y correlacionarla con la respuesta al tratamiento inmunoterápico.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el año 2013, la revista *Science* declaró la inmunoterapia como el mayor avance del año, basándose en los alentadores resultados obtenidos en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab [1].

Fármacos anti-CTLA4 → ipilimumab

Fármacos anti-PD1 → nivolumab, pembrolizumab



La experiencia clínica ha demostrado que, a diferencia del tratamiento citotóxico convencional, la **respuesta** a los nuevos agentes inmunoterápicos **se puede producir de manera retardada**, de modo que los criterios de respuesta tradicional para tumores sólidos **RECIST 1.1 no son suficientes** para caracterizar la actividad inmunoterápica [2]. Surgieron así los **criterios de respuesta a la inmunoterapia (irRC)**, según los cuales la aparición de nuevas lesiones o el aumento inicial del tamaño de las existentes no implica necesariamente un fracaso terapéutico [3].

PACIENTES

Se reclutaron retrospectivamente **79 pacientes** del Departamento de Oncología de la Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Se incluyeron en el estudio pacientes que tuvieran alguno de estos tumores:

- Carcinomas de **pulmón** (n=24).
- Cáncer **renal** (n=11).
- **Melanoma** (n=44).

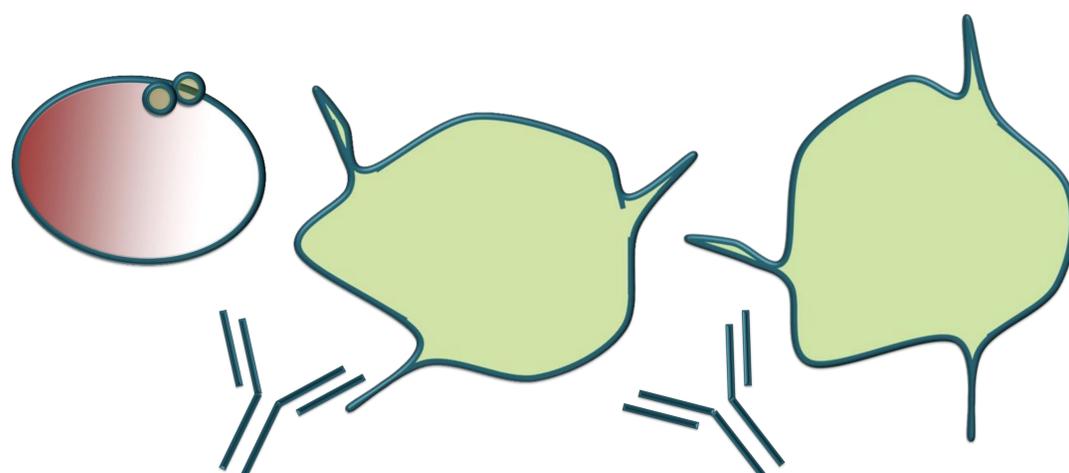
Criterios de inclusión:

- Padecer cualquiera de los tres tumores referidos, en estadio IV (metastásico).
- Estar en tratamiento o haber recibido tratamiento inmunoterápico, tras progresar a las primeras líneas terapéuticas.

Criterios de exclusión:

- Presentar tumores sincrónicos.
- Recibir tratamiento inmunoterápico dentro de ensayo clínico por ser fármacos no aprobados para esos tipos de tumores.

En la siguiente tabla se describen los subtipos histológicos tumorales y los fármacos inmunoterápicos que recibieron cada grupo.



PACIENTES

SUBTIPO HISTOLÓGICO	AGENTE INMUNOTERÁPICO	NÚMERO DE PACIENTES
Melanoma		
MSAI	Ipilimumab/nivolumab/pembrolizumab	33
MN	Nivolumab/pembrolizumab	5
MES	Ipilimumab/nivolumab/pembrolizumab	5
MLA	Nivolumab/pembrolizumab	1
Total		44
Pulmón no microcítico		
Adenocarcinoma	Nivolumab	18
Escamoso	Nivolumab	4
Otros	Nivolumab	2
Total		24
Renal		
Células claras	Nivolumab	9
Papilar	Nivolumab	1
Cromóforo	Nivolumab	1
Total		11

Otros (cáncer de pulmón): adenoescamoso y tumor de células grandes y pequeñas.

MSAI = Sine Alter Indicatio, incluye los melanomas fusocelulares, amelanóticos o aquellos en que no había más especificación en el informe anatomopatológico.

MN = Melanoma Nodular

MES = Melanoma de Extensión Superficial

MLA = Melanoma Lentiginoso Acral

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Se evaluó la respuesta a la inmunoterapia siguiendo los criterios establecidos, irRC (tabla). De acuerdo a estos nuevos criterios, se introducen los términos de “carga tumoral total” y “pseudoprogresión”.

Todos los pacientes tenían al menos dos reevaluaciones de la enfermedad por pruebas de imagen (8 semanas de tratamiento).

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.

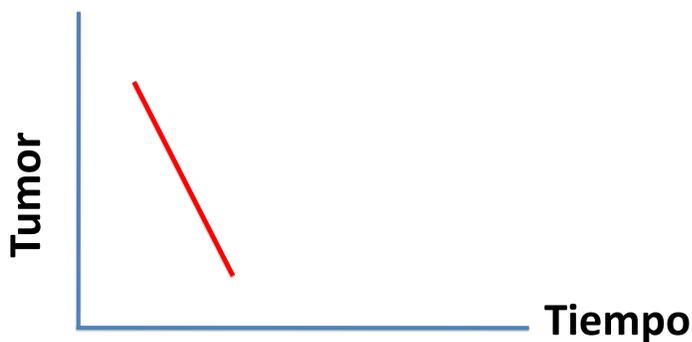
La aparición de nuevas lesiones no implica progresión

Concepto de CARGA TUMORAL

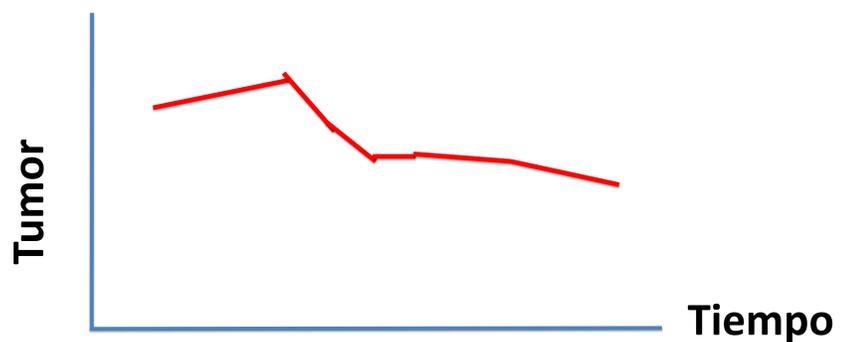
Carga Tumoral = SPD lesiones índices + SPD lesiones nuevas

**SPD= Suma de Productos de los Diámetros*

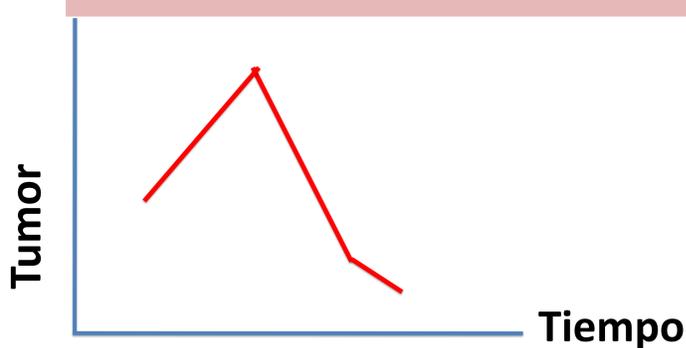
EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA



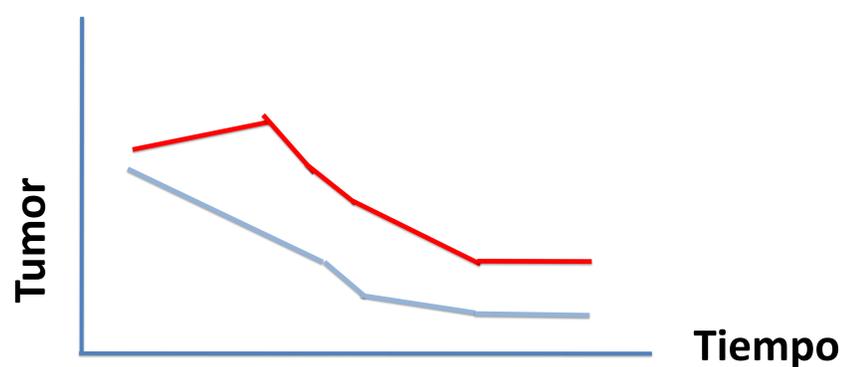
A) Respuesta en lesiones basales



B) Enfermedad estable



C) Pseudoprogresión



D) Disminución de la carga tumoral total

— Lesiones basales
 — Lesiones nuevas

Dado que la gran mayoría de los pacientes se sometía a controles periódicos de su enfermedad, la **tomografía computarizada** con contraste intravenoso fue la prueba de imagen que más detectó irAE, al tiempo que se reevaluaba la enfermedad. En otras ocasiones, se solicitaron pruebas de imagen específicas (RM cerebral, ecografía tiroidea) para la valoración de determinadas irAE, sospechadas por la sintomatología referida y/o por las alteraciones analíticas observadas.

- Evaluación de la respuesta mediante TC.
- Valoración de irAE mediante TC, ecografía, RM cerebral y cardíaca y estudios de medicina nuclear (PET).

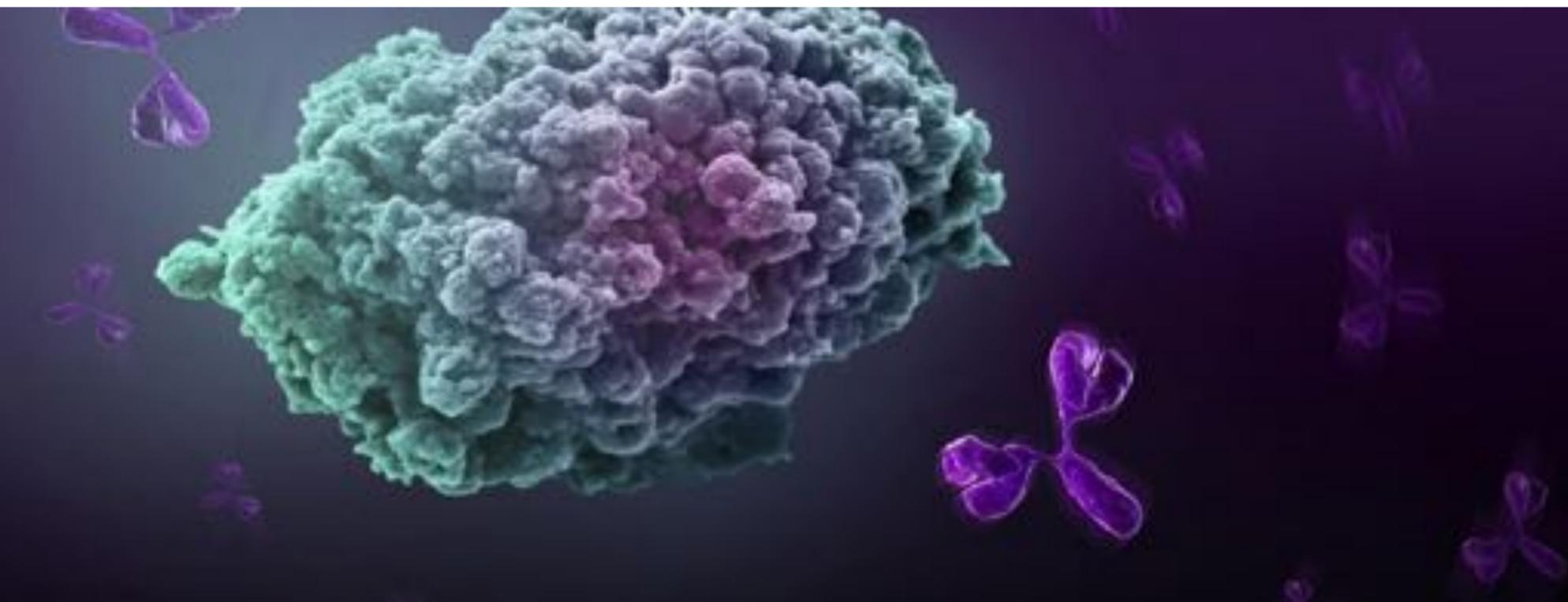
REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS (irAE)

Reacciones adversas inmunomediadas:

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

Se piensa que **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].



REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS (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.

HEPATOBIILIARES

<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.
-------------------	--------------------

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se valoró la aparición de reacciones adversas inmunomediadas (irAE), sus manifestaciones radiológicas y el tipo de patrón de respuesta de acuerdo con los recientes criterios de respuesta a la inmunoterapia (irRC). Se relacionó *la presencia de irAE con el patrón de respuesta al tratamiento*.

- Análisis **descriptivo** del **tipo de respuesta** que presentaron los pacientes de acuerdo a los irRC.
- Para el estudio de la **prevalencia de irAE**, se calculó la frecuencia absoluta y relativa de los eventos adversos en los distintos grupos de pacientes oncológicos (melanoma, renal y pulmón) durante el tiempo que estuvieron en tratamiento con agentes inmunoterápicos.
- Se **categorizó** la respuesta al tratamiento en **favorable o desfavorable**, teniendo en cuenta los cuatro patrones de respuesta propuestos por Wolchock y colaboradores (descritos previamente mediante gráficas).
 - Respuesta favorable: estabilidad de las lesiones (irSD), la respuesta parcial (irPR) y la respuesta completa (irCR).
 - Respuesta desfavorable: progresión de la enfermedad (irPD).
- Se estudió la relación entre el tipo de respuesta a la inmunoterapia (favorable o desfavorable) y la aparición de irAE en la población total analizada mediante el test de X^2 de Pearson en el programa SPSS 20.0

RESULTADOS

CÁNCER DE PULMÓN

En el caso de los pacientes con cáncer de pulmón (n=24), 18 de los tumores eran adenocarcinomas, 4 carcinomas escamosos, 1 de células grandes y pequeñas y 1 adenoescamoso.

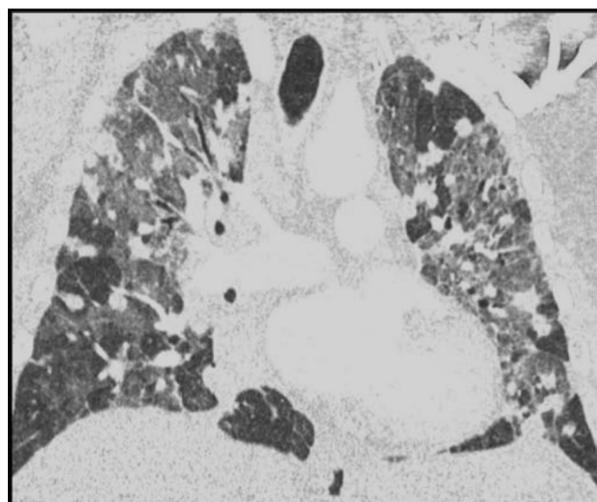
Todos ellos recibieron tratamiento inmunoterápico con fármacos **antiPD1** (nivolumab o pembrolizumab) en monoterapia. La edad media de los pacientes con cáncer de pulmón era de $60,12 \pm 11,33$ años y el tiempo de seguimiento de $144,7 \pm 122,8$ días.

De los **24 pacientes**:

-Un **12,5%** (n=3) presentaron 4 **irAE** (en forma de nefritis, miocarditis y neumonitis), de los cuales el **75%** tuvieron **expresión en pruebas radiológicas**.

-De todos las reacciones adversas, la más frecuente fue la **neumonitis** (imagen).

-De los pacientes con cáncer de pulmón que sufrieron irAE, dos tercios (**66,67%**) se encontraban **en respuesta favorable** (irSD e irPR).



RESULTADOS

CÁNCER DE PULMÓN

Patrón de respuesta en función del tipo de tumor y número de pacientes que presentaron irAE en cada grupo

CUN	irCR	IrPR	irPD	IrSD	irAE	
ADENOCARCINOMA	1	1	11	5	2	18
ESCAMOSO	0	1	2	0	0	4
OTROS	0	1	1	0	1	2
TOTAL	1	3	14	5	3	24

Número de irAE observadas en cada tipo de tumor y clasificadas en función del tipo de respuesta

CUN	IrCR	irPR	irPD	irSD	
ADENOCARCINOMA	0	0	1	2	Neumonitis (progresión hepática y cerebral) Neumonitis y miocarditis (irSD)
ESCAMOSO	0	0	0	0	Mialgias, reacción anafiláctica.
OTROS	0	1	0	0	Nefritis (adenoescamoso)
Nº de irAE	0	1	1	2	4

RESULTADOS

CÁNCER DE PULMÓN



12,5% presentaron irAE

66,67% con respuesta favorable

75% con manifestaciones radiológicas

Neumonitis la más frecuente

RESULTADOS

MELANOMA

Se incluyeron 44 pacientes con melanoma, 27 hombres y 17 mujeres, que fueron clasificados en cinco grupos en función de los principales tipos clínico-histológicos: melanoma de extensión superficial (MES, n=5), melanoma nodular (MN, n=5), melanoma lentiginoso acral (MLA, n=1) y melanoma SAI (n=33). Este último grupo incluye los subtipos fusocelulares (n=4), amelanóticos (n=1) o aquellos en que no había más especificación en el informe anatomopatológico.

La media de edad de los pacientes con melanoma era de $60,92 \pm 12,67$ años.

El tratamiento inmunoterápico recibido por estos pacientes fue de **ipilimumab** (n=20), **nivolumab** (n=12), terapia combinada de **ipilimumab+nivolumab** (n=7) y **pembrolizumab** (n=5). El tiempo medio de seguimiento de la muestra estudiada, durante el cual los pacientes estuvieron en tratamiento con inmunoterapia, fue de $314,6 \pm 385,26$ días.

De los **18 pacientes** con melanoma metastático que **sufrieron irAE** durante el tratamiento inmunomodulador, el **66,67%** (n=12) presentaron una **respuesta favorable** (3 pacientes en irRC, 4 en irPR y 5 en irSD).

Muchos de estos pacientes presentaron más de una reacción adversa, registrándose durante el periodo de tiempo analizado **27 irAE**, de las cuales 9 fueron también detectadas en **pruebas de imagen (33,3%)**. De estas, se encontraron neumonitis (n=5), tiroiditis (n=5), hipofisitis (n=2) y colitis (n=4). Otras de los irAE incluyeron vitíligo (n=2), miositis (n=1) y transaminasitis (n=5).

RESULTADOS

MELANOMA

Patrón de respuesta en función del tipo de tumor y número de pacientes que presentaron irAE en cada grupo

CUN	irCR	IrPR	irPD	IrSD	irAE	TOTAL
MSAI	5	5	17	6	15	33
MN	1	2	1	1	2	5
MES	1	1	2	1	1	5
MLA	0	0	1	0	0	1
TOTAL	6	8	22	8	18	44



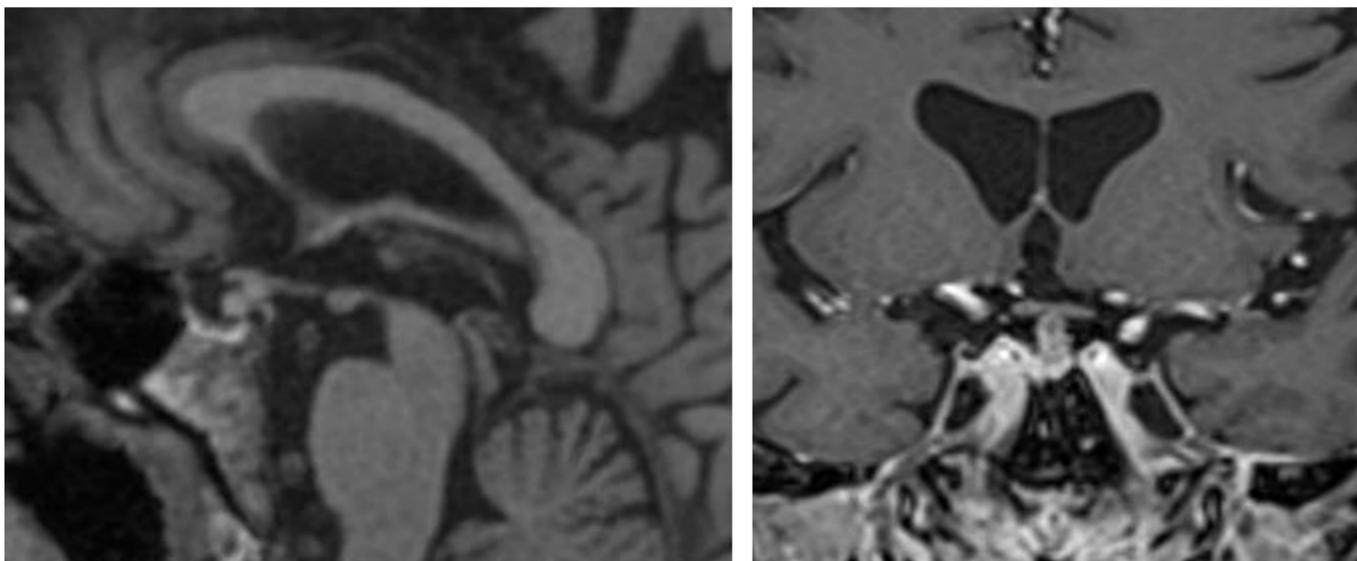
Engrosamiento de la pared del recto-sigma (rectosigmoiditis) en un paciente en tratamiento con nivolumab.

RESULTADOS

MELANOMA

Número de irAE observadas en cada tipo de tumor y clasificadas en función del tipo de respuesta

CUN	IrCR	irPR	irPD	irSD	TOTAL
MSAI	3	3	8	7	21
MN	3	2	0	0	5
MES	0	1	0	0	1
MLA	0	0	0	0	0
Nº de irAE	6	6	8	7	27



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

RESULTADOS

MELANOMA

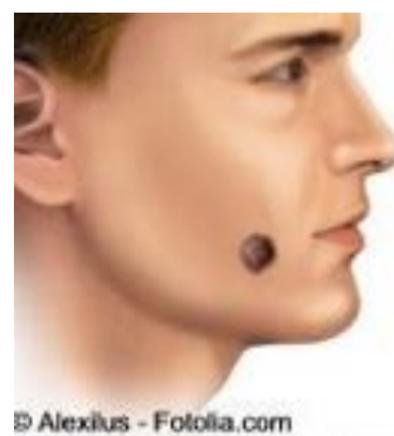
Análisis del tipo de respuesta para cada irAE registrada

CUN	IrCR	irPR	irPD	irSD	TOTAL
Neumonitis	1	2	2	0	5
Tiroiditis	0	1	0	1	2
Hipotiroidismo subclínico	0	0	2	1	3
Transaminasitis	2	0	2	1	5
Colitis	1	1	1	1	4
Vitíligo	0	0	0	2	2
Hipofisitis	1	0	0	1	2
Hiperprolactinemia	0	0	1	0	1
Pancreatitis	0	1	0	0	1
Miositis	1	0	0	0	1
Insuficiencia suprarrenal	0	1	0	0	1
nº irAE (nº de pacientes)*	6 (3)	6 (4)	8 (6)	7 (5)	27 (18)

**Hay pacientes que presentaron más de una reacción adversa. Se detalla en paréntesis el número de pacientes.*

RESULTADOS

MELANOMA



© Alexilus - Fotolia.com

40,9% presentaron irAE

66,67% con respuesta favorable

33,33% con manifestaciones radiológicas

Neumonitis, tiroiditis y transaminasitis
las más frecuente

RESULTADOS

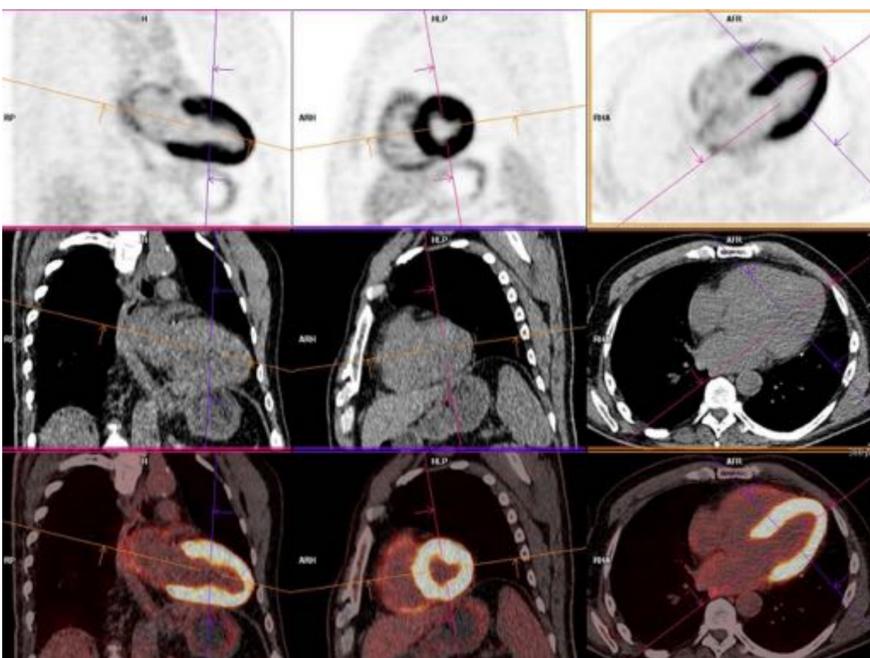
CÁNCER RENAL

En el grupo de pacientes con carcinoma renal metastático (n=11) se incluyeron 8 hombres y 3 mujeres, con edad media de $61,9 \pm 10,3$ años.

Dentro de los subtipos histológicos, 9 de los tumores eran adenocarcinomas de células claras, 1 era un carcinoma papilar y 1 era un carcinoma de células cromóforas.

Todos ellos, tras progresar a las líneas de tratamiento convencionales (con fármacos citotóxicos y terapias dirigidas como sunitinib o pazopanib), iniciaron tratamiento con nivolumab con una media de seguimiento $216,36 \pm 216,9$ días.

Uno de los pacientes (9%) presentó **irAE** en forma de **miocarditis**, que fue detectada mediante SPECT (se evitó realizar RM cardíaca con gadolinio por la insuficiencia renal del paciente). El paciente se encontraba en irSD.



*Miocarditis por PET
Captación homogénea e
intensa por las aurículas y
el ventrículo derecho, que
sugiere inflamación.*

RESULTADOS

CÁNCER RENAL

Patrón de respuesta en función del tipo de tumor y número de pacientes que presentaron irAE en cada grupo

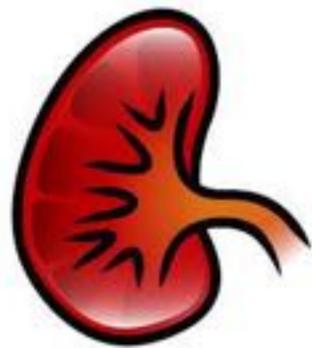
CUN	irCR	IrPR	irPD	IrSD	irAE	TOTAL
CÉLULAS CLARAS	0	1	5	3	1	9
PAPILAR	0	0	1	0	0	1
CROMÓFOBO	0	0	0	1	0	1
TOTAL	0	1	6	4	1	11

Patrón de respuesta en pacientes que sufrieron irAE

CUN	IrCR	irPR	irPD	irSD	
CÉLULAS CLARAS	0	0	0	1	Miocarditis (detectada por pruebas de imagen, medicina nuclear).
PAPILAR	0	0	0	0	0
CROMÓFOBO	0	0	0	0	0
Nº de irAE	0	0	0	1	1

RESULTADOS

CÁNCER RENAL



9,1% presentaron irAE

100% con respuesta favorable

100% con manifestaciones radiológicas

Miocarditis

RESULTADOS

POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA

Tabla resumen con el número de reacciones adversas inmunomediadas registradas en cada subtipo histológico tumoral. Se representan también las frecuencias absolutas y relativas de expresión radiológica de las irAE

SUBTIPO HISTOLÓGICO	NÚMERO DE PACIENTES	NÚMERO DE PACIENTES CON irAE (%)	NÚMERO DE irAE	MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS DE irAE (%)
Melanoma				
MSAI	33	15 (45,4)	21	7 (33,3)
MN	5	2 (40)	5	1 (20)
MES	5	1 (20)	1	1 (100)
MLA	1	0 (0)	0	0
Total	44	18 (40,9)	27	9 (33,3)
Pulmón no microcítico				
Adenocarcinoma	18	2 (11,1)	3	3 (100)
Escamoso	4	0 (0)	0	0
Otros	2	1 (50)	1	0 (0)
Total	24	3 (12,5)	4	3 (75)
Renal				
Células claras	9	1 (11,1)	1	1 (100)
Papilar	1	0 (0)	0	0
Cromóforo	1	0 (0)	0	0
Total	11	1 (9,1)	1	1 (100)



RESULTADOS

POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA

Se representa en la tabla el número de pacientes que presentaron irAE, categorizados en dos grupos de respuesta al tratamiento

	PRESENCIA DE irAE	AUSENCIA DE irAE	TOTAL
RESPUESTA FAVORABLE	15	22	37
RESPUESTA DESFAVORABLE	7	35	42
TOTAL	22	57	79

Test de X^2 de Pearson

$$X^2 = 5,581531603$$

$$gl = 1$$

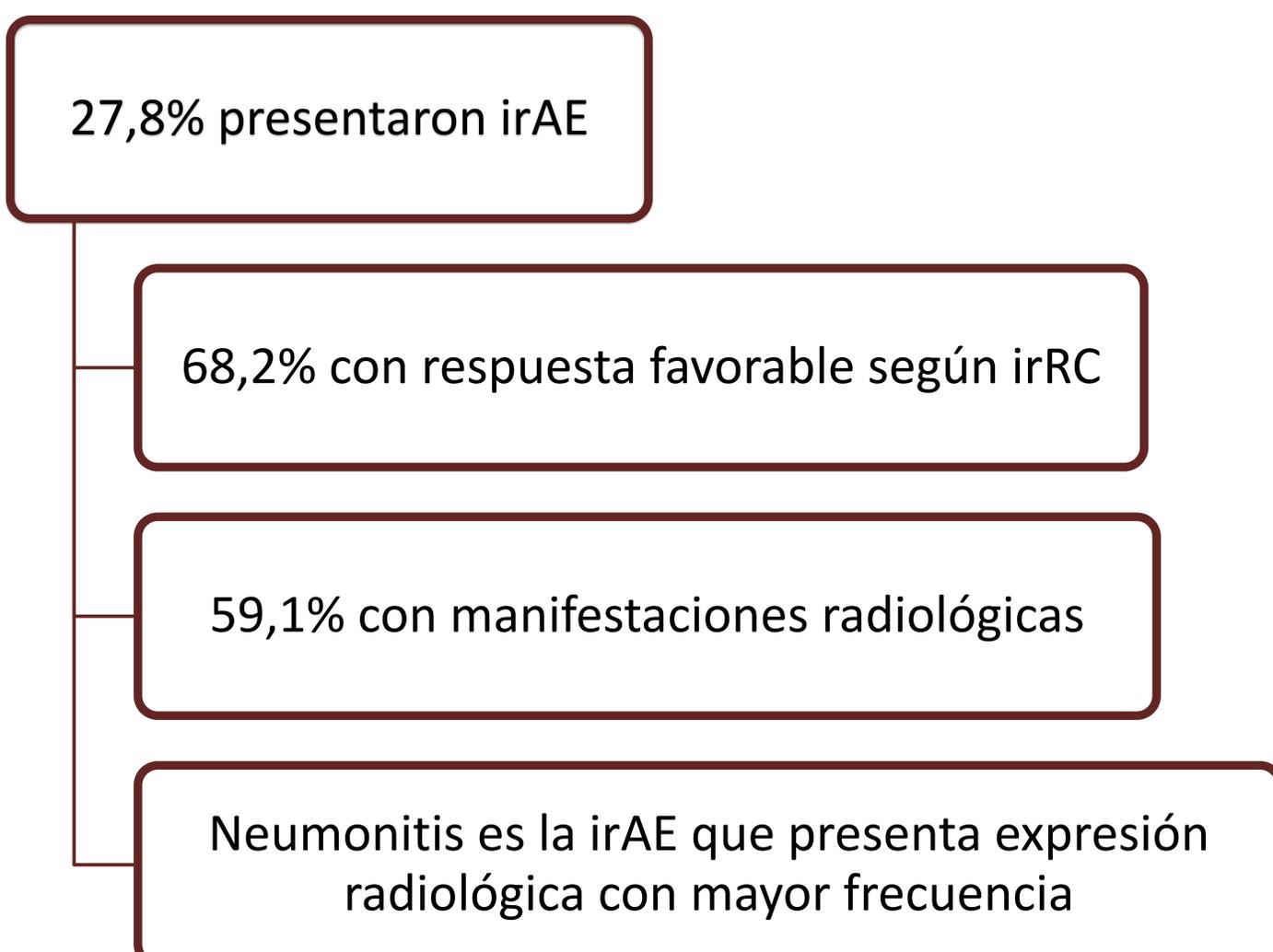
$$p = 0,018$$

Existe una asociación significativa entre el tipo de respuesta y la aparición de irAE

RESULTADOS

POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA

- El 27,8% de los pacientes sufrieron irAE. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes con **melanoma** (40,9% de los pacientes).
- **Más de la mitad** de las reacciones registradas presentaron **manifestaciones radiológicas** a modo de neumonitis, colitis, hipofisitis, tiroiditis o miocarditis, siendo la **neumonitis** la irAE con expresión radiológica más frecuente, incluso en pacientes asintomáticos.
- **Más de dos tercios** de los pacientes estudiados **que presentaron irAE se encontraban en respuesta favorable** al tratamiento según irRC.

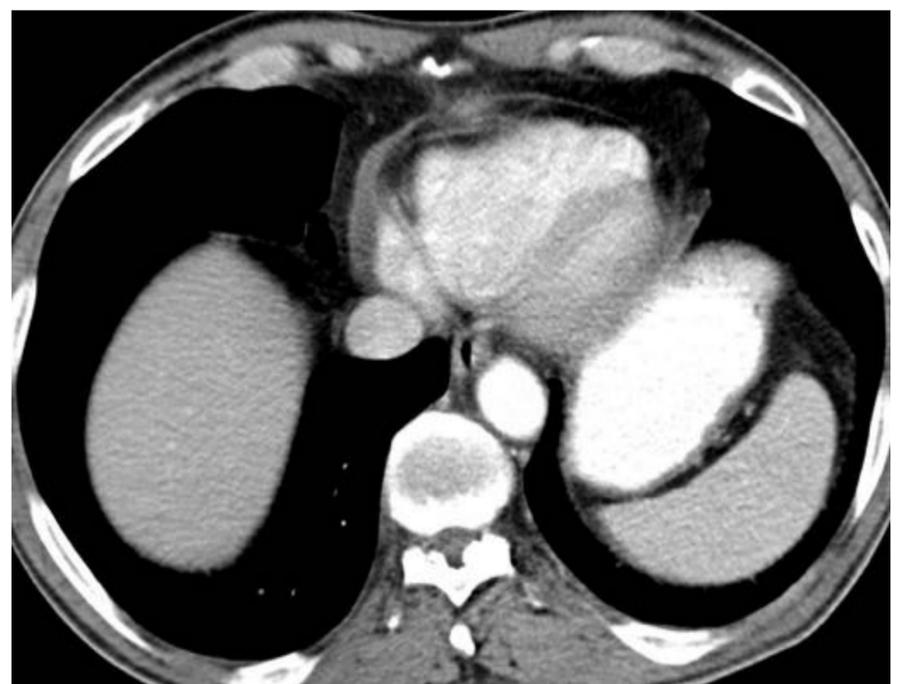
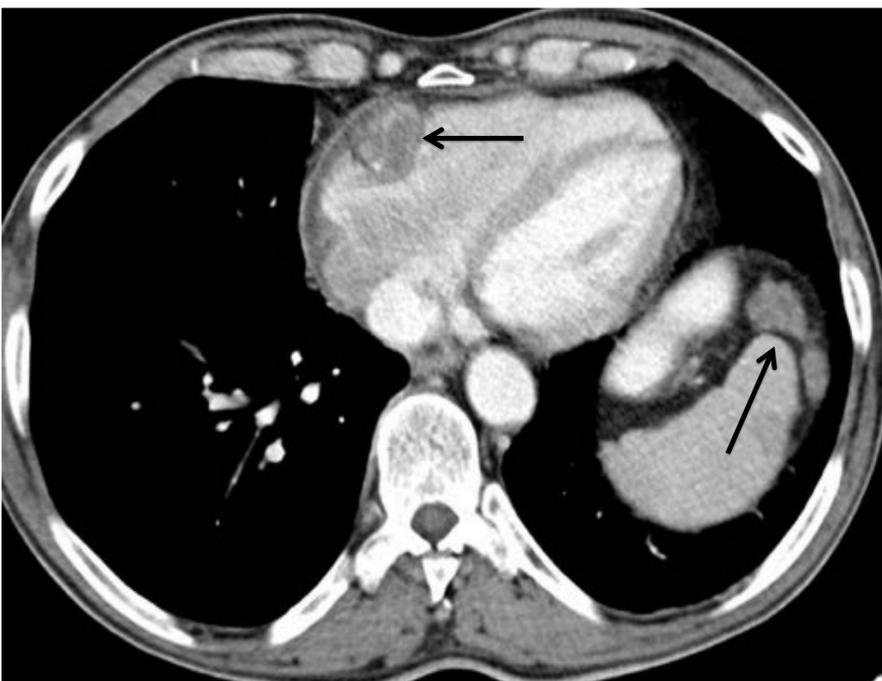


EJEMPLOS DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

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 en un paciente con melanoma metastásico.

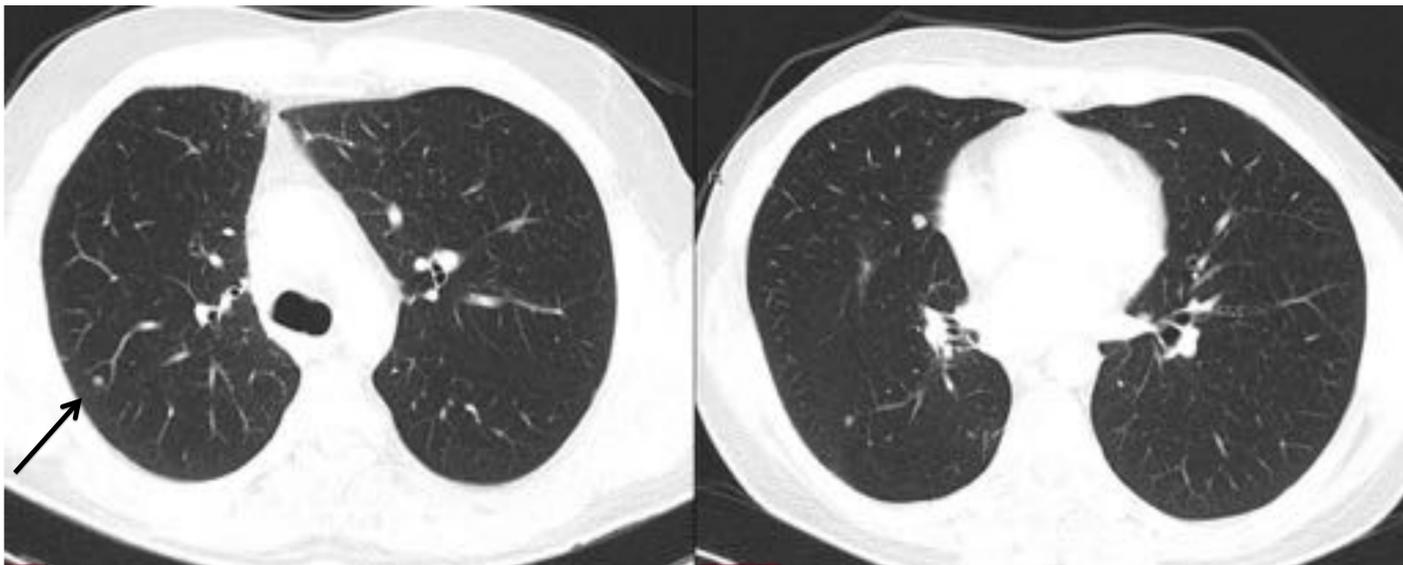
Pre-nivolumab melanoma metastásico. 10-2016

Post-nivolumab 03-2017

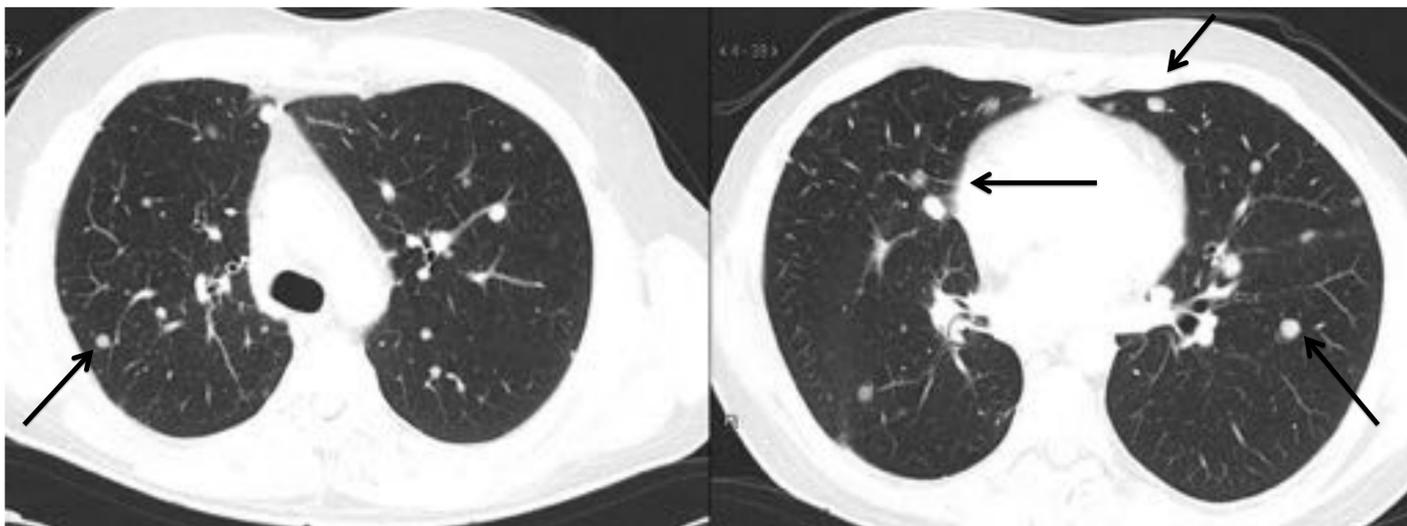


Pseudoprogresión a nivolumab seguida de respuesta completa de la enfermedad.

TC inicial



1ª reevaluación



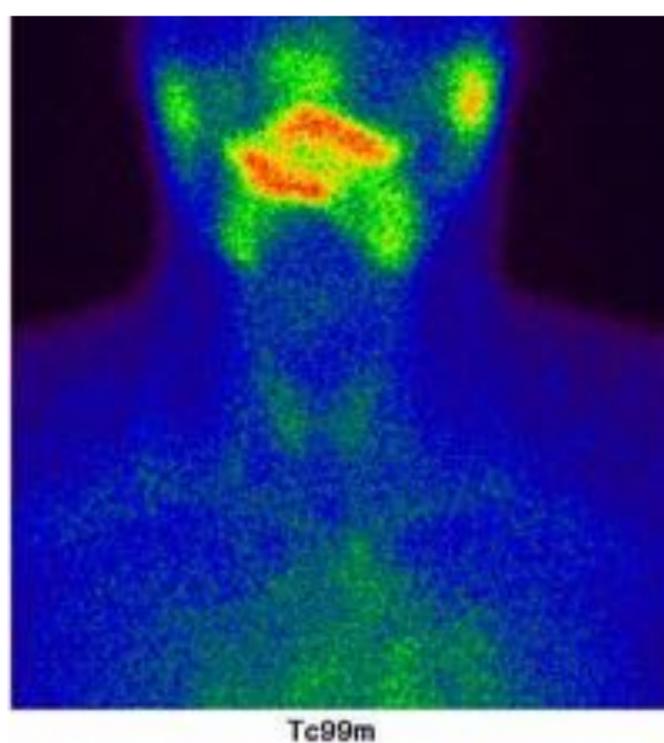
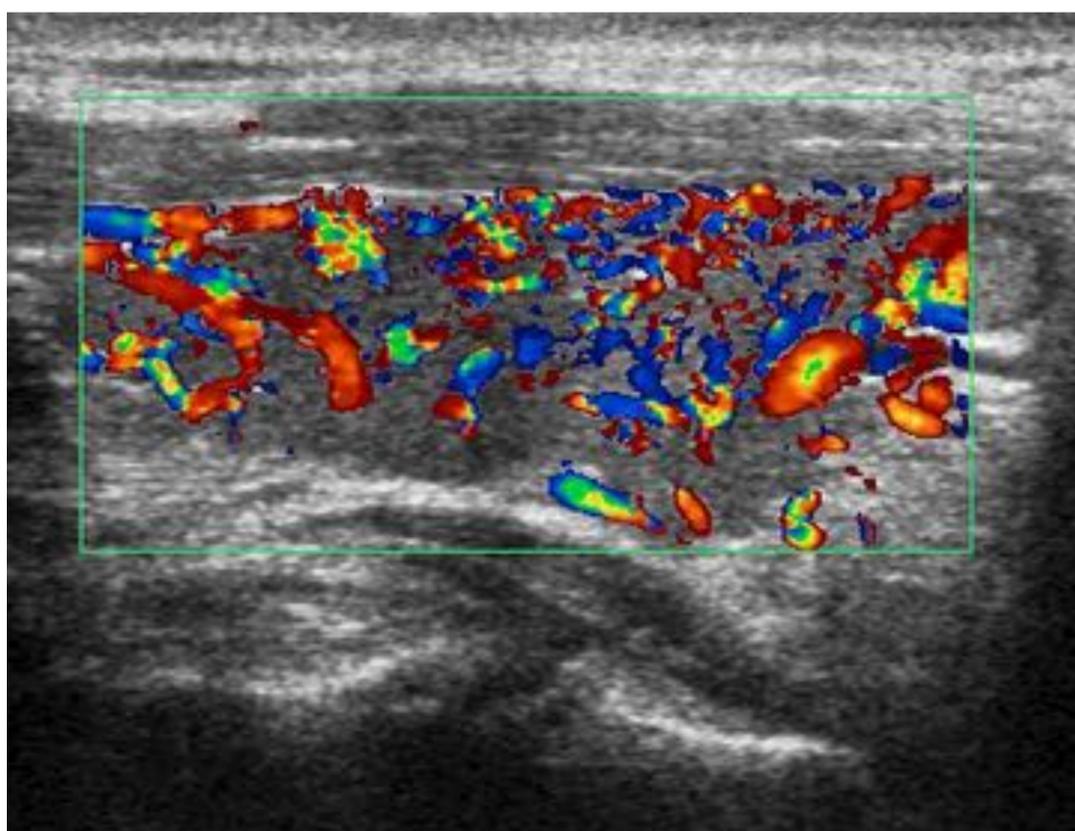
2ª reevaluación



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).

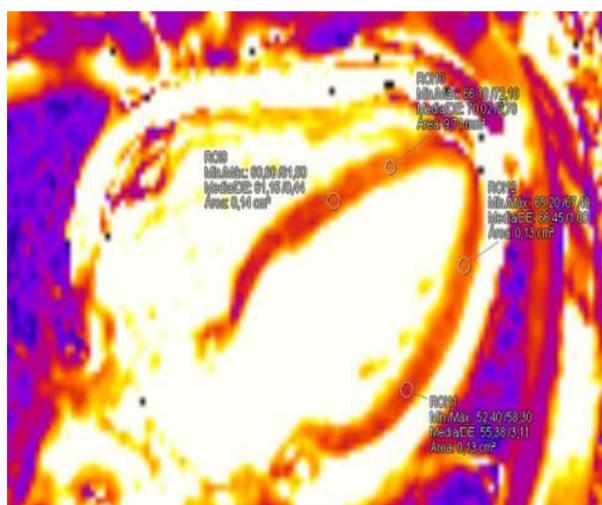
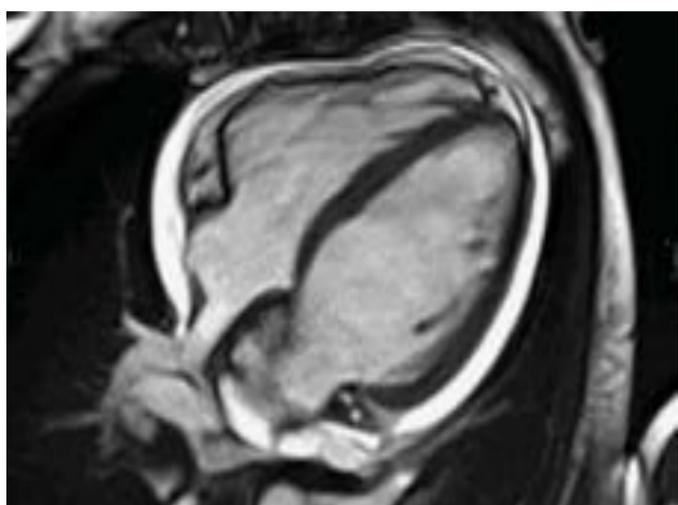
EJEMPLOS DE ALGUNAS irAE REGISTRADAS

1. TIROIDITIS



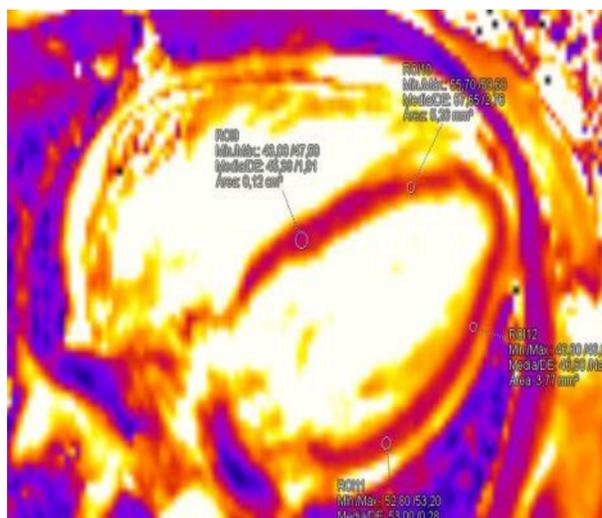
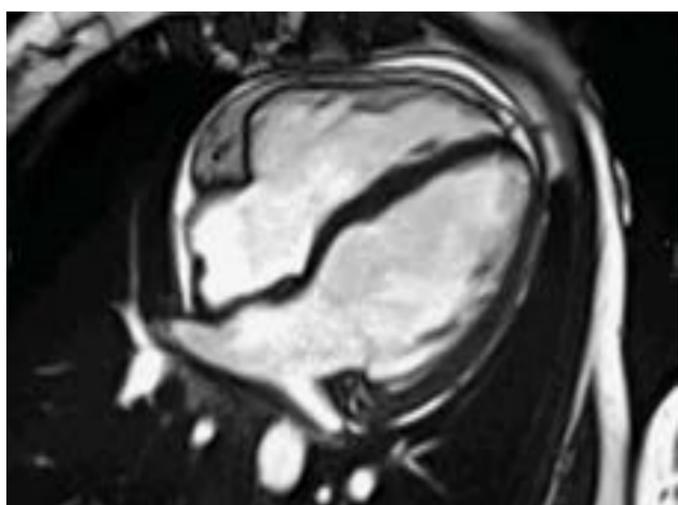
Signos ecográficos de tiroiditis. Disminución difusa de la ecogenicidad de la glándula tiroidea, junto con un aumento de la vascularización. En la gammagrafía, se confirma la hipocaptación del tiroides propia de procesos inflamatorios.

2. MIOCARDITIS



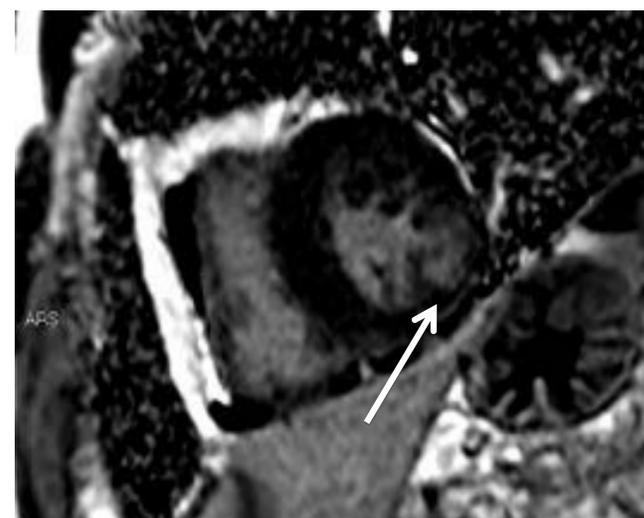
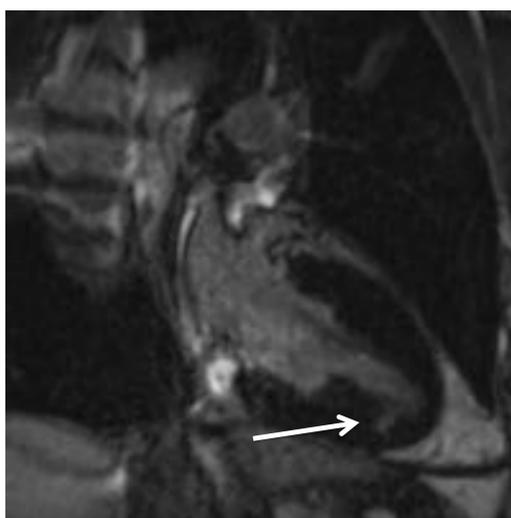
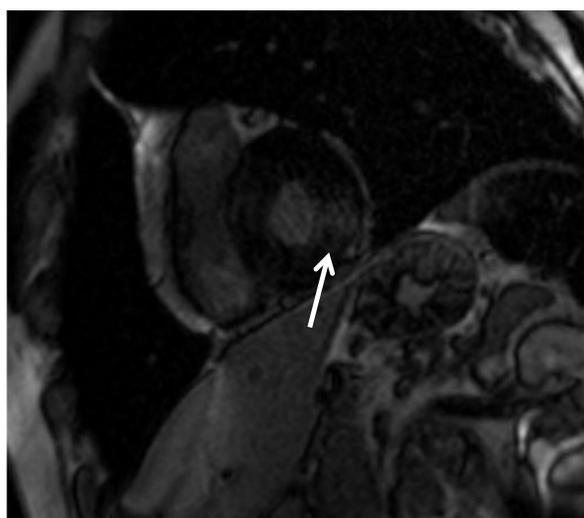
T2: 61-70 ms

Basal nivolumab



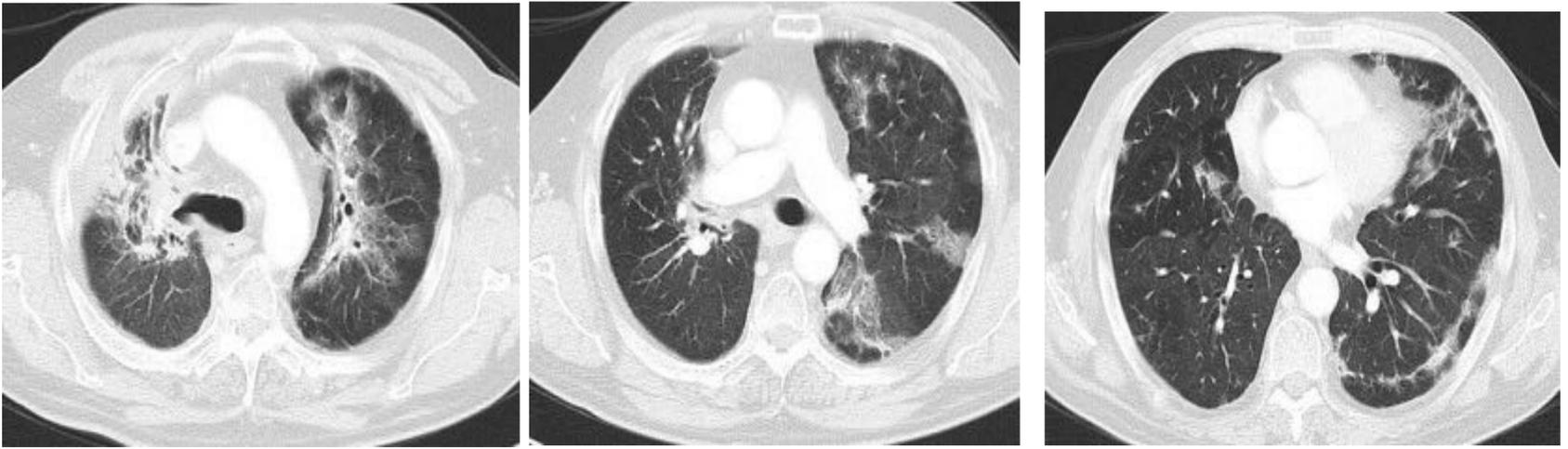
T2: 43-57 ms

2 meses



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.

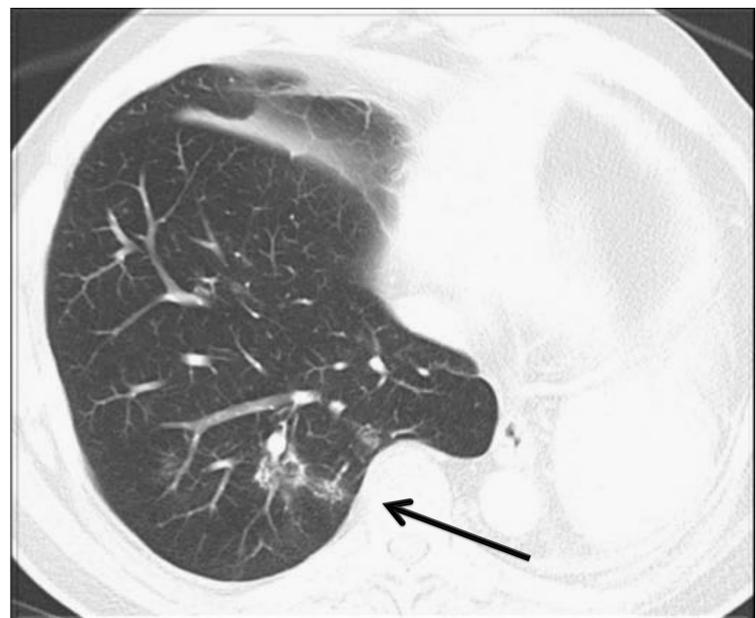
3. NEUMONITIS



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



Opacidades en vidrio deslustrado como manifestación de neumonitis por fármacos.

DISCUSIÓN

Por su mecanismo de acción único, los agentes inmunoterápicos se asocian con un amplio espectro de irAE, que pueden afectar a distintos órganos provocando hepatitis, colitis, dermatitis, tiroiditis, hipofisitis e incluso reacciones tipo “sarcoidosis-like”.

Según los estudios publicados [4-6], los irAE más frecuentes son la **toxicidad cutánea** (5-16%, especialmente en forma de prurito y rash), la **gastrointestinal** (8-12%) y la **neumonitis** (3-6%).

Otras irAE en las que resultan claves las alteraciones bioquímicas son las endocrinopatías (como la tiroiditis o hipofisitis), la elevación de enzimas hepáticas o transaminasitis y la nefrotoxicidad (manifestada muchas veces como un aumento inexplicable de la creatinina).

Los resultados obtenidos en la muestra estudiada son similares a los arrojados en estos estudios. No obstante, la **toxicidad más frecuente inducida por inmunoterapia fue la neumonitis**, en lugar de la toxicidad cutánea, registrándose en 7 pacientes (5 con melanoma y 2 con adenocarcinoma de pulmón). En estos pacientes, la segunda toxicidad más frecuente fue la gastrointestinal (n=4), en forma de diarrea y colitis (G1 y G3).

En un metaanálisis publicado por Nishino et al., que reúne estudios de pacientes con cáncer avanzado (melanoma, renal y pulmonar) en tratamiento con fármacos antiPD1, *la incidencia de neumonitis era superior en pacientes con cáncer renal y pulmonar, frente al melanoma* [6]. En nuestro estudio, a pesar de la muestra reducida de pacientes estudiados, *la incidencia de neumonitis fue ligeramente superior en pacientes con melanoma (11,3%) que en pacientes con cáncer de pulmón (8,3%)*.

DISCUSIÓN

Bronstein et al publicaron una serie de 119 pacientes con **melanoma** avanzado, tratados con ipilimumab, de los cuales 20 pacientes (**16,8%**) **sufrieron irAE con expresión radiológica** [7].

En este estudio también se correlacionó la aparición de irAE con el tipo de respuesta por imagen, evaluada de acuerdo a los criterios RECIST 1.1. La enfermedad se encontraba controlada en el 55% de los pacientes con manifestaciones radiológicas de irAE, frente al 10% de tasa de control de la enfermedad en el grupo sin irAE. Al igual que en nuestro estudio, se deduce que **existe una asociación entre la aparición de manifestaciones radiológicas de los irAE y el control de la enfermedad**. En nuestra muestra, más de dos tercios de los que sufrieron reacciones adversas inmunomediadas (68,2%) se encontraban en respuesta favorable al tratamiento.

Se han realizado varios estudios destinados a describir las manifestaciones radiológicas de las irAE en los distintos órganos. En un estudio de 16 pacientes que sufrieron colitis durante el tratamiento con ipilimumab, se demostró la presencia de dos patrones radiológicos en TC: una **colitis difusa**, con ingurgitación de los vasos mesentéricos y engrosamiento de la pared intestinal y una colitis **segmentaria**, con estriación de la grasa adyacente al segmento afecto, muchas veces en un área con diverticulosis [7].

En cuanto a la **neumonitis**, se han descrito **cinco patrones radiológicos** distintos: neumonía organizada criptogénica (NOC), opacidades inespecíficas en vidrio deslustrado, afectación intersticial tipo NINE, neumonitis por hipersensibilidad (más frecuente subaguda) y el patrón indeterminado.

CONCLUSIONES

El creciente **protagonismo de la inmunoterapia** en el tratamiento de pacientes oncológicos en estadios metastáticos obliga a los radiólogos a conocer los **criterios de respuesta** y a estar familiarizados con las posibles reacciones adversas que pueden tener expresión radiológica.

Los radiólogos debemos conocer las **manifestaciones radiológicas de las reacciones adversas inmunomediadas**, dado que en el debut de muchas de ellas el paciente persiste **asintomático**. Además del tratamiento consiguiente con inmunosupresores (especialmente corticoterapia), el agente inmunoterápico debe ser suspendido ante reacciones adversas severas, en pacientes sintomáticos.

1. En la muestra estudiada, la presencia de reacciones adversas inmunomediadas se asociaba con respuesta a la inmunoterapia.
2. Más de la mitad de dichos eventos se pueden detectar de forma precoz por técnicas de imagen.

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.*